

# Keuze bewegingsstoornismeetschalen in het Geestkracht-onderzoek

P. N. VAN HARTEN, J. VAN OS

Om een reactie te geven op de kritiek van Loonen is het nodig om kort uiteen te zetten wat het Geestkracht-project inhoudt, welke onderzoeksvragen er zijn in relatie met bewegingsstoornissen en hoe de keuze voor de bewegingsstoornismeetschalen daaruit voortvloeyde.

## HET GEESTKRACHT-PROJECT GROUP

Het Geestkracht-project, dat de projectnaam GROUP heeft gekregen, betreft een longitudinaal observationeel onderzoek. Vanuit de Nederlandse populatie (vier universiteiten en twintig perifere instellingen doen mee) worden twee cohorten samengesteld: duizend patiënten met een recente niet-affectieve psychose en duizend eerstegraadsfamilieleden van deze patiënten. Na een baselinemeting worden deze cohorten gevolgd met intervallen van drie en zes jaar. De kernvraag is welke factoren de incidentie, expressie en het beloop van de niet-affectieve psychose beïnvloeden. Eerstegraadsfamilieleden hebben een verhoogd risico op schizofrenie, maar er is ondanks vele jaren van onderzoek, in tegenstelling tot optimistische uitspraken in de internationale vakliteratuur de afgelopen jaren, geen enkel genetisch polymorfisme gevonden dat sterk en consistent geassocieerd is met schizofrenie. Daarom wordt in de groep van eerstegraadsfamilieleden gezocht naar endofenotypes. Endofenotypes zijn meetbare kenmerken die genetisch geassocieerd zijn met het risico op psychose en de hoop is dat die endofenotypes wel met specifieke genen in interactie met specifieke omgevingsfactoren geassocieerd kunnen worden. Een voorbeeld: familieleden van patiënten met

schizofrenie scoren op cognitieve testen gemiddeld wat minder goed dan controles; dit zou een cognitief endofenotype kunnen zijn.

In het GROUP-onderzoek worden zowel patiënten, hun broertjes en/of zusjes, evenals hun ouders onderzocht, en daardoor ontstaat de unieke mogelijkheid om de familiale transmissie van deze endofenotypen te onderzoeken.

**Bewegingsstoornissen** Het GROUP-onderzoek biedt ook voor onderzoek naar bewegingsstoornissen bijzondere mogelijkheden. Meerdere onderzoeken vonden een hogere incidentie van bewegingsstoornissen bij eerstegraadsfamilieleden van patiënten met schizofrenie vergeleken met controlepersonen (Tarbox & Pogue-Geile 2006). Dat zou een 'bewegingsstoornis-endofenotype' kunnen zijn. Als het hebben van dit endofenotype een verhoogd risico geeft op psychotische stoornissen of schizotypie, dan zou het behalve een belangrijke kandidaat voor het zoeken naar specifieke gen-omgevingsinteracties ook een relevante risicofactor kunnen zijn.

Er zijn aanwijzingen dat spontane bewegingsstoornissen bij antipsychotica-naïeve patiënten met schizofrenie samenhangen met een slechter beloop van de ziekte (Chatterjee e.a. 1995; Tarbox & Pogue-Geile 2006). Dan zou het endofenotype bijdragen aan een ernstiger beloop van de ziekte in patiënten en misschien ook aan een grotere mate van schizotypie in de broertjes of zusjes en een groter risico op psychotische stoornissen in eerste- en tweedegraadsfamilieleden.

Het GROUP-onderzoek kan ook vragen beantwoorden die meer direct aansluiten bij de kli-

nische praktijk, zoals de incidentie van tardieve dyskinesie (TD) bij *First Generation Antipsychotics* (FGA's) versus *Second Generation Antipsychotics* (SGA's) en de factoren die op deze eventuele verschillen van invloed zijn.

Ook kan het GROUP-onderzoek meer licht werpen op de pathofysiologie van bewegingsstoornissen, omdat bij een deel van de patiënten en de eerstegraadsfamilieleden een MRI-scan gemaakt wordt. Een relatie tussen bewegingsstoornissen en structurele afwijkingen in de hersenen zou aanwijzingen kunnen geven over de pathofysiologie van de bewegingsstoornissen en daarmee mogelijk ook van schizofrenie. Daarnaast zijn associaties tussen bewegingsstoornissen, cognitieve stoornissen en psychopathologie interessant, omdat de etiologie van deze symptomen mogelijk verwant is (Krabbendam e.a. 2000; Waddington & Youssef 1996).

Bewegingsstoornissen zijn mogelijk een kernverschijnsel van schizofrenie, omdat bewegingsstoornissen direct samenhangen met een verstoorde dopamineregulatie en dopaminereceptorwerking, en omdat ook de pathofysiologie van psychose samenhangt met een verandering in de dopaminespiegel. Dit zou mogelijk een gevolg zijn van een kwetsbaar of ontregeld striatum (Kapur e.a. 2000). De rol van antipsychotica zou dan meer gezien moeten worden in het versnellen of het in gang zetten van het proces dat tot bewegingsstoornissen leidt (Cortese e.a. 2005).

#### KEUZE VAN DE MEETSCHALEN

Voor het GROUP-onderzoek werd gekozen om de vier bewegingsstoornissen dyskinesie, acathisie, parkinsonisme en dystonie te meten met respectievelijk de *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS) (de versie waarbij ankerpunten beschreven zijn) (Wyatt 1998), de *Barnes Akathisia Rating Scale* (BARS) (Barnes 1989) en de *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS) (Martinez-Martin e.a. 1994) en een enkel item voor dystonie (omdat deze stoornis erg zeldzaam is). Belangrijk bij de keuze was de randvoorwaarde dat het onder-

zoek naar bewegingsstoornissen ongeveer 20 minuten mocht duren.

Over de validiteit van de AIMS, de BARS en de UPDRS is eerder in dit tijdschrift geschreven, evenals over of deze schalen sensitief genoeg zijn om bewegingsstoornissen te meten bij patiënten die nooit antipsychotica hebben gehad en bij familieleden van patiënten (Van Harten 2004).

Het onderzoek van de bewegingsstoornissen gaat volgens een standaardprocedure die, samen met het invullen van de 3 schalen, tussen de 10 en 20 minuten duurt (Van Harten 2005). Alle schalen hebben een 5-puntsschaal met een ernstscore van 0-4 wat het bepalen van de ernst vergemakkelijkt. De schalen hebben duidelijke ankerpunten, gebaseerd op onder meer frequentie en amplitude van bewegingen. Ankerpunten verhogen de interbeoordelaarsovereenstemming.

We hebben bij de keuze van de schalen voor het GROUP-onderzoek als alternatief de *St. Hans Rating Scale* overwogen, maar deze viel af vanwege eerder beschreven nadelen (Van Harten 2004). De door Loonen ontwikkelde *SADIMOD* viel onder meer af omdat deze schaal te veel tijd kost (Loonen e.a. 2000).

**Kritiek** De kritiek van Loonen spitst zich toe op de keuze van de AIMS en de UPDRS. Hij stelt dat bij de AIMS 'de gecompliceerde beoordelingsregels resulteren in een grote inter- en intrabeoordelaarsvariabiliteit'. Wij maken gebruik van de AIMS-versie die voor de ernst van de dyskinesie ankerpunten heeft, gebaseerd op frequentie en amplitude van de dyskinetische bewegingen. Tevens is afgesproken dat als de ernst van de dyskinesie wisselt tijdens het bewegingsstoornissenonderzoek, dat dan de hoogste score genoteerd wordt (Wyatt 1998). De betrouwbaarheid van de AIMS hangt sterk samen met training. De onderzoekers die participeren in het GROUP-project zijn meerdere keren getraind, voorzien van praktische literatuur en hebben een dvd waar het onderzoek naar bewegingsstoornissen op staat.

Loonen noemt ook dat de AIMS 'niet te gebruiken is om trage veranderingen in de ernst van dyskine-

sieën te meten'. Met voldoende training is dat wel degelijk mogelijk. Echter, in het GROUP-onderzoek is het herkennen van een bewegingsstoornis belangrijker dan de exacte ernst van de stoornis. Bovendien zal de betrouwbaarheid van het vaststellen van een stoornis vaak hoger zijn dan het vaststellen van de ernst ervan.

De 'motor section' van de UPDRS is inderdaad zoals Loonen stelt, ontwikkeld om de ernst van de ziekte van Parkinson te meten. Loonen schrijft: 'De meeste genoemde symptomen van de ziekte van Parkinson worden als bijwerkingen van antipsychotica niet dan wel niet in die vorm of mate gezien'. Dit is onjuist. Fenomenologisch zijn de motorische symptomen van de ziekte van Parkinson vergelijkbaar met de symptomen die gezien worden bij medicamenteus geïnduceerd parkinsonisme. Als een oudere man die antipsychotica gebruikt parkinsonistische verschijnselen vertoont, is de differentiatie niet te maken op basis van de fenomenologie. Het onderscheid kan vaak wel gemaakt worden als het beloop bekend is. Immers: medicamenteus geïnduceerd parkinsonisme is meestal stabiel, terwijl de ziekte van Parkinson progressief is (Van Harten 2003).

Loonen noemt de door hem ontwikkelde schaal als beter alternatief. Een eigen schaal ontwikkelen is geen sinecure en het is begrijpelijk dat de eigen schaal wordt aangeprezen. Echter, Loonen verliest uit het oog dat de SADIMOD vooral samengesteld is uit andere schalen, onder meer de BARS en de AIMS. Dat zijn twee van de drie schalen die wij gekozen hebben en die wij op grotendeels dezelfde wijze gebruiken als beschreven in de SADIMOD.

**Alternatief** Om de problemen rond de betrouwbaarheid van meetschalen te omzeilen, zijn er onderzoekers geweest die op instrumentele wijze bewegingsstoornissen gingen meten (Brown & Manson 1999; Dean e.a. 2004; Louis e.a. 2000). Patiënten moeten aan een apparaat verschillende handelingen uitvoeren waarna softwarematig de ernst van onder meer tremor, dyskinesie en bradykinesie gemeten wordt. In-

strumentele meting heeft een uitermate hoge interbeoordelaarsovereenstemming (Dean e.a. 2004). De validiteit is echter een punt van discussie (Nilsson e.a. 1996).

Mogelijk is het superieure alternatief een combinatie van een meetschaal met een hoge validiteit en een instrumentele vastlegging met een hoge betrouwbaarheid.

#### LITERATUUR

- Barnes, T.R. (1989). A rating scale for drug-induced akathisia. *The British Journal of Psychiatry*, 154, 672-676.
- Brown, P., & Manson, A. (1999). Dyskinesias assessment and ambulatory devices. *Movement Disorders*, 14, 67-68.
- Chatterjee, A., Chakos, M., Koreen, A., e.a. (1995). Prevalence and clinical correlates of extrapyramidal signs and spontaneous dyskinesia in never-medicated schizophrenic patients. *The American Journal of Psychiatry*, 152, 1724-1729.
- Cortese, L., Caligiuri, P., Malla, A.K., e.a. (2005). Relationship of neuromotor disturbances to psychosis symptoms in first-episode neuroleptic-naïve schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 75, 65-75.
- Dean, C.E., Russell, J.M., Kuskowski, M.A., e.a. (2004). Clinical rating scales and instruments: how do they compare in assessing abnormal, involuntary movements? *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24, 298-304.
- Harten, P.N. van. (2003). Acute bewegingsstoornissen door medicijnen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 45, 251-263.
- Harten, P.N. van. (2004). Meetinstrumenten bij motorische bijwerkingen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 46, 711-715.
- Harten, P.N. van. (2005). *Bewegingsstoornissen in de psychiatrie: Casuïstiek en achtergronden*. Utrecht: de Tijdstroom.
- Kapur, S., Zipursky, R., Jones, C., e.a. (2000). Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 157, 514-520.
- Krabbendam, L., van Harten, P.N., Picus, I., e.a. (2000). Tardive dyskinesia is associated with impaired retrieval from long-term memory: the Curacao Extrapyramidal Syndromes Study: IV. *Schizophrenia Research*, 42, 41-46.
- Loonen, A.J., 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.

- Louis, E.D., Yousefzadeh, E., Barnes, L.F., e.a. (2000). Validation of a portable instrument for assessing tremor severity in epidemiologic field studies. *Movement Disorders*, 15, 95-102.
- 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.
- Nilsson, F.M., Hansen, B.L., Buchel, C., e.a. (1996). Digital movement analysis, a new objective method of measuring tardive dyskinesia and drug-induced parkinsonian tremor: acceptability, reliability and validity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 246, 71-77.
- Tarbox, S.I., & Pogue-Geile, M.F. (2006). Spontaneous dyskinesia and familial liability to schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 81, 125-137.
- Waddington, J.L., & Youssef, H.A. (1996). Cognitive dysfunction in chronic schizophrenia followed prospectively over 10 years and its longitudinal relationship to the emergence of tardive dyskinesia. *Psychological Medicine*, 26, 681-688.
- Wyatt, R.J. (1998). *Practical psychiatric practice: forms and protocols for clinical use*. Washington, DC: American Psychiatric Press.

## AUTEURS

P.N. VAN HARTEN is psychiater en hoofd A-opleiding bij de Symforagroep te Amersfoort.

J. VAN OS is psychiater en werkzaam bij het Zuid Limburg Mental Health Research and Teaching Network, EURON, Maastricht University en by the Division of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, London, England.

Correspondentieadres: P.N. van Harten, Symfora Groep, locatie Zon & Schild, Postbus 3051, 3800 DB Amersfoort.

E-mail: pn.van.harten@symfora.nl.

Strijdige belangen: Beide auteurs zijn betrokken als onderzoeker bij het GROUP project. P.N. van Harten geeft regelmatig lezingen op bijeenkomsten die gesponsord worden door de farmaceutische industrie. P.N. van Harten is hoofdredacteur van het *Tijdschrift voor Psychiatrie*.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 12-6-2006.