

# Bewegingsstoornissen meten bij klinisch onderzoek

A. J. M. LOONEN, J. E. HOVENS

**SAMENVATTING** Het op betrouwbare wijze meten van het optreden van (extrapiramidale) bewegingsstoornissen is vaak een relevant onderdeel van klinisch onderzoek naar de behandeling en het beloop van psychosen. Op basis van traditie wordt hierbij steeds weer gebruikgemaakt van dezelfde beoordelingsschalen. In dit artikel worden de tekortkomingen van deze schalen besproken. Bepleit wordt om tot afspraken te komen over een nieuwe standaard. De *Schedule for the Assessment of Drug-Induced Movement Disorders* is daarbij een goede kandidaat om als uitgangspunt te worden genomen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)8, 647-650]

**TREFWOORDEN** bewegingsstoornissen, instrumentarium, psychotische stoornissen

Het optreden van (extrapiramidale) bewegingsstoornissen is zonder twijfel een van de belangrijkste beperkingen die kleven aan het gebruik van klassieke antipsychotica (Van Harten 2000). Een belangrijk voordeel van een aantal nieuwere antipsychotica is dan ook het 'ontbreken' van dergelijke motorische bijwerkingen. Om dit te onderbouwen worden de deelnemers aan klinische onderzoeken naar de werkzaamheid en veiligheid van nieuwe antipsychotica systematisch met specifieke meetinstrumenten onderzocht. Op basis van een vergelijking tussen de meetresultaten bij de gebruikers van een placebo en de gebruikers van een nieuw product wordt de conclusie getrokken dat het middel bijwerkingen heeft 'op placeboniveau.' De beperking van dit type onderzoek is dat, afhankelijk van de keuze, bepaalde bijwerkingen binnen het gebruikte instrumentarium niet goed uit de verf komen. Voorbeelden hiervan zijn de gangstoornissen en bradykinesie bij het gebruik van de door Simpson en Angus ontwikkelde schaal (Simpson & Angus 1970). Voorts is de betrouwbaarheid van de meting soms zo beperkt, dat het statis-

tische onderscheidingsvermogen te laag is, waardoor het resultaat nooit significant kan verschillen met de vergeleken groep.

In het themanummer over meetinstrumenten van dit tijdschrift heeft Van Harten (2004) een deel van het instrumentarium besproken. Deze bespreking geschiedde vanuit het oogpunt van praktische toepasbaarheid in de dagelijkse praktijk. Onlangs is in Nederland het langlopende Geestkracht-project van start gegaan waarin de invloed van genetische risicofactoren op het beloop van psychosen wordt onderzocht. Dit psychoseonderzoek is een samenwerkingsproject van vier universitaire afdelingen psychiatrie en een aantal ggz-instellingen. Het doel is onder meer om een eventuele samenhang te ontdekken tussen het voorkomen van genetische polymorfismen voor enzymen, transporters, receptoren en het optreden van bewegingsstoornissen. Hierbij wordt ook het beloop van bewegingsstoornissen in kaart gebracht. Het optreden van bewegingsstoornissen wordt gemeten door de deelnemers regelmatig te onderzoeken met behulp van de meest gebruikte

beoordelingsschalen.

In deze bijdrage wordt ingegaan op belangrijke beperkingen van de praktijk bij het onderzoek naar bewegingsstoornissen. Het is niet gemakkelijk kritische kanttekeningen bij het gebruik van ongeschikte beoordelingsschalen op de agenda te krijgen. De farmaceutische industrie heeft behoefte aan duidelijke richtlijnen over de te gebruiken beoordelingsschalen. Zij heeft geen behoefte aan vermindering van deze duidelijkheid en is tegenstander van een discussie waaruit zou kunnen worden geconcludeerd dat het eerder gebruikte instrumentarium ongeschikt is. De registratieautoriteiten zijn van mening dat kritiek op het gebruikte instrumentarium vooral vanuit de beroepsgroep moet komen. De beroepsgroep kent immers de inhoudelijk deskundigen. De 'opinion leaders' binnen de beroepsgroep lopen het risico om met hun kritiek zichzelf af te vallen. Vaak is namelijk bij eerder onderzoek gebruikgemaakt van de bekritiseerde meetinstrumenten. Ook is het moeilijk om bij het plannen van onderzoek de keuze op een ander instrumentarium te laten vallen. Hierdoor zijn moeilijkheden te verwachten bij het publiceren van de resultaten en daarbij komt dat er geen algemeen aanvaarde alternatieven bestaan. Deze alternatieven zullen er echter nooit komen zolang de discussie niet op de juiste plaatsen wordt gevoerd.

#### OVERZICHT VAN HET BESCHIKBARE INSTRUMENTARIUM

Er zijn verschillende methoden om bij klinisch onderzoek de ernst van bewegingsstoornissen te kwantificeren (Loonen e.a. 1997). Zo bestaan diverse instrumentele technieken om de mate van bewegingsstoornissen te meten. Ook kan gekeken worden naar de invloed van de bewegingsstoornis op het dagelijks functioneren. Dit artikel beperkt zich tot beoordelingsschalen voor het meten van de ernst van actuele stoornissen. Er zijn veel van dit soort beoordelingsschalen (Loonen e.a. 2001). Zij kunnen worden ingedeeld in enkelvoudige schalen en samengestelde schalen. Enkelvoudige

schalen meten één type bewegingsstoornis. Bij onderzoek moeten meerdere bewegingsstoornissen onderzocht worden en dus moet een combinatie van dit soort schalen worden gebruikt.

Veelgebruikte schalen zijn de *Rating Scale for Extrapyrarnidal Side Effects (SEE)* (Simpson & Angus 1970), de *Barnes Akathisia Rating Scale (BARS)* (Barnes 1989) en de *Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)* van het National Institute of Mental Health (Guy 1976). Samengestelde schalen bestaan uit een aantal componenten (subschalen) die ieder een andere bewegingsstoornis meten. Hiertoe behoren de *Extrapyrarnidal Symptom Rating Scale (ESRS)* (Chouinard e.a. 1984), de *St. Hans Rating Scale (SHRS)* (Gerlach 1979) en de *Schedule for the Assessment of Drug-Induced Movement Disorders (SADIMOD)* (Loonen e.a. 2001). Van Harten (2004) bespreekt in een overzicht ook de *Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)* (Martinez-Martin e.a. 1994).

*Beperkingen van het beschikbare instrumentarium* Deze veelgebruikte schalen vertonen ernstige beperkingen. Er is vooral veel kritiek op de AIMS en de SEE, maar ook de UPDRS en de ESRS schieten tekort (Loonen e.a. 2000, 2001).

De AIMS kent verschillende inconsistenties. De ernst van de dyskinesieën wordt in drie items afgemeten aan een globaal oordeel en in twee items aan problemen met het gebit. Dit is zo discutabel, dat bij onderzoek meestal gebruikgemaakt wordt van alleen de eerste zeven items van de schaal. Bij afname van de AIMS wordt de onderzoeker geacht de ernst van de dyskinesieën te beoordelen tijdens activiteit en bij rust. Deze beoordelingen moeten op een gecompliceerde wijze tot één score worden gecombineerd. De gecompliceerde beoordelingsregels resulteren in een grote inter- en intrabeoordelaarsvariabiliteit. Direct na de training in het gebruik van de schaal is de interbeoordelaarsovereenstemming goed, maar deze neemt binnen enkele maanden in hoog tempo af (Tracy e.a. 1997). Dit resulteert in een zeer grote spreiding van de meetresultaten, die het statistische onderscheidingsvermogen tot een onaan-

vaardbaar niveau terugbrengt. Hierdoor is de AIMS niet te gebruiken om trage veranderingen in de ernst van dyskinesieën te meten en dat is bij geneesmiddelenonderzoek vrijwel altijd het geval.

De SEE legt het accent sterk op het kwantificeren van rigiditeit. De instructies zijn summier waardoor de onderzoekers de test onderling meestal verschillend uitvoeren. Een aantal van de voorgeschreven handelingen is onaangenaam voor de patiënt. Daardoor wordt een aantal verschillende varianten van de SEE gebruikt die nooit op betrouwbaarheid en validiteit zijn onderzocht. Overigens is ook het door Simpson & Angus (1970) uitgevoerde instrumentele nomologische onderzoek summier en van slechte kwaliteit.

De UPDRS is niet bedoeld voor het meten van parkinsonisme, maar voor het meten van de ernst van de ziekte van Parkinson. Het derde deel van deze schaal bestaat uit veertien items en richt zich op de motorische aspecten van deze ziekte. De geschiktheid van dit deel voor het meten van Parkinsonachtige bijwerkingen van antipsychotica is nooit onderzocht. 'Op het oog' is deze tamelijk beperkt. De meeste genoemde symptomen van de ziekte van Parkinson worden als bijwerkingen van antipsychotica niet, dan wel niet in die vorm of mate gezien.

Op de BARS valt eigenlijk weinig aan te merken. Aan het formuleren van de itemdefinities is zorgvuldig onderzoek voorafgegaan. De itemdefinities zijn helder en goed gestructureerd en de interbeoordelaarsovereenstemming is goed bestudeerd en voldoende. De enige tekortkoming is het niet discrimineren tussen sommige perifere dyskinesieën en de motorische vorm van acathisie.

Ook de eigenschappen van de ESRS zijn nooit in zorgvuldig onderzoek vastgesteld. De ESRS is een samengestelde schaal. Een beperking is dat acathisie als onderdeel van parkinsonisme en niet afzonderlijk wordt gemeten. Dystonie wordt daarentegen wel erg uitvoerig in kaart gebracht. Hierbij wordt voorbijgegaan aan een aantal wezenlijke kenmerken van de dystonie, zoals spraakstap en verslikken. Daarnaast bevat de ESRS een tweedimensionale scoringsprocedure voor tremors en

dyskinesieën, waarvan de validiteit niet is vastgesteld en in feite kan worden betwijfeld.

De validiteit en betrouwbaarheid van de subschalen voor parkinsonisme en dyskinesie van de SHRS zijn goed onderzocht. Het probleem met deze schaal is dat de definities tamelijk onduidelijk zijn. Ongetrainde beoordelaars scoren daarom weinig betrouwbaar en goed trainingsmateriaal is niet voorhanden. Bovendien wordt dystonie slechts door middel van één globaal item gemeten.

#### STANDAARDISERING

Tijdens een brainstormsessie in 2004 over het gebruik van beoordelingsschalen voor het meten van extrapiramidale bijwerkingen, was men het erover eens dat de huidige praktijk niet voldoet. Er is behoefte aan afspraken over een nieuwe standaard; een pakket instrumenten (of een samengesteld instrument) dat door iedereen bij onderzoek kan worden gebruikt. Duidelijk is dat in dit instrument elementen van de AIMS, de SEE en de BARS zullen moeten terugkomen.

Mogelijk voldoet de SADIMOD voor een belangrijk deel aan deze doelstelling. Bij het ontwikkelen van de SADIMOD is uitgegaan van de SHRS. Aan deze schaal zijn onder meer een verbeterde versie van de AIMS 1-7, de BARS en de *Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale* (Burke e.a. 1985) toegevoegd. De subschaal voor parkinsonisme lijkt op die van de SHRS en de definities ervan zijn afkomstig uit de *Websters schaal* (1968). De validiteit en betrouwbaarheid van de schaal is onderzocht en aangetoond (Loonen e.a. 2000, 2001; [www.sadimod.nl](http://www.sadimod.nl)). Grote voordelen zijn de verwerking van geaccepteerde subschalen, het gestandaardiseerde onderzoeksschema, de duidelijke definities en het goede instructiemateriaal. Een nadeel is, dat ook bij gebruik van deze schaal trage veranderingen in de ernst van dyskinesieën alleen door combinatie met een videoregistratie betrouwbaar te meten zijn. De methode is in kortlopende onderzoeken ook zonder het maken van video-opnames een valide en betrouwbaar instrument (zie ook [www.sadimod.nl](http://www.sadimod.nl)).

## LITERATUUR

- Barnes, T.R. (1989). A rating scale for drug-induced akathisia. *The British Journal of Psychiatry*, 154, 672-676.
- Burke, R.E., Fahn, S., Marsden, C.D., e.a. (1985). Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology*, 35, 73-77.
- Chouinard, G., Ross-Chouinard, A., Gauthier, S., e.a. (1984, juni). An extrapyramidal rating scale for idiopathic and neuroleptic induced parkinsonism and dyskinesia. Gepresenteerd op het 14de congres van het Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, Florence, Italië.
- Gerlach, J. (1979). Tardive dyskinesia. *Danish Medical Bulletin*, 26, 209-245.
- Guy, W. (1976). *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. Washington DC: US Department of Health, Education, and Welfare.
- Harten, P.N. van. (2000). *Bewegingsstoornissen door antipsychotica. Diagnostiek en behandeling*. Amsterdam: Boom.
- Harten, P.N. van (2004). Meetinstrumenten bij motorische bijwerkingen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 46, 711-715.
- Loonen, A.J.M., Doorschot, C.H., van Hemert, D.A., e.a. (2000). The Schedule for the Assessment of Drug-Induced Movement Disorders (SADIMOD): test-retest reliability and concurrent validity. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 3, 285-296.
- Loonen, A.J.M., Doorschot, C.H., van Hemert, D.A., e.a. (2001). The Schedule for the Assessment of Drug-Induced Movement Disorders (SADIMOD): inter-rater reliability and construct validity. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 4, 347-360.
- Loonen, A.J.M., Doorschot, C.H., Jogems-Kosterman, B.J.M., e.a. (1997). Nieuw instrumentarium voor het meten van bijwerkingen. *COBO Bulletin*, 30, 31-40.
- Martinez-Martin, P., Gil-Nagel, A., Gracia, L.M., e.a. (1994). Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. *The Cooperative Multicentric Group. Movement Disorders*, 9, 76-83.
- Simpson, G.M., & Angus, J.W. (1970). A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 212, 11-19.
- Tracy, K., Adler, L.A., Rotrosen, J., e.a. (1997). Interrater reliability issues in multicenter trials, Part I: theoretical concepts and operational procedures used in Department of Veterans Affairs Cooperative Study #394. *Psychopharmacology Bulletin*, 33, 53-57.
- Webster, D.D. (1968). Critical analysis of the disability in Parkinson's disease. *Modern Treatment*, 5, 257-282.

## AUTEURS

A. J. M. LOONEN is als arts/klinisch farmacoloog werkzaam in Delta Psychiatrisch Centrum in Poortugaal en verbonden aan de Rijksuniversiteit Groningen, Farmacotherapie bij psychiatrische patiënten, Basiseenheid Farmacotherapie en farmaceutische patiëntenzorg.

J. E. HOVENS is als psychiater werkzaam in Delta Psychiatrisch Centrum in Poortugaal en verbonden aan de Erasmus Universiteit, Psychopathologie, Subfaculteit Psychologie, Klinische Psychologie.

Correspondentieadres: A.J.M. Loonen, Delta Psychiatrisch Centrum, Postbus 800, 3170 DZ Poortugaal.

E-mail: Anton.Loonen@Deltapsy.nl.

Strijdige belangen: A.J.M. Loonen bezit eigendomsrechten op de SADIMOD

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 9-12-2005.

## SUMMARY

**Movement disorders in clinical research – A.J.M. Loonen, J.E. Hovens –**  
*Measuring (extrapyramidal) psychotic disorders often is a highly relevant part of clinical research into the course and treatment of movement disorders. Traditionally these disorders have always been assessed on the basis of a well-known set of rating scales. The limitations and shortcomings of these scales are discussed in the article. It is argued that a new standard instrument needs to be developed for the measurement of movement disorders. The SADIMOD can be regarded as a good starting point for the development of such an instrument.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)8, 647-650]

**KEY WORDS** instrumentation, movement disorders, psychotic disorders