

Bewegingsstoornissen bij psychosen

P. N. VAN HARTEN

Schizofrenie is de ernstigste vorm van een psychotische stoornis, kan uiterst invaliderend zijn en behoeft vaak levenslange behandeling. De hoeksteen van deze behandeling is medicamenteuze therapie, maar de bijwerkingen zoals de veelvoorkomende bewegingsstoornissen vormen vaak een grote last voor deze patiëntengroep. Vaak zijn patiënten met schizofrenie onvoldoende gemotiveerd voor behandeling, vanwege een gering ziektebesef, en bijwerkingen versterken deze therapieontrouw.

Bewegingsstoornissen zijn behalve een bijwerking van antipsychotica ook een symptoom van psychosen. Deze gegevens dagen uit tot onderzoek naar de interactie tussen genen die patiënten kwetsbaar maken voor bewegingsstoornissen en omgevingsfactoren (zoals ernst van symptomen, drugs- en antipsychoticagebruik) die deze genen tot expressie laten komen. Bij ecogenetica onderzoekt men de interactie tussen genen en omgevingsfactoren. Dit onderzoek richt zich enerzijds op de genen die het risico op de ziekte vergroten door individuen gevoeliger te maken voor bepaalde omgevingsrisicofactoren (gen-omgevingsinteractie) en anderzijds op de genen die invloed hebben op de kans dat individuen risicovolle omgevingen selecteren (gen-omgevingscorrelatie) (Van Os & Marcelis 1998).

Sensitisatie Een voorbeeld: er zijn aanwijzingen dat een synergetisch effect van genen in interactie met omgevingsfactoren zoals stress en cannabisgebruik, een sensitisatie geven van de dopaminetransmissie in het mesolimbische systeem en tegelijkertijd zouden genetische factoren de kans op gebruik van cannabis beïnvloeden (Van Os & Marcelis 1998). Veranderingen in de dopaminetransmissie hangen mogelijk samen met de etiologie van schizofrenie en het dopaminesysteem speelt ook bij bewegingsstoornissen een centrale rol. Vanwege de betrokkenheid van het dopaminesysteem bij zowel psychosen als bewegingsstoornissen zijn deze onderwerpen innig met elkaar vervlochten.

Halverwege de vorige eeuw werden meerdere psychofarmaca, zoals antipsychotica, stemmingsstabilisatoren en antidepressiva, ontwikkeld die als bijwerkingen bewegingsstoornissen bleken te hebben. Door de enorme toename van het psychofarmacagebruik in de tweede helft van de vorige eeuw en door de ontwikkeling van steeds potentere antipsychotica worden medicatiegeïnduceerde bewegingsstoornissen zeer frequent gezien. In het buitenland, vooral in het VK en in de VS, ontstonden gespecialiseerde centra die veel onderzoek deden naar incidentie, prevalentie, diagnostiek en behandeling van medicamenteus geïnduceerde bewegingsstoornissen. In Nederland bleef de belangstelling achter en tot nu toe zijn er nauwelijks centra die gespecialiseerd zijn in de diagnostiek en behandeling van medicamenteus geïnduceerde bewegingsstoornissen.

De antipsychotica van de eerste generatie, die vanaf 1952 op de markt kwamen, gaven veel bewegingsstoornissen. In 1969 kwam clozapine, de eerste stof die antipsychotisch werkte, maar geen bewegingsstoornissen gaf. De hoop was dat de nieuwe antipsychotica die de laatste 15 jaar op de markt kwamen hetzelfde profiel zouden hebben als clozapine. Het bleek dat deze nieuwe antipsychotica minder acute extrapiramidale bijwerkingen gaven (Van Harten 2001), maar de effecten op de lange termijn zijn onvoldoende of niet bekend.

Tardieve dyskinesie Een bijwerking die juist op de lange termijn ontstaat en waarbij het samenspel van genetische kwetsbaarheid en omgevingsfactoren waarschijnlijk een belangrijke rol speelt, is tardieve dyskinesie, een ernstige en veelal irreversibele bewegingsstoornis. Om de kans op deze bijwerking te verkleinen werd in de jaren tachtig intermitterend gebruik van antipsychotica (*drug holidays*) voorgesteld. Dit bleek averechts te werken: intermitterend in tegenstelling tot continu gebruik van antipsychotica verhoogt waarschijnlijk de kans op tardieve dyskinesie (Van Harten e.a. 1998). Dit duidt erop dat het intermitterend manipuleren van het dopaminesysteem een grotere negatieve impact heeft dan een continue manipulatie. Een verklaring gebaseerd op het model van gen-omgevingsinteractie zou zijn dat bij patiënten die genetisch kwetsbaar zijn voor het ontstaan van tardieve dyskinesie het intermitterend blokkeren van de dopaminereceptoren een sterkere sensitisatie geeft van deze receptoren dan continue blokkade, waardoor dyskinetische verschijnselen tot expressie komen (Al Hadithy e.a. 2008; Bakker e.a. 2008; Wilffert e.a. 2008).

Langlopend onderzoek Dergelijke vragen kunnen mogelijk beantwoord worden in het nu lopende project 'Genetic Risk and Outcome in Psychosis' (GROUP-project). Dit is een groot landelijk onderzoek naar patiënten met psychose. Het is een onderdeel van het ZonMw-project GeestKracht, een groot en ambitieus programma dat kennis wil genereren en toepassen op onder meer het gebied van psychosen. Het programma is eind 2001 gestart en heeft een looptijd van tien jaar. In het onderzoek worden twee cohorten gevolgd. Het ene cohort bestaat uit mensen met een psychotische stoornis; het andere uit broers, zussen en ouders – mensen met een verhoogd risico op het ontstaan van een psychose. In een periode van drie jaar worden uit een populatie van vijf miljoen mensen ongeveer duizend patiënten met een psychotische stoornis benaderd. Van deze patiënten worden ten minste één broer of zus en hun ouders gevraagd deel te nemen. Het doel van het onderzoek is risicofactoren te herkennen en zo mogelijk tot preventie van de vroege psychose te komen.

LITERATUUR

- Al Hadithy, A.F., Wilffert, B., Stewart, R.E., e.a. (2008). Pharmacogenetics of Parkinsonism, rigidity, rest tremor, and bradykinesia in African-Caribbean inpatients: differences in association with dopamine and serotonin receptors. The Curacao Extrapyramidal Syndromes Study: VIII. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147B, 890-897.
- Bakker, P.R., van Harten, P.N., & van Os, J. (2008). Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta analysis of pharmacogenetic interactions. *Molecular Psychiatry*, 13, 544-556.
- Harten, P.N. van, Hoek, H.W., Matroos, G.E., e.a. (1998). Intermittent neuroleptic treatment and risk for tardive dyskinesia: Curaçao Extrapyramidal Syndromes Study III. *The American Journal of Psychiatry*, 155, 565-567.
- Harten, P.N. van (2001). Atypische antipsychotica en de kans op extrapiramidale bijwerkingen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 43, 767-775.
- Koning, J.P.F., Tenback, D.E., van Os, J. (ter perse). Dyskinesia and parkinsonism in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia, first-degree relatives and healthy controls: a meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*.
- Os, J. van, & Marcelis, M. (1998). De opkomst van de psychiatrische ecogenetica: psychose. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 40, 95-107.
- Wilffert B., Al Hadithy, A.F.Y., Jangbahadoer Sing, V., e.a. (ter perse). The role of dopamine D3, 5-HT2A and 5-HT2C receptor variants as pharmacogenetic determinants for tardive dyskinesia in African-Caribbean patients with
- Uniek is dat alle deelnemers onderzocht worden op parkinsonisme, akathisie, tardieve dyskinesie en dystonie. Daarmee is dit niet alleen voor psychosen, maar ook voor bewegingsstoornissen het grootste onderzoek ooit gedaan op dit gebied. Dergelijk onderzoek kan onder meer vragen beantwoorden over de genetische invloeden op de expressie en het beloop van bewegingsstoornissen en over het beloop van deze stoornissen over een periode van 10 jaar wat betreft de ernst ervan en de kwaliteit van leven. Ook kan dit onderzoek duidelijk maken of bewegingsstoornissen bij siblings een risicofactor zijn voor het ontstaan van een psychose en of ze bij patiënten een voorspeller zijn van het beloop van de psychose, negatieve symptomen, cognitieve functies en zorgbehoefte.
- In een dergelijke prospectieve onderzoeksopzet kunnen gen-omgevingsinteracties duidelijker zichtbaar worden; bijvoorbeeld de interactie tussen specifieke genen en medicamenten en andere omgevingsfactoren.
- Bij bewegingsstoornissen die pas laat in de behandeling ontstaan en soms ook een wisselend beloop hebben, geeft een follow-up van 10 jaar bij een dergelijke grote onderzoeksgroep, een grotere kans om omgevingsfactoren te vinden die bij genetisch kwetsbare patiënten bewegingsstoornissen geven. Daarnaast is het een unieke mogelijkheid om de nog niet beantwoorde vraag naar de kans op bewegingsstoornissen bij langdurig gebruik van antipsychotica van de tweede generatie te beantwoorden, omdat veel van deze patiënten die middelen gebruiken.
- Afgezien van bewegingsstoornissen door medicijnen hebben patiënten met schizofrenie die nooit antipsychotica gebruikt hebben een 3 tot 5 maal zo hoge kans op dyskinesie en/of parkinsonisme als controlepersonen. Ook siblings van patiënten met schizofrenie blijken vaker bewegingsstoornissen te hebben dan controlepersonen zonder die genetische belasting (Koning e.a. ter perse). Als de broers of zussen 'spontane' bewegingsstoornissen hebben, kan dit duiden op een genetische kwetsbaarheid voor ontregeling van het dopaminesysteem. Deze mensen zouden mogelijk extra kwetsbaar zijn voor een ontregeling die leidt tot een psychose onder invloed van specifieke omgevingsfactoren.
- Synthese** Een synthese van modellen van gen-omgevingsinteractie en epigenetische modellen is mogelijk aantrekkelijk om bewegingsstoornissen en wellicht daarmee samenhangende kwetsbaarheid voor psychosen te verklaren. Epigenetica duidt op de studie van omkeerbare erfelijke veranderingen in de genfunctie die optreden zonder wijzigingen in de sequentie (volgorde van de basenparen) van het DNA. Met andere woorden: de uitwerking van genen (met gelijkblijvende moleculaire DNA-structuur) op het fe-

notype. Dit hangt samen met de mogelijkheid van het DNA om een gen 'aan' of 'uit' te zetten. Deze complexe processen zijn soms weer te geven in modellen zoals 'omgeving x epigenetica x genetische interactie'.

Als bewegingsstoornissen een symptoom zijn van schizofrenie, roept dit de vraag op of er een longitudinale samenhang is met andere symptomen van schizofrenie zoals cognitieve stoornissen, negatieve en positieve symptomen en zorgbehoefte.

Ook zouden bewegingsstoornissen in de huidige categorale indeling als criterium bij psychotische stoornissen opgenomen kunnen worden. Of bij een meer dimensionele benadering van de diagnostiek van schizofrenie zouden bewegingsstoornissen één van de dimensies kunnen zijn.

chronic antipsychotic treatment. The Curacao Extrapyramidal Syndromes Study: IX. *Journal of Psychopharmacology*.

AUTEUR

P.N. VAN HARTEN is hoofdredacteur van het Tijdschrift voor Psychiatrie.

Correspondentieadres: Symfora groep, locatie Zon & Schild, Postbus 3051, 3800 DB Amersfoort.

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

TITLE IN ENGLISH Movement disorders and psychoses

Wisseling redactie- leden

Een redactie is het hart van een tijdschrift en de kwaliteit en de initiatieven van de redactie bepalen de kwaliteit en de veelzijdigheid van dit tijdschrift. Afgelopen jaar hebben vier redactieleden de redactie verlaten en is er één toegetreden. Ik wil kort iets bij hun afscheid noemen.

Boudewijn van Houdenhove is de senior in de redactie en auteur van meerdere boeken over psychiatrie en stress. De boeken zijn geschreven voor een breed publiek en in zijn beoordelingen van artikelen was er vaak aandacht voor de leesbaarheid en aantrekkelijkheid van een artikel. Hij is voorzitter van de redactiecommissie van het themanummer 'Psychiatrie en stress', dat in 2009 verschijnt.

Dick Raes is specialist in de forensische psychiatrie. Hij heeft een enorme kennis op dit gebied, maar ook een uitgebreid netwerk, en is actief in humanitaire organisaties onder meer in Oost-Europa. Hij is een creatieve collega, wat zichtbaar is in zijn liefde voor de dichtkunst en het tot stand komen van het jubileumnummer, dat u in december 2008 ontving.

Ook Kees van Heeringen neemt afscheid van de redactie. Zijn expertise op het gebied van suïcide, waarin hij een internationaal erkend specialist is, was zeer nuttig voor de redactie.

Cécile Gijsbers van Wijk was lid van de kernredactie en had de functie van secretaris. De kernredactie maakt het beleid voor het tijdschrift en adviseert de hoofdredacteur in complexe of soms zelfs netelige situaties. Cécile heb ik regelmatig advies gevraagd bij dergelijke problemen en zij is in staat om complexe problemen tot oplosbare problemen terug te brengen. Daarnaast heeft zij een uiterst brede en ook diepgaande kennis van het vak, waar de redactie jarenlang voordeel van heeft gehad.

Dit jaar is Walter van den Broek toegetreden tot de redactie.

P.N. VAN HARTEN, hoofdredacteur