

Innovaties in de psychofarmacologie van schizofrenie

Van moleculair mechanisme tot
therapeutische toepassing

Eerste editie © 2026 Drs. J.K. Beugelink

ISBN: 9789465540733

Uitgever: Brave New Books, Rotterdam |

www.bravenewbooks.nl

Geen enkel deel van deze publicatie mag worden gereproduceerd en/of gepubliceerd door middel van drukwerk, fotokopieën, microfilm, internet of op enige andere wijze zonder de schriftelijke toestemming van de uitgever.

Jan Beugelink

Innovaties in de psychofarmacologie van schizofrenie

Van moleculair mechanisme tot
therapeutische toepassing

Eerste editie

Inhoud

1. Inleiding	7
2. Symptomen van schizofrenie	9
2.1 De PANSS-symptoomdomeinen	10
2.2 Ziekteverloop en respons op de behandeling	12
2.3 Symptoomdomeinen buiten de psychose	13
2.4 Functionele uitkomst en kwaliteit van leven	14
3. Hypothesen over schizofrenie	17
3.1 De dopaminehypothese	17
3.2 De glutamaathypothese (NMDA-receptor-hypothese)	20
3.3 De kynureninezuurhypothese	22
3.4 De kynurenineroute als therapeutisch doelwit	23
4. Etiologische factoren van schizofrenie	27
4.1 Genetische bijdragen	27
4.2 Niet-genetische en omgevingsrisicofactoren	29
4.3 Biologische stressmechanismen en neuro-inflammatie	30
4.4 Ziekteprogressie en de impact van terugval	31
5. De opkomst van antipsychotische medicatie	33
5.1 De ontdekking van de eerste antipsychotica	34
5.2 Impact op de psychiatrische zorg	35
5.3 Vroege theoretische implicaties	36
5.4 Naar de moderne psychofarmacologie	37
6. Conventionele antipsychotica	38
6.1 Fenothiazinen	41
6.2 Thioxanthenen	47
6.3 Butyrofenonen	52
6.4 Difenylobutylpiperidinen	55
6.5 Benzamiden	57
7. Tweede generatie (atypische) antipsychotica	59
7.1 Tricyclische verbindingen	63
7.2 Bicyclische verbindingen	69

7.3 Andere verbindingen	80
8. Nieuwe antipsychotica/toekomstige richtingen	89
9. Adjuvante therapieën	109
10. Niet-farmacologische therapieën	150
10.1 Het geïntegreerde behandelingsparadigma	152
10.2 Kernprincipes van niet-farmacologische interventie	153
11. Epiloog: Veranderende perspectieven en toekomstige horizonnen	154
11.1 Neurobiologische grondslagen en therapeutische mechanismen	155
11.2 Verschuivende therapeutische paradigma's	155
11.3 Uitbreiding van de therapeutische horizon	156
11.4 Het cruciale belang van behandelingscontinuïteit	157
11.5 Redenen voor optimisme	158
12. Referenties	159
13. Dankwoord	179
14. Over de auteur	182

1. Inleiding

Dit boek biedt een diepgaand overzicht van de belangrijkste ontwikkelingen in de psychofarmacologie en farmacotherapie van antipsychotica, die nog steeds de hoeksteen vormen van de behandeling van schizofrenie. Schizofrenie is een aandoening die al lange tijd controversieel is, niet in de laatste plaats vanwege de beladen naam. In het hedendaagse discours wordt er steeds vaker naar verwezen als psychosegevoeligheidssyndroom, hoewel een verandering in terminologie het diepe lijden van patiënten en hun families niet vermindert.

De afgelopen zeven decennia hebben ontwikkelingen in de psychofarmacologie en farmacotherapie een transformerende impact gehad op het leven van mensen met schizofrenie. Historisch gezien werd de aandoening vaak gezien als een teken van hopeloosheid en degeneratie. Deze perceptie is de afgelopen zestig jaar aanzienlijk veranderd, grotendeels dankzij de introductie en voortdurende verfijning van antipsychotica. Parallel aan deze therapeutische vooruitgang heeft de groeiende kennis van de psychofarmacologische eigenschappen van antipsychotica aanzienlijk bijgedragen aan een dieper begrip van de onderliggende aard en biologische achtergrond van schizofrenie.

Het boek begint met een overzicht van de vooruitgang in de behandeling van schizofrenie, met bijzondere nadruk op farmacologische mechanismen. Het behandelt de klinische symptomatologie van de aandoening, bespreekt de belangrijkste hypothesen over schizofrenie en geeft een overzicht van de huidige inzichten in de etiologie ervan. Vervolgens worden de psychofarmacologie en farmacotherapie van antipsychotica in detail onderzocht, met aandacht voor vroege ontwikkelingen, conventionele (typische) antipsychotica, atypische antipsychotica en opkomende toekomstige therapieën. Daarnaast wordt de ontwikkeling van aanvullende farmacologische behandelstrategieën besproken, terwijl niet-farmacologische behandelopties kort aan bod komen.

Tot slot biedt dit boek een uitgebreid overzicht van de chemie, psychofarmacologie en farmacotherapie van antipsychotica, geplaatst in een bredere context van de symptomen, achtergrond, oorzaken en behandeling van schizofrenie. Het streeft ernaar moleculaire mechanismen te integreren met de klinische praktijk en biedt daarmee een coherent kader voor het begrijpen van zowel eerdere successen als toekomstige ontwikkelingen in de behandeling van deze complexe psychiatrische aandoening.

2. Symptomen van schizofrenie

De symptomen van schizofrenie kunnen ernstig, heterogeen en zeer variabel zijn, zowel in presentatie als in verloop. De aandoening is klinisch complex: hoewel een breed scala aan symptomen kan voorkomen, zijn niet alle symptomen noodzakelijkerwijs bij elke patiënt aanwezig, en bepaalde symptoomclusters kunnen in individuele gevallen bijzonder prominent aanwezig zijn. Deze variabiliteit onderstreept het syndromale karakter van schizofrenie in plaats van de karakterisering ervan als een enkele, uniforme ziekte-entiteit.

Klinische symptomen van schizofrenie worden doorgaans beoordeeld met behulp van de Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). De PANSS is een veelgebruikt en gevalideerd instrument dat de ernst van de symptomen kwantificeert over drie domeinen: positieve symptomen, negatieve symptomen en algemene psychopathologie. Vanwege de diversiteit in symptoomprofielen en het brede scala aan mogelijke ernstscores – van mild tot extreem – wordt schizofrenie steeds vaker beschouwd als een spectrum of groep van verwante aandoeningen.

Behandeling met antipsychotica kan de PANSS-scores aanzienlijk verlagen, vaak tot bijna normale niveaus (itemscores van 1-2, overeenkomend met afwezigheid van minimale symptomen). Dergelijke verlagingen gaan

gepaard met klinische remissie en in sommige gevallen functioneel herstel. Het is belangrijk om te weten dat individuele antipsychotica bij voorkeur specifieke symptoomdomeinen kunnen verbeteren, waardoor een accurate diagnose en zorgvuldige selectie van farmacotherapie essentieel zijn. Deze geïndividualiseerde aanpak vereist de expertise van gekwalificeerde psychiaters, die klinische beoordeling combineren met farmacologische kennis.

Positieve subschaal: P1 Waanvoorstellingen P2 Conceptuele desorganisatie P3 Hallucinaties P4 Opwinding P5 Grootheidswaan P6 Achterdocht P7 Vijandigheid Negatieve subschaal: N1 Afgestompt gevoel N2 Emotionele teruggetrokkenheid N3 Weinig contact N4 Apathische sociale teruggetrokkenheid N5 Moeilijk abstract kunnen denken N6 Gebrek aan spontaniteit en conversabiliteit N7 Stereotyp denkpatroon	Subschaal voor globale psychopathologie: G1 Somatische bezorgdheid G2 Angst G3 Schuldgevoelens G4 Spanning G5 Maniërisme en poses G6 Depressie G7 Motorische retardatie G8 Gebrek aan samenwerking G9 Ongewone gedachte-inhoud G10 Desoriëntatie G11 Aandachtsstoornissen G12 Zwak oordeel en inzicht G13 Gestoorte wilskracht G14 Zwakke beheersing van de impulsen G15 Dwanggedachten G16 Verminderde sociale betrokkenheid
--	---

2.1 De PANSS-symptoomdomeinen

De PANSS bestaat uit 30 items, onderverdeeld in drie symptoomdomeinen:

Positieve symptomen (P1-P7)

Negatieve symptomen (N1-N7)

Algemene psychopathologische symptomen (G1-G16)

Elk item wordt beoordeeld op een 7-puntsschaal, variërend van:

- 1 = afwezig
- 2 = minimaal
- 3 = mild
- 4 = matig
- 5 = matig ernstig
- 6 = ernstig
- 7 = extreem

De som van alle items levert de totale PANSS-score op, met een minimum van 30 en een maximum van 210. De PANSS combineert elementen van eerdere beoordelingsinstrumenten: de Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) en de Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), terwijl de algemene subschaal bredere psychopathologische kenmerken omvat.

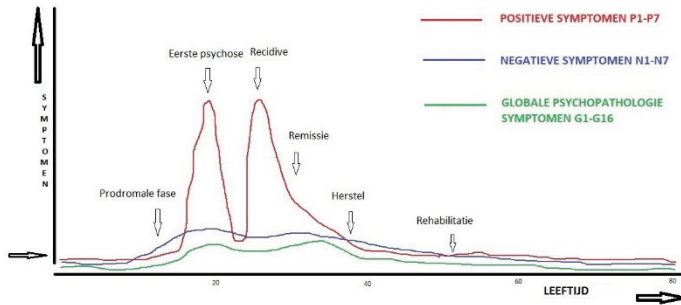
Het brede scorebereik weerspiegelt de aanzienlijke heterogeniteit in klinische presentatie, ernst van de symptomen en ziekteverloop. Niet alle items laten noodzakelijkerwijs verhoogde scores zien bij een bepaalde patiënt, en symptoompatronen kunnen in de loop van de tijd veranderen. Belangrijk is dat herhaalde psychotische terugvallen gepaard gaan met toenemende moeilijkheden bij het bereiken van symptoomvermindering, wat vaak langere behandelingsduur vereist of resulteert in aanhoudende symptomen.

2.2 Ziekteverloop en respons op de behandeling

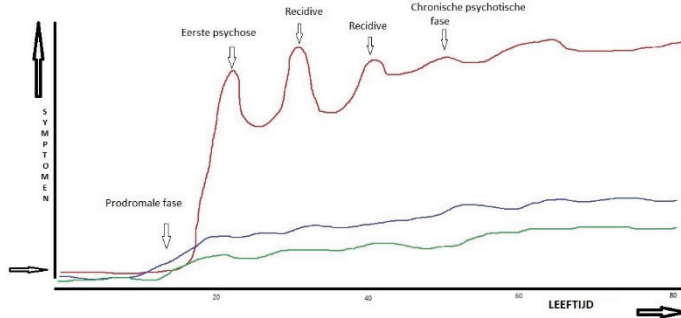
Het klinische verloop van schizofrenie varieert sterk tussen patiënten. Bij patiënten die op de behandeling reageren, neemt de ernst van de symptomen doorgaans toe tijdens de prodromale fase, bereikt een piek rond de eerste psychotische episode en neemt vervolgens af met effectieve behandeling, wat leidt tot remissie, herstel en uiteindelijk revalidatie. Daarentegen ontwikkelt ongeveer 20% van de patiënten behandelingsresistente schizofrenie, gekenmerkt door terugkerende terugvallen, aanhoudende positieve symptomen en progressie naar een chronische psychotische toestand ondanks adequate farmacologische interventie.

Grafische weergaven van deze trajecten illustreren duidelijke verschillen tussen patiënten die op de behandeling reageren en behandelingsresistente patiënten, met name met betrekking tot de persistentie van positieve symptomen en de geleidelijke accumulatie van negatieve en algemene psychopathologische symptomen in de loop van de tijd.

Typisch verloop schizofrenie - responder



Typisch verloop schizofrenie - therapieresistente schizofrenie



2.3 Symptoomdomeinen buiten de psychose

Affectieve en cognitieve symptomen vallen onder het algemene psychopathologiedomein van de PANSS. Deze omvatten depressie, angst, concentratiestoornissen, problemen met het werkgeheugen en executieve disfunctie. Hoewel antipsychotica zich primair richten op psychotische symptomen, dragen ze ook bij aan verbeteringen op

affectief en cognitief gebied, waardoor de algehele klinische toestand verbetert.

Conventionele (typische) antipsychotica zijn met name effectief in het verminderen van positieve symptomen zoals hallucinaties en wanen. Atypische antipsychotica delen deze effectiviteit niet alleen, maar laten ook bescheiden voordelen zien voor negatieve, affectieve en cognitieve symptomen, met in veel gevallen een gunstiger extrapiramidaal bijwerkingenprofiel.

Aanvullende farmacologische strategieën kunnen de symptoomlast verder verminderen en na verloop van tijd kan voortgezette behandeling leiden tot geleidelijke verbeteringen. Niet-farmacologische interventies – waaronder psychosociale therapieën, cognitieve revalidatie en revalidatieprogramma's – spelen ook een ondersteunende rol bij symptoomvermindering en functioneel herstel.

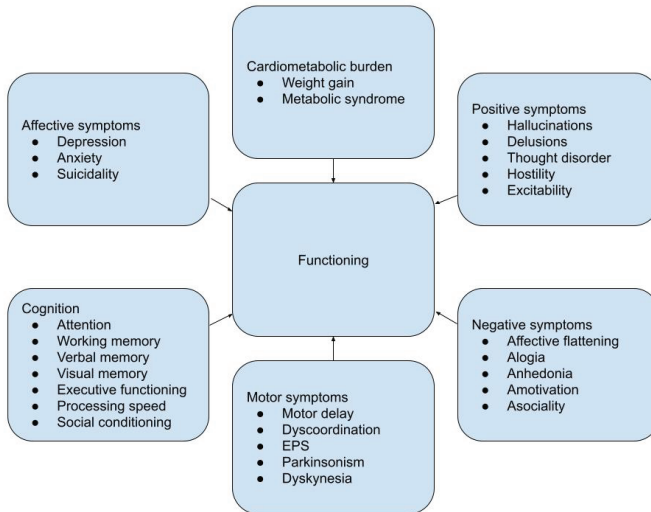
2.4 Functionele uitkomst en kwaliteit van leven

Het verlagen van de PANSS-scores door effectieve behandeling heeft een grote impact op de kwaliteit van leven van patiënten en hun families. Naast het bereiken van remissie en herstel, omvatten belangrijke behandeldoelen sociale integratie en beroepsrevalidatie. Schizofrenie is een relatief veelvoorkomende psychiatrische aandoening en kan in veel gevallen effectief worden behandeld met de juiste medicatie en integrale zorg.

Klinische symptomen en comorbiditeiten hebben een aanzienlijke invloed op het sociale en beroepsmatige functioneren en beperken vaak het zelfredzaamheidsvermogen van een patiënt. Effectieve symptoomcontrole kan deze aspecten aanzienlijk verbeteren. Omgekeerd is de afwezigheid of succesvolle behandeling van specifieke symptomen en comorbiditeiten geassocieerd met een gunstiger ziekteverloop en prognose.

Met name negatieve en cognitieve symptomen zijn de sterkste bepalende factoren voor langdurige invaliditeit en kwaliteit van leven. Een ernstiger symptoomprofiel bij aanvang van de behandeling is geassocieerd met een langer en moeilijker traject naar remissie, herstel en revalidatie. Vroege interventie is daarom cruciaal voor het optimaliseren van de resultaten.

Hoewel effectieve behandeling van negatieve en cognitieve symptomen in de huidige klinische praktijk nog beperkt is, bieden de voortdurende ontwikkelingen in de psychofarmacologie en therapeutische strategieën voorzichtig optimisme voor toekomstige vooruitgang op dit gebied.



3. Hypothesen over schizofrenie

Er zijn verschillende hypothesen voorgesteld om de neurobiologische achtergrond en pathofysiologie van schizofrenie te verklaren. De meest prominente zijn de dopaminehypothese, de recentere glutamaathypothese (NMDA-receptorhypothese) en de kynureenzuurhypothese, die een verdere verfijning van glutamaterge modellen vertegenwoordigt. Deze hypothesen sluiten elkaar niet uit; ze beschrijven eerder interagerende neurochemische systemen die samen bijdragen aan het heterogene klinische beeld van schizofrenie.

Historisch gezien werden zowel conventionele als de meeste atypische antipsychotica ontwikkeld op basis van de dopaminehypothese. Meer recent zijn farmacologische strategieën afgeleid van de glutamaathypothese ontstaan, die een meer omvattende verklaring bieden voor psychotische, negatieve en cognitieve symptomen. De kynureenzuurhypothese bouwt voort op dit kader door zich te richten op endogene modulators van de NMDA-receptorfunctie.

3.1 De dopaminehypothese

De dopaminehypothese conceptualiseert schizofrenie als een stoornis die wordt gekenmerkt door regio-specifieke ontregeling van de dopaminerge neurotransmissie. Vereenvoudigd gezegd stelt de

hypothese een verminderde dopamineactiviteit in de prefrontale cortex (PFC) voor, samen met een verhoogde dopamineactiviteit in subcorticale en limbische hersengebieden. De verminderde dopaminerge activiteit in de PFC leidt tot een verminderde top-down remmende controle over limbische structuren, wat resulteert in relatieve dopaminerge hyperactiviteit in deze gebieden.

Men denkt dat deze onbalans bijdraagt aan het volledige spectrum van schizofreniesymptomen, waaronder positieve symptomen, negatieve symptomen en neurocognitieve stoornissen. De ernst en de verdeling van deze symptomen kunnen systematisch worden beoordeeld met behulp van de Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), waarmee de effecten van behandelingen op verschillende symptoomdomeinen kunnen worden gekwantificeerd.

Huidig bewijs suggereert dat psychotische symptomen primair ontstaan in het associatieve striatum, en niet alleen in het limbische striatum. Bovendien worden dopaminerge afwijkingen steeds vaker gezien als een gevolg van verstoringen in een eerder stadium, met name binnen glutamaterge systemen.

Veel atypische antipsychotica werken 5-HT_{2A}-receptorantagonisme uit, wat indirect de dopaminerge neurotransmissie in de prefrontale cortex (PFC) versterkt. Dit mechanisme kan deels hun gunstige effecten op negatieve en cognitieve symptomen

verklaren, los van de controle van positieve psychotische kenmerken.

