

Movement disorders in psychiatry as symptom, as side effect, and as risk factor

Citation for published version (APA):

Willems, A. E. (2023). *Movement disorders in psychiatry as symptom, as side effect, and as risk factor*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20231109aw>

Document status and date:

Published: 01/01/2023

DOI:

[10.26481/dis.20231109aw](https://doi.org/10.26481/dis.20231109aw)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

General introduction

Movement disorders (MDs) occur often in psychiatric disorders¹⁻³. Although many MDs exist, this thesis focuses on the following three MDs:

Dyskinesia is a hyperkinetic MD which present itself in involuntary, writhing, irregular movements which are generally fluid. These movements can happen in any body part, but the orofacial area and upper limbs are affected most often.

Parkinsonism is a hypokinetic MD consisting of bradykinesia, rigidity, tremor at rest and postural instability.

Akathisia consists of subjective feelings of inner restlessness and objective motor movements, typically occurring in the legs.

We examined these MDs from three perspectives: in Part I. the focus is on MDs as symptom of the underlying psychiatric disorder, in Part II. the focus is on MDs as adverse effect of antipsychotic medication, and in Part III we analyzed if MDs may be a risk factor for a shorter lifespan.

In clinical practice and in research, MDs are mostly measured with observation-based rating scales. However, over the last decades, several instruments have been developed which can measure MDs⁴. In the studies described in chapter 2 and 3, we used a mechanical instrument for the measurement of dyskinesia, bradykinesia, and tremor.

Part I. Movement disorders as symptom

In chapter 2 we aimed to shed light on the relation between psychotic-like experiences and dyskinesia⁵. We studied spontaneous dyskinesia in 34 individuals with auditory verbal hallucinations in the absence of a psychotic disorder, and 31 matched healthy control participants. Dyskinesia was assessed mechanically by measuring force variability in the 0-3 Hz range^{6, 7}. Schizotypy was assessed using the Schizotypal Personality Questionnaire⁸. Dyskinesia and schizotypy showed a significant positive correlation in the total group (Spearman's $\rho=0.32$, $p=0.005$). Furthermore, when using a cut-off point based on the 95th percentile score of force variability in the control group, a larger proportion of subjects in the hallucinating group displayed dyskinesia ($n=8$, 23.5%) than in the control group ($n=1$, 3.2%; $p=0,019$). These results underscore the intrinsic relation between MDs and AVH, and they are in line with the concept of psychosis as a continuous phenomenon.

The objective of chapter 3 was to assess the presence of MDs in children and adolescents/young adults with autism spectrum disorder (ASD)⁹. Therefore, parkinsonism and dyskinesia were measured in 44 subjects with ASD and 49 typically developing control individuals who were matched for sex, age, and IQ. MDs were measured both with rating scales and a mechanical instrument^{6, 7, 10, 11}. Using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), we found more cases with bradykinesia in both age groups with ASD compared to the typically developing control groups ($p<0.0001$ for both age groups). The adolescent/young adult group with ASD also displayed more rigidity than the control group ($p<0.0001$). No group differences were observed using the instrumental measurements. The finding of a higher sensitivity of the UPDRS compared to the mechanical instrument was puzzling, since instrumental measurements have generally been shown to be more sensitive than rating scales in the psychosis spectrum^{7, 12}. We hypothesized that the current findings of an opposite pattern in

ASD may point at different underlying neuropathology and possibly interference from social information processing in the rating scale measurements.

Part II. Movement disorders as side effect

Chapter 4 sought to determine the risk of antipsychotic-induced MDs in borderline personality disorder (BPD)¹³. Antipsychotic medication is often prescribed off-label for BPD. However, MDs in BPD have received little research attention. We conducted meta-analyses on measurements of parkinsonism, akathisia, and dyskinesia from placebo-controlled RCTs on efficacy and safety of olanzapine (n=3)¹⁴⁻¹⁶ and ziprasidone (n=1)¹⁷. We found no evidence of a higher risk of MDs in patients receiving an antipsychotic drug versus placebo. The current findings are in line with observations that low to moderate doses of olanzapine (5-10 mg/day) do not seem to occupy more than 78% of striatal dopamine D2 receptors, which has shown to be the threshold above which parkinsonism generally arises^{18, 19}. Although such a threshold is not as clear for akathisia and (tardive) dyskinesia, these MDs are also more likely to develop with higher doses and higher potency antipsychotic drugs²⁰⁻²². Furthermore, olanzapine has some of the lowest risks of inducing acute MDs among the SGAs²³, which is thought to be at least partly due to its anticholinergic properties²⁴. A limitation of the study was that by including only RCTs, selection bias may have arisen. Therefore, caution should be taken in generalizing the results to all patients with BPD.

In chapter 5, the first report from an open label RCT on the effects of switching from a combination of FGA(s) and SGA(s) to antipsychotic monotherapy, is presented²⁵. Antipsychotic polypharmacy is commonly used in the treatment of inpatients with schizophrenia²⁶, although the evidence for its efficacy and effectiveness is inconclusive^{27, 28}. The current study investigated the effects of switching a combination of FGA(s) and SGA(s) to antipsychotic monotherapy on relapse rate and psychiatric symptoms. Patients with psychotic disorders treated at long-stay wards were eligible. Included patients (n=136) were randomized to a SWITCH or a STAY group. The SWITCH group discontinued either the FGA(s) or the SGA(s) over a period of maximum three months, and the STAY group continued the combination treatment. Psychiatric symptoms were measured at baseline and at follow-ups at three, six and nine months using the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)²⁹. Relapse was defined as (i) an increase in the BPRS of at least 2 points in any item, or (ii) an increase of at least 4 points in the total BPRS score in combination with the need to adjust the antipsychotic medication. A logistic regression model corrected for sex, showed that the odds for relapse was significantly lower in the SWITCH group OR=0.29 (95% CI=0.13-0.62). The protective effect was attributable to patients continuing clozapine as monotherapy. For patients who did not experience a relapse nor dropped out, the BPRS total scores decreased significantly more in the SWITCH group ($p=0.0001$). The current results show that switching from a combination of FGA(s) and SGA(s) is safe with respect to the risk of relapse. Switching to clozapine monotherapy may even reduce the risk.

Part III. Movement disorders as risk factor for mortality

Chapter 6 aimed to investigate if MDs are related to mortality in patients with severe mental illness (SMI)³⁰. There is a substantial gap in life expectancy between patients with SMI and the general population^{31, 32} and it is important to understand which factors contribute to this difference. Some research has suggested that MDs are associated with a heightened mortality, but results have been inconclusive³³⁻³⁵. We examined if tardive dyskinesia, parkinsonism, and akathisia, would be related to mortality in patients with SMI. We studied a cohort of 157 Afro-Caribbean inpatients with predominantly schizophrenia on the island of Curacao. Tardive dyskinesia, parkinsonism, and akathisia were assessed with rating scales on eight occasions over a period of eighteen years.

Twenty-four years after baseline, survival status and if applicable, date of death, were determined. Cox regression models were used to calculate hazard ratios (HRs) for MDs. Sex, age, use of antipsychotics, antidepressants, and benzodiazepines at each measurement occasion were tested as covariates. The results showed that parkinsonism was a significant risk factor with a HR of 1.02 per point on the UPDRS (range 0-56). The SD for cases with parkinsonism was around 10 points and an increase of 10 points would lead to an increase in the HR for mortality of 21%. Tardive dyskinesia and akathisia did not show a significant association with mortality. The finding that parkinsonism was a significant risk factor is in line with results from studies in older individuals³⁶ and in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease^{37, 38}. The present finding in patients with SMI needs to be replicated. If it is confirmed in other studies, it may provide a starting point for new interventions that ultimately may help to reduce the excess mortality in SMI patients.

General Discussion

In the General discussion, the most important results of the studies in this theses are summarized, and some notable results are discussed into more depth or in a broader context.

We considered the findings of the study on dyskinesia in individuals with AVH in light of a possible prognostic value of MDs for a poor outcome. Our findings demonstrated a higher proportion of dyskinesia in the AVH group (24%) compared with the healthy control group (3%). A follow-up study on the mental health of the individuals with AVH had shown that five years after the baseline measurement, a relatively large proportion of these people (39%) had developed a need for mental health care and a somewhat larger proportion than would be expected had developed psychosis (6%)³⁹. Numerous studies have shown that MDs have prognostic value for developing psychosis in individuals at clinical high risk (CHR) or ultra-high risk (UHR) for psychosis, and for a poor outcome in first episode psychosis and chronic psychosis^{40, 41}. Therefore, we suggest that MDs may also help in predicting which individuals with AVH may be the most vulnerable for developing psychosis or a need for mental health care.

A surprising finding from the study on MDs in children and adolescents with ASD was the lack of agreement between the rating scales and the instrumental measurements. These results were discussed into more detail and a mini review was conducted on earlier research into the sensitivity and validity of the instrumental measurements. These earlier studies focused on MDs in patients with psychotic disorders^{7, 10-12, 42}. Taken together, there is some evidence that the instrumental measurements are generally more sensitive than rating scales. Results on concurrent validity were mixed. Part of the disagreement between the instrumental measurements and the rating scales can be explained by the fact that these instrumental measurements only include the arms/hands whereas with rating scales, the whole body is included.

Remarkable in the study on switching antipsychotic polypharmacy to monotherapy was the finding that patients who had switched to clozapine monotherapy, had significant lower odds of relapse than patients who had continued antipsychotic polypharmacy (clozapine in combination with at least one FGA). We tried to explain the results using the dopamine supersensitivity hypothesis. This hypothesis states that long-term blockade of D₂ receptors by D₂ antagonists leads to an upregulation of D₂ receptors and/or the percentage of D₂ receptors in high-affinity state (D₂^{High}), which in turn can lead to dopamine supersensitivity psychosis⁴³. Dopamine supersensitivity might have been present in a large proportion of the patients included in the current study. Supported by several earlier reports, we suggested that switching to clozapine monotherapy may have improved this condition^{44, 45}.

Regarding the finding that parkinsonism may be a risk factor for a heightened mortality in patients with SMI, we discussed ways to proceed from here, ultimately aiming at reducing the excess mortality in patients with SMI.

An important question to start with is that of causation: how does parkinsonism lead to a shorter lifespan? Future studies should focus on this topic and determine if the heightened mortality is attributable to parkinsonism itself, or to a third factor. If the parkinsonian symptoms are responsible for the association, this would stress the need for more awareness of parkinsonism as a serious condition in clinical practice. Research suggests that currently, parkinsonism in patients with SMI is either under recognized, under treated, or that available treatments are not effective in this population. Clarification of what happens in clinical practice can provide starting points for improvement in prevention and treatment of parkinsonism and may ultimately help in reducing the excess mortality in SMI patients.

Future directions

An important development in the field of movement abnormalities (MAs, including, but not limited to, the MDs studied in this thesis) in psychiatry is a renewed interest into MAs across different diagnoses and stages of illness^{1, 2}. This is exemplified by the addition of a sensorimotor domain to the Research Domain Criteria (RDoC) of the National Institute for Mental Health (NIMH)⁴⁶. Elucidating which MAs are prevalent across different psychiatric illnesses, and which are specific for certain diagnoses or correlate with symptom dimensions such as positive, negative, depressive, and cognitive symptoms, can provide more insight into shared and disorder-specific and/or symptom dimension related underlying processes and neural systems^{2, 47}

Furthermore, inclusion of the sensorimotor domain in the RDoC may help to overcome the problem of overlap and ambiguity in concepts referring to different MAs and the distinction between normal and abnormal motor functioning.

Another promising way forward is the development of increasingly sophisticated electronic devices and apps for the measurement of MAs⁴. Important for the development of new devices is that they should take the whole body into account.

Given the prognostic value for unfavorable symptomatic and functional outcomes of MAs in psychotic disorders, future studies should determine if risk calculators for the development of psychosis in high-risk subjects can be improved by including MAs. Also, risk calculators assessing risk of adverse outcomes in first episode psychosis may be developed in which MAs may be included. Such risk calculators may be helpful in choosing optimal interventions for patients presenting with first episode psychosis.

Nederlandse samenvatting

Algemene inleiding

Bewegingsstoornissen vormen een integraal onderdeel van meerdere psychiatrische aandoeningen¹⁻³. Hoewel er veel verschillende bewegingsstoornissen onderscheiden worden, richt dit proefschrift zich op de volgende drie bewegingsstoornissen:

Dyskinesie: een hyperkinetische bewegingsstoornis die tot uiting komt in onwillekeurige, onregelmatige en veelal vloeiende bewegingen. Deze bewegingen kunnen zich in het gehele lichaam voordoen maar het orofaciale gebied en de bovenste ledematen zijn het meest frequent aangedaan.

Parkinsonisme: een hypokinetische bewegingsstoornis die wordt gekenmerkt door bradykinesie, rusttremor en houdingsinstabiliteit.

Apathisie: een bewegingsstoornis bestaande uit een gevoel van rusteloosheid (het subjectieve symptoom) hetgeen veelal leidt tot bewegingen (objectieve symptomen). De rusteloosheid wordt vaak ervaren in de benen.

In dit proefschrift hebben we bewegingsstoornissen onderzocht vanuit drie perspectieven: in Deel I. bestudeerden we bewegingsstoornissen als symptoom van de onderliggende psychiatrische aandoening, in Deel II. bekeken we bewegingsstoornissen als bijwerking van antipsychotische medicatie, en in Deel III. onderzochten we of bewegingsstoornissen een risicofactor vormen voor een verkorte levensduur.

Zowel in de klinische praktijk als in wetenschappelijk onderzoek worden bewegingsstoornissen over het algemeen gemeten met behulp van meetschalen die zijn gebaseerd op observatie van de patiënt. In de afgelopen decennia zijn echter ook verschillende instrumenten ontwikkeld voor het meten van bewegingsstoornissen⁴. In de studies beschreven in hoofdstuk 2 en 3 hebben we een dergelijk instrument gebruikt voor het meten van dyskinesie, bradykinesie en tremor.

Deel I. Bewegingsstoornissen als symptoom

Het doel van hoofdstuk 2 was om inzicht te verkrijgen in de relatie tussen psychotische ervaringen en dyskinesie⁵. Om deze vraag te beantwoorden hebben we dyskinesie gemeten bij 34 mensen die auditieve verbale hallucinaties (AVHs) hadden zonder dat zij in aanmerking kwamen voor een psychiatrische diagnose en een controlegroep van 31 gezonde mensen zonder AVHs. Dyskinesie werd vastgesteld door het meten van de variatie in uitgeoefende druk in de range van 0-3 Hz^{6, 7}. De mate van schizotypie werd gemeten met de Schizotypal Personality Questionnaire. Dyskinesie en schizotypie lieten een significante positieve correlatie zien in de totale groep (Spearman's rho=0.32, p=0.005). Daarnaast keken we of er een verschil was in het percentage van personen die dyskinesie vertoonden in de groep met AVHs versus de controlegroep. Als definitie voor dyskinesie gebruikten we een afkappunt gebaseerd op de 95^{ste} percentielscore in drukvariatie in de controlegroep. Een hoger percentage van de mensen in de AVH-groep (n=8, 23.5%) dan in de controlegroep (n=1, 3.2%) had dyskinesie (p=0,019). De resultaten onderschrijven de intrinsieke relatie tussen bewegingsstoornissen en AVHs en ze zijn in overeenstemming met het concept van psychose als continu fenomeen.

In hoofdstuk 3 onderzochten we de aanwezigheid van bewegingsstoornissen bij kinderen en adolescenten/jong volwassenen met autismespectrumstoornissen (ASS)⁸. Parkinsonisme en dyskinesie werden gemeten bij 44 individuen met ASS en 49 zich 'normaal' ontwikkelende kinderen en jongeren die waren gematcht voor geslacht, leeftijd en IQ. De bewegingsstoornissen werden zowel met meetschalen, als met een mechanisch instrument^{6, 7, 9, 10} gemeten. De analyses werden apart uitgevoerd voor kinderen (leeftijd 6-12 jaar) en adolescenten/jong volwassenen (leeftijd 13-26 jaar).

Met de Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) vonden we meer cases met bradykinesie in beide leeftijdscategorieën in de ASS-groep dan in de controlegroep ($p < 0.0001$ voor beide leeftijdscategorieën). Bij de adolescenten/jong volwassenen zagen we meer rigiditeit in de ASS-groep dan in de controlegroep ($p < 0.0001$). De instrumentele metingen lieten geen groepsverschillen zien. De bevinding van een hogere sensitiviteit van de UPDRS vergeleken met het mechanische instrument was verrassend aangezien eerder onderzoek liet zien dat vergelijkbare instrumentele metingen over het algemeen sensitiever zijn dan meetschalen^{7, 11}. Deze studies waren voornamelijk uitgevoerd bij patiënten met psychotische stoornissen. Om deze resultaten te verklaren hebben we als voorlopige hypothese gesteld dat de bewegingsstoornissen bij ASS veroorzaakt worden door andere onderliggende neuropathologie dan bij psychotische stoornissen. Bij kinderen en jongeren met ASS kan een verstrend effect van sociale informatieverwerking hebben opgetreden bij het uitvoeren van de bewegingen die gevraagd worden bij het afnemen van de meetschalen.

Deel II. Bewegingsstoornissen als bijwerking

De doelstelling van hoofdstuk 4 was om het risico op antipsychotica-geïnduceerde bewegingsstoornissen bij borderline persoonlijkheidsstoornis (BPS) te bepalen¹². Antipsychotica worden vaak off-label voorgeschreven BPS. Er is echter nog nauwelijks onderzoek gedaan naar bewegingsstoornissen bij deze patiënten. Wij voerden een meta-analyse uit naar het voorkomen van parkinsonisme, acathisie en dyskinesie. Daarbij maakten we gebruik van metingen van deze bewegingsstoornissen uit gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies die de effectiviteit en bijwerkingen van antipsychotica bij BPD onderzochten. Er werden drie studies naar olanzapine¹³⁻¹⁵ en één studie naar ziprazidon¹⁶ geïnccludeerd. De resultaten lieten geen hoger risico op bewegingsstoornissen zien bij de patiënten die een antipsychoticum kregen voorgeschreven in vergelijking met een placebo. Deze bevindingen komen overeen met observaties dat lage tot gemiddelde doseringen van olanzapine (5-10 mg/dag) minder dan 78% van de striatale dopamine D₂ receptors bezetten, hetgeen de drempelwaarde is waarboven parkinsonisme over het algemeen ontstaat^{17, 18}. Hoewel er voor acathisie en dyskinesie geen dergelijke duidelijke drempelwaarde is, hebben ook deze bewegingsstoornissen een grotere kans om op te treden bij hogere doseringen van antipsychotica en middelen met een hogere affiniteit voor de D₂ receptor¹⁹⁻²¹. Daarnaast dragen de anticholinerge eigenschappen van olanzapine waarschijnlijk bij aan het lage risico op bewegingsstoornissen van dit antipsychoticum^{22, 23}. Een beperking van de studie was dat door het uitsluitend includeren van gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies, er waarschijnlijk selectiebias is opgetreden. Terughoudendheid is daarom geboden met het generaliseren van de resultaten naar alle patiënten met BPS.

In hoofdstuk 5 presenteerden we de eerste publicatie van een open label gerandomiseerde studie naar de effecten van het switchen van een combinatie van eerste en tweede generatie antipsychotica naar antipsychotische monotherapie²⁴. Ondanks dat de evidentie voor de effectiviteit van antipsychotische polyfarmacie tegenstrijdig is^{25, 26}, worden combinaties vaak voorgeschreven aan langdurig opgenomen patiënten met schizofrenie²⁷. De huidige studie onderzocht de effecten van

het switchen van een combinatie van eerste en twee generatie antipsychotica naar één antipsychoticum op de mate van terugval en psychiatrische symptomen. Patiënten met psychotische stoornissen die behandeld werden op langdurige opnameafdelingen konden deelnemen aan de studie. De geïncludeerde patiënten (n=136) werden gerandomiseerd naar een afbouw- en een controlegroep. Bij de patiënten in de afbouwgroep werden ofwel de eerste generatie antipsychotica, ofwel de tweede generatie antipsychotica afgebouwd over een periode van maximaal drie maanden. Patiënten in de controlegroep zetten de antipsychotische polyfarmacie voort. Psychiatrische symptomen werden gemeten met de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) op baseline en bij follow-ups bij drie, zes en negen maanden. Terugval was gedefinieerd als (i) een toename van de BPRS van 2 punten of meer in een afzonderlijk item of (ii) een toename van 4 punten of meer in de BPRS-totaalscore, in combinatie met de noodzaak tot aanpassing van de antipsychotische medicatie. Een logistisch regressiemodel gecorrigeerd voor geslacht liet zien dat de odds voor terugval significant lager was in de afbouw- dan in de controlegroep, odds ratio=0.29 (95% betrouwbaarheidsinterval=0.13-0.62). Uit post-hoc analyses bleek dat het beschermende effect van afbouwen toe te schrijven was aan de patiënten die clozapine behielden als monotherapie. Bij de patiënten die geen terugval hadden en niet uitgevallen waren, nam de BPRS-totaalscore sterker af in de afbouw- dan in de controlegroep ($p=0.0001$). De resultaten van de studie laten zien dat het afbouwen van een combinatie van eerste en tweede generatie antipsychotica naar één antipsychoticum veilig is wat betreft het risico op terugval. Bij patiënten die clozapine in combinatie met een eerste generatie antipsychoticum voorgeschreven krijgen kan afbouwen naar clozapine monotherapie dit risico zelfs verminderen.

Deel III. Bewegingsstoornissen als risicofactor voor mortaliteit

De studie beschreven in hoofdstuk 6 had als doel om een mogelijk verband tussen bewegingsstoornissen en mortaliteit bij patiënten met ernstige psychiatrische aandoeningen (EPA) te onderzoeken²⁸. Patiënten met EPA hebben een fors verkorte levensverwachting ten opzichte van mensen uit de algemene bevolking^{29, 30} en het is van belang te achterhalen welke factoren hierop van invloed zijn. Sommige studies lieten zien dat bewegingsstoornissen samenhangen met een verhoogde mortaliteit maar andere vonden geen verband³¹⁻³³. Wij onderzochten of tardieve dyskinesie, parkinsonisme en acathisie, samenhangen met mortaliteit bij Afro-Caribische opgenomen patiënten met EPA. Daarvoor gebruikten we data van een cohort van 157 patiënten met voornamelijk schizofrenie die behandeld werden in het enige psychiatrische ziekenhuis van Curaçao. Tardieve dyskinesie, parkinsonisme en acathisie waren acht keer gemeten met meetschalen over een periode van achttien jaar. Vierentwintig jaar na de baselinemeting werd vastgesteld welke patiënten wanneer overleden waren. We gebruikten Cox regressie modellen om hazard ratio's (HRs) te berekenen voor de drie bewegingsstoornissen. Geslacht, leeftijd en het gebruik van antipsychotica, antidepressiva en benzodiazepines op ieder meetmoment werden getest als covariaten. De resultaten wezen uit dat parkinsonisme een significante risicofactor was met een HR van 1.02 per punt op de UPDRS (range 0-56). De standaarddeviatie lag rond de tien punten, en een toename van tien punten zou leiden tot een toename in de HR voor mortaliteit van 21%. Tardieve dyskinesie en acathisie vertoonden geen significant verband met mortaliteit. De bevinding van parkinsonisme als significante risicofactor komt overeen met resultaten bij ouderen³⁴ en bij patiënten met de ziekte van Alzheimer en Parkinson^{35, 36}. Deze bevinding bij patiënten met EPA dient gerepliceerd te worden. Bij voldoende evidentie kan zij dienen als aanknopingspunt voor nieuwe interventies. Dergelijke interventies zouden op den duur kunnen helpen om de oversterfte bij patiënten met EPA terug te dringen.

Algemene discussie

In de Algemene discussie werden de belangrijkste resultaten van de studies in dit proefschrift samengevat en sommige opvallende resultaten werden nader en in een bredere context besproken.

We beschouwden de bevindingen uit de studie naar dyskinesie bij mensen met AVH in het licht van een mogelijke prognostische waarde van bewegingsstoornissen voor een ongunstig beloop. In onze studie troffen we vaker dyskinesie aan in de AVH groep (24%) dan in controlegroep (3%). Een follow-up studie naar de geestelijke gezondheid van de mensen met AVH had laten zien dat vijf jaar na de baseline meting, een relatief hoog percentage (39%) van deze mensen een hulpvraag naar geestelijke gezondheidszorg had ontwikkeld³⁷. Ook was bij een wat hoger percentage dan verwacht op basis van gegevens uit de algemene bevolking een psychose ontstaan (6%). Talrijke studies hebben aangetoond dat bewegingsstoornissen een prognostische waarde hebben voor het ontwikkelen van een psychose bij jongeren geclassificeerd als clinical high-risk (CHR) of ultra high-risk (UHR) voor psychose en voor een ongunstig beloop zowel bij mensen met een eerste psychose als chronische psychotische aandoeningen^{38, 39}. Onze verwachting is daarom dat bewegingsstoornissen ook bij mensen met AVH een prognostische waarde kunnen hebben voor het ontwikkelen van een psychose of een hulpvraag naar geestelijke gezondheidszorg.

Een verrassende uitkomst van de studie naar bewegingsstoornissen bij kinderen en adolescenten/jong volwassenen met ASS was het gebrek aan overeenkomst in de uitkomsten van de meetschalen en het mechanische instrument. Deze resultaten zijn nader besproken in een mini review van eerdere studies naar de sensitiviteit en validiteit van de gebruikte instrumentele methode. Deze eerdere studies waren voornamelijk uitgevoerd bij patiënten met psychotische stoornissen^{7, 9-11, 40}. We concludeerden dat er enige onderbouwing is dat deze instrumentele metingen over het algemeen gevoeliger zijn dan meetschalen. De resultaten ten aanzien van de concurrente validiteit waren niet eenduidig. Een deel van het gebrek aan overeenkomst tussen beide meetmethoden kan verklaard worden doordat met het instrument alleen de armen/handen gemeten worden terwijl bij de meetschalen het hele lichaam in ogenschouw genomen wordt.

Bij de studie naar het switchen van antipsychotische polyfarmacie naar monotherapie was een opvallend resultaat dat de patiënten die overgestapt waren naar clozapine monotherapie, een lagere kans op terugval hadden dan de patiënten die de antipsychotische polyfarmacie voortgezet hadden (clozapine in combinatie met ten minste één eerste generatie middel). Deze bevinding hebben we geprobeerd te verklaren vanuit de dopamine supersensitiviteitshypothese. Deze hypothese luidt dat langdurige blokkade van dopamine D₂ receptoren door dopamine antagonisten leidt tot een upregulatie van de D₂ receptoren en/of het percentage van de D₂ receptoren in een staat van verhoogde affiniteit (D₂^{H00g}), hetgeen kan leiden tot dopamine supersensitiviteitspsychose⁴¹. Mogelijk was er bij een groot deel van de patiënten die deelnamen aan onze studie, sprake van dopamine supersensitiviteit. Ondersteund door enkele eerdere publicaties stelden wij dat de overstap naar clozapine monotherapie vermindering van de dopamine supersensitiviteit kan hebben bewerkstelligd en op deze manier tot een verminderde kans op terugval heeft geleid^{42, 43}.

De belangrijkste uitkomst van de studie naar bewegingsstoornissen en mortaliteit was dat parkinsonisme het risico op vroegtijdig overlijden bij patiënten met EPA lijkt te verhogen. We behandelden de vraag welke vervolgstappen genomen zouden kunnen worden om uiteindelijk de oversterfte bij mensen met EPA te verminderen. Een eerste vraag voor vervolgonderzoek is hoe het oorzakelijk verband in elkaar steekt. Hierbij is het essentieel om te achterhalen of de verhoogde

mortaliteit is toe te schrijven aan het parkinsonisme zelf, of aan andere factoren. Als symptomen van parkinsonisme zelf leiden tot een verhoogde mortaliteit is het van belang het bewustzijn dat parkinsonisme een ernstige aandoening is, te verhogen in de klinische praktijk. Onderzoek heeft uitgewezen dat parkinsonisme bij patiënten met EPA onvoldoende herkend en/of onvoldoende behandeld wordt, of dat de beschikbare behandelopties slechts een beperkte effectiviteit hebben bij deze mensen. Meer duidelijkheid ten aanzien van huidige behandelpraktijken kan als aanknopingspunt dienen om de situatie te verbeteren en uiteindelijk mogelijk de oversterfte bij EPA-patiënten te verminderen.

Suggesties voor toekomstig onderzoek

Een belangrijke ontwikkeling in het onderzoek naar bewegingsafwijkingen in de psychiatrie is een vernieuwde interesse in bewegingsafwijkingen bij meerdere psychiatrische ziektebeelden en gedurende verschillende ziektestadia^{1, 2}. Een uiting hiervan is de toevoeging van een sensorimotor domein aan de Research Domain Criteria (RDoC) van het National Institute for Mental Health (NIMH)⁴⁴. Meer kennis over welke bewegingsafwijkingen voorkomen bij meerdere psychiatrische aandoeningen en welke specifiek zijn voor bepaalde diagnoses, en welke bewegingsafwijkingen samenhangen met andere symptoomdimensies zoals positieve, negatieve, depressieve en cognitieve symptomen, kan helpen met het verhelderen van onderliggende mentale processen^{2, 45}.

Daarnaast kan de toevoeging van het sensorimotor domein aan de RDoC zorgen voor meer duidelijkheid in de definities en afbakening van verschillende bewegingsafwijkingen en het onderscheid tussen normaal en abnormaal motorisch functioneren.

Een andere veelbelovende weg vooruit is de ontwikkeling van steeds geavanceerdere elektronische apparaten en apps voor meten van bewegingsafwijkingen⁴. Voor een compleet beeld van de bewegingsafwijkingen is het van belang dat nieuwe instrumenten het gehele lichaam of in ieder geval meer dan een gebied, in ogenschouw nemen. Bewegingsafwijkingen hebben een prognostische waarde voor een ongunstig beloop van psychotische stoornissen. Recent ontwikkelde algoritmes voor het berekenen van het risico op psychose bij risicogroepen⁴⁶, zouden daarom verbeterd kunnen worden door toevoeging van bewegingsmetingen. Ook kunnen vergelijkbare algoritmes ontwikkeld worden om een inschatting te maken van de kans op een ongunstig beloop bij patiënten met een eerste psychose. Dit zou behulpzaam kunnen zijn voor klinici bij het kiezen van optimale interventies voor deze patiënten.

References/Referenties

1. Hirjak D, Meyer-Lindenberg A, Fritze S, Sambataro F, Kubera KM, Wolf RC. Motor dysfunction as research domain across bipolar, obsessive-compulsive and neurodevelopmental disorders. *Neuroscience and biobehavioral reviews* Dec 2018;95:315-335.
2. Peralta V, Cuesta MJ. Motor Abnormalities: From Neurodevelopmental to Neurodegenerative Through "Functional" (Neuro)Psychiatric Disorders. *Schizophrenia bulletin* Sep 1 2017;43(5):956-971.
3. van Harten PN, Bakker PR, Mentzel CL, Tijssen MA, Tenback DE. Movement Disorders and Psychosis, a Complex Marriage. *Frontiers in Psychiatry* 2015-January-09 2015;5(190).
4. van Harten PN, Walther S, Kent JS, Sponheim SR, Mittal VA. The clinical and prognostic value of motor abnormalities in psychosis, and the importance of instrumental assessment. *Neuroscience and biobehavioral reviews* Sep 2017;80:476-487.
5. Willems AE, Sommer IE, Tenback DE, Koning JP, van Harten PN. Instrumental measurements of spontaneous dyskinesia and schizotypy in subjects with auditory verbal hallucinations and healthy controls. *Psychiatry research* Oct 30 2016;244:24-27.
6. Lohr JB, Caligiuri MP. Quantitative instrumental measurement of tardive dyskinesia: a review. *Neuropsychopharmacology* 1992;6(4):231-239.
7. Koning JP, Kahn R, Tenback DE, van Schelven LJ, van Harten PN. Movement disorders in nonpsychotic siblings of patients with nonaffective psychosis. *Psychiatry Res* 2011;188(1):133-137.
8. Mostert-Kerckhoffs MAL, Willems AE, Tenback DE, Koning JP, Van Harten P, Staal WG. Motor Disturbance in ASD: A Pilot Study Showing Hypokinetic Behavior? *J Autism Dev Disord* Feb 2020;50(2):415-428.
9. Caligiuri MP, Lohr JB. Fine force instability: a quantitative measure of neuroleptic-induced dyskinesia in the hand. *J Neuropsychiatr* 1990;2:395-398.
10. Caligiuri MP, Lohr JB, Ruck RK. Scaling of movement velocity: A measure of neuromotor retardation in individuals with psychopathology. *Psychophysiology* 1998;35(4):431-437.
11. Cortese L, Caligiuri MP, Malla AK, Manchanda R, Takhar J, Haricharan R. Relationship of neuromotor disturbances to psychosis symptoms in first-episode neuroleptic-naive schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2005;75(1):65-75.
12. Willems AE, Tenback DE, Ingenhoven TJ, van Harten PN. Acute movement disorders associated with the use of second-generation antipsychotics in borderline personality disorder: a meta-analysis. *Journal of clinical psychopharmacology* Aug 2014;34(4):520-522.
13. Soler J, Pascual JC, Campins J, Barrachina J, Puigdemont D, Alvarez E, Perez V. Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Dialectical Behavior Therapy Plus Olanzapine for Borderline Personality Disorder. *The American journal of psychiatry* Jun 2005;162(6):1221-1224.
14. Schulz S, Zanarini MC, Bateman A, et al. Olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: Variable dose 12-week randomised double-blind placebo-controlled study. *British Journal of Psychiatry* Dec 2008;193(6):485-492.
15. Zanarini MC, Schulz SC, Holland CD, et al. A dose comparison of olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2011;72(10):1353-1362.
16. Pascual JC, Soler J, Puigdemont D, Pérez-Egea R, Tiana T, Alvarez E, Pérez V. Ziprasidone in the treatment of borderline personality disorder: a double blind, placebo controlled, randomized study. *J Clin Psychiatry* 2008;69(4):603-608.
17. Kapur S, Zipursky RB, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical respons, and side effects: a double-blind PET study of first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157(4):514-520.
18. Frankle WG, Gil R, Hackett E, et al. Occupancy of dopamine D2; receptors by the atypical antipsychotic drugs risperidone and olanzapine: theoretical implications. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;175(4):473-480.

19. Sachdev P. The epidemiology of drug-induced akathisia: Part I. Acute akathisia. *Schizophrenia bulletin* 1995;21(3):431-449.
20. Miller CH, Fleischhacker WW. Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia. *Drug Saf* Jan 2000;22(1):73-81.
21. Tenback DE, van Harten PN, Slooff CJ, Belger MA, van Os J. Effects of antipsychotic treatment on tardive dyskinesia: a 6-month evaluation of patients from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) Study. *The Journal of clinical psychiatry* Sep 2005;66(9):1130-1133.
22. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Second-Generation Antipsychotic Drugs and Extrapyramidal Side Effects: A Systematic Review and Meta-analysis of Head-to-Head Comparisons. *Schizophr Bull* January 1, 2012 2010;38(1):167-177.
23. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, et al. A model of anticholinergic activity of atypical antipsychotic medications. *Schizophr Res* 2006;88(1-3):63-72.
24. Shakir M, Willems AE, van Harten PN, van Lutterveld R, Tenback DE. The effect on relapse rate and psychiatric symptomatology: Switching a combination of first- and second-generation antipsychotic polypharmacy to antipsychotic monotherapy in long-term inpatients with schizophrenia and related disorders. A pragmatic randomized open-label trial (SwAP trial). *Schizophr Res* 2022/05/01/ 2022;243:187-194.
25. Galling B, Roldan A, Hagi K, et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* Feb 2017;16(1):77-89.
26. Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA psychiatry* May 1 2019;76(5):499-507.
27. Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophrenia research* Jun 2012;138(1):18-28.
28. Willems AE, Mentzel CL, Bakker PR, et al. Movement Disorders and Mortality in Severely Mentally Ill Patients: The Curacao Extrapyramidal Syndromes Study XIV. *Schizophrenia bulletin* Jun 21 2022;48(4):766-773.
29. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: Is the differential mortality gap worsening over time? *Archives of General Psychiatry* 2007;64(10):1123-1131.
30. Lomholt LH, Andersen DV, Sejrsgaard-Jacobsen C, et al. Mortality rate trends in patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: a nationwide study with 20 years of follow-up. *International Journal of Bipolar Disorders* 2019/03/01 2019;7(1):6.
31. Ballesteros J, Gonzáles-Pinto A, Bulbena A. Tardive dyskinesia associated with higher mortality in psychiatric patients: results of a meta-analysis of seven independent studies. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(2):188-194.
32. Modestin J, Vogt Wehrli M, Stephan PL, Agarwalla P. Relationship between Neuroleptic Extrapyramidal Syndromes and Patients' All-Cause Mortality. *Pharmacopsychiatry* 2009;42(02):57-60.
33. Schoepf D, Uppal H, Potluri R, Heun R. Physical comorbidity and its relevance on mortality in schizophrenia: a naturalistic 12-year follow-up in general hospital admissions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014;264(1):3-28.
34. Bennett DA, Beckett LA, Murray AM, Shannon KM, Goetz CG, Pilgrim DM, Evans DA. Prevalence of Parkinsonian Signs and Associated Mortality in a Community Population of Older People. *N Engl J Med* 1996;334(2):71-76.
35. Mitchell SL, Rockwood K. The Association Between Parkinsonism, Alzheimer's Disease, and Mortality: A Comprehensive Approach. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(4):422-425.

36. Santos-García D, Suárez-Castro E, Hernandez J, et al. Predictors of Mortality in Nondemented Patients With Parkinson Disease: Motor Symptoms Versus Nonmotor Symptoms. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2018;31(1):19-26.
37. Daalman K, Diederens KM, Hoekema L, van Lutterveld R, Sommer IE. Five year follow-up of non-psychotic adults with frequent auditory verbal hallucinations: are they still healthy? *Psychological medicine* Jul 2016;46(9):1897-1907.
38. Pieters LE, Nadesalingam N, Walther S, van Harten PN. A systematic review of the prognostic value of motor abnormalities on clinical outcome in psychosis. *Neuroscience and biobehavioral reviews* Jan 2022;132:691-705.
39. Nadesalingam N, Chapellier V, Lefebvre S, et al. Motor abnormalities are associated with poor social and functional outcomes in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2022/05/01/2022;115:152307.
40. Dean CE, Russel JM, Kuskowski MA, Caligiuri MP, Nugent SM. Clinical rating scales and instruments. How do they compare in assessing abnormal involuntary movements? *Journal of clinical psychopharmacology* 2004;24:298-304.
41. Chouinard G, Samaha AN, Chouinard VA, Peretti CS, Kanahara N, Takase M, Iyo M. Antipsychotic-Induced Dopamine Supersensitivity Psychosis: Pharmacology, Criteria, and Therapy. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2017;86(4):189-219.
42. Chouinard G, Vainer JL, Bélanger MC, Turnier L, Beaudry P, Roy JY, Miller R. Risperidone and clozapine in the treatment of drug-resistant schizophrenia and neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* Nov 1994;18(7):1129-1141.
43. Nakata Y, Kanahara N, Kimura H, Watanabe H, Iyo M. Efficacy of clozapine on dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia. *International clinical psychopharmacology* May 2017;32(3):169-173.
44. NIMH. <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/about-rdoc>. National Institute of Mental Health. Accessed January 9 2023, 2023.
45. Bernard JA, Mittal VA. Updating the research domain criteria: the utility of a motor dimension. *Psychological medicine* Oct 2015;45(13):2685-2689.
46. Koutsouleris N, Worthington M, Dwyer DB, et al. Toward Generalizable and Transdiagnostic Tools for Psychosis Prediction: An Independent Validation and Improvement of the NAPLS-2 Risk Calculator in the Multisite PRONIA Cohort. *Biological psychiatry* Nov 1 2021;90(9):632-642.