

De behandeling van lijders aan acute schizofrenie met thioridazine *

door Prof. Dr. E. Verbeek, Mevr. N. Verbeek-Bauwens, Dr. F. Vanderheeren, Dr. C. Jannes en Dr. F. de Meulemeester**

Inleiding

Als uitgangspunt van ons onderzoek gold de overweging, dat, naar onze jarenlange ervaring met psychofarmaca bij de medicamenteuze ervaring met psychofarmaca bij de medicamenteuze behandeling van lijders aan acute schizofrenie, aan thioridazine (Melleril, Sandoz) veruit de voorkeur moet worden gegeven in vergelijking met andere gangbare middelen. Dit voerde tot de overweging of — gezien de uitzonderlijk goede werking van Melleril — dit middel juist door deze bijzondere werking ons meer inzicht zou kunnen verschaffen in wat genoemd wordt het schizofrene proces. In het laatste decennium is steeds meer tegenkanting gerezen tegen de hypothese van een schizofreen proces van psychische aard, berustend op functioneel-organische grondslag. Wij verwijzen naar het werk van Laing, Szasz, Cooper, Trimbo en Foudraine, om enige namen te noemen die bekendheid hebben gekregen in dit verband. Wij zullen niet ingaan op een kritische analyse van de publikaties van deze stroming in de psychiatrie. Door één onzer is dit elders uitvoerig gedaan*** en wij volstaan met een verwijzing naar deze kritische studie.

In welk opzicht steekt thioridazine zo gunstig af in zijn werking bij andere psychofarmaca, gebruikt bij de behandeling van acute schizofrenie? Het bleek ons dat Melleril zeer snel werkt en veelal binnen vier tot vijf dagen de typische schizofrene grondstemming van angstaanjagende bedreiging in belangrijke mate weet te verbeteren, waardoor deze door het 'Ik' weer bedwingbaar wordt; de waanvormingen en het — doorgaans akoestisch — hallucineren verdwijnen. Hierdoor treedt spoedig een opvallende geruststelling in bij de patiënt, waardoor zijn restitutie in hoge mate wordt bevorderd.

Als aanvangsdosis bij de altijd klinisch behandelde acute schizo-

* Uit de Psychiatrische kliniek (diensthoofd: prof. dr. E. Verbeek) van de Rijksuniversiteit te Gent.

** Respectievelijk psychiater, psycholoog, klinisch bioloog, psychiater en psychiater.

*** E. Verbeek, *Psychiatrie in holle en bolle spiegels*. Nijkerk, 1975.

frenen werd onveranderlijk 400 mg daags gegeven, waarmee werd doorgegaan tot de periode was aangebroken dat patiënt klinisch zodanig hersteld was, dat overschakeling op een lagere onderhoudsdosis, variërend van 200 tot 300 mg daags, werd ingesteld voorafgesteld aan het ontslag. Deze onderhoudsdosis werd ambulant gedurende minstens twee jaren voortgezet. Dan werd overwogen of men de voorkeur gaf met thioridazine verder voort te gaan of over te schakelen op een onderhoudsdosis perazine (Taxilan), doorgaans 300 mg daags. Dit heeft zijn verklaring in het feit, dat, wederom berustend op een jarenlange ervaring, ons inziens chronische schizofrenie, dat wil zeggen een niet meer actief schizofreen proces met de definitieve alteratie der persoonlijkheid, veruit het beste reageert op Taxilan dan op welk ander psychofarmacon. Taxilan neemt als het ware voor chronische schizofrenieën dezelfde positie in als Melleril voor acute schizofrenieën. Na die twee jaren ambulante medicatie met thioridazine was dus te overwegen of men nog te maken had met een actief proces, hetgeen een voortzetting van de behandeling met thioridazine indicerde, of dat er niet meer sprake was van een actief proces, hetgeen dan aanleiding was aan Taxilan als psychische 'stabilisator' de voorkeur te geven.

Als wij nu terugkeren tot thioridazine in de acute stadia der schizofrenie, is het ons gebleken dat met geen der overige middelen het effect kon worden bereikt, dat met thioridazine kon worden tot stand gebracht. In een vergelijkend onderzoek bleken achtereenvolgens psychofarmaca als Haloperidol, Trifluoperidol en andere butyrofenonderivaten met inbegrip van de long acting preparaten duidelijk minder effectief, alsook derivaten van fenothiazinen met een piperazine-groep in de zijketen zoals trifluoperazine (Terfluzine) en serpasil, chloorpromazine (Largactil), levopromazine (Nozinan), promazine (Prazine), perphenazine (Trilafon), perazine (Taxilan), thioperazine (Majeptil) en chloorprotiëen (Truxal).^{*} MAO-remmers hebben wij al na korte termijn niet meer aangewend, vanwege de zeer matige tot slechte resultaten en vanwege de toxiciteit, waarom zij bekend zijn geraakt.

Wij stelden ons als doel in de eerste plaats ons meer informatie te verschaffen over de eiwitbinding van thioridazine aan bloedplasma en over de vorming der metabolieten, in het bijzonder in welk tempo en in welke verhoudingen. Heeft het verder betekenis dat de middelen die het beste werken tegen schizofrenie verwante structuren bezitten? Thioridazine is een fenotiazine met een peridineringsring in de zijketen, Taxilan is een fenotiazine met een piperazineringsring in de zijketen, evenals Trilafon, en wel allebei op dezelfde plaats als de peridineringsring bij thioridazine.

Wat betreft onze patiënten stelden wij drie groepen op, namelijk: a — Een groep van lijders aan acute schizofrenie, door ons gezien binnen een jaar na het optreden der eerste klachten en verschijnselen (patiënten A tot en met K).

^{*} Tussen haakjes wordt vermeld welke specialité werd gebruikt.

b — Een groep van lijders aan acute schizofrenie, door ons later dan een jaar na het optreden der eerste klachten en verschijnselen gezien (patiënten L tot en met V).

Het betreft hier patiënten bij wie er nog een floride schizofreen proces bestond, doorgaans een beloop in Schübe vertonend, zelden langer dan 5 jaren na de aanvang van de eerste Schub.

c — Een epileptische patiënt (W) vertoonde een psychotisch beeld dat aanvankelijk niet te onderscheiden was van klassieke acute schizofrene beelden. We namen deze patiënt erbij als contrast. Hij reageerde slecht op Melleril, zeer goed op antiepileptica.

Wat de diagnostiek betreft namen wij het hieronder volgende schema aan wat in onze kliniek volgens klassieke normen als primaire symptomen of symptomen van de eerste rang worden opgevat, zij het meer uitgebreid dan volgens Bleuler, respectievelijk Scheider:

1 — schizofrene grondstemming van angstaanjagende bedreiging, variërend van licht tot zeer ernstig, zoals bij acute katatonie;

2 — kenmerkende contactstoornissen;

3 — praecoxgevoel volgens Rümke;

4 — openliggen (volgens Van der Drift en Rümke);

5 — beïnvloedingsfenomenen (al het zogenaamd 'gemachte');

6 — auditief hallucineren met aanroepkarakter, met het karakter van een dialoog ('Rede und Gegenrede') of als commentaar op hun handelen tegen hen gericht;

7 — wanen in de vorm van betrekkingswanen, fysische vervolgingswanen en Weltuntergangserlebnis;

8 — persevereren, concentratiestoornissen, incohaerentie en Sperrungen;

9 — verminderd vermogen tot Gestalt-onderscheiding en -vorming;

10 — verminderde ontplooiing van initiatieven;

11 — Dascinsanalytische belevingsveranderingen in tijd en ruimte. Voorts werd extra aandacht besteed aan de familieconstellatie, ouders, broers en zusters en andere familieleden.

Deze diagnostiek werd bij iedere patiënt getoetst aan een uitvoerig psychologisch onderzoek (test volgens Bourdon-Wiersma; Rorschach; T.A.T.; tests volgens Hooper en volgens Benton; man-tree-house-test).

Slechts wanneer volledige overeenstemming bestond tussen klinische psychiaters en klinische psychologen over het ontwijfelbaar bestaan van een acuut schizofreen proces, werd de patiënt opgenomen in ons onderzoek. In een afzonderlijke studie, die in voorbereiding is, zullen de kenmerkende elementen, die zich manifesteren bij het klinisch psychologisch onderzoek bij lijders aan schizofrenie, worden gepubliceerd.

Erfelijkheid

In de families van de patiënten hebben wij de belasting nagegaan van psychische stoornissen waarvan wordt aangenomen dat de erfelijkheid een rol zou spelen. Over heel wat familieleden hebben

wij slechts onvolledige gegevens verkregen doordat de informatie, die wij uit de rapporten van vroeger opgenomen familieleden verkregen, vaak onvoldoende waren om een betrouwbare diagnose te stellen. De verkregen gegevens stemmen overeen met bevindingen die men vroeger in verband met de erfelijkheid van schizofrenie heeft vastgesteld (Rüdin, Luxemburger, Elsässer, Hoffmann, Lange):

- het overwegend voorkomen van schizofrenie en chronische psychosen in de familie;
- bij 7 van de 22 families vonden wij deze belasting terug;
- de een-eiëge tweelingzuster van patiënte V vertoonde hetzelfde psychotische beeld;
- voor het overige vier gevallen van suïcide zonder vermelding van aanleiding of diagnose, eenmaal periodische depressies met paranoïde inslag bij de moeder van D, eenmaal manisch-depressieve psychose bij de vader van U, eenmaal hysterische reacties bij de vader van L.

Samenstelling van de gezinsstructuur bij de patiënten

Bij het nagaan van de gezinsstructuren van de patiënten hebben wij getracht de anamnese zo uitvoerig mogelijk door te nemen om elke factor die van belang zou kunnen zijn in het ontstaan van de psychische stoornis op te sporen. Bij 19 op de 22 patiënten vonden wij specifieke problemen, die gerezen zijn rond de periode van hun opname (een paar dagen tot een paar maanden ervoor). Hierbij stelt zich de vraag van welke aard het verband kan zijn geweest tussen deze problematiek en de psychose. Uit overwegingen van ruimtebesparing hebben wij ervan afgezien van iedere patiënt afzonderlijk de gezinssituatie te beschrijven. Heel wat aspecten lijken ons zo algemeen menselijk zoals het verwerken van een verbroken relatie of het zich onttrekken aan de ouderlijke dominantie, dat ze moeilijk een rechtstreekse aanleiding tot de psychose kunnen hebben. Veeleer, en dat ligt ook voor de hand, zijn ze het gevolg van de schizofrene stoornis en zijn niet de aanleiding hiertoe. Belangrijk is dat soms de patiënt zelf het verband tussen zijn situatieve moeilijkheden en zijn psychotische belevingen nadrukkelijk ontkent zoals bij voorbeeld I.

In tegenstelling met recente onderzoeken hebben wij bij zes op de 22 patiënten een harmonisch milieu aangetroffen, waarbij geen enkel conflict in verband met hun psychotisch beleven kan gebracht worden (patiënten C, O, R, I, J, T). Bij slechts twee patiënten was de psychische druk uitgaand van het milieu zwaar (patiënten L en S). Een meer dan gewone erfelijke belasting kon hiervoor niet aansprakelijk worden gesteld; bij patiënt L vertoonde de moeder een paranoïde psychose op middelbare leeftijd, terwijl de vader frequent hysterisch gekleurde reacties vertoonde. Bij patiënt S werd niets opvallends gevonden in de familie-anamnese.

Klinisch-biologisch onderzoek

a Voorafgaande onderzoeken (1, 7) hadden tot doel meer te weten te komen over de eiwitbindingen van thioridazine en zijn actieve metabolieten, namelijk mesoridazine (thioridazine zijketensulfoxide), sulforidazine (thioridazine zijketensulfon) en nor-thioridazine (desmethylthioridazine).

Volgende vaststellingen konden gedaan worden:

1 — de phenothiazinekern van de molecule is verantwoordelijk voor de albuminebinding; de binding is hydrofoob; structuurveranderingen veroorzaken veranderingen in de lipofiliteit, maar hebben slechts een invloed op de binding als ze dicht genoeg bij de phenothiazinekern plaatsvinden;

2 — er is een speciesverschil wat het percent binding betreft;

3 — Thioridazine bindt ook andere plasmaweiwitten dan albumine;

4 — er is geen verschil tussen de bindingscapaciteit van het plasma van een groep gezonde vrijwilligers die nooit thioridazine gebruikten en het plasma van een groep patiënten die sedert minstens twee jaar dit middel nemen.

Een volgend onderzoek werd verricht om een gaschromatografische bepalingsmethode te ontwikkelen over thioridazine en zijn actieve metabolismen in humaan plasma. Gezien het uitgesproken technisch karakter van dit werk, wordt het elders gepubliceerd.

In samenwerking met Dr. R. G. Muusze, werd dieper ingegaan op de zuiver farmacologische aspecten van de verkregen plasmaspiegels (9).

b Klinisch-biologisch onderzoek bij patiënten A-W

In deze studie willen we ons voornamelijk richten op het cruciale punt, namelijk de steady-state plasma spiegels bij acute schizofrenen onder thioridazine therapie en de eventuele aanwending van deze waarden voor het scherp stellen van de medicamenteuze therapie in de toekomst.

De hier gegeven waarden gelden de drie actieve stoffen welke in het plasma voorkomen na inname van thioridazine. De andere metabolieten, gevormd door sulfoxidatie en N-demethylatie, zijn farmacologisch inactief.

Toelichting bij de tabellen

De cijfers in tabel 1 zijn de gemiddelde waarde van een aantal bepalingen in de steady-state toestand. Deze wordt zeer snel bereikt (vanaf de tweede dag van de behandeling) en de plasma-spiegels, alsook het relatieve voorkomen van de ene stof ten opzichte van de andere bleven praktisch ongewijzigd gedurende de verschillende weken (in enkele gevallen zelfs maanden) waarin de patiënten op deze wijze gevolgd werden.

In tabel 2 geven we de percentages van iedere actieve stof in de totale plasmaspiegel; met andere woorden het gaat hierbij om de

Tabel 1:

Plasmaspiegels in microgram per milliliter

	thioridazine	mesoridazine	sulforidazine	totaal
groep A				
A	0,45	0,55	0,10	1,10
B	0,80	1,20	0,30	2,30
C	0,76	1,45	0,20	2,41
D	0,47	1,42	0,17	2,06
E	0,50	1,40	0,23	2,13
F	0,52	1,86	0,25	2,63
G	0,48	1,40	0,21	2,09
H	0,80	1,30	0,29	2,39
I	0,46	1,41	0,18	2,05
J	0,17	0,58	0,10	0,85
K	0,40	1,10	0,17	1,67
groep B				
L	0,90	1,33	0,33	2,56
M	0,77	1,03	0,44	2,24
N	0,41	0,97	0,12	1,50
O	0,35	0,80	0,13	1,28
P	0,76	1,66	0,21	2,63
Q	0,30	0,53	0,22	1,05
R	0,30	1,10	0,20	1,60
S	0,29	0,61	0,10	1,00
T	0,12	0,60	0,09	0,81
U	0,30	0,42	0,12	0,84
V	0,44	1,05	0,18	1,67
groep C				
W	0,38	1,29	0,15	1,82

zogenaamde metabole patronen, ongeacht het hoog of laag zijn van de totale plasmaspiegels.

Bespreking

Onze resultaten bestaan veeleer uit vragen dan uit antwoorden, hetgeen niet onverwacht komt. Opvallend is, dat het klinisch psychologisch onderzoek aantoonde dat het schizofrene proces aanwezig blijft, ondanks de medicatie met thioridazine. Na 3 weken Melleril behandeling bleken er bij alle patiënten nog altijd duidelijke concentratiestoornissen aanwezig te zijn, alsook perseveraties, het openliggen en ook nog een schizofrene grondstemming, en verminderde Gestaltonderscheiding, maar globaal gezien kan men vaststellen dat het Ik zich toch weer meester van de situatie voelde. Daarentegen *klinisch* veranderen de patiënten opvallend in gunstige zin: de angstige stemming neemt spoedig sterk af, wanen en hallucineren verdwijnen, de verschijnselen van de schizofrene tijd—ruimte—belevingen vervagen. We zouden voorlopig deze veranderingen willen aanduiden als een soort afkapselingsproces. Wat is de betekenis, wat is de waarde van deze afkapse-

Tabel 2:

Percent voorkomen van de actieve stoffen in de totale plasmaspiegels

	thioridazine	mesoridazine	sulforidazine
groep A			
A	41	50	9
B	35	52	13
C	32	60	8
D	23	69	8
E	23	66	11
F	20	71	9
G	23	67	10
H	33	54	13
I	22	69	9
J	20	68	12
K	24	66	10
groep B			
L	35	53	13
M	34	46	20
N	27	65	8
O	27	63	10
P	29	63	8
Q	29	50	21
R	19	69	12
S	29	61	10
T	15	74	11
U	36	50	14
V	26	63	11
groep C			
W	21	71	8

ling? Wat wij nog niet hebben kunnen vaststellen met ons klinisch psychologisch onderzoek is, na hoeveel tijd de primaire symptomen geheel verdwenen zijn onder invloed van thioridazine. Het zou bijzonder interessant zijn indien wij dit zouden kunnen vaststellen. In ieder geval biedt het de lijder aan schizofrenie de gelegenheid tot reïntegratie en verweer (11) in meer adequate vorm. De volgende vraag die zich laat stellen is, in hoeverre deze afkapseling belang heeft, in prognostische zin, om het latere, onafwendbare defect te reduceren. Indien dit het geval mocht wezen, is dat uiteraard van grote betekenis. Dit houdt namelijk ook in, dat recidieven zouden worden voorkomen door de patiënten, na hun acute Schub, een onderhoudsdosis te geven gedurende vele jaren, een maatregel waartoe heden de meeste psychiaters geneigd zijn.

Vormt het thioridazine een soort stelsel van 'steunberen' en kapselt het middel bovendien het proces in? Wat heeft voor gevolg dat de wijze waarop het thioridazine in vivo uiteenvalt volgens verhoudingen die, van de tweede dag der medicatie af, constant

blijven? Zijn er gunstige en ongunstige metabole patronen? De mate waarbij de thioridazine aan de lichaamseiwitten wordt gebonden is uiteraard van praktisch belang, namelijk: wij kunnen nagaan meteen van het begin der behandeling af, of de doses thioridazine die vrij in het bloed circuleert toereikend is voor een klinisch resultaat, dan wel of er niet te veel aan eiwitten is gebonden. In dit laatste geval dient men vanzelfsprekend de dosis te verhogen, en de ervaring leert ons dat in die gevallen de patiënten de verhoogde dosis opvallend goed verdragen.

Waaruit bestaat dat afkapselingsproces? Wat wordt er afgekapseld? Het maakt de indruk dat thioridazine meer bewerkstelligt dan een symptomatische therapie en minder dan een causale therapie. Is het zo, dat hoe meer Schübe een patiënt heeft doorgeemaakt of hoe langer een schizofreen proces heeft bestaan, hoe minder effectief thioridazine deze afkapseling tot stand kan brengen? Wij hebben nog te weinig patiënten onderzocht om deze laatste vraag te kunnen beantwoorden. Evenmin hebben wij zekerheid of deze afkapseling het beste slaagt als zo snel mogelijk met Melleril wordt behandeld; wel zijn er ernstige vermoedens dat dit inderdaad het geval is.

Waarom werkt thioridazine zo veel beter bij acute schizofrenie dan de overige anti-schizofrenica, en meer in het bijzonder perazine? En omgekeerd, waarom werkt bij chronische schizofrenie perazine evident veel effectiever dan thioridazine? Wij weten hieromtrent nog helemaal niets. Binnenkort zullen wij een studie publiceren over de invloed van perazine bij chronische schizofrenie, en daarin zullen wij onze resultaten bij acute schizofrenie (behandeld met thioridazine) en bij chronische schizofrenie (behandeld met perazine) onderling vergelijken.

Samenvatting

Uit onze jarenlange klinische ervaring met thioridazine bij lijders aan acute schizofrenie is gebleken dat thioridazine van alle bestaande psychofarmaca die worden aangewend bij de medicamenteuze behandeling de beste resultaten geeft. Hierdoor rees de vraag in hoeverre deze wetenschap ons nadere inlichtingen zou kunnen verschaffen in wat genoemd wordt het schizofreen proces. Onderzocht werd de samenhang tussen de klinische veranderingen bij de patiënten, onder behandeling van thioridazine, vergeleken met klinisch psychologisch onderzoek en met de mate en wijze van binding van thioridazine aan plasma-eiwitten. Het bleek dat ondanks dat klinisch de patiënten snel en goed verbeterden, het schizofrene proces voortschrijdt, doch als het ware 'afgekapseld' wordt. Gevonden werd dat de wijze en mate waarop thioridazine in zijn metaboliëten uiteenvalt bij iedere patiënt van het begin af aan constant blijft en dat het van praktische waarde is om meteen vast te stellen of de hoeveelheid vrij in het bloed circulerende thioridazine een voldoende peil bereikt om een goed therapeutisch resultaat te mogen verwachten.

Referenties

- 1 Belpaire, F. M., F. A. J. Vanderheeren & M. G. Bogaert, Binding of Thioridazine and some of its Metabolites to Human Serum Protein and Human Albumin. Aanvaard voor publikatie in *Arzneimittelforschung*, 1975.
- 2 Buyze, G., P. F. C. Egberts, R. G. Muusze & A. Poslavsky, Blood levels of Thioridazine and some of its Metabolites in Psychiatric Patients. *Psychiat. Neurol., Neurochir.* 76, 1973, p. 229-239.
- 3 Curry, S. H. & G. P. Mould, Gaschromatographic identification of Thioridazine in Plasma, and a Method for Routine Essay of the Drug. *J. Pharm. Pharmacol.* 21, 1969, p. 674-677.
- 4 Jonghe, F. E. R. E. R. de & H. J. van den Helm, Plasma concentration of Thioridazine in patients with depression. *Acta Psychiat. Scand.* 46, 1970, p. 360-364.
- 5 Jonghe, F. E. R. E. R. de, H. J. van den Helm, H. F. A. Schalken & J. H. Thiel, Therapeutic effect and plasma level of Thioridazine. *Acta Psychiat. Scand.* 49, 1973, p. 535-545.
- 6 Mårtensson, E. & B. E. Roos, Serum levels of Thioridazine in Psychiatric Patients and Healthy Volunteers. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 6, 1973, p. 181-186.
- 7 Vanderheeren, F. A. J. & F. M. Belpaire, Albumin Binding of Thioridazine and some of its Metabolites. *Arch. Int. Pharmacodyn. Therap.*, 214, 1975, p. 86-91.
- 8 Vanderheeren, F. A. J., D. J. C. J. Theunis & M.-T. Rosseel, GLC determination of Thioridazine and Perazine in Human Plasma. *Wordt binnenkort gepubliceerd.*
- 9 Vanderheeren, F. A. J. & R. G. Muusze, Plasma levels and half-life of Thioridazine and some of its metabolites. Part I: High doses in young acute schizophrenics. *Wordt binnenkort gepubliceerd.*
- 10 Verbeek, E., *Arthur Rimbaud. Een pathografie.* Amsterdam, 1957, p. 211-370.
- 11 Verbeek, E., *Psychiatrische Perspectieven.* Gent, 1970, p. 17-41.