De indicatie voor tricyclische antidepressiva bij patiënten met een schizofrenie

door B.M. de Vries, J.W. Louwerens, J. Korf en C.J. Slooff

Samenvatting

Bij patiënten met een schizofrenie komen regelmatig depressieve symptomen voor. Deze zijn te onderscheiden van negatieve symptomen en kunnen zich in elke fase van het ziekteproces manifesteren. Diverse pathogenetische hypothesen worden genoemd om deze symptomen te verklaren. Aan de hand van een literatuuroverzicht wordt getracht een beeld te krijgen van het indicatiegebied van tricyclische antidepressiva bij patiënten met een schizofrenie. Depressieve symptomen kunnen voortkomen uit een akinetische depressie, zodat het altijd aangewezen is om het effect van anticholinerge medicatie eerst te onderzoeken. Heeft dit geen effect, dan is er na toevoeging van tricyclische antidepressiva een kans op verbetering bij patiënten, die vrij zijn van positieve symptomen en in het beloop van de schizofrenie een depressie ontwikkelen, met een score hoger dan 17 op de Hamilton Depression Scale. Het voorschrijven van antidepressiva als monomedicatie vindt geen steun in de gerapporteerde studies, terwijl het risico van exacerbatie van de psychose niet uit te sluiten is.

Inleiding

Bij veel patiënten met een schizofrenie ontwikkelen zich stemmingsstoornissen, die al dan niet samengaan met symptomen als initiatiefverlies, apathie en zelfverwaarlozing. Er ontstaat dan een beeld dat zowel veel overeenkomsten toont met een ernstige depressie als met een negatief symptomencomplex. Er is geen eenduidigheid over de specifieke behandeling van deze veel op elkaar lijkende beelden. Dit overzicht richt zich erop te beschrijven wat het belang is van de toepassing van antidepressieve medicatie tegen de achtergrond van verschil en overeenkomst tussen negatieve symptomen en de in de literatuur veel genoemde verschillende typen van depressie bij patiënten met een schizofrenie. Daartoe is het nodig eerst de verschillende pathogenetische verklaringen voor zowel depressieve als negatieve symptomen nader te beschrijven.

Over de oorzaak van depressieve symptomen bij schizofrenie bestaat

veel onduidelijkheid en controverse. Een aspect dat veel in de aandacht is geweest, is of de depressieve symptomen tot het ziektebeeld zelf behoren, danwel door exogene factoren, met name neuroleptica, geïnduceerd worden. Termen als farmacogenetische depressie, postpsychotische depressie en akinetische depressie worden gebruikt om de relatie tussen schizofrenie, neuroleptica en depressieve symptomen weer te geven. Tevens blijft, mede door de nog steeds grote verschillen van mening over het begrip schizoaffectieve psychose, de vraag bestaan of schizofrenie en affectieve psychose misschien twee uitingsvormen zijn van eenzelfde psychopathologisch proces. Ten slotte kunnen depressieve symptomen op de voorgrond treden bij het verwerkingsproces dat een patiënt doormaakt als hij zich bewust wordt van zijn beperkingen in maatschappelijke rollen. Wing (1978) spreekt in dit verband van zogenaamde 'secundary impairments'.

Alvorens verder in te gaan op de diverse pathogenetische hypotheses is het belangrijk iets te weten over de incidentie van depressieve symptomen bij schizofrenie. Al heel lang worden depressieve symptomen bij patiënten met een schizofrenie onderkend (Mayer-Gross 1920, Bleuler 1950). Cijfers over de incidentie variëren van 13 tot 72% (Barnes 1989, Johnson 1981, Becker 1985). De grote verschillen in incidentie wijzen er al op dat er geen sprake is van een eenduidig beeld. Diagnostische criteria met betrekking tot zowel de schizofrenie als de depressieve symptomen spelen een rol. Volgens Martin (1985) vonden studies die DSM-III-criteria gebruikten voor de diagnose depressie in engere zin bij de diagnose chronisch verlopende schizofrenie een incidentie van 20-30%. Echter, ook met het gebruik van DSM-III-criteria is er allerminst sprake van betrouwbare en valide criteria voor een duidelijk stabiel syndroom (Becker 1988).

Uit een overzichtsstudie van Roy (1986) blijkt dat het suïciderisico bij patiënten met een schizofrenie en een secundaire depressie sterk verhoogd is. Zo was er bij 83% van de patiënten met een secundaire depressie sprake van een of meer suïcidepogingen, terwijl in een controlegroep zonder een secundaire depressie 39% een of meer pogingen deed. Maar niet alleen het suïciderisico speelt een rol. Glazer (1981) vond dat ook voor het kunnen functioneren in alledaagse rollen depressieve symptomen een beperkende rol spelen, bij patiënten die toch al beperkt zijn in hun sociale vaardigheden als gevolg van de schizofrenie. Johnson (1981) vond dat voor patiënten die met behulp van depot-neuroleptica in remissie blijven, het risico op het krijgen van een secundaire depressie driemaal zo groot is als de kans op een psychotische decompensatie.

Het herkennen en behandelen van de depressieve symptomen bij patiënten met een schizofrenie is dus zeker van belang. In hoeverre antidepressieve medicatie hierin een rol kan spelen is vooralsnog onduidelijk. Dit is mede het gevolg van de onduidelijkheid die heerst

over het ontstaan van deze symptomen en over het onderscheid met de negatieve symptomen.

Dit artikel biedt een overzicht van de literatuur over het gebruik van tricyclische antidepressiva bij patiënten met een schizofrenie tegen de achtergrond van de verschillende pathogenetische hypotheses over een secundaire depressie bij deze patiënten.

Symptoombeschrijving en pathogenese van depressieve stemmingsstoornissen bij schizofrenie

a. *Farmacogenetische depressie* – Een van de oorzaken van depressieve symptomen die regelmatig genoemd worden is dat deze geïnduceerd zouden worden door neuroleptica. Naast de akinetische symptomen die met depressieve kunnen worden verward en waar in een volgend hoofdstuk aandacht aan zal worden besteed, zouden de neuroleptica zelf en dan met name de depot-neuroleptica een depressie kunnen induceren (Falloon 1978, Galdi 1983, Hirsch 1982).

Om een duidelijker beeld te krijgen van de relatie tussen neuroleptica en depressieve symptomen zijn diverse verschijnselen nader onderzocht. Zo vergeleek men in een aantal dubbelblind gecontroleerde trials de mate van depressieve symptomen bij vergelijkbare groepen patiënten met een schizofrenie. Men vond geen verschil in de frequentie en de ernst van de depressieve symptomen tussen de groep patiënten die geen en de groep die wel neuroleptica gebruikten (Hirsch e.a. 1973, Johnson 1981, Siris 1988a).

Een ander argument dat erop wijst dat er geen eenduidige relatie bestaat tussen neuroleptica en het voorkomen van depressieve symptomen is het feit dat deze symptomen zeer wisselend worden beschreven en onder andere afhankelijk zijn van de periode van observatie en de meetmethoden. Zo zouden bij de ene patiënt de depressieve symptomen ontstaan na 18 maanden en bij de ander na 42 maanden neurolepticumgebruik (Johnson 1981).

Möller en Von Zerssen (1982) vonden dat bij een groot aantal patiënten depressieve symptomen aanwezig waren op de eerste dag van opname wegens een psychotische decompensatie. Deze symptomen verminderden juist bij het instellen op neuroleptische medicatie. Knight en Hirsch (1981) kwamen tot vergelijkbare resultaten.

Voor het verschijnsel dat niet alle patiënten depressieve symptomen ontwikkelen bij neurolepticumgebruik heeft men verschillende verklaringen proberen te vinden. Galdi (1981) vergeleek patiënten met een schizofrenie en een familieanamnese voor endogene depressies met patiënten met een familieanamnese voor schizofrenie. Bij de eerste groep waren er duidelijk meer en ook vaker depressieve symptomen tijdens de behandeling met neuroleptica dan in de tweede groep. Galdi interpreteerde deze depressieve symptomen als farmacogenetisch. Zij

zouden ontstaan bij patiënten met een genetisch bepaalde gevoeligheid voor het ontwikkelen van een depressie. Het zou echter ook zo kunnen zijn dat er bij deze groep patiënten sprake was van twee psychopathologische processen die tegelijkertijd plaatsvonden. Bovendien gingen de depressieve symptomen ook nog vaak gepaard met extrapiramidale verschijnselen zodat onduidelijk blijft of hier werkelijk sprake is geweest van een 'endogene depressie'. Met endogenie duiden we dan op een mede familiair bepaalde kwetsbaarheid.

Siris en Rifkin (1983) overwegen dat een aantal patiënten een biologisch gebaseerde affectieve stoornis ontwikkelt onder invloed van neuroleptica. Een blokkade van de receptoren van monoamines in de hersenen zou hiervoor verantwoordelijk zijn. Van belang hierbij is dat de dopaminerge synaps bij patiënten met een bipolaire stoornis verondersteld wordt betrokken te zijn bij de omslagfase van manie naar depressie.

Er is geprobeerd een relatie te leggen tussen dosering en de plasmaspiegels van neuroleptica en het ontstaan van depressieve symptomen. Siris e.a. (1988a) vonden geen significante relaties tussen de ernst van de depressieve symptomen en zowel de dosis als de plasmaspiegel van fluphenazinedecanoate. Ook Barnes e.a. (1989) vonden bij 25 patiënten met een chronisch verlopende schizofrenie met significant hogere scores op de MADRS (een depressieschaal gebaseerd op items van de CPRS) en de Beck Depression Inventory geen relatie tussen de frequentie en ernst van de depressieve symptomen en de doses neuroleptica.

Johnson (1981) vond daarentegen wel dat er vaker sprake was van depressieve symptomen bij patiënten die een hoge dosering neuroleptica kregen in vergelijking met patiënten zonder neuroleptische medicatie. Bij patiënten die ingesteld waren op een minimale dosering depotneurolepticum, nodig om exacerbaties te voorkomen, waren er minder vaak depressieve symptomen, dan bij patiënten met een hoge dosering neurolepticum. Mogelijk heeft de aanwezigheid van depressieve symptomen dus meer te maken met de mate van controle over de psychotische symptomen, dan met de hoogte van de dosering van een neurolepticum.

Bij bovengenoemde drie studies werd door het voorschrijven van anticholinergica uitgesloten dat men akinetische symptomen als depressieve symptomen zou meten. Van Putten en May (1978) geven een overzicht van negen studies, waarbij dit niet gebeurde. Zij vergeleken hoge versus lage doses neuroleptica bij chronisch gehospitaliseerde behandelingsresistente patiënten met een schizofrenie. In deze studie gingen hoge doseringen neuroleptica niet samen met toename van de depressieve symptomen. Belangrijk is dat het voorkomen van depressieve symptomen vaker wel dan niet gepaard ging met akinesie.

Concluderend zijn er geen eenduidige aanwijzingen voor het

bestaan van een slechts door neuroleptica geïnduceerde depressie. Bovenbeschreven studies illustreren tevens de onvoorspelbaarheid van het ontstaan van depressieve symptomen met betrekking tot het moment waarop en bij wie deze symptomen nu precies ontstaan.

b. *'Akinetische depressie'* – Nauw verweven met het begrip farmacogenetische depressie is de door Van Putten en May voor het eerst gebruikte term 'akinetische depressie' (Van Putten en May 1978). Zij zagen bij hun patiënten milde akinesie met anergie en emotionele teruggetrokkenheid, meestal geassocieerd met sufheid. Subjectief was er sprake van apathie, anhedonie, verveling en een depressieve stemming. Van Putten en May interpreteerden deze symptomen als een door neuroleptica geïnduceerde 'depressie'. Alhoewel deze door hen opgevat werd als een extrapiramidale bijwerking ging de 'depressie' niet steeds gepaard met andere belangrijke extrapiramidale verschijnselen, zoals bij voorbeeld rigiditeit en bewegingsarmoede. Als er extrapiramidale bijwerkingen ontstonden, ontwikkelden de depressieve symptomen zich vaak kort hierna. Deze stonden dan echter niet in verhouding tot de ontstane fysieke handicap.

In een studie bij 94 patiënten met een chronische schizofrenie zagen zij dat er bij 28 sprake was van milde akinesie. Bij 16 van deze 28 patiënten ging deze akinesie gepaard met een significant hogere score op de items voor depressieve symptomen van de BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale). Behandeling van de akinesie met anticholinergica resulteerde in een significante daling van deze scores. Tevens vonden zij dat een 'akinetische depressie' onwaarschijnlijk is als er zowel subjectief als objectief geen gevoel van sufheid aanwezig is.

Johnson (1981) vond in een studie bij 40 patiënten met een schizofrenie dat een toename van extrapiramidale verschijnselen gepaard ging met een significante toename van de score op de Hamilton Depression Scale. Hij vond echter geen significante daling van deze score na het dagelijks toedienen van 50 mg Disipal (overigens een lage dosering) per dag in vergelijking met een placebogroep. Toch formuleerde hij drie hypothesen voor de pathogenese van een farmacogenetische (akinetische) depressie:

1. vermindering van extrapiramidale bijwerkingen geeft vermindering van depressieve symptomen omdat deze reactief of secundair zijn aan deze bijwerkingen.
2. Disipal heeft op zich een stemmingsverbeterende werking.
3. Onder invloed van neuroleptica ontstaat een subtiel, moeilijk op te sporen syndroom dat de patiënt ervaart als een depressie en dat reageert op Disipal.

Met name de derde door Johnson genoemde optie krijgt bijval van andere onderzoekers (Galdi 1983, Siris 1987). Siris wijst in dit verband op de toenemende evidentie voor het feit dat cholinerge mechanismen

en het cholinerg-adrenerge evenwicht bij affectieve stoornissen een belangrijke rol spelen. Het is volgens hem dan ook goed voorstelbaar dat een door een neurolepticum geïnduceerd syndroom mogelijk een fenocopie van een depressie in engere zin is, dat reageert op anticholinergica. Door middel van een aantal 'case-histories' laat Siris zien dat toevoeging van anticholinergica niet altijd verbetering van de 'depressie' laat zien. Hij concludeert hieruit dat niet elke secundaire depressie bij schizofrenie een 'akinetische depressie' is. Overigens werd in de al eerder beschreven studie van Barnes (1989) ook geen correlatie gezien tusen depressieve symptomen en parkinsonisme.

Toch vonden Jellinek e.a. (1981) dat (plotseling of geleidelijk) stoppen van anticholinergische medicatie bij ongeveer 60% van de patiënten met een chronische schizofrenie resulteerde in een toename van angst, depressieve symptomen en een disfore stemming.

Er lijkt dus, althans bij een aantal patiënten, toch een verband te bestaan tussen depressieve symptomen en door neuroleptica geïnduceerde akinesie en dan met name als deze patiënten klagen over sufheid. Alvorens bij deze patiënten antidepressieve medicatie voor te schrijven lijkt het dus zinnig eerst het effect van een anticholinergicum te bekijken. Mocht deze een verbetering geven van de stemming dan was er dus hoogstwaarschijnlijk sprake van een 'akinetische depressie', waarvan het onderliggend mechanisme vooralsnog onduidelijk blijft. Ook als er geen sprake is van ernstige extrapiramidale bijwerkingen lijkt het voorschrijven van een anticholinergicum zinvol om een akinetische depressie te detecteren, voordat men overgaat op antidepressiva (Möller en Von Zerssen 1982). Continuering van het anticholinergicum valt bij goede respons te overwegen, met name als daling van de neurolepticumdosering met het oog op recidiefkans of exacerbatie onverantwoord lijkt. De anticholinerge werking van de antidepressiva is te gering om een akinetische depressie te bestrijden (Siris 1983).

c. *Postpsychotische depressie* –De term postpsychotische depressie is in de literatuur op vele verschillende manieren gebruikt. Leff e.a. (1988a) spreken in dit verband van 'an umbrella term'. Het belangrijkste punt is de lengte van de periode tussen het ontstaan van een psychotische episode en het ontstaan van de depressieve symptomen. Over het feit dat er na het vervagen van een psychose regelmatig sprake is van een depressieve periode is men het over het algemeen wel eens. Ongeveer 25% van alle patiënten met een schizofrenie zou in een of andere vorm lijden aan een postpsychotische depressie.

De aard van deze depressie blijft vooralsnog echter onduidelijk. Zo zou het volgens Knight en Hirsch (1981) best zo kunnen zijn dat men deze symptomen puur als reactief moet beschouwen en dat ze een uiting zijn van een verwerkingsproces. Later vond Hirsch (1982, 1983)

echter in een studie met recent opgenomen patiënten met een schizofrenie dat depressieve symptomen frequenter optraden tijdens de acute episode dan kort daarna. Hij spreekt dan van een 'revealed depression' die tevoorschijn komt na het vervagen van de psychose en die in tegenstelling tot rouw een intrinsiek gevolg is van het pathofysiologische proces dat aan de schizofrenie ten grondslag ligt.

McGlashan en Carpenter (1976) melden dat depressieve symptomen tijdens een psychotische episode vrijwel direct aanwezig waren en gelijktijdig met de psychotische symptomen verminderden. Bij een klein deel van de patiënten bleven de depressieve symptomen echter voort bestaan. Deze toestand met laag zelfgevoel, een vlak affect, een gebrek aan energie en de onmogelijkheid om plezier te ervaren noemden zij een postpsychotische depressie. Leff e.a. (1988b) kwamen tot een gelijksoortige omschrijving.

Siris e.a. (1981) ontwikkelden de volgende omschrijving van een postpsychotische depressie:

1. de diagnose van de meest recente psychotische episode is schizofrenie of schizoaffectieve stoornis (Research Diagnostic Criteria (RDC), Spitzer, Endicott en Robbins 1978);
2. op het moment is de patiënt niet of slechts residuaal psychotisch (RDC);
3. de patiënt voldoet aan de criteria voor een depressie in engere zin (RDC);
4. de patiënt heeft een score van 12 of hoger op de Hamilton Scale for Depression gedurende een periode van minstens drie weken, waarbij de laagste score niet de laatste score mag zijn.

(Deze definitie is van belang omdat Siris later met gebruikmaking van deze criteria onderzoek heeft gedaan naar de effectiviteit van antidepressiva.) De depressie zou dus binnen enkele weken na psychotische episode ontstaan, terwijl er initieel geen depressieve symptomen aanwezig waren. Het aantal weken voor het ontstaan van de depressie varieert per patiënt. Siris geeft echter geen tijdsgrens aan voor het moment waarop de depressieve symptomen beginnen. Een belangrijke vraag blijft tot hoe lang na een psychotische episode men nog van een postpsychotische depressie mag spreken.

Mandel e.a. (1982) willen de term postpsychotische depressie reserveren voor die groep patiënten, die binnen een jaar na een psychotische periode een depressie doormaken. Of deze depressie ook wezenlijk verschilt van een depressie die later in het verloop van een schizofrenie optreedt blijft onduidelijk.

Johnson (1981) vond zoals al eerder gezegd bij patiënten met een chronisch verlopende schizofrenie, die werden behandeld met depotneuroleptica, depressieve symptomen wisselend aanwezig in alle fasen van het verloop van de schizofrenie.

Het blijft zeer de vraag of het concept postpsychotische depressie

meer duidelijkheid kan scheppen ten aanzien van de etiologie van depressieve symptomen bij schizofrenie.

d. *Depressie als onderdeel van de schizofrenie* – Sinds Kraepelin in de jaren negentig van de vorige eeuw heeft men de functionele psychosen in twee categorieën verdeeld, namelijk de manisch-depressieve psychosen en de dementia praecox, de latere schizofrene psychosen. Bleuler observeerde echter zo'n hoge frequentie aan depressieve symptomen bij schizofrenie dat hij ze als uiting van een en hetzelfde ziekteproces zag en ze beschouwde als intrinsiek aan de schizofrenie. In de loop der jaren is duidelijk geworden dat er zeker enige overlap bestaat tussen beide vormen van psychosen.

Sheldrick e.a. (1977) onderzochten, nadat zij vaststelden dat in de literatuur overeenstemming bestaat over het feit dat het regelmatig voorkomt dat een manisch-depressieve stoornis gevolgd wordt door een schizofrenie, of het omgekeerde ook het geval is. Aan de hand van een follow-up-studie bij patiënten met een schizofrenie van de International Pilot Study of Schizophrenia spreken zij het sterke vermoeden uit dat bij een aantal patiënten (3-17%) de schizofrenie gevolgd wordt door een affectieve stoornis. Bij de patiënten waarbij dit het geval was, was er sprake van een recent begin en een korte duur van de schizofrene episodes voorafgaand aan de affectieve stoornis. Bij geen van hen trad er later weer een schizofrene episode op. Sheldrick weerlegt de these: 'even a trace of schizophrenia is schizophrenia' en concludeert tevens dat de gegevens pleiten tegen een absolute scheiding tussen de twee vormen van psychosen.

Herz (1985) beschrijft dat depressieve symptomen vaak een voorbode zijn voor een aanstaande psychotische episode en daarmee onderdeel zijn van de schizofrenie.

Ook volgens Knights en Hirsch (Hirsch 1982, Knights en Hirsch 1981) is een depressie vaak een onderdeel van de schizofrenie zelf. Zij vinden namelijk de meest depressieve symptomen tijdens een acute episode en zien deze verminderen bij het vervagen van de psychose, na behandeling met neuroleptica.

Möller en Von Zerssen (1982) vonden dat 63% van de patiënten met een acute schizofrene episode depressieve symptomen had bij opname. Bij 17% van de patiënten ontwikkelde zich een depressief beeld, terwijl dat niet bij opname aanwezig was. Johnson (1981) vond depressieve symptomen bij slechts 17% van de patiënten die voor het eerst opgenomen werden met een schizofrenie. Hij stelde deze bij 33% van de patiënten met een recidief psychose vast. Barnes (1989) beschreef in een studie met patiënten met een chronisch verlopende schizofrenie, dat er bij een kwart van de patiënten sprake was van een consistent, valide depressief syndroom. Opvallend was dat deze patiënten significant vaker hoog scoorden voor positieve symptomen,

waaruit Barnes concludeerde dat de depressie waarschijnlijk een onderdeel uitmaakte van de psychopathologie die tot de diagnose schizofrenie leidde.

Depressieve symptomen kunnen een onderdeel zijn van de schizofrenie. Bij het beoordelen van de aard van deze symptomen is het al dan niet aanwezig zijn, of het toenemen van positieve, psychotische symptomen dan ook een belangrijke factor bij de vaststelling van de hoofddiagnose.

e. *Depressie binnen het kader van een schizoaffectieve psychose* –De term schizoaffectieve psychose is op zeer veel verschillende manieren geïnterpreteerd en gehanteerd. In het DSM-III-R wordt zelfs gesproken van een van de meest verwarrende en controversiële termen in de psychiatrie. Problemen ontstaan als zich een stoornis voordoet met zowel schizofrene als affectieve symptomen, terwijl aan de criteria voor zowel schizofrenie als voor een affectieve stoornis voldaan wordt. Familieonderzoek, beloopsonderzoek en farmacologisch onderzoek zijn niet in staat geweest duidelijkheid te geven over de vraag of deze psychose moet worden ingedeeld bij de schizofrenie of bij de stemmingsstoornissen. Ook wordt zij wel gezien als een aparte diagnostische groep (Tsuang en Simpson 1984). Vooralsnog lijkt er over de diagnostische categorie 'schizodepressie' geen uitspraak mogelijk. De meest plausibele verklaring is dat de depressieve symptomen ondergeschikt zijn aan de schizofrenie of dat er sprake is van comorbiditeit (Slooff 1987). De onduidelijkheid wordt nog eens versterkt doordat het gaat om een groep patiënten met een zeer heterogene samenstelling qua voorgeschiedenis, klinisch beeld en beloop (Brockington e.a. 1979 en 1980, Slooff 1987).

Een belangrijke vraag binnen de context van dit artikel is of men de schizoaffectieve psychose af kan grenzen van een schizofrenie met een secundaire depressie. Bartels en Drake (1988) geven een aantal criteria aan waarmee men dit onderscheid zou kunnen maken. Zo onderscheidt de schizoaffectieve psychose zich van de postpsychotische depressie vanwege het feit dat er bij de eerste psychose sprake is van een depressie met tegelijkertijd symptomen van een schizofrenie, terwijl er bij de postpsychotische depressie sprake is van een depressief syndroom na het vervagen van een psychose. Zoals reeds beschreven komen depressieve symptomen regelmatig voor tijdens een acute psychotische episode, maar deze geven volgens Bartels en Drake geen reden te denken aan een schizoaffectieve stoornis zolang ze kortdurend zijn en verdwijnen met het vervagen van de psychose.

Alhoewel onduidelijkheid blijft bestaan over de precieze plaats van de schizoaffectieve psychose, lijkt het toch mogelijk deze af te grenzen van de schizofrenie met een secundaire depressie. Harde diagnostische criteria zijn hier echter nog niet voor te geven.

f. *Depressieve en negatieve symptomen* – Crow (1980) formuleerde een neurofysiologisch model voor positieve en negatieve symptomen bij schizofrenie. Psychotische fenomenen als hallucinaties en wanen classificeerde hij als positieve symptomen, terwijl spraakarmoede, vlak affect, sociaal isolement en interesseverlies tot negatieve symptomen werden benoemd. Deze symptoomcomplexen kunnen beide in meer of mindere mate in een en dezelfde persoon aanwezig zijn. Negatieve symptomen worden vaak gezien als een gebrek aan normale functies en dan met name in sociaal gedrag. Anderen spreken van defectsymptomen. Ze worden vaak geassocieerd met een slechte prognose, een slechte respons op neuroleptica en intellectueel verval. Verder zijn negatieve symptomen tamelijk hardnekkig.

Andreasen (1982) stelde een meetinstrument samen, waarmee men op een betrouwbare manier negatieve symptomen kan meten (Scale for Assessment of Negative Symptoms, SANS).

Depressieve symptomen tonen veel overeenkomsten met negatieve symptomen. Tabel 1 geeft een overzicht van studies die de overeenkomsten en verschillen tussen beide symptoomcomplexen nader hebben onderzocht. De studies beperken zich over het algemeen tot het zoeken naar correlaties tussen de diverse schalen voor negatieve en depressieve symptomen. Uit de studies kan men concluderen dat er sprake is van een duidelijke overlap tussen beide symptoomcomplexen. Met name is het zowel klinisch als met behulp van statistische middelen moeilijk onderscheid te maken tussen de vegetatieve verschijnselen van depressie, zoals traagheid, verminderde activiteiten en libidoverlies, en de negatieve symptomen (Prosser 1987, Siris 1988c).

Dat er toch sprake is van twee klinisch aparte fenomenen volgt uit het feit dat er geen significante correlaties worden gevonden tussen de diverse testen voor negatieve en depressieve symptomen. Kulhara (1989) vond in een studie dat depressieve symptomen samen slechts 31-54% van de variantie van de negatieve symptomen konden verklaren.

Bij de in de tabel samengevatte studies is er echter slechts in geringe mate onderzoek gedaan bij patiënten met een ernstig depressief beeld. Zo vindt Prosser (1982) in zijn studie een gemiddelde Hamiltonscore van 11.58. Pogue-Geile en Harrow (1984) gaan uit van een subjectief bepaalde depressieve stemming en depressief gedrag. De ernst hiervan wordt niet beschreven. Ook Barnes en Kulhara blijven in hun studies onduidelijk over de ernst van de symptomen. Siris hanteert een Hamiltonscore van groter of gelijk aan 12. Hij maakt helaas niet duidelijk bij welk deel van de patiënten er sprake was van schizofrenie en bij welk deel van een schizoaffectieve stoornis.

Het feit dat bij minder ernstige depressies geen significante correlaties worden gevonden met negatieve symptomen, zou er op kunnen wijzen dat er dus kennelijk al in een vroeg stadium van een depressie

Tabel 1: Negatieve symptomen en depressieve symptomen bij schizofrenie

auteur	patiëntengroep	meetmethoden	resultaten
Prosser (1987)	n=45, ambulant, schizofrenie gem. ziekteduur 18 jaar medicatie: N + ACh	BPRS (NSS) HAM (gem. 11,58)	* geen correlatie tussen HAM en BPRS(NSS) en tussen cognitieve symptomen HAM en BPRS(NSS). * sign. correl. veget. sympt. HAM en BPRS (NSS).
Siris (1988c)	n=46, schizofrenie of schizoaffectieve psychose (RDC) gem. 61 weken postpsychotisch secundaire depressie medicatie: N + ACh	SADS, BPRS, CGI, GAS HAM (> 11)	* indien neg. sympt. aanwezig dan geen hogere HAM-score. * significante correlatie tussen vegetatieve HAM en BPRS(NSS).
Pogue-Geile en Harrow (1984)	n=39, ambulant, schizofrenie (RDC), secundaire depressie gem. leeftijd 23 jaar medicatie: alleen N	SADS PAI	* geen sign. correl. neg. sympt. en zelfbeoordeling depressieve stemming en gedrag.
Kulhara (1989)	n=95, schizofrenie medicatie: alleen N	PSE SANS, BPRS	* geen sign. correl. neg. sympt. en meeste depressieve symptomen, wel met depressieve stemming.
Barnes (1989)	n=194, intern, schizofrenie (DSM-III), sec. depressie bij 15 patiënten (PSE-23) gem. leeftijd 60 jaar medicatie: alleen N	PSE MADRS, SANS, BDI	* geen correl. negatieve symptomen en depressieve symptomen.

een onderscheid gemaakt kan worden met eventuele negatieve symptomen.

Van belang is verder dat de vijf studies tot vergelijkbare resultaten komen bij sterk verschillende patiëntengroepen (chronisch, acuut, ambulant, jong, oud). Ook het al of niet voorschrijven van anticholinergische comedicatie lijkt geen invloed te hebben.

Bij de indicatiestelling van tricyclische antidepressiva is het onderscheid tussen de fenotypisch soms sterk op elkaar lijkende symptoomcomplexen van belang. Met name subjectieve symptomen als angst, schuld, gespannenheid, somatisatie en vooral depressieve stemming moeten ons allereerst doen denken aan een secundaire depressie. Diverse meetinstrumenten (zoals de Hamilton Scale for Depression, de BPRS (NSS) en de SANS) kunnen hierbij behulpzaam zijn.

Beschouwing –Depressieve symptomen bij schizofrenie zijn heterogeen met betrekking tot etiologie, fenomenologie, beloop en gevoeligheid voor behandeling (Bartels en Drake 1988). Voor de indicatiestelling van tricyclische antidepressiva zijn een aantal punten van belang.

– Er zijn geen overtuigende aanwijzingen dat een neurolepticum een depressie zou kunnen induceren.

– De dosering van neuroleptische medicatie is van belang zodra er sprake is van een 'akinetische depressie', die al dan niet gepaard gaat met extrapiramidale verschijnselen en bewustzijnsstoornissen. Acht men het niet verantwoord de dosering van het voorgeschreven neurolepticum te verlagen in verband met de kans op een recidief of een exacerbatie van een psychose, dan is eerst anticholinergische medicatie aangewezen om een eventueel aanwezige 'akinetische depressie' te onderkennen en, indien deze diagnose wordt bevestigd, te behandelen.

– Depressieve symptomen kunnen een onderdeel van de schizofrenie zijn. Het onderscheid met de schizoaffectieve psychose is, ondanks het feit dat er geen harde criteria zijn, te maken. Depressieve symptomen tijdens een acute psychotische episode lijken het beste te reageren op neuroleptische medicatie en verdwijnen met het vervagen van de psychose.

– De term postpsychotisch is ruim, slecht geoperationaliseerd en moeilijk hanteerbaar, maar wijst er wel op dat het van belang is of er tijdens het optreden van een secundaire depressie al dan niet floride psychotische symptomen aanwezig zijn.

– Het negatieve symptomencomplex toont veel overeenkomsten met een depressie. Uit diverse studies komt naar voren dat er weliswaar een grote overlap bestaat tussen beide syndromen, maar dat er toch sprake is van twee klinisch verschillende fenomenen.

Bovenstaande punten zijn van belang bij de beoordeling van studies van tricyclische antidepressiva bij schizofrenie. In het onderstaande

overzicht gaan we ervan uit dat ten eerste het onderscheid tussen negatieve en depressieve symptomen en ten tweede het al of niet aanwezig zijn van positieve psychotische symptomen van belang zijn. Dit resulteert in een indeling, aan de hand van de volgende categorieën:

1. Er is met name sprake van positieve symptomen van schizofrenie al dan niet samengaand met negatieve symptomen. De score op de Hamilton Scale for Depression is of komt overeen met een score kleiner dan 17 (Pos. (+ Neg.), HAM < 17).
2. Er is sprake van positieve symptomen van schizofrenie. De score op de Hamilton Scale for Depression is of komt overeen met een score groter of gelijk aan 17 (Pos. (+ Neg.), HAM > 16).
3. Er is sprake van negatieve symptomen van schizofrenie. De score op de Hamilton Scale for Depression is kleiner dan 17 (Neg., HAM < 17).
4. Er is sprake van schizofrenie. Er zijn geen positieve symptomen. De score op de Hamilton Scale for Depression is groter of gelijk aan 17 ((Neg.), HAM > 16).

Deze HAM-score van 16 respectievelijk 17 is gekozen omdat dit criterium in de meeste gerefereerde artikelen gebruikt werd. Mede gezien het feit dat er verschillende versies van de HAMDRS in omloop zijn, blijft dit arbitrair, ook al is de 21-itemversie de meest gebruikte versie.

Studies van voor ongeveer 1978 spreken nog niet van negatieve symptomen. Wij zijn ervan uitgegaan dat de classificatie 'anergic' of 'residual' overeenkomt met de huidige term 'negatieve symptomen'.

De effectiviteit van tricyclische antidepressiva bij de verschillende gerelateerde syndromen

Tricyclische antidepressiva worden door verschillende behandelaars in zeer wisselende mate voorgeschreven bij patiënten met een schizofrenie. Dit is een gevolg van het feit dat geen consensus bestaat over de precieze indicatie van deze medicamenteuze interventie. In de jaren zestig en zeventig bestond er nog veel onzekerheid over het indicatiegebied van de antidepressiva. Als gevolg van zowel farmacologisch onderzoek als klinische ervaring is de effectiviteit bij de affectieve stoornissen duidelijk vastgesteld. Gericht onderzoek en klinische toepassing van de antidepressiva bij patiënten met een schizofrenie hebben allerminst tot duidelijkheid geleid. Dit geldt zowel voor het gebruik van antidepressiva als monomedicatie, als voor het gebruik als comedicatie naast een neurolepticum. In 1978 gaven Siris, Van Kammen en Docherty (1978) een uitgebreid overzicht van alle gecontroleerde studies met antidepressiva bij schizofrenie.

Alhoewel dit overzicht vele tekortkomingen kent, geeft het toch een goed beeld van het tot dan toe verrichte onderzoek op dit gebied.

Helaas moet ook onderkend worden dat latere onderzoekers weinig aan het door Siris e.a. geschetste beeld hebben kunnen toevoegen. Een belangrijk bezwaar van de door Siris e.a. beschreven studies is dat zij dateren uit de jaren zestig. De toentertijd gehanteerde diagnostische criteria met betrekking tot zowel de schizofrenie als de affectieve stoornissen zijn inmiddels ingrijpend veranderd. Daarbij komt dat de gebruikte diagnostische criteria vaak niet expliciet beschreven werden. Ook de gebruikte criteria voor het meten van de effectiviteit van de antidepressiva zijn vaak zeer subjectief en zijn moeilijk te vergelijken met de huidige in gebruik zijnde meetinstrumenten. Een ander belangrijk punt bij het evalueren van de door Siris e.a. genoemde studies is het feit dat er vaak gezocht werd naar het effect van antidepressiva op kernsymptomen van schizofrenie en niet zozeer naar verbetering van depressieve symptomen. Ondanks de vele tekortkomingen van deze studies blijft het review van Siris e.a. van grote waarde, met name doordat hij een compleet overzicht geeft van dit grote aantal studies. Zij geven samen toch een richting aan voor de effectiviteit van de antidepressiva bij de verschillende groepen patiënten met een schizofrenie. In het onderstaande overzicht van de studies naar de effectiviteit van antidepressiva bij schizofrenie zullen de door Siris e.a. beschreven studies dan ook in de diverse categorieën naar voren worden gehaald. Er is geprobeerd een compleet beeld te geven van alle momenteel beschikbare en relevante gecontroleerde en dubbelblinde studies.

Tricyclische antidepressiva bij schizofrenie als monomedicatie – De effectiviteit van tricyclische antidepressiva bij schizofrenie is met name in de jaren zestig en zeventig meermalen bestudeerd als monomedicatie. Aan de hand van bovengenoemde categorieën zullen deze en ook latere studies nader bekeken worden.

Uit de gegevens uit de eerste drie tabellen blijkt dat antidepressiva alleen geen verbetering geven van positieve en negatieve symptomen van de schizofrenie. Over het algemeen zag men een activatie van de patiënt en toename van verwardheid, angst en irritatie.

Diverse studies wijzen erop dat men bij een aantal patiënten een toename ziet van wanen en hallucinaties (Klieser 1989; Rifkin 1983). Klieser zag dit in bovengenoemde studie bij ongeveer de helft van de patiënten die met amitryptiline werden behandeld. Belangrijk is verder te vermelden dat hij de score voor depressieve symptomen alleen significant zag dalen onder invloed van Haloperidol (20 mg/dag).

Tabel 5 zou kunnen wijzen op het feit dat, als men patiënten selecteert op ernstige depressieve symptomen in het beloop van de schizofrenie, zonder dat er nog sprake is van positieve psychotische symptomen, er wel een neiging tot verbetering van dit beeld bestaat onder

Tabel 2: Tricyclische antidepressiva als monomedicatie bij schizofrenie (Pos. (+ Neg.), HAM < 17)

auteur	patiëntengroep	studieopzet	resultaten
Overall* (1964)	n=68, acute schizofrenie	4 w. imipramine (gem. 240 mg/d) of thioridazine (gem. 605 mg/d)	* sign. verbetering o.i.v. thioridazine.
Greenblatt* (1962, 1964)	n=20, acute schizofrenie of schizoaffect. stoornis	8 w. imipramine (200-250 mg/d.) of placebo of ECT	* geen significante verschillen.
Flink (1964)* Pollack (1965) Klein (1967, 1968)	n=142, acute schizofrenie	5 w. imipramine (tot 300 mg/d.) of chloorpromazine (1.2 mg/d. of placebo	* alleen in pseudoneurotische subgroep imipramine beter dan placebo, overigens geen sign. verschillen.
Chouinard* (1975)	n=96, schizofrenie, chronisch, ambulant	12 w. amitryptiline (125 mg/d.) of placebo	* geen significante verschillen.

Tabel 3: Tricyclische antidepressiva als monomedicatie bij schizofrenie (Pos. (+ Neg.), HAM > 16)

auteur	patiëntengroep	studieopzet	resultaten
Klieser (1989)	n=75, schizofrenie acuut, (DSM-III) BPRS gem. 56,7, HAM gem. 29,1	3 w. amitryptiline (150 mg/d.) of placebo	* geen verbetering van depressieve symptomen.

Tabel 4: Tricyclische antidepressiva als monomedicatie bij schizofrenie (Neg., HAM < 17)

auteur	patiëntengroep	studieopzet	resultaten
Simpson* (1972)	n=20, schizofrenie, chronisch, anergisch	12 w. imipramine (300 mg/d.) of placebo	* alg. verslechtering symptomatologie.
Hanlon* (1964)	n=108, schizofrenie, chronisch, anergisch	10 w. amitryptiline (150 mg/d.) of placebo	* geen significante verschillen.

Tabel 5: Tricyclische antidepressiva als monomedicatie bij schizofrenie. Er zijn geen positieve symptomen ((Neg.), HAM > 16)

auteur	patiëntengroep	studieopzet	resultaten
Leuthold* (1961)	n=52, schizofrenie depressie, regressie	6 w. imipramine (400 mg/d.) of placebo	* trend naar verbetering, met name motorisch.
Pishkin* (1972)	n=72, schizofrenie chronisch, depressie	6-8 w. imipramine (200 mg/d.) of placebo	* verbetering van met name cognitief functioneren.

Tabel 6: Tricyclische antidepressiva als comedicatie bij schizofrenie (Pos. (+Neg.), HAM < 17)

auteur	patiëntengroep	studieopzet	resultaten
Michaux (1966) Agallianos (1964) Kurland (1969)*	n=131, schizofrenie acuut	1 w. chloorpromazine (> 300 mg/d.) daarna 4 w. imipramine (75 mg/d.) of placebo	* geen significante verschillen.
Hanlon* (1969)	n=167, psychotisch 75% met een schizofrenie	3 d. thioridazine (gem. 456 mg/d.) daarna 32 d. imipramine (75 mg/d.) of placebo	* geen significante verschillen.
Hanlon* (1970)	n=211, psychotisch 80% met een schizofrenie	3-4 d. fluphenazine (gem. 6.6 mg/d.), daarna 32 d. imipramine (75 mg/d.) of placebo	* bij subgroep met depressieve sympt. voorafgaande aan de psychose verbetering o.i.v. imipramine.
Oltman en Friedman (1966)*	n=22, schizofrenie subacuut of exacerbatie	1-3 m. perphenazine (4-24 mg/d.) + amitryptiline (20-150 mg/d.) of + placebo	* combinatie met amitryptiline beter dan die met placebo, maar niet beter dan perphenazine alleen.

Tabel 7: Tricyclische antidepressiva als comedicatie bij schizofrenie (Pos. (+Neg.), HAM > 16)

auteur	patiëntengroep	studieopzet	resultaten
Becker* (1976)	n=52, schizofrenie depressie	4 w. chloorpromazine (gem. 550 mg/d.) + imipramine (gem. 146 mg/d.)	* geen significante verschillen.
Becker (1983)	n=30, schizofrenie (RDC, DSM-III), BPRS gem. 53, HAM-22, sec. depressie (RDC)	4 w. chloorpromazine (gem. 640 mg/d.) + imipramine (gem. 156 mg/d.) of thiothixene (gem. 40 mg/d.). ACh z.n.	* geen significante verschillen.
Kramer (1989)	n=39, schizofrenie (RDC, DSM-III), BPRS gem. 53.4 HAM > 17 na 5 w. Haldol + ACh, gem. leeft. 36.8 j.	6 w. haloperidol (gem. 29.9 mg/d. + benztropine (6 mg/d.) + desipramine of amitryptiline (beide 3.5 mg/kg/d.) of + placebo	* geen significante verschillen wel toename score BPRS bij TCA.

Tabel 8: Tricyclische antidepressiva als comedicatie bij schizofrenie (Neg., HAM < 17)

auteur	patiëntengroep	studieopzet	resultaten
Casey* (1961)	n=520, schizofrenie chronisch, anergisch	2 m. chloorpromazine (200-600 mg/d.) indien geen verbetering 20 w. imipramine (225 mg/d.) of placebo	* geen significante verschillen.
Bennet en Hamilton (1963)*	n=20, schizofrenie chronisch, anergisch	2 m. chloorpromazine (200-400 mg/d.) dan 12 m. + imipramine (225 mg/d.)	* geen significante verschillen.
Claghorn* (1967)	n=40, schizofrenie chronisch, anergisch	6 w. diverse fenothiazines, dan 12 w. + imipramine (tot 200 mg/d.)	* bij 4 van de 20 patiënten sterke verbetering o.i.v. imipramine.
Hanlon* (1964)	n=108, schizofrenie chronisch, anergisch	12 w. perphenazine (24 mg/d.) + amitryptiline (150 mg/d.) of + placebo	* geen significante verschillen.
Collins en Dundas (1967)*	n=108, schizofrenie chronisch, anergisch	12 w. perphenazine (24 mg/d.) + amitryptiline (150 mg/d.) of + placebo	* combinatie beter dan perphenazine alleen of met placebo.
Vestre* (1969)	n=62, 90% met schizofrenie, anergisch	4 w. perphenazine (16-32 mg/d.) + amitryptiline (40-80 mg/d.) of perphenazine (32-64 mg/d.) + amitryptiline (100-200 mg/d.)	* geen significante verschillen.
Simpson* (1970)	n=24, schizofrenie chronisch, anergisch	4 w. perphenazine (tot 24-70 mg/d.) + amitryptiline (100-200 mg/d.) of + placebo	* geen significante verschillen.
Waehrens en Gerlach (1980)	n=17, schizofrenie negatieve symptomen gem lft. 47 j.	8 w. diverse neuroleptica + maprotiline (50-200 mg/d.) of placebo ACh z.n.	* geen significante verschillen op BPRS, NOSIE, of activiteitenschaal

Tabel 9: Tricyclische antidepressiva als comedicatie bij schizofrenie. Er zijn geen positieve symptomen (Neg., HAM > 16)

auteur	patiëntengroep	studieopzet	resultaten
Prusoff (1979)	n=40, schizofrenie (DSM-III), sec. depressie, RDS > 7	6 m. perphenazine 16-48 mg/d.) + amitryptiline (ami, 100-200 mg/d.) of placebo, geen ACh	* na 4 m. amitryptiline beter dan placebo, na 6 m. geen verschil. Toename denkstoornissen o.i.v. ami.
Johnson (1981)	n=50, schizofrenie (FEI) chronisch, BPRS < 5, sec. depressie, BDI > 15	5 w. fluphenazine of flupenthixol (depot, dosering?) + nortryptiline of + placebo, ACh z.n.	* geen significante verschillen.
Siris (1982)	n=13, schizofrenie RDC n=12, schizoaffectief RDC ambulant, postpsychotische depressie, gem. lft. 37 j.	retrospectief, diverse neuroleptica (equivalent aan gem. 195 mg/d.) + of imipramine (gem. 157 mg/d.) of amitryptiline (gem. 186 mg/d.)	* imipraminegr. 10 v.d. 14, amitryptilinegr. 2 v.d. 11 p. sterke daling HAM-sc. Geen toename pos. sympt. geen verschil S en SA
Siris (1985)	n=28, schizofrenie, schizoaffectief RDC, sec. depressie, HAM gem. 21	6 w. fluphenazinedecanoate + imipramine (tot 200 mg/d.) of + placebo benztropine 6 mg/d.	* geen verbetering depr. sympt., geen verschil bijw. of pos. sympt., sign. verbetering score CGI.
Siris (1987b)	n=33, schizofrenie, schizoaffectief RDC, gem. 31 w. postpsychotisch, sec.	3 w. fluphenazinedecanoate + benztropine (6 mg/d.), na 3 w. + imipramine (tot 200 mg/d.) of placebodepressie, HAM gem. 22.3	* sign. verbetering score SADS en HAM, geen toename positieve symptomen.
Siris (1988)	n=9, schizofrenie, schizoaffectief RDC, postpsychotische depressie, HAM > 12	3 w. fluphenazinedecanoate + benztropine (6 mg/d.), dan 6 m. imipramine (gem. 175 mg/d.) of placebo	* significante verbetering HAM-score o.i.v. imipramine, tevens toename HAM-score na staken imipramine.
Siris (1989)	n=10, schizofrenie, schizoaffectief RDC, postpsychotische RDC, postpsychotische depressie, HAM > 12, gem. lft 36 j.	6 m. fluphenazinedecanoate + benztropine (6 mg/d.) + imipramine (225 mg/d.), dan bij 6 patiënten overgang op placebo	* na overgang van imipramine op placebo allen exacerbatiedepressie, bij imipraminegroep 1 v.d. 4 patiënten exacerbatie van de depressie.
Singh (1980)	n=60, schizofrenie (FEI) sec. depressie, HAM > 18, TDF gem. 2.9	6 w. diverse fenothiazines + trazodone of + placebo. ACh z.n.	* significante verbetering HAM-score o.i.v. trazodone

* Siris e.a. (1978)

Legenda: ACh: anticholinergica; BDI: Beck Depression Inventory; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; BPRS (NSS): BPRS negatieve symptomen subschaal; CGI: Clinical Global Impression; CPRS: Comprehensive Psychopathological Rating Scale; ECT: Electro Convulsive Therapy; GAS: Global Assessment Scale; HAM: Hamilton Depression Scale; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; PAI: Psychiatric Assessment Interview; PSE: Present State Examination; S: Schizofrenie; SA: Schizoaffectieve psychose; SADS: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia; SANS: Scale for Assessment of Negative Symptoms; TCA: Tricyclische Antidepressiva.

invloed van antidepressiva. Het is dan ook jammer dat dit in latere studies nooit is onderzocht, mede gezien de al eerder genoemde bezwaren van de door Siris beschreven studies. Follow-up-studies in deze ontbreken maar zijn noodzakelijk, met name omdat het nog onduidelijk blijft of tricyclische antidepressiva mogelijk tot een exacerbatie van positieve symptomen kunnen leiden op een later tijdstip.

Concluderend kan worden gesteld dat van antidepressiva als monomedicatie het nut bij schizofrenie niet is vastgesteld. In ieder geval treedt er geen verbetering op van de psychotische kernsymptomen. Mogelijk kunnen antidepressiva een verbetering geven van depressieve symptomen bij patiënten met een schizofrenie met een duidelijk depressief beeld zonder positieve psychotische symptomen. Voorzichtigheid is geboden.

Tricyclische antidepressiva als comedicatie naast een neurolepticum – De combinatie van een neurolepticum en een antidepressivum is de laatste jaren veel frequenter gebruikt en onderzocht dan de antidepressiva als monomedicatie. In de literatuur vindt men echter weinig rechtvaardiging voor het veelvuldig voorschrijven van deze combinatie. Met name is het onduidelijk bij welke groep patiënten met een schizofrenie men enig effect van een antidepressivum mag verwachten en bij welke groep men een antidepressivum beter achterwege kan laten, omdat dit mogelijk leidt tot een toename van psychotische symptomen.

Uit tabel 6 en 7 komt naar voren dat van het voorschrijven van een antidepressivum, naast het gebruik van neuroleptische medicatie, geen toegevoegd therapeutisch effect mag worden verwacht op depressieve symptomen als deze bestaan naast actief psychotische, en dan met name positieve, symptomen. Daar een aantal studies (Kramer 1989; Prusoff 1979) zelfs wijzen in de richting van een verergering of een tragere vervaging van de positieve symptomatologie lijkt het dus zelfs af te raden bij deze patiënten antidepressiva voor te schrijven. Siris en Rifkin (1983) wijzen erop dat dit met name het geval is bij zeer geagiteerde patiënten en bij patiënten met een antisociale persoonlijkheidsstructuur.

Tabel 8 geeft een overzicht van de studies met patiënten met voornamelijk negatieve symptomen zonder dat er sprake is van een hoge score op de Hamilton Scale for Depression. Alleen Collins en Dundas (1967) vonden een significant beter resultaat van een perphenazine/amitryptiline-combinatie boven perphenazine alleen. Hanlon (1964) en ook Simpson (1970) vonden dit in een vergelijkbaar onderzoek echter niet. Er is dus geen duidelijk aantoonbaar effect te verwachten van antidepressiva op negatieve symptomatologie.

Tabel 9 geeft een interessant beeld te zien. Prusoff (1979) en Johnson (1981) zien geen duidelijke verbetering van depressieve symptomen onder invloed van antidepressiva bij patiënten met een schizofrenie

waarbij een depressie op de voorgrond treedt. Siris vindt dit in latere studies wel. Het is in dit verband belangrijk te wijzen op het feit dat Siris met name in zijn latere studies consequent de patiënten eerst behandeld heeft met anticholinergische therapie en de patiënten slechts dan een antidepressivum heeft voorgeschreven als anticholinergica geen verbetering van de depressieve symptomen te zien gaven. Hiermee is het onwaarschijnlijk dat het effect te wijten was aan de anticholinerge nevenwerking van het antidepressivum, dat veel kleiner geacht moet worden dan het effect van benztropine in een dosering van 6 mg/d. Siris zag dan ook geen toename van anticholinerge bijwerkingen.

Als er inderdaad een therapeutisch effect van de tricyclische antidepressiva is te verwachten is het interessant te weten of er ook onderlinge verschillen bestaan in effect tussen de diverse tot deze groep behorende farmaca. Slechts in twee studies (Siris 1982; Kramer 1989) werd imipramine rechtstreeks met amitryptiline vergeleken. Siris vond significant betere resultaten onder invloed van imipramine terwijl Kramer bij beide geen significante verbetering vond. De studies die een verbetering van depressieve symptomen laten zien zijn alle gedaan met imipramine.

Overige antidepressiva – Waehrens en Gerlach (1980) deden onderzoek naar het effect van maprotiline bij een groep patiënten met een schizofrenie en voornamelijk negatieve symptomen. Zij zagen geen significante therapeutische verbeteringen.

Singh (1980) onderzocht het effect van trazodone als comedicatie bij een groep patiënten met een secundaire depressie naast de schizofrenie. Hij vond een significante verbetering ten opzichte van een placebo.

Onderzoek met de moderne antidepressiva wijst dus in dezelfde richting als het onderzoek met de tricyclische antidepressiva. Verdere studies zullen echter meer duidelijkheid moeten geven. Met name de rol van de 5HT-reuptakeremmers, maar ook die van de MAO-remmers is in dit verband interessant.

Beschouwing en conclusie

Depressieve symptomen komen regelmatig voor bij patiënten met een schizofrenie. Voor de oorsprong en pathogenese van deze symptomen bestaan vele hypotheses. Uit de beschrijving van de verschillende pathogenetische hypotheses komen een aantal punten naar voren, die belangrijk zijn voor de indicatiestelling van tricyclische antidepressiva bij schizofrenie. Geen van de hypotheses leidt tot een eenduidig definieerbaar en meetbaar depressief syndroom. Het onderscheid met een negatief symptomencomplex is moeilijk, doch wel te maken. Als men

besluit dat medicamenteuze interventie noodzakelijk is, lijkt het belangrijker vast te stellen in welke mate, en op welk tijdstip in het beloop, de depressie zich presenteert, dan naar de etiologie van de depressie te kijken. Bartels en Drake (1988) geven in dit verband een handzame indeling van depressies bij schizofrenie:

I. Depressieve symptomen als gevolg van organische factoren:
   a. medicamenteus geïnduceerd;
   b. alcohol en drugsgebruik;
   c. overige organische oorzaken.

II. Depressieve symptomen met acute psychotische symptomen:
   a. depressie intrinsiek aan de acute psychotische episode;
   b. schizoaffectieve stoornis.

III. Depressieve symptomen zonder acute psychotische symptomen:
   a. depressie als prodromaal verschijnsel;
   b. negatieve-symptomencomplex;
   c. acute dysphorie, voorbijgaande depressieve stemming;
   d. secundair depressief syndroom;
   e. chronische demoralisatie.

Bij een aantal van deze 'depressies' kan men denken aan het voorschrijven van antidepressieve medicatie. Een depressie die zich manifesteert tijdens neurolepticumgebruik zonder dat er sprake is van een opleving van psychotische symptomen, kan een 'akinetische depressie' zijn, met name als er sprake is van sufheid. Anticholinergische medicatie is hier dan ook de eerste stap bij een medicamenteuze interventie.

Een depressie bij positieve psychotische symptomen reageert het beste op behandeling met neuroleptica.

Tricyclische antidepressiva lijken op zich geen verbetering te geven van negatieve symptomen, noch solitair, noch samen met positieve symptomen.

Studies die het effect van tricyclische antidepressiva onderzoeken bij patiënten met een ernstige secundaire depressie zonder floride psychotische symptomen, wijzen in de richting van een positief effect op de depressie, maar niet op de negatieve symptomen. Het gaat hierbij dan om een depressie die niet reageert op anticholinergische medicatie en die hoog scoort op de Hamilton Scale for Depression. Het indicatiegebied van de tricyclische antidepressiva bij schizofrenie is dus hoogstwaarschijnlijk zeer beperkt. Het gaat echter om een grote groep patiënten als men rekening houdt met de genoemde incidentiecijfers van de comorbiditeit van een schizofrenie en een depressief syndroom (Martin 1985; Johnson 1981).

Voor monomedicatie met tricyclische antidepressiva is in de literatuur onvoldoende steun te vinden, terwijl het risico op een psychotische exacerbatie door meerdere auteurs wordt bevestigd. Alleen de combinatie met neuroleptica valt te overwegen.

De bevindingen zijn echter niet ondubbelzinnig, zodat nader

onderzoek nog steeds geboden is. Het onderzoek moet in twee richtingen worden voortgezet. Ten eerste is het nodig te komen tot een klinisch hanteerbaar criterium voor het onderscheid tussen depressies en het negatieve-symptomencomplex. Vervolgens zal met behulp van gecontroleerde studies het effect van neuroleptica en het effect van de combinatie met een antidepressivum nader geëvalueerd moeten worden. Het voorschrijven van tricyclische antidepressiva als monotherapie bij depressies na een (on)volledige remissie heeft weliswaar in twee studies een curatief effect opgeleverd, maar lijkt ons vanwege de bevindingen uit beloopsstudies (Slooff 1984, 1988) een riskante behandeling. De combinatie met een neurolepticum lijkt dan op zijn minst geboden.

Literatuur

Agallianos, D.D., K.Y. Ota, M.F. Quinn e.a. (1964), Drug combinations in the treatment of newly admitted acutely ill psychiatric patients, *Current Therapeutic Research 6*, 626-637.

Andreasen, N.C. (1982), Negative symptoms in schizophrenia: definition and reliability. *Archives of General Psychiatry 39*, 784-788.

Barnes, T. (1989), The nature and prevalence of depression in chronic schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry 154*, 486-491.

Bartels, S.J., en R.E. Drake (1989), Depressive symptoms in schizophrenia: Comprehensive differential diagnosis, *Comprehensive Psychiatry 29 (5)*, 467-483.

Becker, R.E. (1976), The drug treatment of schizophrenia with depression : Is polypharmacy necessary? Scientific exhibit at the American Psychiatric Association 129th Annual meeting, Miami Beach, Fla, May 1976.

Becker, R.E. (1983), Implications of the efficacy of thiothixene and a chlorpromazine-imipramine combination for depression in schizophrenia, *American Journal of Psychiatry 140* (2), 208-211.

Becker, R.E. (1985), Clinical significance, evaluation and management of secondary depression in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry 46*, 11 (sec 2), 26-32.

Becker, R.E., Depression in schizophrenia. *Hospital and Community Psychiatry 39* (12), 1269-1275.

Bennet, J.L., en L.D. Hamilton (1963), Sequential use of antidepression drugs with chlorpromazine in chronic schizophrenia. *Psychiatric Questions 37*, 53-66.

Bleuler, E. (1950), *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. International Universities Press, New York.

Brockington, I.F., en J.P. Leff (1979), Schizoaffective psychosis: definitions and incidence, *Psychological Medicine 9*, 91-99.

Brockington, I.F., R.E. Kendell en S. Wainwraight (1980), Depressed patients with schizophrenic or paranoid symptoms. *Psychological Medicine 10*, 665-675.

Casey, J.F., L.E. Hollister, C.J. Klett e.a. (1961), Combined drug therapy of chronic schizophrenics, *American Journal of Psychiatry 117*, 997-1003.

Chouinard, G., L. Annable, M. Serrano e.a. (1975), Amitryptiline-perphenazine in ambulatory schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry 32*, 1295-1307.

Claghorn, J.L., J.C. Schoolar, J.W. Ryan e.a. (1967), Combined therapy in chronic schizophrenics stabilized on phenothiazine tranquilizers and given BL-KR140 or imipramine or placebo concurrently. *Current Therapeutic Research 9*, 576-578.

Collins, A.D., en J. Dundas (1967), A double-blind trial of amitryptiline/perphenazine, perphenazine and placebo in chronic withdrawn inert schizophrenics. *British Journal of Psychiatry 113*, 1425-1429.

Crow, T.J. (1980), Molecular pathology of schizophrenia: More than one disease process? *British Medical Journal 280*, 1-9.

Falloon, I., D.C. Watt en M. Shepherd, A comparative controlled trial of pimozide and fluphenazine decanoate in the continuation therapy of schizophrenia, *Psychological Medicine 8*, 59-70.

Fink, M., M. Pollack, D.F. Klein e.a. (1964), Comparative studies of chlorpromazine and imipramine: I. Drug discriminating patterns, *Neuropsychopharmacology 3*, 370-372.

Galdi, J., O. Rieder, D. Silber en R.R. Botano (1981), Genetic factors in the response to neuroleptics in schizophrenia: a psychopharmacogenetic study. *Psychological Medicine 11*, 713-728.

Galdi, J. (1983), The causality of depression in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry 142*, 621-624.

Glazer, W., e.a. (1981), Depression and social adjustment among chronic schizophrenic outpatients. *Journal of Nervous and Mental Disease 169*, 712-717.

Greenblatt, M., G.H. Grosser en H. Wechsler (1962), A comparative study of selected antidepressant medications and EST. *American Journal of Psychiatry 119*, 144-153.

Greenblatt, M., G.H. Grosser en H. Wechsler (1964), Differential response of hospitalized depressed patients to somatic therapy, *American Journal of Psychiatry 120*, 935-943.

Hanlon, T.E., K. Nussbaum en B. Wittig e.a. (1964), The comparative effectiveness of amitryptiline, perphenazine and their combination in the treatment of chronic psychotic female patients. *Journal of New Drugs 4*, 52-60.

Hanlon, T.E., K.Y. Ota en D.D. Agallions (1969), Combined drug treatment of newly hospitalized acutely ill psychiatric patients. *Diseases of the Nervous System 30*, 104-116.

Hanlon, T.E., K.Y. Ota en A.A. Kurland (1970), Comparative effects of fluphenazine, fluphenazine-chlordiazepoxide and fluphenazine-imipramine. *Diseases of the Nervous System 31*, 171-177.

Herz, M.I. (1985), Prodromal symptoms and prevention of relapse in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry 46* (sec 2), 22-25.

Hirsch, S.R., R. Gaind, P.D. Rohde e.a. (1973), Outpatient maintenance of chronic schizophrenic patients with long-acting fluphenazine: double blind placebo trial. *British Medical Journal 1*, 633-637.

Hirsch, S.R. (1982), Depression 'revealed' in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry 140*, 421-424.

Hirsch, S.R. (1983), The causality of depression in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry 142*, 621-625.

Jellinek, T., G. Gardos en J.O. Cole (1981), Adverse effects of antiparkinson drug withdrawal. *American Journal of Psychiatry 138*, 1567-1571.

Johnson, D.A.W. (1981), Studies of depressive symptoms in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry 139*, 89-101.

Klein, D. (1967), Importance of psychiatric diagnosis in prediction of clinical drug effects. *Archives of General Psychiatry 16*, 118-126.

Klein, D.F. (1968), Psychiatric diagnosis and a typology of clinical drug effects. *Psychopharmacologia 13*, 359-386.

Klieser, E., en E. Lehman (1989), Experimental Examination of Trazodone. *Clinical Neuropharmacology 12* (1), 18-24.

Knights, A., en S.R. Hirsch (1981), Revealed depression and drug treatment for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry 38*, 806-811.

Kramers, M.S., W.H. Vogel, C.D. Johnson e.a. (1989), Antidepressants in 'Depressed' schizophrenic inpatients. *Archives of General Psychiatry 46*, 922-928.

Kulhara, P., A. Avasthi, R. Chadda e.a. (1989), Negative and depressive symptoms in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry 154*, 207-211.

Kurland, A.A., T.E. Hanlon en K.Y. Ota (1971), Combinations of psychotherapeutic drugs in the treatment of the acutely disturbed patient. In: O. Vinar, Z. Votova en P.B. Bradley (red.), *Advances in Neuropsychopharmacology*. North-Holland Publishing Co, Amsterdam, p. 419-424.

Leff, J., e.a. (1988a), Postpsychotic depression-an umbrella term. *Schizophrenia Research 1*, 363-364.

Leff, J., e.a. (1988b), The clinical course of depressive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research 1*, 25-30.

Leuthold, C.A., F.J. Bradshaw Jr., G.W. Arndt e.a. (1961), Behavioral evaluation of imipramine and nialamine in regressed schizophrenic patients with depressive features. *American Journal of Psychiatry 118*, 354-355.

Mandel, M.R., e.a. (1982), Development and prediction of postpsychotic depression in neuroleptic-treated schizophrenia. *Archives of General Psychiatry 39*, 198-203.

Martin, R.L., C.R. Cloninger, S.B. Gyze e.a. (1985), Frequency and differential diagnosis of depressive syndromes in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry 46*, 11 (sec 2) 9-13.

Mayer-Gross, W. (1920), Über die Stellingsnahme auf abgelaufenen akuten Psychose. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatry 60*, 160-212.

Mc. Glashan en W.T. Carpenter Jr. (1976), An investigation of the postpsychotic depressive syndrom. *American Journal of Psychiatry 133*, 14-19.

Michaux, M.H., A.A. Kurland en D.D. Agallianos (1966), Chlorpromazine-chlordiazepoxide and chlorpromazine-imipramine of newly hospitalized, acutely ill psychiatric patients. *Current Therapy Research 8*, 117-152.

Möller, H., en D. Von Zersen (1982), Depressive states occuring during neuroleptic treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin 8*, 109-117.

Oltman, J.E., en S. Friedman (1966), Perphenazine-amitryptiline in the treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry 123*, 607-609.

Overall, J.E., L.E. Hollister, F. Meyer e.a. (1964), Imipramine and thioridazine in depressed and schizophrenic patients. *Journal of the American Medical Association 189*, 605-608.

Pishkin, V. (1972), Concept identification and psychophysiological parameters in depressed schizophrenics as functions of imipramine and nialamide. *Journal of Clinical Psychology 28*, 335-339.

Pogue-Geile, M.F., en M. Harrow (1984), Negative and positive symptoms in

schizophrenia and depression: A follow up. *Schizophrenia Bulletin 10* (3), 371-387.

Pollack, M., D.F. Klein A. Willner, e.a. (1965), Imipramine-induced behavioral disorganization in schizophrenic patients: Physiological and psychological correlates. *Recent Advances in Biological Psychiatry 7*, 53-61.

Prosser, E.S., J.G. Csernansky en J. Kaplan (1987), Depression, Parkinsonian symptoms, and negative symptoms in schizophrenics treated with neuroleptics. *Journal of Nervous and Mental Disease 175* (2), 100-105.

Prusoff, B.A., D.H. Williams, M.W. Weismann e.a. (1979), Treatment of secondary depression in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry 36*, 569-575.

Roy, A. (1986), Depression, attempted suicide and suicide in patients with chronic schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America 9*, 193-206.

Sheldrick, C., A. Jablensky, N. Sartorius e.a. (1977), Schizophrenia succeeded by affective illness: catamnestic study and statistical enquiry. *Psychological Medicine 7*, 619-624.

Singh, A.N., B. Saxena en H.L. Nelson (1978), A controlled study of trazodone in chronic schizophrenic patients with pronounced depressive symptomatology. *Current Therapy Research 23*, 485-499.

Simpson, G.M., B.L. Krakow en E. Kunz-Bartholini (1970), A controlled trial of combined medications on behavioral and extrapyramidal effects. *Acta Psychiatrica Scandinavia 212* (suppl.), 20-27.

Simpson, G.M., M. Amin, J.W.S. Angus e.a. (1972), Role of antidepressants and neuroleptics in the treatment of depression. *Archives of General Psychiatry 27*, 337-345.

Siris, S.G., D.P. van Kammen en J.P. Docherty (1978), Use of antidepressant drugs in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry 35*, 1368-1377.

Siris, S.G., A. Rifkin, M.S.W. Reardon e.a. (1981), Course-related depressive syndromes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry 141*, 1254-1257.

Siris, S.G., A.E. Rifkin en G.T. Reardon (1982), Response of postpsychotic depression to adjunctive imipramine or amitriptyline. *Journal of Clinical Psychiatry 43* (12), 485-486.

Siris, S.G., A. Rifkin, G.T. Reardon, M. November, Comparative side effects of imipramine, benztropine, or their combination in patients recieving fluphenazine decanoate. *American Journal of Psychiatry 140*, 1069-1071.

Siris, S.G., en A. Rifkin (1983), Drug treatment of depression in patients with schizophrenia. In: A. Rifkin (red.), *Schizophrenia and affective disorders*. John Wright PSG Inc, Boston.

Siris, S.G., A. Rifkin, M.S.W. Reardon e.a. (1985), A trial of adjunctive imipramine in postpsychotic depression. *Psychopharmacology 21*, (1), 114-116.

Siris, S.G. (1987a), Akinesia and postpsychotic depression: a difficult differential diagnosis. *Journal of Clinical Psychiatry 48*, 240-243.

Siris, S.G., V. Morgan en R. Fagerstrom (1978b), Adjunctive imipramine in the treatment of postpsychotic depression. *Archives of General Psychiatry 44*, 533-539.

Siris, S.G., e.a. (1988a), Fluphenazine decanoate dose and severity of depression in patients with postpsychotic depression. *Schizophrenia Research 1*, 31-35.

Siris, S.G., en A. Strahan (1988b), Continuation and maintenance treatment trials of adjunctive imipramine therapy in patients with postpsychotic depression. *Journal of Clinical Psychiatry 49* (11), 439-440.

Siris, S.G., F. Adan, M. Cohen e.a. (1988c), Postpsychotic depression and negative symptoms: An investigation of syndromal overlap. *American Journal of Psychiatry 145*, 1532-1537.

Siris, S.G., J. Cutler, K. Owen e.a. (1989), Maintenance imipramine treatment following postpsychotic depression. *Psychopharmacology Bulletin 25* (1), 85-88.

Slooff, C.J. (1984), De klassificatie en het beloop van schizofrenie en reaktieve psychose. Dissertatie, Rijksuniversiteit Groningen.

Slooff, C.J. (1987), Terug naar af? Een klinische blik op validiteitsonderzoek van schizoaffectieve psychosen. *Tijdschrift voor psychiatrie 29*, 474-492.

Spitzer, R.L., J. Endicot en E. Robins (1978), Research Diagnostic Criteria: Rationale and Reliability. *Archives of General Psychiatry 35*, 773-782.

Tsuang, M.T., en J.C. Simpson (1984), Schizoaffective disorder: Concept and reality. *Schizophrenia Bulletin 10*, 14-25.

Van Putten, T., en P.R.A. May, 'Akinetic depression' in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry 35*, 1101-1107.

Vestre, N.D., L.L. Dehnel en B.C. Schieli (1969), A sequential comparison of amitryptiline, perphenazine and the amitryptiline-perphenazine combination in recently admitted anergic schizophrenics. *Psychosomatics 10*, 296-303.

Waehrens, J., en J. Gerlach (1980), Antidepressant drugs in anergic schizophrenia: a double-blind cross-over study with maprotiline and placebo. *Acta Psychiatrica Scandinavia 61*, 438-444.

Wing, J.K. (1978), *Schizophrenia and its management in the Community*. Surbiton, National Schizophrenia Fellowship.

Summary: Tricyclic antidepressants in schizophrenia. A review

Depressive symptoms frequently occur in patients with a primary diagnosis of schizophrenia. Depressive symptoms can be differentiated from negative symptoms and occur in all phases of schizophrenia. Some pathogenetic hypotheses about these symptoms are described. In this review, research about the therapeutic efficacy of tricyclic antidepressants in schizophrenia is surveyed and summarized. Depressive symptoms can be the expression of an akinetic depression. The effect of anticholinergic medication should be evaluated first. Patients who are not actively psychotic and who develop depressive symptoms in the course of schizophrenia, scoring 17 or more on the Hamilton Rating Scale for Depression might benefit from adjunctive antidepressants. Negative symptoms as such do not ameliorate. Monotherapy with antidepressants is not supported by the results of the reviewed studies. Exacerbation of psychotic symptoms remains a considerable risk.

Dankbetuiging

Dit onderzoek en het onderzoek waarover gepubliceerd werd in Tijdschrift voor Psychiatry 1990/2 vonden plaats in het kader van ontwikkeling en onderzoek van revalidatiemethodieken voor patiënten met een chronisch verlopende schizofrenie die mogelijk worden gemaakt dankzij het samenwerkingsverband tussen afdelingen van het Psychiatrisch Centrum 'Licht en Kracht' te Assen, de afdeling Psychiatrie van het Academisch Ziekenhuis Groningen en de vakgroepen Psychiatrie, Biologische Psychiatrie, Klinische Psychologie, Experimentele Psychologie, Andrago-

giek, Nucleaire Geneeskunde en Bewegingswetenschappen van de Rijksuniversiteit Groningen (Schizophrenia Rehabilitation Research Groningen/Assen).

De werkzaamheden worden gesubsidieerd door de Stichting 'De Open Ankh', het academisch Ziekenhuis Groningen, 'Licht en Kracht', het Nationaal Fonds voor de Geestelijke Volksgezondheid, Squibb BV, Lundbeck BV, Ciba-Geigy BV, Pharmexport BV en Sandoz BV.

B.M. de Vries is als arts (momenteel bij het RIAGG Groningen), J.W. Louwerens als psychiater (afd. Psychiatrie AZG en P.C. Licht en Kracht), J. Korf als hoogleraar neuropsychofarmacologie (Biologische Psychiatrie RUG) en C.J. Slooff als psychiater (P.C. Licht en Kracht en afd. Psychiatrie AZG) werkzaam. Correspondentieadres: drs. J.W. Louwerens/dr. C.J. Slooff, P.C. Licht en Kracht, Postbus 30007, Assen.

Het artikel werd geaccepteerd voor publikatie op 28-8-1990.