

Antipsychotica en acetylcholine: een stand van zaken

Michel Floris, Damien Lecompte, Laurent Mallet, Haitham Mourad,
André-Roch De Nayer, Frans Vandendriessche, Claudine Mertens, Johan Detraux

Acetylcholine

• Ontdekking

Hoewel acetylcholine (ACh) voor het eerst in 1867 werd gesynthetiseerd, is het biologische belang ervan slechts vele jaren later duidelijk geworden. ACh speelt nochtans een centrale rol in de neurofarmacologie, omdat het de eerste geïdentificeerde neurotransmitter was.

“Acetylcholine was de eerste geïdentificeerde neurotransmitter.”

Dale (1) merkte op dat de effecten van het gebruik van ACh geleken op de effecten t.g.v. het stimuleren van parasympathische zenuwen. Deze observatie werd gevolgd door de bekende studies van Loewi (2) die de vagale afgifte van een chemische substantie aantoonde die de hartfrequentie verminderde (maar Loewi wist aanvankelijk niet dat de betrokken substantie ACh was). Ten slotte identificeerden Dale et al (3) ACh chemisch als de neurotransmitter ter hoogte van de neuromusculaire junctie in de skeletspier. Ondanks deze vroegtijdige ontdekkingen, bleek ACh een moeilijk te bestuderen substantie te zijn. Dat verklaart waarom er gedurende vele jaren slechts betrekkelijk weinig vorderingen gemaakt werden (4).

• Neurochemie van acetylcholine: synthese, opslag, afgifte en inactivatie

ACh wordt gevormd in één enkele, omkeerbare reactie door de condensatie van choline en acetyl-coënzym A (acetyl-CoA). De reactie wordt gekatalyseerd door het enzym choline-acetyltransferase (ChAT), dat geconcentreerd aanwezig is in het cytoplasma van de cholinerge zenuwuiteinden. Acetyl-CoA wordt in de mitochondria gevormd als een bijproduct van de glycolyse. Choline wordt verkregen vanuit de inname van voedingsvetten maar kan ook door de lever zelf worden aangemaakt. Alle cellen bezitten een systeem met een lage affiniteit voor de opname van choline, dat een rol speelt in de synthese van cholinebevattende fosfolipiden. Daarnaast bezitten cholinerge neuronen ook een Na⁺-afhankelijk opname-mechanisme met een hoge affiniteit dat choline levert voor de vorming van ACh. De snelheid van de vorming van ACh wordt bepaald door diverse factoren, zoals een inhibitie van de productie van ChAT,

saturatie-effecten, de beschikbaarheid van precursoren voor choline en acetyl-CoA en de neuronale activiteit. Als de afgifte van ACh gestimuleerd wordt door een toegenomen neuronale activiteit, kan de synthese tijdelijk achterblijven op de afgifte waardoor een depletie van ACh in het zenuwuiteinde kan ontstaan. In deze omstandigheden kan toediening van choline (in vitro) de synthese van ACh verhogen en normale concentraties van de neurotransmitter herstellen.

De beëindiging van de ACh-werking gebeurt door een enzymatische inactivatie van ACh, bij middel van acetylcholinesterase (AChE). AChE is één van de snelste gekende enzymen en leidt dan ook tot een uiterst snelle beëindiging van de activiteit van ACh. Uit diverse studies is gebleken dat AChE ook functies kan vervullen die geen verband houden met de inactivatie van ACh, waaronder een verandering van de prikkelbaarheid van dopaminerge cellen in de substantia nigra.

Diverse middelen interfereren met de synthese, de opslag, de afgifte of de inactivatie van ACh. De afgifte van ACh wordt beïnvloed door diverse natuurlijk optredende toxinen, b.v. botuline- en tetanustoxinen. Ten slotte kan de cholinerge activiteit verhoogd worden door diverse AChE-inhibitoren. Deze omvatten de omkeerbare inhibitoren edrofonium (gebruikt in de diagnose van myasthenia gravis), fysostigmine (aangetroffen in een Calabar-boon) en neostigmine (gaat, in tegenstelling tot fysostigmine, niet doorheen de bloedsheersbarrière omdat het een geladen quaternaire stikstofgroep is), evenals de zeer toxische onomkeerbare organofosforverbindingen Sarin, Soman, Tabun en DFP (diisopropylfluorofosfaat) (5).

• Anatomie en fysiologie van cholinerge systemen

ACh is wijd verspreid in het perifeer en centraal zenuwstelsel. Het wordt als neurotransmitter gebruikt door de motorneuronen die zich bevinden in de ventrale hoorn van het ruggenmerg en de hersenzenuwen III, IV, V, VI, VII en XII. ACh wordt dan ook afgegeven ter hoogte van de neuromusculaire juncties, waar het de spiercontractie stimuleert (magnesiumsulfaat vermindert de spiercontracties en blokkeert de perifere neuromusculaire transmissie door de afgifte van acetyl-

choline ter hoogte van de myoneuronale junctie te verminderen). ACh speelt ook een belangrijke rol in het autonoom zenuwstelsel als de voornaamste neurotransmitter afgegeven door de parasympathische en sympathische preganglionaire vezels, evenals door de meeste parasympathische postganglionaire vezels.

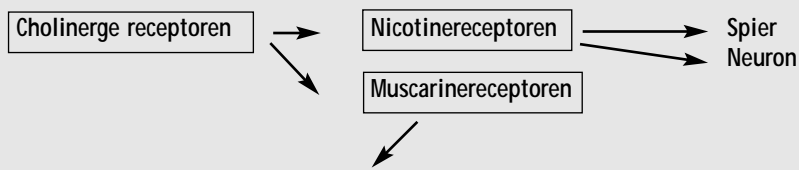
De cholinerge neuronen in de hersenen kunnen in diverse groepen worden ingedeeld. Binnen het striatale complex zijn er grote aantallen cholinerge interneuronen die een belangrijke rol spelen in de werking van het extrapiramidale motorsysteem. Een vaak onderzochte groep van ACh bevattende projectieneuronen bevindt zich in de basale voorhersenen. Deze cellen bezenuwen de cerebrale cortex en de hippocampus en zouden betrokken zijn in diverse aspecten van het leerproces, het geheugen en aandachtsprocessen. De andere twee belangrijke cholinerge celgroepen kunnen teruggevonden worden in het diëncefalon en het pontomesencefalon.

“Acetylcholine wordt hoofdzakelijk doorgegeven door motorneuronen, autonome pre- en postganglionaire vezels, striatale interneuronen en projectieneuronen in de basale voorhersenen.”

Zoals voor de meeste (zo niet alle) neurotransmitters het geval is, werden verschillende subtypen van ACh-receptoren geïdentificeerd. De meest basale indeling is deze van nicotinereceptoren en muscarinereceptoren, die zo genoemd werden vanwege hun verschillende gevoeligheid voor de plantaardige alkaloiden nicotine en muscarine. Nicotinereceptoren behoren tot de superfamilie van receptorgestuurde kanalen (*ligand-gated channels*) terwijl muscarinereceptoren gekoppeld zijn aan G-proteïnen, wat de verklaring is voor de diversiteit van de effecten. Beide soorten receptoren kunnen verder gediversifieerd worden (Figuur 1).

Het huidige onderzoek is gericht op het vinden van subtype-selectieve muscarinerge agonisten en antagonist die specifiek de centrale cholinerge activiteit kunnen verhogen met een minimum aan perifere bijwerkingen. Men hoopt dat dergelijke middelen nuttig kunnen zijn in

Figuur 1: Differentiatie van de cholinerge neuronen (6).



- M₁ **lokalisatie:** pre- en postsynaptisch: CZS, autonome ganglia.
fysiologie: activeert het fosfolipase C via het proteïne G; vermindert de membraanpermeabiliteit voor K⁺.
gedrag: regulatie van geheugen en waakzaamheid.
- M₂ **lokalisatie:** pre- et postsynaptisch: hartweefsel, miniem ter hoogte van het CZS.
fysiologie: inhibeert het adenylyclase via het proteïne G; verhoogt de geleiding van K⁺.
gedrag: regulatie van de hartactiviteit.
- M₃ **lokalisatie:** pre- en postsynaptisch: gladde spier, secretoire klieren.
fysiologie: activeert fosfolipase C.
gedrag: vooral perifere effecten.

de behandeling van de ziekte van Alzheimer en andere vormen van dementie die te maken kunnen hebben met deficiënties in de werking van ACh (5).

• Gedragmatige en neurocognitieve functies van acetylcholine

Een belangrijke gedragmatige rol van ACh zou bestaan uit het reguleren van de excitatie- en slaaptoestand. Diverse gegevens wijzen erop dat ACh een centrale rol zou kunnen spelen in het stijgende reticulair activatiesysteem, een complex systeem in de hersenstam dat betrokken is bij het stimuleren van de corticale activatie (*arousal*) (EEG-desynchronisatie) en gedragmatige toestanden van waken en aandacht. De normale overgang van slaap- naar waaktoestand gaat gepaard met een toegenomen ontladingsfrequentie van de cholinerge neuronen van zowel de hersenstam als de basale voorhersenen. Bovendien leidt een farmacologische stimulatie van de cholinerge activiteit tot een toegenomen corticale activatie.

ACh zou bovendien een rol spelen in het induceren van de slaaptoestand die de REM-slaap wordt genoemd. Studies bij de mens hebben verminderde latentietijden voor het begin van de REM-slaap gemeld na intraveneuze injectie van arecoline of fystigmine. Een behandeling met muscarineantagonisten voorkwam het REM-slaapeffect in experimenten met zowel katachtigen als mensen. De pontomesencefalische cholinerge celgroepen PPT en LDT liggen hier waarschijnlijk aan de bron

van de cholinerge regulatie van de REM-slaap, vooral ten aanzien van het genereren van corticale EEG-desynchronisatie, snelle oogbewegingen en PGO-golven.

“Acetylcholine reguleert toestanden van stimulatie, slaap en cognitieve processen zoals leren, geheugen en aandacht.”

Een tweede belangrijke functie van ACh betreft cognitieve processen zoals het leerproces, het geheugen en de aandacht. In dierstudies werd overtuigend aangetoond dat een blokkering van de muscarinereceptoren zowel het verwerven als het onthouden van diverse aangeleerde taken kan verhinderen. Op gelijkaardige wijze werd aangetoond dat de toediening van scopolamine bij de mens het langetermijngeheugen verslechtert, vooral het declaratieve geheugen. Onderzoek van de hersenen van patiënten met de ziekte van Alzheimer wees op een ernstig verlies van cholinerge neuronen in de nucleus basalis en een gelijktijdige depletie van ACh in de voorhersenen. Vergelijkbare maar minder ernstige effecten werden soms aangetroffen bij bejaarde patiënten zonder de ziekte van Alzheimer. Bovendien bleek uit dierstudies dat excitotoxische letsels van de nucleus basalis tot verstoringen van het leren en van het geheugen leiden. Al deze bevindingen leidden tot de cholinerge hypothese van geheugenverlies op hogere leeftijd. Verdere studies hebben evenwel twijfels doen ontstaan omtrent deze eenvoudige hypothese, met name ten aanzien van de vermeende rol van de

nucleus basalis en van de effecten van een cholinerge blokkade of beschadiging. Een alternatieve mogelijkheid, die zowel door dierstudies als door klinische onderzoeken wordt ondersteund, is dat de voornaamste functie van de cholinerge projectie in de voorhersenen gericht is op het stimuleren van aandachtsprocessen eerder dan op het faciliteren van het leergedrag of het geheugen als dusdanig. Verder onderzoek zou de precieze aard van de cognitieve functies die door ACh worden beïnvloed, moeten uitwijzen. De aandachtshypothese is intrigerend omdat zij de rol van deze neurotransmitter in de sensorische verwerking en in het leergedrag en het geheugen lijkt te integreren. Anderzijds zou het voorbarig zijn te concluderen dat ACh geen rol speelt in de opslag van informatie. In het verdere onderzoek hopen wij dat adequate cholinerge middelen zullen worden gevonden die het verwoestende verlies van cognitieve vaardigheden bij patiënten met de ziekte van Alzheimer, althans in zekere mate, tot staan kunnen brengen (5).

Anticholinerge effecten van antipsychotica en anticholinerge middelen

• Anticholinerge effecten

Anticholinerge bijwerkingen kunnen zich, in een of andere vorm, bij 10 tot 50% van de behandelde patiënten voordoen en kunnen bijzonder hinderlijk zijn voor oudere patiënten (b.v. oudere mannen met een goedaardige hypertrofie van de

prostaat). Bovendien kunnen deze symptomen een invloed hebben op de respons van de patiënt op psychosociale of rehabilitatieprogramma's, alsook de inspanningen van het individu om zich in de gemeenschap te integreren, bemoeilijken (7).

“Anticholinerge bijwerkingen van psychotrope middelen en antiparkinsonmiddelen kunnen een negatieve invloed hebben op het rehabilitatieproces van patiënten.”

Anticholinerge effecten kunnen ingedeeld worden in perifere en centrale effecten (Keks, 1996). Perifere effecten doen zich in multiple systemen voor en kunnen de kwaliteit van het leven aanzienlijk verminderen. Deze anticholinerge effecten komen tot uiting in een droge mond, droge ogen, toegenomen intraoculaire druk, een verminderde gezichtsaccomodatie, verergering van nauwehoekglaucoom, droge, warme, rode huid, tachycardie, constipatie, paralytische ileus, fecale impactie, stomatitis, opdrogen van longsecreties, urinaire retentie met infectie en zelfs nierfalen tot gevolg, en vertraagde of retrograde ejaculatie (9-12). Centrale anticholinerge bijwerkingen omvatten een vermindering van het geheugen, veralgemeende cognitieve achteruitgang, verwardheid, hyperthermie, hallucinaties en delirium (7, 8, 11, 12).

Perifere anticholinerge effecten

Xerostomie (droge mond)

Xerostomie doet zich voor bij tot 60% van

Tabel 1: Tekens en symptomen van xerostomie (13).

Droogte van de mond
Pijn, ontsteking of ulcera van de tong of het mondslijmvlies
Cheilitis
Verandering van smaakperceptie of tonggevoeligheden
Moeilijkheden met kauwen, slikken of spreken
Recente problemen met aanpassing van tandapparaat
Toename van tandcariës
Candidose
Acute sialoadenitis

de patiënten behandeld met antipsychotica (11). Patiënten met een verandering in de hoeveelheid of de samenstelling van het speeksel kunnen één of meer van de symptomen in tabel 1 vertonen.

Een droge mond kan schadelijk zijn voor de gezondheid van de mond (14). Het verlies van de bufferende en bacteriostatische functies van het speeksel kan de incidentie van tandcariës, candidose of acute sialoadenitis verhogen (10, 13, 15, 16). Pogingen om de droogte van de mond te verlichten door het zuigen van snoepjes of het drinken van zoete dranken kunnen het gevaar voor tandinfecties verder verhogen (10, 11). Bovendien kan het verlies van orale lubricatie oorzaak zijn van moeilijkheden bij het kauwen en het slikken (vooral van droog voedsel), het spreken of de aanpassing van het tandapparaat (10-13). Antipsychotische middelen met anticholinerge activiteit kunnen de koksalsreflex verminderen, waardoor de patiënt gevaar loopt voor aspiratie, vooral als ook het slikmechanisme reeds is aangetast. Tardieve dyskinesie kan een bijkomende complicerende factor zijn bij de koksalsreflex (10). Ten slotte kan xerostomie ook oorzaak zijn van het overmatig drinken van water en polyurie en van een geringe therapietrouw (13). Polydypsie is een multifactorieel probleem met vele gevolgen.

Xerostomie is een frequente anticholinerge bijwerking van de minder krachtige neuroleptica en van antiparkinsonmiddelen (13, 17). Het is niet duidelijk of een echte tolerantie voor deze bijwerking ontstaat, dit wil zeggen of de speekselvloed verbetert ondanks een voortgezette medicamenteuze behandeling. Met de tijd vertonen de meeste patiënten klinisch een zekere verbetering van de xerostomie (13). Een potentieel verwarrend punt bij het onderzoek van xerostomie als gevolg van psychotrope middelen is de mogelijkheid van psychologische fenomenen zoals angst of stress om de speekselvloed te verminderen (18).

Zo het klinisch mogelijk is, moet de behandeling beginnen met het elimineren van medicatie die xerostomie kan induceren of met het vervangen van de medicatie door minder anticholinerge middelen. Het kauwen van suikervrije

kauwgum (suikerproducten vormen een goede kweekcultuur voor schimmelinfecties zoals candidose en kunnen tevens de incidentie van tandcariës verhogen) of het zuigen op harde snoep, vooral zure ballen, stimuleert de productie van speeksel. Het kauwen van wortels en selder zal alleen nuttig zijn als de patiënt tijdens het kauwen ook slokjes water drinkt (13, 15). Kunstmatig speeksel (carboxymethylcellulose) is beschikbaar in een aantal vrij verkochte preparaten (b.v. Sulfarlem®, Oralbalance®) en blijkt bij een kwart tot een derde van alle patiënten met xerostomie aanvaardbaar en nuttig te zijn (19). Mondspoelingen en wattenstaafjes met citroen en glycerine moeten vermeden worden aangezien zij een uitdrogend effect hebben en zelfs meer droogte en irritatie kunnen veroorzaken. Bethanecolchloride (Muscaran®), een synthetische cholinerge agonist, moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij bejaarden of patiënten met gekende hypotensie, hartaandoeningen of hartritme stoornissen omwille van mogelijke vagomimetische effecten zoals nausea, braken, abdominale krampen, diarree, diaforese, bradycardie en hypotensie.

Het belang van het informeren van patiënten met xerostomie over het verhoogde gevaar voor tandinfectie kan niet genoeg worden benadrukt (13). Zij moeten geïnformeerd worden over tandhygiëne en regelmatige tandcontroles tijdens de behandeling zijn noodzakelijk (14).

“Droge mond, toegenomen intraoculaire druk, wazig zicht, constipatie en urineretentie zijn de meest frequente perifere anticholinerge bijwerkingen.”

Urineretentie

Urineretentie kan veel ongemak en hinder veroorzaken, vooral bij mannen met prostaathypertrofie (16). Als moeilijkheden zouden ontstaan bij patiënten die bepaalde antipsychotica gebruiken (b.v. chloorpromazine, thioridazine), kan een vermindering van de dosis of het overschakelen naar een minder anticholinerg middel (b.v. haloperidol, trifluoperazine, thiothixeen) in sommige gevallen volstaan. Aangezien antiparkinsonmiddelen zoals benzotropine, biperidine en trifluoperazine krachtige anticholinergica zijn, kan hun gebruik met antipsychotica bijzonder hinderlijk zijn (zie ook risicofactoren). Deze middelen hebben ook een

noradrenerge agonistische activiteit, die verder kan bijdragen tot urinaire moeilijkheden.

Constipatie

Anticholinerge middelen verminderen de duodenale motiliteit, contracties en colontransit. Zij verhinderen ook de gastrocolische reflex, alsook de postprandiale toename van de colonactiviteit waarop patiënten kunnen vertrouwen voor de regulering van hun stoelganggewoonten (13). Ook om die reden moeten anticholinerge middelen met voorzichtigheid worden gebruikt (zie risicofactoren).

Constipatie kan een symptoom zijn van een paralytische ileus, die (zonder behandeling) fataal kan zijn. De behandeling bestaat uit het zo mogelijk verminderen van de dosis, het corrigeren van het vocht en elektrolytenevenwicht en (zo nodig) het herstel van de doorgankelijkheid en de functie van de darm door intubatie van de darm en het verlichten van de abdominale uitzetting en druk (20).

Lichte gevallen kunnen behandeld worden met een dieet, een toegenomen vochtinname, en lichaamsbeweging. Laxativa moeten in de laagste doeltreffende dosis worden gebruikt. Een overmatig gebruik van stimulerende laxativa kan schade berokkenen aan de myenterische plexus, de intrinsieke bezenuwing van de wand van het colon, en kan verder de motiliteit van het colon verminderen (13).

Seksuele disfunctie

Seksuele disfuncties kunnen ingedeeld worden in drie categorieën. Deze categorieën weerspiegelen elk een disruptie van de sequentiële aspecten van de normale cyclus van seksuele respons, met name:

- seksuele belangstelling (libido),
- fysiologische opwindning (met bevochtiging bij vrouwen en erectiele functie bij mannen),
- orgasme (met ejaculatie bij mannen) (21).

Behalve psychologische factoren en ziekte, werden serotonerge, adrenerge, endocriene en cholinerge mechanismen in verband gebracht met seksuele disfunctie (8). Arteriële dilatatie en de daaruit resulterende zwelling van de penis worden beïnvloed door cholinerge stimulatie. Erectie van de vrouwelijke clitoris en de vulvovaginale congestie-lubrificatiereactie

zouden door soortgelijke mechanismen worden gestuurd. Een echte ejaculatie (stadium voorafgaand aan de expulsiefase) vereist een contractie van de blaashals die gestimuleerd wordt door alfa-adrenerge vezels samen met een simultane cholinerge stimulatie die noodzakelijk is voor de relaxatie van de externe urethrale sfincter voor de ejaculatie (22).

Middelen met anticholinerge eigenschappen kunnen de seksuele opwindning verminderen. Bij bejaarden werden neuroleptica met een hoog anticholinerg potentieel en een hoge alfa-adrenerge activiteit (b.v. chloorpromazine en thioridazine) in verband gebracht met erectiele disfunctie en ejaculatiestoornissen (16). Anticholinerge middelen kunnen interfereren met ejaculatie en orgasme. Anticholinerge activiteiten die de membraansecreties verminderen zullen waarschijnlijk ook de vaginale lubricatie en het vrouwelijke seksuele functioneren verminderen en infectie bij vrouwen verhogen (22).

Wazig zicht

Anticholinerge effecten kunnen omkeerbare gezichtswijzigingen veroorzaken. De onmogelijkheid om de ogen te focussen op dichtbijgelegen objecten is een frequente oculaire bijwerking van sterke anticholinerge middelen. Accomodatiestoornissen of cycloplegie met mydriase (dilatatie van de pupil) veroorzaken frequent wazig zicht.

Aangezien sommige neuroleptica de oculaire functie via anticholinerge effecten kunnen verminderen, kunnen de patiënten klagen over wazig zicht en kunnen ze bij onderzoek een mydriase en een verlies van accommodatie vertonen (10). In de initiële stadia van de toediening van anticholinerge middelen, is wazig zicht bij ongeveer 30% van de patiënten aanwezig. Het oog wordt echter doorgaans tolerant voor de farmacologische activiteit van het middel en het wazig zicht verdwijnt spontaan. Zo nodig kan een topische cholinerge agonist (pilocarpine) nuttig zijn (23). Geslotenhoekglaucoom komt uitsluitend voor in ogen met fysiologisch ondiepe voorste oogkamers en nauwe hoeken waardoor de drainage van het oogvocht door de pupil naar de voorste oogkamer geblokkeerd wordt, hetgeen leidt tot een toename van de intraoculaire druk. De symptomen van acuut geslotenhoekglaucoom als gevolg van een plotse en uitgesproken stijging van de intraoculaire druk omvatten wazig zicht, intense pijn, tranen, oedeem van de

oogleden, rode ogen, nausea, braken, bradycardie en diaforesis. Middelen met anticholinerge eigenschappen kunnen een acuut geslotenhoekglaucoom induceren of een chronisch geslotenhoekglaucoom verergeren door mydriase (23). Bepaalde neuroleptica en antiparkinsonmiddelen mogen dan ook niet gebruikt worden bij patiënten met een niet-gecorrigeerd nauwehoekglaucoom (12). Ogen met fysiologisch brede voorste kamerhoeken zullen geen gesloten hoekglaucoom vertonen, hoewel zij een openhoekglaucoom kunnen ontwikkelen. De ontwikkeling en het klinische verloop van een openhoekglaucoom worden niet beïnvloed door anticholinerge middelen (23).

Centrale anticholinerge effecten

Cognitie

Er zijn rechtstreekse gegevens uit klinische studies dat disfuncties van de dopaminerge, noradrenerge en acetylcholinerge neurotransmittersystemen correleren met cognitieve disfunctie bij schizofrenie (24). Het cholinerge systeem lijkt een zeer belangrijk en algemeen activerend effect te hebben dat de stimulusverwerking in vele corticale gebieden, instaannde voor verschillende cognitieve functies, verhoogt. De ziekte van Alzheimer (zie verder), waarbij alle cognitieve functies zijn aangetast, wordt gekenmerkt door uitgesproken en zeer verspreide deficiënties in de cholinerge functie (25-29). Meer specifiek blijkt uit de literatuur, op basis van studies met letsels bij dieren en op basis van farmacologische studies, dat acetylcholine een belangrijke rol lijkt te spelen in het geheugen, het leergedrag en de aandacht (24). Aangezien cognitieve achteruitgang tot een verminderde onafhankelijkheid kan leiden, zijn anticholinerge en sedatieve effecten van het grootste belang in termen van aantasting van de cognitieve functie (16).

“Een aantasting van de cognitie, meer bepaald van het recente geheugen en van het werkgeheugen, is een bekend centraal anticholinerg effect.”

Het is bekend dat anticholinerge medicatie het geheugen kan verminderen (30). Vooral het recente geheugen of het werkgeheugen blijkt bijzonder kwetsbaar, terwijl het langetermijngeheugen en het verbale IQ betrekkelijk intact blijven (31).

Dit betekent dat de aantasting verband houdt met een deficit in het opslaan van nieuwe informatie. Het terugvinden van informatie die werd opgeslagen vóór het gebruik van het middel, wordt niet beïnvloed (32). De effecten van anticholinerge middelen zijn het meest consistent m.b.t. vrije herinnering terwijl de resultaten van een geleide herinnering en herkenningstaken gemengd waren (33). Recent werd van procyclidine (15mg) aangetoond dat het nadelige effecten heeft op de aandacht, op een breed bereik van geheugenfuncties, waaronder de lange-termijn herinnering, logisch, visueel en werkgeheugen, alsook op diverse metingen van executieve functies in normale, gezonde individuen (87, 88). De omvang van de anticholinerge effecten op de cognitieve functies is evenwel nog altijd onduidelijk (34). Men kan wel met zekerheid stellen dat anticholinerge medicatie een negatieve invloed heeft op het geheugen en het leergedrag bij patiënten met schizofrenie (34). Gelijktijdige toediening van anticholinerge middelen aan met antipsychotica behandelde schizofrene patiënten blijkt in de meeste maar niet in alle studies (32) gepaard te gaan met verminderde prestaties op tests van het kortetermijngeheugen. Bijgevolg kunnen de anticholinerge effecten van een middel specifieke geheugenfuncties aantasten of beperken. Neuroleptische middelen met een belangrijk anticholinerg effect zoals thioridazine en chloorpromazine hebben meer bijwerkingen op het verbale kortetermijngeheugen (35). Bepaalde clinici kunnen dan ook bezorgd zijn dat ook de nieuwe antipsychotica zoals olanzapine en clozapine (beide middelen met anticholinerge eigenschappen) (zie verder: Anticholinerge effecten van 2^e generatie-antipsychotica) vooral het kortetermijngeheugen kunnen verminderen. De gegevens hiervoor zijn evenwel controversieel (32). Clozapine lijkt b.v. een gunstig effect te hebben op bepaalde cognitieve functies zoals de verbale vloeiendheid en de aandacht, en een negatief effect op andere zoals het visuele geheugen (34). Een mogelijke verklaring voor het gunstige effect van clozapine en olanzapine op de meeste cognitieve functies is dat de klinische invloed van de anticholinerge effecten van een middel op de cognitie ook afhankelijk is van de effecten op andere neurotransmittersystemen. Zo kan het potentieel anticholinerge effect van

olanzapine en clozapine verminderd worden door hun effect ter hoogte van D₁-dopaminereceptoren (32). Een ander mogelijk belangrijk concept in dit verband is de totale anticholinerge belasting. Of een patiënt bij het voorschrijven van een bepaald middel met anticholinerge eigenschappen al dan niet cognitieve problemen zal vertonen, is afhankelijk van factoren zoals comediatie met mogelijk anticholinerge effecten, het initiële cognitieve niveau, individuele farmacokinetische variaties en farmacodynamische veranderingen die de ziekte-toestand kunnen vergezellen (28).

Delirium

Een verminderde cholinerge neurotransmissie zou een rol spelen in de pathogenese van delirium en anticholinerge medicaties zijn een belangrijke oorzaak van acute verwardheid. Recente studies hebben aangetoond dat de totale anticholinerge belasting het ontstaan van delirium zou bepalen, eerder dan een bepaald individueel middel (28).

Als de psychotische symptomen van een patiënt in de loop van een behandeling met antipsychotische middelen lijken te verergeren, moet eerst de mogelijkheid van een anticholinerg geïnduceerd delirium worden overwogen. Een dergelijk syndroom kan bij bepaalde patiënten geïnduceerd worden door de meer anticholinerge neuroleptica, in het bijzonder thioridazine (36).

Neuroleptica kunnen in het begin van de behandeling of bij een plotse toename van de dosis, vooral 's nachts en bij bejaarden, een delirium en acute toestanden van verwarring induceren. Gegevens uit diverse dierstudies en klinische studies ondersteunen de hypothese dat acetylcholine één van de kritieke neurotransmitters in de pathogenese van delirium is. Bovendien zijn er klinisch goede redenen om het belang van acetylcholine te benadrukken, vooral bij bejaarden. Een van de redenen is dat de acetylcholinerge neurotransmissie met de leeftijd vermindert (37).

In een recente studie vonden Tune & Egeli (37) dat het percentage delirium bij patiënten met dementie significant hoger was bij patiënten behandeld met een groter aantal anticholinergica. Neuroleptica zoals thioridazine en chloorpromazine, evenals het antipsychoticum clozapine, dat bekend is om zijn belangrijke anticholinerge activiteit, kunnen ten dele hun geneigdheid tot het veroorzaken of

verergeren van een delirium verklaren (28). De psychotische toestand die typisch door anticholinergica wordt geïnduceerd, is een delirium met perifere anticholinerge tekens, maar dit is niet altijd het geval en ook auditieve hallucinaties en paranoïde wanen kunnen op de voorgrond staan (38). Het centraal anticholinerg syndroom (CAS) doet zich voor als de centrale en perifere cholinerge functie gedaald is. Kenmerken van een delirium en een parasymphatische uitval kunnen waargenomen worden. Patiënten zijn vaak verward en geagiteerd, vertonen een groot aantal overgangen van stadia en een vermindering van de REM-activiteit tijdens de slaap (38). Zij kunnen verder visuele en auditieve hallucinaties ervaren en zoals reeds gemeld, geheugenvermindering (vooral in het recente geheugen).

Slaapstoornissen

Exploratieonderzoek m.b.t. slaapparameters lijkt aan te geven dat cholinerge antagonisten (b.v. scopolamine) de duur van de REM-slaap verminderen (39). Polysomnografische studies omtrent het effect van clozapine op de nachtelijke slaap leidden tot inconsistente resultaten, waarschijnlijk als gevolg van methodologische inconsistenties. Sommige studies lijken aan te geven dat clozapine de REM-densiteit verhoogt, maar geen invloed heeft op de hoeveelheid REM-slaap (40, 41). Een toename van de REM-slaap werd evenwel gemeld bij patiënten die uitsluitend clozapine toegediend kregen (42). Met betrekking tot olanzapine vonden Salin Pascual et al (43) dat de REM-densiteit in de tweede nacht met olanzapine verhoogd was.

Hyperthermie

Anticholinerge hyperthermie is waarschijnlijk een centraal effect met perifere gevolgen. Anticholinerge middelen verminderen het zweten en het warmteverlies (44-45). Lichaamstemperaturen hoger dan 40°C tot 43°C werden gemeld bij ernstige anticholinerge intoxicatie en kunnen aanleiding geven tot een cascade van multisysteemorganafalen (46). In sommige gevallen van anticholinerge intoxicatie kan een significante hyperthermie gedurende verschillende dagen aanwezig blijven tot de normale thermoregulatie hersteld is. Tijdens deze periode moet de kerntemperatuur van nabij worden gevolgd. Kinderen zijn bijzonder vatbaar voor hyperthermie zelfs bij het toedienen van kleine doses van

Tabel 2: Differentiaaldiagnose van het Maligne Neuroleptisch Syndroom (MNS) en de hyperthermie te wijten aan anticholinergica (45, 47).

	Maligne Neuroleptisch Syndrom	Anticholinerge hyperthermie
Mechanisme	Verstoring en acute afname van de centrale dopaminerge activiteit	Blokking van de muscarinereceptoren
Tekens en symptomen	<u>Hyperthermie, EPS</u> (aanzienlijke musculaire rigiditeit "als een loden buis" – de persoon kan noch bewegen, noch praten, noch slikken), <u>Autonome instabiliteit</u> (bloeddruk—schommelingen, gestegen hartritme profuse transpiratie), <u>bewustzijnsstoornissen</u> (confusie, mutisme, agitatie).	<u>Tekens van centrale anticholinerge toxiciteit</u> : confusie, kauwen, bevingen, hallucinaties, mutisme, myoclonieën en agitatie. Vele patiënten trekken aan de dekens, de kleren en de compressiesystemen. Perifere tekens van anticholinerge toxiciteit: droge mond en droge oksels, mydriase en troebel zicht, sinusale tachycardie en urineretentie.
Specifieke tekens	82% van de gevallen begint met wijzigingen in de mentale toestand of spierrigiditeit. De hyperthermie en de autonome stoornissen treden gewoonlijk op in een later stadium (b.v. volledige decompensatie).	Droge oksels zijn de meest specifieke indicator van de antimuscarine effecten bij adolescenten en grotere kinderen.
Betrokken antipsychotica	Alle klassen antipsychotica	Clozapine, derivaten van fenothiazine

anticholinerge middelen. Middelen met sterke anticholinerge eigenschappen, zoals chloorpromazine, blijken ook te interfereren met de temperatuurregulatie (44).

Patiënten met anticholinerge hyperthermie en agitatie of convulsies, vereisen een behandeling met middelen die de overmatige warmteproductie verminderen. Externe koeling, benzodiazepinen en een herstel van het vochtevenwicht zijn in dit verband het meest werkzaam. Een urinaire katheter moet gebruikt worden om het vochtevenwicht te evalueren, omdat de meeste van deze patiënten een urinaire retentie vertonen. Omdat een gevaarlijke hyperthermie bij anticholinerge patiënten altijd behandeld kan worden met sedatie, paralyse en externe koeling, wordt hyperthermie alleen niet als een indicatie voor een behandeling met fysostigmine beschouwd (45).

Het maligne neuroleptisch syndroom (NMS), een ander voorbeeld van een door farmaca geïnduceerde hyperthermie, kan niet altijd gemakkelijk onderscheiden worden van andere hyperthermische syndromen. Tabel 2 geeft de differentiële diagnose van NMS en anticholinerge hyperthermie weer.

• Conventionele antipsychotica

Antipsychotica hebben een wisselende

graad van anticholinerge (antimuscarinerge) activiteit (Tabel 3). De zogenaamde minder krachtige middelen zijn meer geneigd om anticholinerge bijwerkingen te veroorzaken dan de zeer krachtige middelen. Vooral thioridazine is een sterk anticholinerg middel (12, 48).

Muscarinerge cholinerge eigenschappen van klassieke antipsychotica

Naast het blokkeren van de D₂-receptoren in de vier dopaminerge systemen, hebben conventionele antipsychotica nog andere

belangrijke farmacologische eigenschappen (Figuur 2). Een bijzonder belangrijke farmacologische activiteit van bepaalde conventionele antipsychotica is de mogelijkheid om muscarinerge cholinerge receptoren te blokkeren. Dit kan ongewenste bijwerkingen zoals een droge mond, wazig zicht, constipatie en cognitieve afvlakking veroorzaken. De verschillende mate van muscarinerge cholinerge blokkade kan ook verklaren waarom sommige conventionele antipsychotica vaker extrapiramidale bijwerkingen (EPS) zullen veroorzaken dan andere.

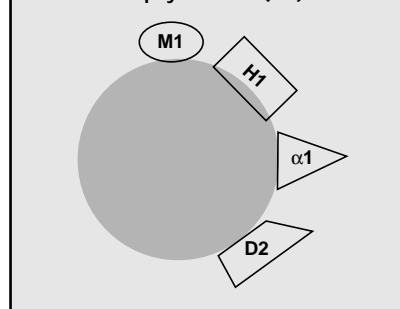
Tabel 3: Profiel van anticholinerge nevenwerkingen, volgens de klinische potentie (10).

Antipsychoticum*	Profiel van anticholinerge nevenwerkingen
Haloperidol	+
Flufenazine	++
Thiothixeen	++
Trifluoperazine	++
Perfenazine	++
Molindon	+
Loxapine	+++
Chloorpromazine	++++
Thioridazine	+++++

* Antipsychotica opgesomd in dalende volgorde van klinische potentie

Conventionele antipsychotica die meer EPS veroorzaken, zijn middelen met slechts zwakke anticholinerge eigenschappen terwijl conventionele antipsychotica die minder EPS veroorzaken, middelen zijn met sterkere anticholinerge eigenschappen. Hoe kan een muscarinerge cholinerge receptorblokkade de EPS, veroorzaakt door een D₂-dopaminereceptorblokkade in het nigrostriatale systeem, verminderen? De reden lijkt te zijn dat in het nigrostriatale systeem een reciproque relatie bestaat tussen dopamine en ACh (Figuur 3).

Figuur 2: Farmacologische eigenschappen van de conventionele antipsychotica (49).

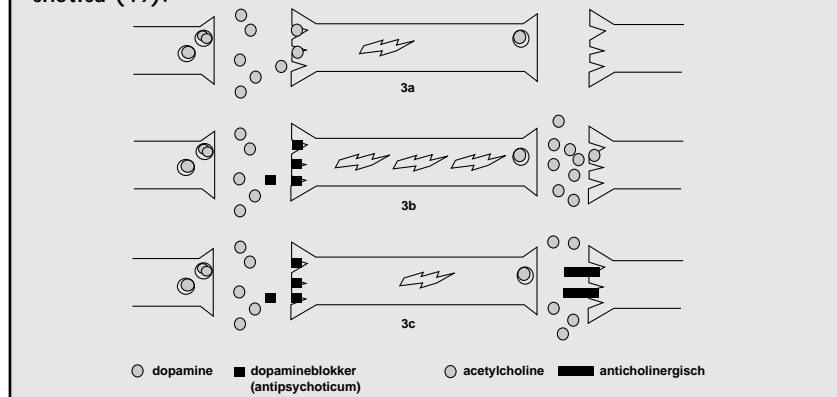


Dopaminerge neuronen in het nigrostriatale dopaminesysteem maken post-synaptische verbindingen met cholinerge neuronen. Dopamine inhibeert normaal de afgifte van ACh uit postsynaptische nigrostriatale cholinerge neuron zodat de acetylcholinerge activiteit op die plaats onderdrukt wordt (Figuur 3a). Als dopamine de afgifte van acetylcholine niet langer kan onderdrukken omdat de dopaminereceptoren geblokkeerd worden door een conventioneel antipsychotisch middel, wordt acetylcholine overmatig actief (Figuur 3b).

“Het concomitante gebruik van anticholinergica tijdens een antipsychotische behandeling kan de ontwikkeling van EPS maskeren en vermindert het gevaar voor tardieve dyskinesie niet.”

Een manier om deze overactiviteit van acetylcholine op te heffen, is ze te blokkeren d.m.v. een anticholinerg middel (Figuur 3c). Middelen met een anticholinerge activiteit zullen dus de overmatige acetylcholinerge activiteit, t.g.v. het opheffen van de dopamine-inhibitie door de blokkade van de dopaminereceptoren, verminderen. Indien anticholinerge

Figuur 3: Cholinerge muscarine-eigenschappen van de klassieke antipsychotica (49).



eigenschappen samen met D₂-blokkerende eigenschappen in hetzelfde middel aanwezig zijn, zullen zij de effecten van de D₂-blokkade in het nigrostriatale dopaminesysteem verminderen.

Conventionele antipsychotica met krachtige anticholinerge eigenschappen veroorzaken bijgevolg minder EPS dan conventionele antipsychotica met zwakke anticholinerge eigenschappen. Bovendien kunnen de effecten van een D₂-blokkade in het nigrostriatale systeem verminderd worden door gelijktijdige toediening van een middel met anticholinerge eigenschappen. Dit heeft geleid tot de veelgevolgde strategie van het toedienen van anticholinerge middelen in combinatie met conventionele antipsychotica met de bedoeling de EPS te verminderen.

Helaas leidt dit concomitant gebruik van anticholinerge middelen niet tot een vermindering van de mogelijkheid van conventionele antipsychotica om tardieve dyskinesie te veroorzaken (de tekens worden weliswaar weggenomen maar niet de relatieve striatale overbelasting). Het kan de goed gekende bijwerkingen van anticholinerge middelen, zoals droge mond, wazig zicht, constipatie, urine-retentie en cognitieve disfunctie zelfs veroorzaken of verergeren.

• Anticholinerge effecten van 2^e generatie-antipsychotica

Clozapine heeft de hoogste anticholinerge activiteit (Tabel 4); risperidone en quetiapine hebben minimale anticholinerge effecten. Hoewel quetiapine geen sterke antimuscarinerge affiniteit heeft, heeft het evenwel significante antihista-

minerge effecten (50). Van de andere middelen heeft olanzapine matig en sertindol weinig anticholinerge effecten (51).

Clozapine

Clozapine kan frequent een ernstige en vaak langdurige hypersalivatie en anticholinerge bijwerkingen veroorzaken (52). Tachycardie is de meest frequente cardiovasculaire bijwerking tijdens een behandeling met clozapine (25%). Zij zou het gevolg zijn van de anticholinerge eigenschappen van het middel en de toename van de plasmaconcentratie van noradrenaline en kan reageren op een tijdelijke vermindering van de dosis of bijkomende farmacologische maatregelen. Deze bijwerking is potentieel gevaarlijk en vereist een zorgvuldige klinische opvolging (52-54). Behandelingsopties zijn perifere β-blokkers en propafenon (53-55). Een vermindering van de opname van cafeïne en van roken zou ook nuttig zijn (53).

Constipatie komt voor bij 14 tot 60% van de patiënten behandeld met clozapine en kan ernstig zijn (54, 56, 57). Drie overlijdens als gevolg van ernstige ileus en constipatie werden gerapporteerd (58). Constipatie is meest waarschijnlijk het gevolg van de anticholinerge eigenschappen van clozapine en kan verergerd worden door andere medicaties met anticholinerge eigenschappen (56, 57). Vanuit klinisch gezichtspunt moet bijzondere aandacht worden besteed aan patiënten met voorafbestaande medische aandoeningen die voorbeschikkend zijn voor constipatie, vooral patiënten met een

Tabel 4: Anticholinerge nevenwerkingen geïnduceerd door de atypische antipsychotica (16).

	Anticholinerge nevenwerkingen
Klassieke antipsychotica	± à +++
Clozapine	+++
Olanzapine	+
Quetiapine	±
Risperidon	±

voorgeschiedenis van megacolon. De gebruikelijke behandelingen zijn een vezelrijke voeding, een adequate opname van vocht en het gebruik van massavormende middelen. Als deze middelen falen zijn niet-massavormende laxativa nuttig gebleken (53-56).

Gevoelige patiënten zoals bejaarden of patiënten met organische cognitieve deficiënties, kunnen verward raken bij behandeling met clozapine.

De anticholinerge effecten van clozapine zouden bijwerkingen op het geheugen kunnen doen vermoeden. Clozapine lijkt echter een gunstig effect te kunnen hebben op bepaalde cognitieve functies zoals de verbale vloeiendheid en de aandacht, en een ongunstig effect op andere (34).

Aangezien clozapine urineretentie kan veroorzaken, wordt gesuggereerd dat het middel vermeden zou moeten worden bij patiënten met prostaathypertrofie en andere voorafbestaande aandoeningen die gepaard gaan met een onvolledige lediging van de blaas (59).

Het mechanisme van de door clozapine geïnduceerde sialorree is paradoxaal gezien de sterke anticholinerge effecten (10, 53). Sialorree is uitermate frequent en doet zich bij de meeste patiënten voor, vooral in de initiële fase van de behandeling (7, 54). De gemelde incidenties vertonen aanzienlijke variaties, van 0% tot 80% (54).

Hoewel hypersalivatie doorgaans een gunstige bijwerking is, beschrijven patiënten soms een gevoel van verstikking gedurende de nacht en kunnen ze zelfs overmatig speeksel aspireren. Bovendien kan het kwijlen in sociale situaties erg gênant zijn. De pathofysiologie van sialorree is niet duidelijk (57) en kan het gevolg zijn van een M₄-agonisme (50, 60). Op basis van de alfa-blokkerende

eigenschappen zou clonidine met de nodige voorzichtigheid kunnen worden gebruikt.

“Clozapine en olanzapine hebben veel meer anticholinerge bijwerkingen dan de andere antipsychotica van de 2^e generatie.”

Risperidone

Risperidone bezit vrijwel geen anticholinerge effecten (52, 61). Ten aanzien van het gebruik van antiparkinsonmiddelen stelden Lemmens et al (62) geen significant verschil vast tussen patiënten behandeld met risperidone (8mg of minder) of placebo. Met risperidone kunnen dan ook maar weinig anticholinerge bijwerkingen worden waargenomen. Gezien de betrekkelijke afwezigheid van EPS (in de bejaarde populatie), de weinige of geen anticholinerge bijwerkingen en de ogenschijnlijk gunstige cognitieve effecten kan risperidone bijzonder nuttig zijn voor de behandeling van delirium en dementie bij bejaarde patiënten (52). In hun overzicht van de weinige gepubliceerde gegevens over het gebruik van 2^e generatie-antipsychotica voor de behandeling van gedragssymptomen bij dementie, kwamen Stoppe et al (63) tot de conclusie dat risperidone in lage doses (0,5 tot 2mg/dag) bijzonder nuttig lijkt vanwege de verwaarloosbare anticholinerge bijwerkingen.

Olanzapine

Aangezien de receptorfarmacologie van olanzapine vergelijkbaar is met die van clozapine, worden bijwerkingen vergelijkbaar met deze van clozapine verwacht (52, 63). Vanuit klinische studies blijkt dat olanzapine gepaard gaat met een matige incidentie van anticholinerge effecten (64, 65). In de studie van Conley et al (66) met

olanzapine/chloorpromazine werd droogte van de mond gemeld door ongeveer 38% van de patiënten in de met olanzapine behandelde groep, een percentage dat aanzienlijk hoger is dan verwacht zou worden in een met risperidone behandelde groep. Zowel met clozapine als met olanzapine zijn centrale anticholinerge effecten veel minder frequent dan perifere effecten (67).

Quetiapine

Quetiapine is het meest recente antipsychoticum van de 2^e generatie dat door de FDA werd goedgekeurd en er zijn tot dusver weinig gepubliceerde studies met dit middel (49). Een blokkade van de muscarinereceptor (M₁) met quetiapine leidt niet tot droogte van de mond, constipatie of urineretentie (68). Quetiapine lijkt evenwel meer anticholinerg dan risperidone of sertindol, maar minder dan clozapine en olanzapine (63).

Sertindol

Sertindol veroorzaakt weinig of geen anticholinerge bijwerkingen (7, 52, 61, 63).

Zotepine

Zotepine heeft ook bepaalde anticholinerge eigenschappen. Droge mond en constipatie worden frequent gemeld (61).

Ziprasidone

Ziprasidone heeft zeer weinig of geen anticholinerge activiteit (89).

Amisulpride

Amisulpride heeft geen affiniteit voor cholinerge receptoren (69, 70).

Risicofactoren

Tricyclische antidepressiva (TCA's)

Een ander probleem betreft het gebruik van tricyclische antidepressiva (TCA's), vooral het gebruik van tertiaire tricyclische preparaten, omdat zij meer anticholinerge eigenschappen hebben dan de secundaire TCA's. Omwille van hun anticholinerge eigenschappen kan de interactie van TCA's, neuroleptica en antiparkinsonmiddelen de anticholinerge effecten vergroten. Anticholinerge bijwerkingen kunnen zich voordoen met MAO-inhibitoren maar zijn doorgaans minder frequent en minder ernstig dan met TCA's. Deze middelen

moeten evenwel met voorzichtigheid worden gebruikt als reeds anticholinergica aan de antipsychotische medicatie werden toegevoegd (12). Bovendien veroorzaakt toevoeging van TCA's of SSRI's aan neuroleptica zoals chloorpromazine en haloperidol een toename van de antipsychotische plasmaconcentraties. Concluderend kan gesteld worden dat de gelijktijdige toediening van anticholinerge middelen, zoals antiparkinsonmiddelen en TCA's, met zogenaamd minder krachtige antipsychotica, de anticholinerge effecten kan potentiëren (12).

Bejaarde patiënten

Het gebruik van neuroleptica, evenals andere medicaties, wordt bij bejaarden gecompliceerd door de gewijzigde farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen op hogere leeftijd (28, 48, 71). Bejaarde patiënten vertonen duidelijk een groter gevaar voor anticholinerge effecten, zowel centraal als perifeer (8, 11, 48, 72). Zo zijn anticholinerge bijwerkingen zoals monddroogte en constipatie bij bejaarden doorgaans problematischer dan bij jongere patiënten (78, 73, 74).

“Het gebruik van anticholinergica moet vermeden worden bij patiënten met urineretentie, glaucoom en verminderde cognitieve functies.”

Bejaarden vertonen een groter gevaar op het ontwikkelen van delirium t.g.v. het gebruik van een neurolepticum met anticholinerge eigenschappen (48, 71), en patiënten met een delirium zijn bijzonder vatbaar voor anticholinerge bijwerkingen (48). Als een neuroleptische behandeling van een aanwezige psychose absoluut noodzakelijk is voor het welzijn van de patiënt, moet deze beproefd worden met de minst anticholinerge middelen bij lage doses.

Traditionele minder krachtige middelen zoals chloorpromazine en thioridazine hebben een grotere anticholinerge toxiciteit (73). Onderzoekers bevelen dan ook zelden het gebruik van minder krachtige antipsychotica aan (48). Clozapine induceert zelfs bij lage doses hinderlijke bijwerkingen, waaronder anticholinerge effecten. Risperidone (in lage doses), met een lage anticholinerge toxiciteit en minder extrapiramidale symptomen, wordt steeds nuttiger in de geriatrische psychiatrie (28, 63, 73).

Antecedenten

Het is essentieel andere risicopatiënten op te sporen, zoals patiënten met gastro-intestinale aandoeningen, obstructie van de blaashals, glaucoom, cardiale aandoeningen en cognitieve stoornissen. Bij deze patiënten moet ernstig overwogen worden over te schakelen op een middel dat zelf weinig anticholinerge bijwerkingen heeft en weinig EPS veroorzaakt waarvoor een bijkomende behandeling met anticholinergica noodzakelijk zou kunnen zijn (8).

Ziekte van Alzheimer

Een verminderde cholinerge neurotransmissie zou een rol spelen in de pathogenese van de ziekte van Alzheimer (26-29). Bij de ziekte van Alzheimer zijn de kernen in de basale voorhersenen atrofisch, leidend tot een wijdverspreid cholinerg deficit. Anticholinerge bijwerkingen zijn dan ook een bijzonder probleem bij patiënten met demencie van het Alzheimer-type (48). Bovendien lijken patiënten met de ziekte van Alzheimer ongewoon gevoelig te zijn voor de bijwerkingen van anticholinerge middelen (29). Het belang van dit gedeelte wordt nog verder onderstreept door het feit dat uit het *Tennessee Medicaid Program* bleek dat 60% van de nagenoeg 6.000 residenten in een verzorgingstehuis, een populatie met een hoge prevalentie van de ziekte van Alzheimer, behandeld werden met middelen met anticholinerge eigenschappen (74).

Vanwege de verminderde cholinerge neurotransmissie bij de ziekte van Alzheimer en het verband dat tussen acetylcholine en cognitie lijkt te bestaan, moet de voorkeur worden gegeven aan de nieuwere middelen zonder significante anticholinerge activiteit, zoals b.v. risperidone. De gebruikte doses zijn gewoonlijk aanzienlijk lager dan de doses bij jongvolwassenen en een zorgvuldige dosistitratie is noodzakelijk (63).

Implicaties

• Therapeutische versus toxische geneesmiddelenconcentraties

Het therapeutische dosisbereik voor door geneesmiddelen geïnduceerde EPS van b.v. trihexyfenidyl bedraagt 5 tot 15mg per dag. Een overdosering kan leiden tot

hyperstimulatie van het centraal zenuwstelsel, verwardheid, excitatie, hyperpyrexie, agitatie, desoriëntatie, delirium en hallucinaties. Convulsies, soms fataal, kunnen ontstaan in verband met de hyperthermie als gevolg van atropine-intoxicatie. Een overdosering kan ook leiden tot een onderdrukking van het centraal zenuwstelsel, slaperigheid, sedatie of coma. De atropineachtige effecten nemen toe. De mentale symptomen van patiënten behandeld met neuroleptica kunnen eveneens toenemen. Circulatoire collaps, hartstilstand en ademhalingsonderdrukking of -stilstand werden gerapporteerd. De behandeling van een overdosering met een anticholinerg middel is vergelijkbaar met die voor een overdosering van atropine. De belangrijkste nadruk ligt op het beletten van verdere resorptie. Drie maatregelen komen in aanmerking: maagspoeling, inductie van braken en inname van geactiveerde kool. De literatuur vermeldt maagspoeling als de voorkeursbehandeling, vooral als de patiënt bij bewustzijn is. Voor meer adequate ondersteunende maatregelen moeten de patiënten overgebracht worden naar een dienst voor intensieve zorgen (zie appendix 1).

• Gebruik tijdens de zwangerschap

Tijdens de zwangerschap moeten anticholinergica met omzichtigheid worden gebruikt. Theoretisch kunnen deze middelen de hoeveelheid melk tijdens de lactatieperiode verminderen.

• Voorzorgen

Anticholinergica kunnen gepaard gaan met vele hinderlijke bijwerkingen.

Andere overwegingen zijn:

- Voorzichtig gebruik bij patiënten met tachycardie of andere hartritme stoornissen veroorzaakt door het blokkeren van de “remmende” activiteit van het cholinerge systeem op het hart. In het hart veroorzaken anticholinergica doorgaans een lichte tachycardie door vagale blokkade van de pacemaker ter hoogte van de sinoatriale (SA) knoop, hoewel ook een lichte vertraging kan optreden (76).
- Voorzichtig gebruik bij oudere mannen met prostaathypertrofie leidend tot inhibitie van het urinaire systeem.

- Anticholinergica ontspannen de detrusorspier van de blaas en doen de trigonuspier en de sfincter contracteren, waardoor een aanzienlijke mechanische obstructie ontstaat bij de urinelozing. Bij definitie hebben mannen met prostaathypertrofie reeds belangrijke mechanische problemen bij het urineren, zodat anticholinergica deze problemen nog vergroten.
- Aandacht voor het feit dat anticholinergica het ontstaan van EPS kunnen maskeren.
 - Voorzichtig gebruik bij toediening van deze middelen in perioden van warm weer, vooral bij bejaarde personen. De belangrijkste oorzaak is de verminderde transpiratie waardoor de afkoeling van het lichaam wordt verminderd. Gevallen van fatale hyperthermie werden gerapporteerd.
 - In het oog blokkeren anticholinerge middelen zowel de sfincterspier van de iris, wat tot pupildilatatie (mydriase) leidt, als de ciliaire spier van de lens, waardoor de accommodatie wordt bemoeilijkt en cycloplegie wordt veroorzaakt. Zij mogen dan ook niet gebruikt worden bij patiënten met een chronisch geslotenhoekglaucoom.
 - In het maag-darmstelsel verminderen anticholinergica de darmmotiliteit, de speekselsecretie en maagsecreties (55, 76). De speekselsecretie is bijzonder gevoelig en kan volledig uitvallen.
 - In de luchtwegen verminderen anticholinergica de secreties en kunnen lichte bronchodilatatie veroorzaken.

Omzichtigheid is dan ook vereist bij gebruik van anticholinerge antiparkinsonmiddelen bij patiënten behandeld met minder krachtige antipsychotica aangezien de anticholinerge effecten tussen twee middelen additief kunnen zijn (12). De bevindingen van studies met procyclidine (zie gedeelte over cognitie) hebben belangrijke implicaties naar de behandeling van schizofrenie toe. Aangezien de nieuwere antipsychotica een lager EPS-profiel bezitten, hoeven patiënten die behandeld worden met de nieuwere antipsychotica niet steeds bijkomend met anticholinergica behandeld te worden. Dit zal een aanzienlijke verbetering van o.a. de geheugenfuncties tot gevolg hebben (88).

• Interacties

Vele vrij verkochte middelen hebben anticholinerge eigenschappen en potentiëren deze eigenschappen in andere middelen. Antihistaminica, die frequent aanwezig zijn in geneesmiddelen tegen verkoudheid, leiden tot belangrijke interacties. Andere belangrijke interacties met de mogelijkheid tot additieve anticholinerge effecten doen zich voor met amantadine, antiarrhythmica, antipsychotica, monoamino-oxidase-inhibitoren en tricyclische antidepressiva. Alcohol en andere middelen die het CZS onderdrukken, kunnen slaperigheid induceren en moeten zo mogelijk vermeden worden.

Antacida en antidiuretica verminderen de resorptie en tussen de toediening van deze middelen moet een interval van 1 tot 2 uur in acht worden genomen. Anticholinergica kunnen de serumconcentraties van digoxine verhogen, de concentraties van haloperidol verlagen (leidend tot een toename van de symptomen van schizofrenie) en de werkzaamheid van fenothiazinen verminderen.

Anticholinergica zouden geen invloed hebben op de schizofrene symptomatologie. Volgens sommige studies echter zouden anticholinerge middelen de psychotische symptomen kunnen verergeren en de therapeutische effecten van neuroleptica op de positieve symptomen van schizofrenie kunnen tegenwerken maar de negatieve symptomen ten dele verbeteren. Johnstone et al (38) vonden dat de toediening van het anticholinerge middel procyclidine de verbetering van de positieve symptomen door flupenthixol verminderde. In een onderzoek omtrent de effecten van een 2 dagen durende behandeling met biperiden op de positieve en negatieve symptomen bij 15 niet-behandelde schizofrene patiënten, vonden Tandon et al (77) een significante toename van de positieve symptomen en een tendens tot het verminderen van de negatieve symptomen.

• Educatie van de patiënten

Het informeren van de patiënt is een belangrijk onderdeel van de behandeling van patiënten met neuroleptica en met anticholinerge middelen om de geïnduceerde bijwerkingen te verminderen. Patiënten moeten geleerd worden om:

- plotse, uitgesproken veranderingen in de werking van de darm of van de blaas te melden,

- de inname van het middel niet plots stop te zetten,
- het besturen van voertuigen of andere gevaarlijke activiteiten te vermijden als slaperigheid een bijwerking is,
- het middel in te nemen met voedsel in geval van gastro-intestinale hinder,
- pijn aan de ogen onmiddellijk te melden,
- intensieve activiteiten bij warm weer te vermijden,
- te vermijden vrij verkochte en voorgeschreven middelen met anticholinerge eigenschappen te gebruiken (medicatie tegen verkoudheid en tegen hooikoorts).

Problemen met de toediening van anticholinerge middelen

Anticholinerge middelen op de Belgische markt zijn dexetimide (Tremblex®), orfenadrine (Dispal® en Norflex®), biperiden (Akineton®), procyclidine (Kemadrin®) en trihexyfenidyl (Artane®). Tabel 5 geeft de plasmahalfwaardetijd van elk van deze middelen. Hieruit blijkt dat de gemiddelde plasmahalfwaardetijd van deze middelen (met uitzondering van dexetimide) rond 15 uur ligt.

• Is een profylactische anticholinerge behandeling noodzakelijk en nuttig?

Hoewel in het verleden bekend was dat deze middelen therapeutisch zijn voor acute EPS, werd in de literatuur niet onderzocht of zij nuttig zijn als profylaxe voor door geneesmiddelen geïnduceerde EPS. Zowel het profylactische gebruik als de duur van de concomitante behandeling met neuroleptica zijn controversieel (79-81).

Argumenten tegen een profylactisch gebruik omvatten de volgende:

- Niet noodzakelijk. Hoewel de meeste patiënten melding maken van EPS, vertonen slechts enkele dermate ernstige symptomen dat een onmiddellijke behandeling met een anticholinerg middel vereist is.
- Nieuwe problemen kunnen veroorzaakt worden.
- Anticholinerge middelen maskeren of verergeren het ontstaan van TD, die onomkeerbaar kan zijn.

Tabel 5: Terminaal plasmahalfleven van de anticholinergica (78).

Generische naam	Merknaam	Plasmahalfleven
Orfenadrinecitraat	NORFLEX®	15 1/2u
Procyclidine	KEMADRIN®	12u
Trihexyfenidyl	ARTANE®	13u
Dexetimide	TREMBLEX®	15-30u
Biperideen	AKINETON®	18-24u
Orfenadrine	DISIPAL®	Gemiddeld 15,5u

- Twijfelachtige waarde. Zelfs een onderhoudsbehandeling is geen garantie dat geen EPS zullen optreden (82).
- Verminderd effect van neuroleptica. Anticholinerge middelen interfereren met de therapeutische effecten van neuroleptica.
- Vermindering van de dosis of overgang op antipsychotica van de 2^e generatie kan hetzelfde gewenste effect veroorzaken.

“Profylactisch gebruik van anticholinergica is nooit aangewezen, behalve gedurende een korte periode om acute dystonie te vermijden bij overgevoelige patiënten en om rebound-effecten te vermijden bij de overgang van een klassiek naar een antipsychoticum van de 2^e generatie.”

De aangevoerde argumenten voor een profylactisch gebruik omvatten de volgende:

- Acute dystonie gedurende een korte periode. Alle andere problemen kunnen behandeld worden door over te gaan op een antipsychoticum van de 2^e generatie of door het verminderen van de dosis van het antipsychoticum.
- Een geschiedenis van overgevoeligheid voor acute dystonie of acute EPS zou een indicatie kunnen zijn.
- Rebound-effect tijdens de overgang van een oud naar een 2^e generatie-antipsychoticum.
- Op het einde van deze discussie geven wij in appendix 2 de richtlijnen van de WGO met betrekking tot het profylactische gebruik van anticholinerge middelen.

• Wat is de mogelijkheid tot misbruik van anticholinerge middelen en hoe frequent is misbruik?

Trihexyfenidyl biedt het grootste gevaar voor misbruik, maar dit kan vooral een gevolg zijn van een grotere historische beschikbaarheid. De belangrijkste effecten die door misbruikers worden gezocht zijn kennelijk:

- een toxische toestand van verwardheid gepaard gaande met hallucinaties, paranoia en een vermindering van het recente geheugen;
- een euforiserende, antidepressieve en sociaal stimulerende toestand.

Misbruikers gebruiken diverse toedieningswegen zoals oraal, IV en gemengd met tabak om te roken (83). Land et al (84) meldden dat 1% tot 17% van de patiënten waarvoor deze middelen werden voorgeschreven, ze misbruiken. Misbruik van anticholinerge middelen neemt toe als de beschikbaarheid van andere middelen afneemt.

Onterecht gebruik verschilt van misbruik en komt doorgaans voor bij patiënten met negatieve symptomen, met name affectieve vervlakking, die op de wijze genieten van het gevoel van een grotere sociale vaardigheid.

Misbruik van anticholinergica kan vermeden worden door de volgende maatregelen (84):

- vermijd profylactisch gebruik;
- gebruik anticholinergica niet samen met minder krachtige antipsychotica die sterke anticholinerge eigenschappen bezitten;

- behandel EPS met niet-anticholinerge medicatie (benzodiazepinen, β -adrenerge antagonisten, clonidine, nifedipine en verapamil);
- schrijf, als anticholinerge middelen noodzakelijk zijn, de laagst mogelijke dosis voor waarmee de EPS nog steeds onder controle kunnen worden gehouden;
- gebruik 2^e generatie-antipsychotica.

• Leidt plotse stopzetting van anticholinerge middelen tot een significante reactie?

Anticholinerge middelen mogen nooit plots stopgezet worden, zelfs niet als misbruik wordt vermoed. Er zijn twee soorten onthoudingsreacties die zich kunnen voordoen als middelen met anticholinerge bijwerkingen plots worden gestopt. De patiënten kunnen een zogenaamd “cholinerg rebound-fenomeen” vertonen, met nausea, braken, eetlustverlies, malaise, diarree, rinorree, zweten, angst, agitatie en slapeloosheid. Bovendien kunnen patiënten bewegingsstoornissen vertonen zoals dyskinesie, akathisie en parkinsonisme. Dergelijke onthoudingssymptomen kunnen onterecht toegeschreven worden aan de bijwerkingen van het nieuwe middel. Wanneer patiënten overschakelen op een nieuw, veilig middel, zoals sertindol, risperidone of ziprasidone, is het dan ook essentieel de dosis van het voorafgaande middel langzaam te verminderen om onthoudingsfenomenen te vermijden, terwijl de dosis van het nieuwe middel langzaam wordt verhoogd, gebruik makend van een anticholinerge dekking gedurende de eerste twee weken (8).

Appendix 1: Behandeling van overdosering.

Ondersteunende maatregelen zoals het openhouden van de luchtwegen, geassisteerde ademhaling en monitoring van hyperthermie (b.v. door het nemen van de rectale temperatuur en het volgen van de vitale tekens) zijn belangrijk. De effecten in het perifeer zenuwstelsel kunnen verlicht worden door toediening van 5mg pilocarpine p.o., zo nodig te herhalen (85). Meer ernstige of levensbedreigende toestanden kunnen meer geavanceerde

ondersteunende maatregelen vereisen zoals de behandeling van hyperthermie met een koelend deken, lauwe baden of *ice packs*. Convulsies kunnen behandeld worden met parenteraal diazepam. Fysostigmine (bij volwassenen 1 tot 2mg IM of IV met een snelheid van niet meer dan 1mg/min) wordt gebruikt voor het stoppen van de cardiale effecten en de effecten op het centraal zenuwstelsel. Vloeistof en vasopressoren moeten worden toegediend voor circulatoire collaps (85).

Appendix 2: Richtlijnen van de WGO (1990) betreffende het profylactische gebruik van anticholinergica.

Het profylactische gebruik van anticholinergica bij patiënten met een neuroleptische behandeling wordt niet aanbevolen en kan alleen in de vroege behandeling gerechtvaardigd zijn (waarna het moet worden stopgezet en de noodzaak gereëvalueerd moet worden) (86).

Deze middelen mogen alleen gebruikt worden als parkinsonisme daadwerkelijk is opgetreden en als andere maatregelen, zoals een vermindering van de neuroleptische dosis of het vervangen van het toegediende middel door een ander met minder neiging tot het induceren van parkinsonisme, ondoeltreffend is gebleken (86).

Referenties

- Dale HH. The action of certain esters and ethers of choline and their relation to muscarine. *J Pharmacol* 1914;6:147-90.
- Loewi O. Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Pflügers Arch* 1921;189:239-42.
- Dale HH, Feldberg W, Vogt M. Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. *J Physiol (Lond.)* 1936;86:353-80.
- Minz B. The role of humoral agents in nervous activity. Thomas, Springfield, IL: 1955.
- Leonard BE. Fundamentals of psychopharmacology. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 1997.
- Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB (Editors). Basic neurochemistry: molecular, cellular, and medical aspects. New York: Raven Press, Ltd; 1994.
- American Psychiatric Association. Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154[Suppl. 4]:11-25.
- Kéks NA. Minimizing the non-extrapyramidal side-effects of antipsychotics. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:18-24.
- McElroy SL, Keck PE, Friedman LM. Minimising and managing antidepressant side effects. *J Clin Psychiatry* 1995;56[Suppl. 2]:49-55.
- Goff DC & Shader RI. Non-neurological side effects of antipsychotic agents. In: Hirsch SR, Weinberger DR. Schizophrenia. Blackwell Science; 1996. p. 566-84.
- Peuskens J, De Hert M, Steekkaarten: anticholinerge neveneffecten. In: Good medical practice antipsychotics: werking en nevenwerkingen. Lundbeck n.v., Brussel, België; 1997.
- Richards SS, Musser WS, Gershon S. Maintenance pharmacotherapies for neuropsychiatric disorders. Edwards Brothers, Ann Arbor; 1999.
- Leipzig RM. Gastrointestinal and hepatic effects of psychotropic drugs. In: Kane JM & Lieberman JA (Editors). Adverse effects of psychotropic drugs. New York-London: The Guilford Press; 1992. p. 408-30.
- Lader M. Some adverse effects of antipsychotics: prevention and treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;60[Suppl. 12]:18-21.
- Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayl FJ. Treatment with antipsychotics. In: Principles and practice of psychopharmacotherapy. Williams & Wilkins; 1993. p. 173-84.
- Maixner SM, Mellow AM, Tandon R. The efficacy, safety, and tolerability of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1999;60[Suppl. 8]:29-41.
- Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth. *Gerontology* 1986;5:75-99.
- Sreebny LM, Valdini A. Xerostomia: a neglected symptom. *Arch Intern Med* 1987;147:1333-7.
- Shay H. Dry mouth: more than just an annoyance. *Clinical Report on Aging* 1988;2:10-7.
- Tueth MJ, DeVane CL, Evans DL. Treatment of psychiatric emergencies. In: Schatzberg AF & Nemeroff CB. Textbook of psychopharmacology. Washington, DC-London, England: American Psychiatric Press; 1998. p. 917-29.
- Gitlin MJ. Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology, and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1994;55(9):406-13.
- Rojansky N, Wang K, Halbreich U. Reproductive and sexual adverse effects of psychotropic drugs. In: Kane JM & Lieberman JA (Editors). Adverse effects of psychotropic drugs. New York-London: The Guilford Press; 1992. p. 356-375.
- Oshika T. Ocular adverse effects of neuropsychiatric agents: incidence and management. *Drug Safety* 1995;12(4):256-63.
- Friedman JI, Temporini H, Davis KL. Pharmacologic strategies for augmenting cognitive performance in schizophrenia. *Society of Biological Psychiatry* 1999;45:1-16.
- Mortimer AM. Cognitive function in schizophrenia - do neuroleptics make a difference? *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1997;56(4):789-95.
- Geroldi C, Bianchetti A, Trabucchi M. Manipulation of the cholinergic system. *Funct Neurol* 1997;12:187-91.
- Iversen SD. The pharmacology of memory. *C R Acad Sci III* 1998;321(2-3):209-15.
- Moore AR, O'Keefe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging* 1999;15(1):15-28.
- Cummings JL. Cholinesterase inhibitors: a new class of psychotropic compounds. *Am J Psychiatry* 2000;157(1):4-15.
- King DJ. The effect of neuroleptics on cognitive and psychomotor function. *Br J Psychiatry* 1990;157:799-811.
- Tune LE, Strauss ME, Lew MF, Breitlinger E, Coyle JT. Serum levels of anticholinergic drugs and impaired recent memory in chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1982;139(11):1460-2.
- Keefe RSE, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophrenia Bull* 1999;25(2):201-22.
- Gold JM, Randolph C, Carpenter CJ, Goldberg TE, Weinberger DR. Forms of memory failure in schizophrenia. *J Abnormal Psychology* 1992;101(3):487-94.
- Rund BR. How do neuroleptics affect cognitive dysfunctions in schizophrenia? *Nord J Psychiatry* 1999;53:121-5.
- Eitan N, Levin Y, Ben-Artzi E, et al. Effects of antipsychotic drugs on memory functions of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:74-6.
- Bernstein JG. Medical aspects of psychotropic drugs. In: Bernstein JG (Ed.). Clinical psychopharmacology. Littleton, Massachusetts: PSG Publishing Company, Inc.; 1978. p. 121-33.
- Tune LE, Egeli S. Acetylcholine and delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:342-4.
- Johnstone EC, Crow TJ, Ferrier IN, et al. Adverse effects of anticholinergic medication on positive schizophrenic symptoms. *Psychological Medicine* 1983;13:513-27.
- Kim EJ, Jeong DU. Transdermal scopolamine alters phasic REM activity in normal young adults. *Sleep* 1999;22(4):515-20.
- Wetter TC, Lauer CJ, Gillich G, Pollmächer T. The electroencephalographic sleep pattern in schizophrenic patients treated with clozapine or classical antipsychotic drugs. *J Psychiatr Res* 1996;30(6):411-9.
- Hinze Selch D, Mullington J, Orth A, Lauer CJ, Pollmächer T. Effects of clozapine on sleep: a longitudinal study. *Biol Psychiatry* 1997;42(4):260-6.
- Elomaa E. The secret of clozapine: to sleep while awake? *Med Hypotheses* 1994;43(4):245-6.
- Salin Pascual RJ, Herrera Estrella M, Galicia Polo L, Laurrabaquio MR. Olanzapine acute administration in schizophrenic patients increases delta sleep and sleep efficiency. *Biol Psychiatry* 1999;46(1):141-3.
- Sarnquist F, Larson CP. Drug-induced heat stroke. *Anesthesiology* 1973;39(3):348-50.
- Chan TC, Evans SD, Clark RF. Drug-induced hyperthermia. *Medical Toxicology* 1997;13(4):785-808.
- Torline RL. Extreme hyperthermia associated with anticholinergic syndrome. *Anesthesiology* 1992;76:470.
- Velamoor VR, Norman RM, Caroff SN, Mann SC, Sullivan KA, Antelo RE. Progression of symptoms in neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1994;182(3):168-73.
- Masand PS. Side effects of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2000;61[Suppl. 8]:43-51.
- Stahl SM. Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. New York: Cambridge University Press; 2000.
- Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. Adverse effects of the atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1998;59[Suppl. 12]:17-22.
- Bymaster FP, Calligaro DM, Falcone JF, et al. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996;14(2):87-96.
- Owens MJ, Risch SC. Atypical antipsychotics. In: Schatzberg AF & Nemeroff CB. Textbook of psychopharmacology (2nd Ed.). Washington, DC, London, England: American Psychiatric Press Inc.; 1998. p. 323-48.
- Dev VJ, Krupp P. Adverse event profile and safety of clozapine. *Rev Contemp Pharmacother* 1995;6:197-208.
- Lieberman JA. Maximizing clozapine therapy: managing side effects. *J Clin Psychiatry* 1998;59[Suppl. 3]:38-43.
- Miller DD. Review and management of clozapine side effects. *J Clin Psychiatry* 2000;61[Suppl. 8]:14-7.
- John JP, Chengappa KNR, Baker RW, et al. Assessment of changes in both weight and frequency of use of medications for the treatment of gastrointestinal symptoms among clozapine-treated patients. *Annals Clin Psychiatry* 1995;7(3):119-25.
- Young CR, Bowers MB, Mazure CM. Management of the adverse effects of clozapine. *Schizophr Bull* 1998;24(3):381-90.
- Hayes G, Giber B. Clozapine-induced constipation. [Letter] *Am J Psychiatry* 1995;152(2):298.
- Safferman A, Lieberman JA, Kane JM, et al. Update on the clinical efficacy and side effects of clozapine. *Schizophr Bull* 1991;17(2):247-58.
- Wagstaff AJ & Bryson HM. Clozapine: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in patients with schizophrenia who are unresponsive to or intolerant of classical antipsychotic agents. *CNS Drugs* 1995;4(5):370-400.
- Blin O. A comparative review of new antipsychotics. *Can J Psychiatry* 1999;44:235-44.
- Lemmens P, Brecher M, Van Baelen B. A combined analysis of double-blind studies with risperidone vs. placebo and other antipsychotic agents: factors associated with extrapyramidal symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99(3):160-70.
- Stoppe G, Brandt CA, Staedt JH. Behavioural problems associated with dementia: the role of newer antipsychotics. *Drugs Aging* 1999;14(1):41-54.
- Beasley CM. Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry Monograph Series* 1997;15(2):19-21.
- Beasley CM Jr, Tollefson GD, Tran PV. Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997;58[Suppl. 10]:13-7.
- Conley RR, Tamminga CA, Bartko JJ, et al. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998;155(7):914-20.
- Conley RR, Meltzer HY. Adverse events related to olanzapine. *J Clin Psychiatry* 2000;61[Suppl. 8]:26-30.
- Garver DL. Review of quetiapine side effects. *J Clin Psychiatry* 2000;61[Suppl. 8]:31-5.
- Scatton B, Claustre Y, Cudennec A, et al. Amisulpride: from animal pharmacology to therapeutic action. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12[Suppl. 2]:S29-36.
- Boyer P, Lecrubier Y, Stalla Bourdillon A, Fleuret O. Amisulpride versus amineptine and placebo for the treatment of dysthymia. *Neuropsychobiology* 1999;39(1):25-32.
- Jeste DV, Gilbert PL, Kods A, Heaton SC, et al. Late-life schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger DR. Schizophrenia. Blackwell Science; 1996. p. 73-86.
- Bernstein JG. Handbook of drug therapy in psychiatry. Littleton, Massachusetts: PSG Publishing Company, Inc.; 1988.
- Thorpe L. The treatment of psychotic disorders in late life. *Can J Psychiatry* 1997;42[Suppl. 1]:19S-27S.
- Thorpe L, Campbell B, Primeau FJ. Clinical case discussion: the elderly patient with psychosis. *Can J Psychiatry* 1998;43[Suppl. 1]:10S-14S.
- Blazer DG, Federspiel CF, Ray WA, Schaffner W. The risk of anticholinergic toxicity in the elderly: a study of prescribing practices in two populations. *J Gerontol* 1983;38(1):31-5.
- Stanilla JK, Simpson GM. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB. Textbook of psychopharmacology (2nd Ed.). (1997). Washington, DC, London, England: American Psychiatric Press, Inc.; 1998. p. 349-75.
- Tandon R, Mann NA, Eisner WH, Coppard N. Effect of anticholinergic medication on positive and negative symptoms in medication-free schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 1990;31(3):235-41.
- Lundbeck. Psychotropics 2000/2001. Denmark: Herman & Fischer A/S; 2000.
- Double DB, et al. Efficacy of maintenance use of anticholinergic agents. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88(5):381.
- Lavin MR, Rifkin A. Psychotic patients' interpretation of neuroleptic side effects (letter). *Am J Psychiatry* 1991;148(11):1615.
- Tonda ME, Guthrie SK. Treatment of acute neuroleptic-induced movement disorders. *Pharmacotherapy* 1994;14(5):543.
- Comaty JE, et al. Is maintenance antiparkinsonian treatment necessary? *Psychopharmacol Bull* 1990;26(2):267.
- Brower KS. Smoking of prescription anticholinergic drugs. *Am J Psychiatry* 1987;144:383.
- Land W, Pinsky D, Salzman C. Abuse and misuse of anticholinergic medications. *Hosp Community Psychiatry* 1991;42(6):580.
- Olin BR. Drug facts and comparisons. Ed 49. St Louis: Wolters Kluwer; 1995.
- Bohacek N, Bolwig T, Bunney WE, et al. Prophylactic use of anticholinergics in patients on long-term neuroleptic treatment: a consensus statement. *Br J Psychiatry* 1990;156:412.
- Galea A, Kumari V, Zachariah E, Das M, Taylor D, Ruprah M, Sharma T. The effects of procyclidine on the Critical Flicker Fusion Threshold in healthy human subjects: implications for schizophrenia. Poster presented at the 7th Congress of Biological Psychiatry, 1-6 July 2001, Berlin, Germany.
- Zachariah E, Kumari V, Galea A, Das M, Mehrotra R, Taylor D, Ruprah M, Sharma T. Procyclidine administration disrupts cognitive functions in healthy subjects: implications for schizophrenia. Poster presented at the 7th Congress of Biological Psychiatry, 1-6 July 2001, Berlin, Germany.
- Atypical antipsychotics. In: Schatzberg AF & Nemeroff CB. Textbook of psychopharmacology (2nd Ed.). American Psychiatric Press, Inc Washington DC, London, England.