

Bewegingsstoornissen als prodroom bij personen met een sterk verhoogd risico op psychose

P.N. VAN HARTEN, P.R. BAKKER, J. VAN OS

ACHTERGROND Het voorspellen van een transitie naar psychose bij populaties met high risk en ultra-high risk (UHR) is van belang omdat geïndiceerde preventieve interventies een psychose kunnen uitstellen of zelfs voorkomen. Echter, de positief voorspellende waarde van de huidige screeningsprogramma's is gering. Daarom zijn objectieve prodromale verschijnselen met een grote voorspellende waarde nodig. Onze hypothese is dat bewegingsstoornissen in de prodromale periode beter een transitie naar psychose kunnen voorspellen.

DOEL Nagaan of men met bewegingsstoornissen bij populaties met een verhoogd risico nauwkeuriger een transitie naar psychose kan voorspellen dan met de huidige screeningsprogramma's het geval is.

METHODE Zoekstrategie in Medline.

RESULTATEN Geïnccludeerd werden studies van 1. kinderen met een schizotypische persoonlijkheidsstoornis, 2. adolescenten met UHR en 3. broers of zussen van patiënten met schizofrenie. Studies van de eerste twee groepen tonen aan dat de ernst van bewegingsstoornissen gerelateerd was aan de ernst van de prodromale verschijnselen, zowel bij aanvang als gedurende de follow-up. Personen met meer (en ernstiger) bewegingsstoornissen bij aanvang hadden een hoger risico op transitie naar psychose dan personen zonder. Studies van de derde groep tonen aan dat de frequentie van mechanisch gemeten bewegingsstoornissen significant hoger was bij broers of zussen van patiënten met schizofrenie dan bij controlegroepen uit de algemene bevolking.

CONCLUSIE Bewegingsstoornissen zijn objectieve, eenvoudig te meten prodromale verschijnselen, die mogelijk een krachtige voorspeller zijn van transitie naar psychose in (u)HR-populaties.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)2, 77-82

TREFWOORDEN bewegingsstoornissen, high risk, prodromale verschijnselen, psychose, transitie, ultra-high risk



Het voorspellen van psychotische stoornissen in de prodromale fase heeft het afgelopen decennium veel aandacht gekregen, onder meer door belangrijke studies in Australië en de Verenigde Staten (Lacluyse e.a. 2011; Nelson e.a. 2013). De prodromale fase van psychotische stoornissen omschrijft men vaak als de periode (meestal in de vroege volwassenheid) tussen de eerste waarneembare prodromale verschijnselen (prodromen) en het ontstaan van een psychose. Waarschijnlijk hangen prodromen

samen met overactiviteit van de striatale dopaminebanen, die kan leiden tot psychose en spontane bewegingsstoornissen (Graybiel 1997; Mittal e.a. 2007b).

Echter, mentale prodromen bij de algemene populatie alsook bij genetisch kwetsbare mensen (eerstegraadsfamilieleden van patiënten) blijken een geringe voorspellende waarde voor psychose te hebben en veel fout-positieve uitslagen te geven. Dit komt onder meer door de lage prevalentie van psychose in de algemene bevolking (van Os

1998), en bij *high-risk*(HR-)groepen en *ultra-high-risk*(UHR-)groepen (Fusar-Poli e.a. 2012; Klaassen e.a. 2006). High-riskgroepen zijn kinderen met positieve familieanamnese voor een psychotische stoornis en *ultra-high-risk*(UHR-)groepen zijn patiënten in de tweede lijn die een sterk verhoogd risico hebben om binnen één jaar een psychose te krijgen.

Een verklaring voor het grote aantal fout-positieve uitkomsten is de geringe specificiteit van mentale prodromen, die cultuurgevoelig zijn, en afhankelijk zijn van de anamnese en dus van wat een patiënt vertelt. De kans op transitie naar een psychose was rond de 40% binnen 1 tot 3 jaar bij patiënten in de tweede lijn - die dus twee 'sluizen' zijn gepasseerd -, en die 1. lichte psychotische klachten of kortdurende psychoses hebben, 2. en/of genetisch kwetsbaar zijn en achteruitgaan in functioneren (Fusar-Poli e.a. 2012; Klaassen e.a. 2006).

Interessant is dat spontane abnormale bewegingen (vaak bradykinesie en dyskinesie) al optreden in de prodromale fase van psychotische stoornissen; mogelijk zijn deze in hoge mate voorspellend voor een transitie naar een psychose (Mittal e.a. 2007b; 2010a; 2011). Bovendien zijn bewegingsstoornissen, in tegenstelling tot mentale prodromen, objectief en cultuuronafhankelijk te meten met mechanische/elektronische devices.

In dit artikel bespreken wij het belang van vroege diagnostiek, de relatie tussen psychose en bewegingsstoornissen, de relatie tussen prodromale fase en bewegingsstoornis en gaan we in op de vraag of bewegingsstoornissen een rol kunnen spelen in de vroege detectie van psychose.

METHODE

Een literatuuronderzoek in Medline met als zoektermen combinaties van 'psychotic disorder', 'prodromal', 'movement disorder', 'movement abnormality', 'psychosis', 'dyskinesia' en 'parkinsonism' en zoeken in de kruisreferenties. Voor de verschillende vragen zijn relevante studies en meta-analyses geselecteerd omdat er onvoldoende ruimte is voor een volledig overzicht.

RESULTATEN

Heeft vroege interventie nut?

De auteurs van een meta-analyse concluderen voorzichtig dat vroege detectie gevolgd door interventie bij mensen met UHR op het ontstaan van een psychose het daadwerkelijk optreden van de eerste psychose mogelijk zou kunnen uitstellen of voorkomen (van der Gaag e.a. 2013). De interventies waren onder meer cognitieve gedragstherapie, omega-3-vetzuren, antipsychotica, of een combinatie ervan. In een cochrane-meta-analyse concludeert men dat er wel enig, maar nog geen overtuigend bewijs is dat

AUTEURS

PETER N. VAN HARTEN is hoogleraar Psychiatrie bij de universiteit van Maastricht, directeur van Innova (instituut voor opleiding, onderzoek en innovatie) in GGz Centraal, Amersfoort en psychiater in het SymfonaMeander centrum voor Psychiatrie te Amersfoort.

P. ROBERTO BAKKER is plaatsvervangend opleider en opleider aandachtsgebied volwassenenpsychiatrie bij GGz Centraal, universitair docent bij de Universiteit Maastricht binnen de vakgroep Psychologie en Psychiatrie, en genetisch epidemioloog.

JIM VAN OS is hoogleraar en voorzitter vakgroep Psychiatrie en Psychologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, en Visiting Professor Psychiatric Epidemiology, King's College London, King's Health Partners, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Londen.

CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. P.N. van Harten, Innova, GGz Centraal, Postbus 3051 3800 DB Amersfoort.

E-mail: p.vanharten@ggzcentraal.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 28-5-2014.

interventies in de prodromale fase effectief zijn, maar dat gespecialiseerde vroege-interventieteams mogelijk wel effectief zijn (Marshall e.a. 2011).

Relatie bewegingsstoornissen en psychose

Bewegingsstoornissen en psychotische stoornissen zijn sterk met elkaar verbonden. Dit weerspiegelt zich in de DSM-IV- en DSM-5-criteria van schizofrenie, de ernstigste vorm van psychose, zoals stereotiepe bewegingen, opvallende maniërismen, opvallend grimassen en katatonie (Van Harten & Tenback 2010; Mittal e.a. 2010b).

Kraepelin en Bleuler beschreven al een eeuw geleden spontane hyperkinetische dyskinesieën, zoals 'grimassen' en 'onregelmatige, onwillekeurige bewegingen van de lippen en de tong', en parkinsonisme bij patiënten met schizofrenie. Men suggereert soms dat die bewegingsstoornissen uitingen waren van psycho-organische beelden (bijv. neurolues) die toen veelvuldig voorkwamen in de psychiatrische instellingen (Shah e.a. 2012). Echter, ook recente studies laten zien dat spontane bewegingsstoornissen gerelateerd zijn aan schizofrenie (Fenton 2000; Koning e.a. 2010; McCreadie e.a. 2002; Tarbox e.a. 2006).

Interessant is ook de studie van Cortese e.a. (2005) die bij nog niet met antipsychotica behandelde patiënten prevalenties vonden voor dyskinesie en parkinsonisme van 13 respectievelijk 18% gemeten met een klinische meet-schaal, en 20 respectievelijk 28% gemeten met een instrument.

Daarnaast toonde een meta-analyse, waarbij neurologische oorzaken van bewegingsstoornissen een exclusie-criterium waren, dat de kans op dyskinesie en parkinsonisme drie- tot vijfmaal zo hoog is bij nog niet met antipsychotica behandelde patiënten met schizofrenie vergeleken met controlepersonen uit de algemene bevolking (Koning e.a. 2010). Zogenaamde *neurological soft signs* (vaak opgespoord met psychomotore taken) en die al aanwezig zijn in de jeugd en de prodromale fase, blijken samen te hangen met de kans op schizofrenie. Ze voorspellen ook een slechter beloop (Meier e.a. 2014; Tamagni e.a. 2013). Verder blijkt bij autismespectrumstoornissen de aanwezigheid van meer autistische trekken, waar motorische symptomen bij zitten, voorspellend te zijn voor het later krijgen van een psychose (Bevan Jones e.a. 2012; Sullivan e.a. 2013). Tot slot hebben kinderen van een ouder met schizofrenie op alle leeftijden meer ontwikkelingsproblemen, waaronder motorische, dan kinderen in controlegroepen (Rosso e.a. 2000).

Bewegingsstoornissen bij populaties met een verhoogd risico op psychose

Om de relatie tussen dyskinesie, parkinsonisme en een verhoogd risico op psychose te onderzoeken hebben wij in dit overzicht studies geïncludeerd uit drie populaties met een verhoogd risico op psychose:

1. kinderen met een schizotypische persoonlijkheidsstoornis;
2. adolescenten met een verhoogd risico (ultra-high-risk-groepen);
3. broers/zussen van patiënten met schizofrenie.

KINDEREN MET EEN SCHIZOTYPISCHE PERSOONLIJKHEIDSTOORNIS

Kinderen van gemiddeld 14 jaar oud met een schizotypische persoonlijkheidsstoornis hadden meer abnormale bewegingen dan kinderen met andere psychiatrische diagnoses (veelal andere persoonlijkheidsstoornissen) of kinderen zonder zo'n diagnose. Binnen de eerste groep was ten eerste de ernst van de bewegingsstoornissen gerelateerd aan de ernst van de prodromale verschijnselen (positief, negatief en totaal). Ten tweede waren de prodromale verschijnselen na een jaar follow-up ernstiger bij de kinderen met bewegingsstoornissen bij aanvang dan zonder (Mittal e.a. 2007a).

ADOLESCENTEN MET EEN VERHOOGD RISICO

In twee prospectieve studies bij de adolescenten met een verhoogd risico in de leeftijd van gemiddeld 14,4 jaar (Mittal e.a. 2007b) en 16,7 jaar (Mittal e.a. 2011) maakte 25% respectievelijk 32,5% een transitie door naar een psychose. Bovendien hadden deze beide groepen bij de aanvangsmeting vaker en ernstiger bewegingsstoornissen (vooral het gezicht en de bovenste lichaamsregio) dan de groep die geen transitie doormaakte. In de laatste studie waren bewegingsstoornissen bij de aanvangsmeting ook geassocieerd met verminderd sociaal functioneren (Mittal e.a. 2011).

BROERS/ZUSSEN VAN PATIËNTEN MET SCHIZOFRENIE

Broers/zussen van patiënten met schizofrenie hebben een ongeveer negenmaal zo hoge kans op schizofrenie als de algemene populatie (Hoek e.a. 1995). Een meta-analyse toont een klein maar significant verhoogd risico op dyskinesie (oddsratio (OR): 1,38; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI): 1,06-1,81) en parkinsonisme (OR: 1,37; 95%-BI: 1,05-1,79) bij broers/zussen van patiënten met schizofrenie ten opzichte van een controlegroep (Koning e.a. 2010). In de GROUP-studie (*Genetic Risk and Outcome of Psychosis*) hadden broers/zussen van patiënten met schizofrenie ook vaker bewegingsstoornissen dan controlepersonen (10% versus 1%; $p < 0,01$). Bovendien hadden de broers/zussen met bewegingsstoornissen (vooral bij dyskinesie) vaker schizotypie en een hogere score op de items 'positief' en 'totaal' van de schizotypieschaal dan degenen zonder bewegingsstoornissen (Koning e.a. 2010; 2011b).

Een tweede studie binnen de GROUP-populatie vond met een klinische meetschaal geen significant verschil in de prevalentie van bewegingsstoornissen tussen broers/zussen ($n = 42$) en personen uit een controlegroep zonder gezondheidsklachten ($n = 38$), maar wel met een mechanische meting: broers/zussen hadden meer parkinsonisme (vooral bradykinesie) en meer dyskinesie dan de controlegroep (Koning e.a. 2011a).

DISCUSSIE

De beschreven studies suggereren dat er een sterke relatie bestaat tussen bewegingsstoornissen en psychosen enerzijds en tussen bewegingsstoornissen en prodromen anderzijds. De belangrijkste vraag is daarom of bewegingsstoornissen voorspellend zijn voor een transitie naar psychose. De studies van Mittal en collega's, bij verschillende groepen, suggereren dat dit inderdaad het geval is. Echter, deze groepen waren relatief klein en een deel van de groep gebruikte al psychofarmaca. Hier werd weliswaar voor gecorrigeerd in de analyses, maar dit sluit vertekening van

de bevindingen door medicatie niet geheel uit (Mittal e.a. 2011). Er zijn aanwijzingen dat personen in de UHR-groep die progressie laten zien van bradykinesie of dyskinesie, de meeste kans hebben op transitie naar psychose, zeker als deze samenloopt met een toename van de prodromale verschijnselen (Mittal e.a. 2007b; 2011).

Een ander argument voor het meten van bewegingsstoornissen als prodroom van psychose is hun relatie met het sociale disfunctioneren. Bovendien toont een recente meta-analyse dat sociaal disfunctioneren vaker voorkomt bij UHR-groepen en een voorspellende waarde heeft voor het ontstaan van een psychose (Velthorst e.a. 2014). Daarnaast verschillen de meningen over de vraag of de transitie naar psychose de enige klinisch relevante uitkomstmaat is, omdat het (ernstig) sociaal disfunctioneren bij jongeren met UHR-symptomen vaak ook zorg behoeft (Velthorst e.a. 2014) en psychose een arbitraire 'grens' is binnen spectrumstoornissen.

Mittal e.a. (2007a; 2007b; 2011) scoorden de bewegingsstoornissen in hun studies met video-opnamen van 45 minuten, wat nogal tijdrovend is. Mechanische of elektronische meetmethoden zijn aantrekkelijke alternatieven,

omdat ze weinig tijd kosten en uiterst nauwkeurig zijn. Zo kan bradykinesie gemeten worden met een elektronische sensor (bijv. om de pols) die de persoon een week lang draagt. In dit themanummer worden deze meetmethoden apart besproken door Docx e.a. Als bewegingsstoornissen een grote voorspellende waarde hebben voor het risico op psychose, dan behoren ze onderdeel te zijn van screeningsprogramma's.

Stoornissen in het cortico-striato-pallido-thalamische netwerk kunnen samenhangen met bewegingsstoornissen en psychotische fenomenen, maar ook met cognitieve functies, beslisprocessen, motivatie en doelgericht plannen, die weer zijn gerelateerd aan het sociaal functioneren (Velthorst e.a. 2014). Dit zijn allemaal functies die gestoord raken bij het ontstaan van een psychotische stoornis. (Primaire) preventie van psychose zou daarom kunnen profiteren van onderzoeken naar de causale relaties binnen het netwerk van bewegingsstoornissen, sociale disfunctie en psychose.

Wij concluderen dat bewegingsstoornissen een objectief en eenvoudig meetbaar prodroom van psychotische stoornissen vormen.

LITERATUUR

- Bevan Jones R, Thapar A, Lewis G, Zammit S. The association between early autistic traits and psychotic experiences in adolescence. *Schizophr Res* 2012; 135: 164-9.
- Cortese L, Caligiuri MP, Malla AK, Manchanda R, Takhar J, Haricharan R. Relationship of neuromotor disturbances to psychosis symptoms in first-episode neuroleptic-naïve schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2005; 75: 65-75.
- Fenton WS. Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 4: 10-4.
- Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, e.a. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 220-9.
- Gaag M van der, Smit F, Bechdolf A, French P, Linszen DH, Yung AR, e.a. Preventing a first episode of psychosis: Meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12-month and longer-term follow-ups. *Schizophr Res* 2013; 149: 56-62.
- Graybiel AM. The basal ganglia and cognitive pattern generators. *Schizophr Bull* 1997; 23: 459-69.
- Harten PN van, Tenback DE. Movement disorders should be a criterion for schizophrenia in DSM-V. *Psychol Med* 2009; 39: 1754-5.
- Hoek HW, Kahn RS. Erfelijkheid en omgevingsfactoren in de etiologie van schizofrenie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139: 498-501.
- Klaassen MC, Nieman DH, Becker HE, Linszen DH. Wanneer heeft detectie van hoogerisicofactoren voor een eerste psychose zin? *Tijdschr Psychiatr* 2006; 48: 467-76.
- Koning JP, Tenback DE, van Os J, Aleman A, Kahn RS, van Harten PN. Dyskinesia and parkinsonism in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia, first-degree relatives and healthy controls: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2010; 36: 723-31.
- Koning JP, Kahn RS, Tenback DE, van Schelven LJ, van Harten PN. Movement disorders in nonpsychotic siblings of patients with nonaffective psychosis. *Psychiatry Res* 2011a; 188: 133-7.
- Koning JP, Tenback DE, Kahn RS, Vollema MG, Cahn W, van Harten PN. Movement disorders are associated with schizotypy in unaffected siblings of patients with non-affective psychosis. *Psychol Med* 2011b; 41: 2141-7.
- Lacluyse K, van Bouwel L, Demunter H, Heleven I, van Winkel R, Peuskens J, e.a. Klinische beoordeling van sterk verhoogd risico op psychose: overzicht en kritische reflectie. *Tijdschr Psychiatr* 2011; 53: 153-62.
- Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 6: CD004718.
- McCreddie RG, Padmavati R, Thara R, Srinivasan TN. Spontaneous dyskinesia and parkinsonism in never-medicated, chronically ill patients with schizophrenia: 18-month follow-up. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 135-7.

- Meier MH, Caspi A, Reichenberg A, Keefe RS, Fisher HL, Harrington H, e.a. Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 91-101.
- Mittal VA, Tessner KD, Trottman HD, Esterberg M, Dhruv SH, Simeonova DI, e.a. Movement abnormalities and the progression of prodromal symptomatology in adolescents at risk for psychotic disorders. *J Abnorm Psychol* 2007a; 116: 260-7.
- Mittal VA, Walker EF. Movement abnormalities predict conversion to axis I psychosis among prodromal adolescents. *J Abnorm Psychol* 2007b; 116: 796-803.
- Mittal VA, Walker EF, Bearden CE, Walder D, Trottman H, Daley M, e.a. Markers of basal ganglia dysfunction and conversion to psychosis: neurocognitive deficits and dyskinesias in the prodromal period. *Biol Psychiatry* 2010a; 68: 93-9.
- Mittal VA, Walker EF. Movement abnormalities and schizophrenia in DSM-V. *Psychol Med* 2010b; 40: 1581-3.
- Mittal VA, Jalbrzikowski M, Daley M, Roman C, Bearden CE, Cannon TD. Abnormal movements are associated with poor psychosocial functioning in adolescents at high risk for psychosis. *Schizophr Res* 2011; 130: 164-9.
- Nelson B, Yuen HP, Wood SJ, Lin A, Spiliotacopoulos D, Bruxner A, e.a. Long-term Follow-up of a Group at Ultra High Risk ('Prodromal') for Psychosis: The PACE 400 Study. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 793-802.
- Os J van. Zin en onzin van detectie van pre-schizofrenie. *Tijdschr Psychiatr* 1998; 40: 570-6.
- Rosso IM, Bearden CE, Hollister JM, Gasperoni TL, Sanchez LE, Hadley T, e.a. Childhood neuromotor dysfunction in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophr Bull* 2000; 26: 367-78.
- Shah BB, Lang AE. Acquired neurosyphilis presenting as movement disorders. *Mov Disord* 2012; 27: 690-5.
- Sullivan S, Rai D, Golding J, Zammit S, Steer C. The association between autism spectrum disorder and psychotic experiences in the Avon longitudinal study of parents and children (ALSPAC) birth cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 52: 806-14.
- Tamagni C, Studerus E, Gschwandtner U, Aston J, Borgwardt S, Riecher-Rössler A. Are neurological soft signs pre-existing markers in individuals with an at-risk mental state for psychosis? *Psychiatry Res* 2013; 210: 427-31.
- Tarbox SI, Pogue-Geile MF. Spontaneous dyskinesia and familial liability to schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 81: 125-37.
- Velthorst E, de Haan L. Sociaal disfunctioneren van jongeren met een ultrahoog risico op het ontwikkelen van een eerste psychose. *Tijdschr Psychiatr* 2014; 56: 40-9.

SUMMARY

Movement disorders as a prodromal sign in individuals at high risk of psychosis

P.N. VAN HARTEN, P.R. BAKKER, J. VAN OS

BACKGROUND The accurate prediction of a transition to psychosis in high-risk and ultra-high-risk (UHR) populations is important because timely preventive interventions may succeed in delaying or even averting psychosis. However, current screening programmes have very low predictive power. Therefore, if prodromal signs are to be really useful they need to be objective and have strong predictive power. We hypothesise that in the prodromal phase movement disorders (MD) are probably better than screening programmes at predicting the development of psychotic disorders.

AIM To determine, on the basis of published articles and personal experience, whether, in UHR populations, MD can predict a transition to psychosis more accurately than current screening programmes.

METHOD We studied the literature using Medline.

RESULTS Our strategy was to search the literature for studies concerning 1. children with schizotypal personality disorder, 2. UHR adolescents and 3. siblings of patients with schizophrenia. Studies relating to the first two groups showed that the severity of MD was related to the severity of the prodromal signs both at baseline and at follow-up. Patients with more (and more severe) MD had a higher risk of transition to a psychotic disorder than patients without MD. Studies relating to the third group showed that the frequency of mechanically measured MD was significantly higher in the siblings of patients with schizophrenia than in healthy controls.

CONCLUSION MD are objective easy-to-measure prodromal signs which might be powerful predictors of a transition to psychosis in (u)HR populations.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)2, 77-82

KEY WORDS high risk, movement disorders, prodromal sign, psychosis, ultra-high-risk