

# Acute bewegingsstoornissen door medicijnen<sup>1</sup>

P.N. VAN HARTEN

**ACHTERGROND** Dopamineblokkerende stoffen (vaak antipsychotica) zijn effectief in de behandeling van meerdere somatische en psychiatrische stoornissen. Zij veroorzaken echter regelmatig acute bewegingsstoornissen die zowel fysieke als sociale last kunnen geven.

**DOEL** Van acute dystonie, acathisie en parkinsonisme worden vanuit casuïstiek besproken: klinisch beeld, epidemiologie, differentiële diagnostiek, preventie en behandeling.

**METHODE** Literatuuronderzoek via Medline, Psychlit, Sumsearch, en de Cochrane Library met onder meer de verschillende bewegingsstoornissen als zoektermen.

**RESULTATEN** Acute bewegingsstoornissen worden vooral veroorzaakt door antipsychotica, anti-emetica en antidepressiva. Acute dystonie ontstaat binnen vier dagen na het starten of substantieel verhogen van de veroorzakende stof. Jonge leeftijd, mannelijk geslacht en cocaïnegebruik zijn de belangrijkste risicofactoren. Anticholinergica laten de dystonie snel verdwijnen. Acathisie ontstaat meestal in de eerste dagen tot weken na het starten van het veroorzakende middel en is dosisgebonden. Verlaging van de dosering is de meest effectieve behandeling. Parkinsonisme ontstaat binnen dagen tot weken en is dosisafhankelijk. Oudere leeftijd is een risicofactor. Behandeling door het toevoegen van anticholinergica en/of het verlagen van de dosering is vaak effectief. Het plotseling staken van de antipsychotica kan na een paar dagen onttrekkingsdyskinesieën geven die meestal binnen enkele dagen tot weken weer verdwijnen. Uit de gerandomiseerde gecontroleerde trials blijkt dat de atypische antipsychotica clozapine, risperidon, olanzapine, en quetiapine minder extrapiramidale bijwerkingen geven. Gedetailleerde informatie over de interpretatie van deze trials werd in een eerder artikel beschreven.

**CONCLUSIE** Acute extrapiramidale bijwerkingen door medicijnen komen frequent voor en herkenning is van groot belang, gezien de goede preventieve mogelijkheden en behandelbaarheid.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 5, 251-263]

**TREFWOORDEN** acathisie, acute dystonie, atypische antipsychotica, dopamineblokkerende middelen, parkinsonisme

Onwillekeurige bewegingen die door medicijnen zijn geïnduceerd, komen regelmatig voor en kennen een grote diversiteit: van een geïsoleerd symptoom als een tremor aan de hand, naar een uitgebreid beeld als een gegeneraliseerde acute dystonie. Bewegingsstoornissen kunnen fysieke last veroorzaken, zoals hinder bij het koffie drinken door een lichte tremor, problemen bij het

articuleren en bij het eten door een orofaciale dyskinesie, of een onverdraaglijke innerlijke onrust als uiting van acathisie. Dikwijls veroorzaken bewegingsstoornissen sociale last omdat de onwillekeurige bewegingen opvallen. Bijvoorbeeld: een parkinsonistisch bewegingspatroon (onder meer houterig lopen) maakt het gebruik van medicijnen voor een psychiatrisch syndroom

zichtbaar en leidt soms tot schaamte en vermijdingsgedrag. Sociale last is nogal eens een reden voor medicatieontrouw.

Bewegingsstoornissen zijn te verdelen in acute en tardieve vormen. Acute bewegingsstoornissen ontstaan na enkele dagen tot weken behandeling met een medicament en tardieve pas na maanden tot jaren. De relatie tussen acute bewegingsstoornissen en medicatie is evident: bewegingsstoornissen ontstaan kort na het toedienen van het middel, verdwijnen na het staken en treden vaak weer op als het middel opnieuw

wordt gegeven. Dit causale verband wordt nog ondersteund door een zogenaamde dosis-responsrelatie: een hogere dosering verhoogt doorgaans de kans op deze bijwerkingen. Bewegingsstoornissen door medicijnen hebben enkele overeenkomsten: ze verdwijnen tijdens de slaap, en de ernst neemt vaak toe door spanning en vermindert door ontspanning. In tabel 1 staan een aantal stoffen die acute bewegingsstoornissen kunnen veroorzaken. De belangrijkste veroorzakers zijn de antipsychotica.

De relatie tussen tardieve bewegingsstoornissen

TABEL 1 Stoffen die bewegingsstoornissen kunnen veroorzaken\*

Stoffen	Opmerkingen en voorbeelden
Antipsychotica	Alle antipsychotica inclusief de atypische antipsychotica
Anti-emetica	Metoclopramide, prochlorperazine
Antidepressiva	Alle antidepressiva (SSRI's, tricyclische en tetracyclische antidepressiva en MAO-remmers)
5-HT-antagonisten	Methysergide, buspiron
Calciumantagonisten	Diltiazem, flunarizine, cinnarizine
Anticonvulsiva	Carbamazepine, valproïnezuur, fenytoïne
Lithium	Geeft een houdingstremor. Bij overdosering kan ataxie ontstaan met onder meer instabiel lopen en een intentietremor
Antiparkinsonmiddelen	Levodopa, dopamineagonisten
Anticholinergica	Anticholinergica worden gebruikt om acute bewegingsstoornissen te verminderen, maar kunnen soms tardieve bewegingsstoornissen verergeren. Ook kan het staken van anticholinergica bewegingsstoornissen geven
Antihistaminica, decongestiva	Combinaties van antihistaminica en sympathicomimetica
Benzodiazepinen	Diazepam, flurazepam (gevalsbeschrijvingen zijn zeldzaam)
Anticonceptiva	Oestrogenen. Kunnen in zeldzame gevallen dyskinesieën geven
Stimulantia	Amfetamine, methylfenidaat, cafeïne
Alcohol	Metabole tremor (hepatische encefalopathie). Alcoholonthouding kan tremoren en tijdelijk parkinsonisme of choreatische dyskinesieën geven
Overige	Sumatriptan, cocaïne, schildklierhormoon, cytostatica, calcitonine, procainamide, cyclosporine A, adrenaline, bronchodilatoren, theofylline, interferon-alfa, marihuana Nicotine, lood, kwik, koolmonoxide, mangaan, arseen, cyanide, toluen, DDT, dioxine (Wolters & van Laar 2002)

\* ontleend aan Van Harten e.a. 1999 en Wolters & Van Laar 2002  
SSRI = selectieve serotonineheropnameremmers  
MAO-remmers = mono-amino-oxidase-remmers

nissen, zoals tardieve dyskinesie of dystonie, en medicatie is minder eenduidig, mede omdat dyskinesieën en dystonieën ook spontaan kunnen optreden of als onderdeel van een neurologisch of psychiatrisch ziektebeeld (Van Harten 2000a).

In dit artikel worden achtereenvolgens acute bewegingsstoornissen, acute dystonie, acute acathisie, parkinsonisme en onttrekkingsdyskinesieën behandeld. Er is gekozen voor vrij veel casuïstiek om de gevarieerdheid van klinische problemen te illustreren en om didactische redenen.

## ACUTE DYSTONIE

### Casus A

Een 12-jarig meisje kwam in de avonduren bij de spoedeisende eerste hulp binnen met haar hoofd naar achteren gedraaid, een holle rug, uitpuilende tong, ogen naar opzij weggedraaid en met een dystonie van haar armen en benen. Zij zou de volgende dag de hoofdrol gaan spelen in een musical op de basisschool en de bezorgde meegekomen vader zei dat zijn dochter hier erg gespannen over is. Omdat zowel vader als dochter medicijngebruik ontkenden, werd gedacht aan een door stress ontstane acute hysterische reactie (conversie) in de vorm van een gegeneraliseerde dystonie. Nadat de geconsulteerde psychiater vroeg naar gebruik van zetpillen kwam de aap uit de mouw. Patiënte had die ochtend in verband met misselijkheid een zetpil metoclopramide gehad. Na intramusculaire toediening van biperideen (5 mg) verdween de dystonie na 15 minuten.

**Bespreking** De vergissing dat hier sprake zou zijn van conversie is een klassieke. Een acute dystonie, ook lichte vormen, ziet er vaak zo theatraal uit dat eerder gedacht wordt aan een hysterische reactie of aan aandachttrekkerij dan aan een bijwerking. In deze casus was er ook meteen een psychologische verklaring voorhanden! Patiënten beschouwen soms zetpillen (of depotantipsychotica) niet als medicijnen. Metoclopra-

mide is een anti-emeticum, een dopamineblokkerend middel, vergelijkbaar met een middenpotent antipsychoticum. Patiënte had een hogere kans op acute dystonie door haar jonge leeftijd (zie tabel 3) (Keepers & Casey 1987).

**Klinisch beeld** Dystonie is gedefinieerd als abnormale houdingen of spasmen van de spieren van het hoofd, hals, ledematen of romp. De piekfrequentie van acute dystonie is 2 dagen na het starten van het veroorzakende medicament (vaak een antipsychoticum) of na het fors verhogen van de dosering; acute dystonie treedt vrijwel altijd op na 8 en binnen 96 uur. Een enkele keer is de oorzaak het plotseling staken van een medicijn ter voorkoming van bijwerkingen (meestal een anticholinergicum). Soms ontstaat de dystonie een paar dagen na het geven van een depotneurolepticum omdat de bloedspiegel van het antipsychoticum fors stijgt na het depot. Dit is hetzelfde als een forse dosisverhoging (Casey 1992, 1994; Van Harten e.a. 1999).

### Casus B

Een magere verlegen 20-jarige vrouw kreeg sinds een half jaar penfluridol 10 mg/week. Daarvoor kreeg patiënte 20 mg/week, maar dat gaf parkinsonisme. Patiënte klaagde dat zij de afgelopen maanden viermaal rare trekkingen kreeg in het gelaat, waarbij het hoofd achterover trok. De moeder maakte zich erg bezorgd en meende dat het door het antidepressivum (paroxetine 20 mg/dag) kwam dat 4 maanden geleden was toegevoegd.

**Bespreking** Er was hier duidelijk sprake van een acute dystonie. Omdat paroxetine al langere tijd gebruikt wordt en het een stabiele spiegel geeft, is dit niet de waarschijnlijke oorzaak. Antipsychotica veroorzaken veel vaker acute dystonie dan antidepressiva. Als penfluridol verantwoordelijk zou zijn, dan is de verwachting dat de spiegel laag is vlak voor de wekelijkse inname. Patiënte nam de penfluridol in op vrijdag en daar een acute dystonie ontstaat na 8 en binnen

TABEL 2 Mogelijke uitingsvormen van acute dystonie

Uitingsvormen van acute dystonie	Opmerkingen
Torticollis	Ook mogelijk is een retro-latero- of antecollis, of een combinatie daarvan (zie casus A en B)
Trismus	
Mondopeningsdystonie	Bij ernstige vormen kan er een kaakluxatie optreden
Grimasseren	
Dysartrie	De articulatie is sterk verminderd en patiënt praat alsof hij een dikke tong heeft Wordt nogal eens gemist
Oculogyrische crisis	Onwillekeurig omhoog of opzij draaien van de ogen. Kan ook bij chronische behandeling ontstaan met een stabiele bloedspiegel van het antipsychoticum (zie casus C)
Blefarospasme	
Slikmoeilijkheden	
Opisthotonus	Zie casus A
Hand-, arm-, been- of voetdystonie	De handdystonie komt het meest voor en wordt soms alleen zichtbaar als de patiënt loopt
Laryngospasme	Omdat dit levensgevaarlijk kan zijn (stridor) is soms intraveneuze toediening van anticholinergica geïndiceerd

96 uur na inname zou de dystonie in of net na het weekend moeten optreden. Bij navraag bleek deze inderdaad elke keer in het weekend op te treden, wat pleit voor penfluridol als oorzaak. De penfluridol werd verdeeld over de week – op maandag 5 en op vrijdag 5 mg – om de bloedspiegel te stabiliseren. Er trad geen acute dystonie meer op.

Een dystonie kan in alle spiergroepen optreden, maar komt voornamelijk voor in het hoofd-halsgebied. In tabel 2 staan verschillende uitingsvormen (Van Harten 2000a).

Acute dystonie wordt soms door een activiteit zichtbaar of erdoor verergerd. Vaak zijn meerdere spiergroepen tegelijk aangedaan. Een indrukwekkend beeld is een gegeneraliseerde dystonie waarbij de patiënt in een opisthotonus ligt met het hoofd achterovergebogen, ogen omhoog gedraaid, armen, handen en benen dystoon.

#### Casus C

Een 35-jarige vrouw met de diagnose schizofrenie kreeg al 4 jaar pimozide 3 mg/dag. Het laatste jaar had zij regelmatig (ongeveer wekelijks)

dat onverwachts haar ogen omhoog draaiden. Zij meende dat dit kwam doordat haar vader, die een jaar geleden overleden was, haar riep.

**Bespreking** De uitzondering op de regel 'acute dystonie ontstaat vrijwel altijd kort na het starten of verhogen van antipsychotica of andere dopamineblokkerende middelen' zijn de oculogyrische crises. Deze kunnen ontstaan bij aanwezigheid van een stabiele bloedspiegel van het antipsychoticum en worden vaak uitgelokt door stress, alcohol en/of emotie. De diagnose wordt soms gemist als de patiënt zelf een andere verklaring heeft. Biperideen 5 mg i.m. laat het beeld snel verdwijnen.

#### Differentiële diagnostiek

Acute dystonie moet onderscheiden worden van simulatie en conversie. Het innemen van meerdere tabletten anticholinergicum veroorzaakt een eufloor gevoel, wat voor sommige patiënten aanleiding is om een acute dystonie te simuleren.

Er is geen enkel symptoom dat met zeker-

heid differentieert tussen psychogene en organische dystonie, maar de volgende punten kunnen helpen. Voor een psychogene oorzaak pleiten: een statische gefixeerde vorm van de dystonie, afwezigheid van de dystonie bij onopgemerkte observatie, aanwezigheid van andere psychisch geïnduceerde neurologische beelden, meerdere somatisaties en een duidelijk secundair (bijvoorbeeld financieel) voordeel. Het is een veelvoorkomend misverstand dat de oorzaak psychisch zou zijn als het dystone beeld wisselt. Vrijwel elke bewegingsstoornis wordt qua ernst beïnvloed door spanning en ontspanning, en bovendien duidt zoals gezegd een statische gefixeerde vorm van dystonie juist meer op een psychische oorzaak!

Andere differentiaaldiagnostische mogelijkheden, zoals katatonie en temporale epilepsie, zijn te onderscheiden van acute dystonie door verschillen in symptomen en het ontbreken van de tijdsrelatie met het middel. Tardieve dystonie ontstaat pas laat in de behandeling en reageert niet op een normale dosering anticholinergica (Van Harten e.a. 1999).

### Epidemiologie

De incidentie van acute dystonie ten gevolge van antipsychotica hangt grotendeels af van de aan- of afwezigheid van de risicofactoren en loopt dan ook uiteen van 2 tot 90% (Hansen e.a. 1992; Van Harten e.a. 1999). De risicofactoren voor acute dystonie zijn weergegeven in tabel 3.

### Preventie en behandeling

Preventie van acute dystonie gebeurt meestal door het toevoegen van een anticholinergicum (bijvoorbeeld biperideen 2 of 3 dd 2 mg) aan het antipsychoticum. Het lijkt zinvol om bij patiënten met risicofactoren voor acute dystonie preventief anticholinergica te geven of te starten met een atypisch antipsychoticum (met name olanzapine en quetiapine; zie verder Van Harten 2001).

De behandeling van acute dystonie is een-

voudig en vrijwel altijd doeltreffend. Intramusculaire toediening van anticholinergica werkt meestal binnen 20 minuten. Een enkele keer is een tweede of derde injectie nodig. Nadat de dystonie verdwenen is, moeten de anticholinergica ongeveer 4 tot 7 dagen worden gecontinueerd om een recidief te voorkomen.

### ACUTE ACATHISIE

#### Casus D

Een 28-jarige vrouw met de diagnose borderline persoonlijkheidsstoornis, met een voorgeschiedenis van meerdere korte opnames wegens impulsief gedrag zoals automutilatie, suïcidepogingen, agressie en weglopen, die ook kortdurend stemmen hoorde, kwam voor nazorg op de poli. Pimozide 2 mg per dag werd geadviseerd. Een week later maakte patiënte een bozige geprikkelde indruk; ze bracht met enig drama dat ze zich niet goed voelde en niet wist wat de oorzaak was. Beenbewegingen waren niet aanwezig, maar toen zij bij de balie stond om een nieuwe afspraak te maken, ging ze telkens van de ene voet op de andere staan.

*Bespreking* Omdat stemmingswisselingen een symptoom zijn van borderline problematiek wordt de door antipsychotica veroorzaakte dysforie soms niet onderkend. Dat patiënte de dysforie met enig drama bracht (voortkomend uit haar persoonlijkheid), bevordert de herkenbaarheid vaak ook niet. Specifiek navragen naar de bijwerkingen en een kort onderzoek naar extrapyramidale bijwerkingen geeft dikwijls uitsluitel (voor overzicht van het onderzoek zie Van Harten 2000a). De patiënte laten staan in ontspannen toestand provoceert een eventueel aanwezige acathisie. In dit geval was het staan voor de balie de (toevallige) provocatietest. Alleen gevoelens van dysforie zonder beenbewegingen zijn geen acathisie, maar kunnen wel een bijwerking zijn van antipsychotica en een voorstadium van acathisie.

## Klinisch beeld

Van de bewegingsstoornissen geeft acathisie de meeste hinder en het is een belangrijke reden voor het staken van de medicatie. De bijwerking acathisie is soms slechter te verdragen dan de psychotische symptomen waarvoor de behandeling begonnen was. Acute acathisie ontstaat kort na het starten of verhogen van de antipsychotica, vaak al na enkele uren tot dagen; het ontstaat meestal binnen twee weken (Ayd 1961; Braude e.a. 1983). De subjectieve klacht van rusteloosheid is het centrale symptoom en de objectiveerbare bewegingen zijn daar een gevolg van (Van Harten 2002; Sachdev 1995b).

De innerlijke rusteloosheid wordt vaak gelocaliseerd in de benen. Patiënten beschrijven het op velerlei wijzen, zoals 'onrustig', 'gespannen', 'kan niet stilzitten', of 'kan niet meer concentreren' (Sachdev 1995a, 1995b). Gedurende de dag kan de ernst van de acathisie wisselen.

De objectiveerbare verschijnselen uiteten zich vaak in een onvermogen om stil te zitten of stil te staan: de benen worden telkens over elkaar geslagen, de patiënt wiebelt steeds met de benen, of in staande houding loopt de patiënt op de plaats. Een eenvoudige test om de beenbewegingen te provoceren, is om in staande houding ontspannen te praten met de patiënt. Dan worden de objectieve beenbewegingen zoals lopen op de plaats versterkt. Liggen of bewegen verlicht de acathisie.

## Differentiële diagnostiek

Acathisie moet onderscheiden worden van agitatie en *restless legs*.

Een onderscheid tussen agitatie en acathisie is bepalend voor het behandelbeleid. Sommige patiënten onderscheiden het zelf en noemen de onrust ten gevolge van acathisie onnatuurlijk of herkennen deze van een vorige behandeling. Als een betrouwbare anamnese ontbreekt, zijn de aanwezigheid van de typische beenbewegingen een krachtig argument voor acathisie. Bij twijfel geeft een heteroanamnese vaak uitkomst. Een far-

macologische interventie zoals verlagen van de dosering antipsychotica of toevoegen van een bètablokker of anticholinergicum kan soms ook helpen, maar kost tijd.

Restless legs zijn niet gerelateerd aan antipsychotica en treden vooral 's avonds op, terwijl acathisie de gehele dag aanwezig is. Acathisie verergert bij staan en vermindert bij liggen, terwijl bij restless legs de klachten door liggen juist toenemen.

Andere mogelijke diagnoses zijn: drugmisbruik, tardieve dyskinesie, stereotypieën en tardieve acathisie.

## Casus E

Een 33-jarige vrouw met een vitale depressie krijgt citalopram 20 mg. Na 2 dagen klaagt zij over een toename van de nervositeit en het valt u op dat haar benen steeds bewegen. Patiënte zegt dat het bewegen van de benen het zenuwachtige gevoel vermindert.

*Bespreking* In deze casus is de diagnose acathisie door citalopram heel waarschijnlijk door zowel subjectieve (toename nerveus gevoel) als objectieve symptomen (steeds bewegen van de benen). Hoewel acathisie vaker voorkomt bij antipsychotica dan bij antidepressiva worden deze laatste middelen veel vaker voorgeschreven. Veraderlijk is dat sommige antidepressiva, zoals paroxetine, fluoxetine en norfluoxetine, door remming van het CYP 2D6-enzymstelsel, de spiegel van de antipsychotica kunnen verhogen (Van Harten 2000a). Als in een dergelijk geval acathisie ontstaat, dan lijkt het of dat veroorzaakt wordt door het toegevoegde antidepressivum, maar de oorzaak is het antipsychoticum. Verlagen van de antipsychoticadosering of het geven van een ander antidepressivum is dan de juiste behandeling.

## Epidemiologie

Een conservatieve schatting van de gemiddelde prevalentie van door normale doseringen klassieke antipsychotica veroorzaakte acathisie is

20 à 30%. De belangrijkste risicofactoren staan in tabel 3. Waarschijnlijk zijn leeftijd en ijzergebrek geen risicofactoren. In verschillende onderzoeken is een positieve correlatie tussen tardieve dyskinesie en acathisie gevonden (Barnes & Braude 1985; Van Harten e.a. 1997; Kucharski e.a. 1987). Hyperkinetische syndromen komen vaak samen voor, zoals acathisie met tardieve dyskinesie

en/of tardieve dystonie (Van Harten e.a. 1997). Waarschijnlijk betreft de samenhang vooral de chronische acathisie (Barnes & Braude 1985). Parkinsonisme – in het bijzonder tremor en rigiditeit – gaat vaak gepaard met acathisie en is waarschijnlijk geen risicofactor, maar duidt op een gevoeligheid van de patiënt voor beide bijwerkingen (Sachdev 1995b).

TABEL 3 Risicofactoren van acute extrapiramidale bijwerkingen\*

Vorm	Risicofactor	Toelichting
Acute dystonie	Jonge leeftijd	Incidentie van acute dystonie naar leeftijd na starten met klassieke antipsychotica in een dosering van ongeveer 10 mg haloperidol-equivalenten: 10-19 jaar: prevalentie $\approx$ 90% 20-29 jaar: prevalentie $\approx$ 45% 30-39 jaar: prevalentie $\approx$ 35% >40 jaar: zeldzaam
	Mannelijk geslacht	Relatief risico $\approx$ 2
	Voorgeschiedenis van door anti- psychotica geïnduceerde acute dystonie	Relatief risico $\approx$ 6
	Recent cocaïnegebruik	Relatief risico $\approx$ 4
	Affectieve stoornissen	Tegenstrijdige resultaten
	Hoogpotente antipsychotica vaker dan laagpotente	
	Overige	Hypocalciëmie, dehydratie, hypoparathyreoïdie
Acathisie	Voorgeschiedenis van door anti- psychotica geïnduceerde acathisie	
	Diabetes mellitus	
	Dosering	Kans op acathisie sterk gebonden aan de dosering: hoe hoger, hoe meer kans
Parkinsonisme	Snel verhogen van dosering oorzakelijk middel	
	Voorgeschiedenis van door anti- psychotica geïnduceerd parkinsonisme	
	Oudere leeftijd	Meeste onderzoeken vonden oudere leeftijd als risicofactor
	Dosering	Kans op parkinsonisme is hoger bij hogere dosering van veroorzakend middel

\* ontleend aan Van Harten 2002 en Van Harten e.a. 1999

## Behandeling

De behandeling van acathisie kan bestaan uit het verlagen van de dosering van het veroorzakende middel. Dit helpt vaak binnen enkele dagen. Als de oorzaak een klassiek antipsychoticum is, kan overgaan op een atypisch antipsychoticum helpen (Van Harten 2001). Een derde mogelijkheid is het toevoegen van een anti-acathisiemedicijn; meestal een lipofiele bètablokker (bv. propranolol 3 dd 10 tot 20 mg) of een anticholinergicum. Een anticholinergicum heeft de voorkeur als er naast de acathisie ook verschijnselen van parkinsonisme aanwezig zijn. Vaak is het effect al binnen enkele uren tot dagen zichtbaar en vrijwel altijd binnen 5 tot 7 dagen. Als propranolol niet verdragen wordt, is pindolol een alternatief (Blaisdell 1994). Astma en cardiale klachten zijn relatieve contra-indicaties voor het geven van bètablokkers. Bij twijfel of bij een oudere patiënt is een ECG aan te bevelen. Als een bètablokker geen effect heeft, kan een anticholinergicum voor 5 dagen geprobeerd worden. Als zowel een anticholinergicum of een bètablokker, of de combinatie van deze twee, niet helpen, zijn mianserine, ritanserine en cyproheptadine nog mogelijkheden. Soms hebben benzodiazepinen in hogere doseringen zin (Van Harten 2002).

## PARKINSONISME

### Casus F

Een Marokkaanse man die een jaar in Nederland woonde, werd opgenomen met de diagnose schizoaffectieve stoornis. Er werd gestart met haloperidol 10 mg wegens psychotische verschijnselen. Na 3 weken verliet zijn vriendin hem vrij onverwachts. Twee weken later ontwikkelde hij een forse psychomotore remming, raakte inactief en maakte een sombere indruk. Hij was erg gesloten en het was niet duidelijk wat hij beleefde aan het verlies van zijn vriendin. De diagnose depressie werd overwogen, alsmede door antipsychotica

geïnduceerd parkinsonisme. De haloperidol werd in 2 weken afgebouwd. Twee weken later was de psychomotore remming totaal verdwenen, maar raakte patiënt licht ontremd. Hij kreeg olanzapine 15 mg voorgeschreven. Daarna verdween de beginnende manie en het parkinsonisme kwam niet terug.

**Bespreking** De overweging van een depressie is begrijpelijk, daar er sprake was van een major life event (verlaten door vriendin). De kans op een verkeerde interpretatie werd vergroot doordat patiënt slecht Nederlands sprak en een gesloten karakter had. Parkinsonisme ontwikkelt zich regelmatig in de beginfase van medicatie, maar kan ook pas na zes weken beginnen.

### Klinisch beeld

Parkinsonisme wordt gekenmerkt door de trias: bradykinesie, rusttremor, en rigiditeit. Houdingsinstabiliteit is een extra kernsymptoom en speelt vooral bij oudere patiënten een rol (Van Harten 2000a; Stephen & Williamson 1984).

Bradykinesie en akinesie zijn de meest voorkomende en soms de enige uitingen van parkinsonisme. Bradykinesie uit zich in algehele armoede van, en vertraging in bewegingen, en ook in vertraging in het uitvoeren van een handeling. Daarnaast is er een monotone spraak met minder articulatie en minder volume, verminderde mimiek met soms een licht openstaande mond, snelle vermoeidheid en zwakte in de spieren, gebogen houding, langzaam lopen met kleine pasjes en verminderde armzwaai. Soms ontstaat er speekselvloed omdat het speeksel onvolgende wordt doorgeslikt en is er dysartrie of dysfagie.

Een rusttremor is een langzame tremor (4 tot 8 Hz), de karakteristieke pildraaiertremor. De beweging is afwisselend een pro- en supinatie van de hand. Dit is in tegenstelling tot de houdingstremor (vaak de essentiële tremor) die vaak sneller is en waarbij er een ab- en adductie is van



de hand. Vaak zijn een of beide handen aangedaan, maar ook het hoofd, de benen en het hele lijf kunnen meedoen. Als de kaak een rusttremor vertoont, wordt dit wel *rabbit-syndroom* genoemd. De rusttremor wordt versterkt door emotionele stress en kortdurend onderdrukt bij willekeurige bewegingen, zoals het pakken van een glas.

Rigiditeit is een persisterende verhoogde tonus van de spieren, waardoor de spieren continu of intermitterend stijf en gespannen aanvoelen. Bij passief bewegen van de spieren voelt het als buigen van een loden pijp. Soms voelt de onderzoeker tijdens het buigen ritmische onderbrekingen: het tandradfenomeen. Mogelijk is dit geen apart fenomeen, maar een door rigiditeit onderdrukte tremor (Adams & Victor 1997).

De houdingsinstabiliteit kan vooral bij ouderen het lopen belemmeren. Opmerkelijk waren de resultaten van een onderzoek waarbij de middelen die parkinsonisme konden geven (het betrof hier vaak het anti-emeticum prochlorperazine) gestaakt werden bij geriatrische patiënten die niet konden lopen. Binnen gemiddeld zeven weken kon twee derde deel van de patiënten weer lopen (Stephen & Williamson 1984).

Parkinsonisme uit zich ook in veel subjectieve verschijnselen die de patiënt vaak nog meer hinderen dan de kernsymptomen. Subjectieve verschijnselen zijn verlies van energie, moeheid, apathie, stijfheid, traagheid, onhandigheid, problemen in de coördinatie, en snel vermoeide en verzwakte spieren en soms pijn aan de gewrichten. De ogen kunnen droog en pijnlijk zijn door een te geringe lidslag. Het handschrift wordt vaak kleiner (*micrografie*). Talgafscheiding (*seborrhoea*) treedt regelmatig op en kan een *seborrhoea-dermatitis* geven.

Veel andere middelen, zoals benzodiazepinen of sederende antidepressiva kunnen bradykinesie geven, waardoor soms gedacht wordt aan parkinsonisme. Verraderlijk is dat sommige medicamenten – door interactie – de spiegel van de antipsychotica kunnen verhogen, waardoor parkinsonisme kan ontstaan of verergeren.

## Differentiële diagnostiek

Parkinsonisme moet onderscheiden worden van depressie, negatieve symptomen bij schizofrenie, ziekte van Parkinson, en andere neurologische beelden.

Depressie is een veel voorkomende oorzaak van bradykinesie. Bij parkinsonisme ontbreken de specifieke symptomen van depressie zoals vroeg ontwaken, doorslaapstoornissen, en verminderde eetlust (zie ook casus F). Cognitieve stoornissen, zoals bradyfrenie en concentratiestoornissen kunnen zowel een gevolg zijn van depressie als van parkinsonisme en geven dus geen aanknopingspunt voor differentiatie.

Negatieve symptomen als onderdeel van de ziekte schizofrenie zijn vaak moeilijk te onderscheiden van bradykinesie als onderdeel van parkinsonisme. Bij bradykinesie is er echter wel oogcontact, dat door een patiënt met negatieve symptomen vaak wordt vermeden en bij bradykinesie is de mond soms licht geopend, wat bij negatieve symptomen ongebruikelijk is. Verder is bij bradykinesie de blik vaak starend door verminderde lidslag, terwijl bij negatieve symptomen er een gefixeerde lege blik is. De intonatie van de spraak is bij bradykinesie afgenomen, maar de woordenschat is gelijk gebleven, terwijl bij negatieve symptomen vaak een armoede bestaat van de woordenschat. Als er tevens rigiditeit of een tremor is, pleit dat voor bradykinesie. Soms is er een combinatie van negatieve symptomen en bradykinesie. Meerdere keren de patiënt observeren, eventueel na wijziging van de dosering van de antipsychotica of na toevoegen van anticholinergica, geeft dan soms uitsluitel (Owens 1999).

De rusttremor moet onderscheiden worden van de lithiumtremor en de door tricyclische antidepressiva geïnduceerde tremor. Deze laatste tremoren zijn sneller, en lijken op de essentiële tremor. Een tremor ten gevolge van drugs of alcoholonthouding gaat vaak gepaard met andere autonome verschijnselen.

Een cerebellaire tremor is een intentietremor, bij het willen pakken van iets neemt de tre-

mor toe in tegenstelling tot de rusttremor (Adams & Victor 1997).

Houdingsinstabiliteit kan uiteraard vele andere oorzaken hebben, zoals cerebellaire stoornissen, Huntington-chorea, frontaalstoornissen, dronkenschap, en kan zich ontwikkelen bij het ouder worden.

De ziekte van Parkinson is progressief, in tegenstelling tot parkinsonisme.

### Epidemiologie

Parkinsonisme kan al na een paar dagen behandeling met antipsychotica of kort na een dosisverhoging ontstaan, maar ook pas na maanden. Bij ongeveer 50% van de patiënten die parkinsonisme ontwikkelen, gebeurt dat in de eerste 4 weken en bij 90% in de eerste 10 weken (Ayd 1961).

Hoogpotente antipsychotica veroorzaken veel vaker parkinsonisme dan laag potente (gemiddeld 42,9 versus 18,2%). De verklaring ligt enerzijds in het verschil in dosering (omgerekend in chloorpromazine-equivalenten worden laagpotente antipsychotica vaker lager gedoseerd dan hoogpotente) en anderzijds in het intrinsieke anticholinerge effect van sommige laagpotente antipsychotica, waardoor de kans op parkinsonisme kleiner is dan bij hoogpotente antipsychotica (Van Harten 2000b). In tabel 3 staan de belangrijkste risicofactoren.

### Preventie en behandeling

Parkinsonisme kan vaak voorkomen worden door te starten met een (zeer) lage dosering van een klassiek antipsychoticum (bijvoorbeeld 0,5 tot 1 mg haloperidol) en langzaam op te bouwen tot de gewenste dosering, of door te starten met, of over te gaan op een atypisch antipsychoticum of door het toevoegen van een anticholinergicum na het starten of verhogen van de dosering van het antipsychoticum (Van Harten 2001).

De keuze van de preventieve strategie hangt af van het toestandsbeeld, de wens van de patiënt en de aanwezigheid van de risicofactoren van de

verschillende vormen van bewegingsstoornissen.

De behandeling van parkinsonisme gaat met dezelfde strategieën als de preventie (Van Harten 2000b).

### Casus G

Een 45-jarige man had last van een forse rusttremor die hem hinderde. Hij was meerdere malen manisch gedecompenseerd na verlaging van de antipsychotica. Hij gebruikte nu lithium 1000 mg en zuclopentixol 30 mg/dag. Toevoegen van biperideen 3 dd 2 mg hielp onvoldoende. Na verhogen van de biperideen naar 4 dd 2 mg verminderde de rusttremor aanzienlijk.

*Bespreking* Als een patiënt snel psychiatrisch decompenseert, wordt men vaak voorzichtig met medicatieveranderingen. Een ernstige rusttremor is echter ook zeer hinderlijk en een lichte verhoging van de anticholinergica lijkt dan de minst ingrijpende mogelijkheid.

### ONTTREKKINGSSYNDROMEN

Het staken van klassieke antipsychotica kan verscheidene onttrekkingssyndromen veroorzaken. Onttrekkingsdyskinesieën zouden niet zo zelden voorkomen. In onderzoek van Schultz e.a. (1995) ontwikkelde 31% onttrekkingdyskinesieën een paar dagen na het staken van de antipsychotica. Dergelijke onttrekkingdyskinesieën verdwijnen vanzelf na enkele dagen tot weken, een enkele keer duurt het enige maanden. Ook van de atypische antipsychotica (in dit geval van risperidon) zijn na het staken onttrekkingdyskinesieën beschreven (Miller 2000). Bij kinderen worden onttrekkingdyskinesieën regelmatig gezien. De Engelse term is *withdrawal emergent dyskinesia*. Hierbij ontstaan choreatische dyskinesische bewegingen, vooral van de ledematen, hoofd en romp. Deze vaak heftige bewegingen verdwijnen binnen enkele dagen tot weken. Soms wordt als reactie het antipsychoticum opnieuw gegeven, wat ook leidt tot verdwijnen van de chorea-

tische bewegingen. Waarschijnlijk voorkomt het langzaam afbouwen van de antipsychotica deze onttrekkingsdyskinesieën. Onttrekkingsdyskinesieën moeten onderscheiden worden van tardieve dyskinesie. Bestaande tardieve dyskinesie verergert ook vaak door het staken van de antipsychotica en soms was de tardieve dyskinesie niet zichtbaar en wordt deze zichtbaar. Het verschil met onttrekkingsdyskinesieën is dat tardieve dyskinesie niet verdwijnt na een paar dagen tot weken (Gardos e.a. 1978).

Als behalve de antipsychotica tegelijkertijd de anticholinergica gestaakt worden, kunnen in de loop van enkele dagen tremor, rigiditeit en bradykinesie ontstaan (piek vaak omstreeks vier dagen na het staken). Het parkinsonisme neemt daarna weer af en verdwijnt. De verklaring hiervoor is dat de halfwaardetijd van anticholinergica korter is dan die van veel antipsychotica, waardoor tijdelijk de anticholinergica geen bescherming bieden (Gardos e.a. 1978).

Soms ontstaat er na het staken van de antipsychotica en de anticholinergica rusteloosheid, agitatie, en lopen op de plaats. Dit kan wijzen op een beginnende psychose. Soms is het echter acathisie met dezelfde farmacokinetische verklaring als bij het parkinsonisme. Als de acathisie persisteert na het staken van de antipsychotica is er mogelijk sprake van tardieve acathisie (Van Harten 2000a).

Van belang is dat ook andere stoffen dan antipsychotica na staken onttrekkingsyndromen kunnen geven. Staken van antidepressiva kan bradykinesie, rigiditeit, tremor en acathisie geven (Dilsaver 1994). Na het staken van chronisch melatoninegebruik zijn dyskinesieën en acathisie beschreven (Giladi & Shabtai 1999). Bij alcoholisten die plotseling het alcoholgebruik staken, kunnen in zeldzame gevallen voorbijgaand parkinsonisme en dyskinesieën ontstaan en zelfs persisterende dyskinesieën en ticstoornissen zijn beschreven (Cardoso & Vargas 1996; Shandling e.a. 1990). Het staken van cocaïne kan dystonieën veroorzaken (Choy-Kwong & Lipton 1989).

## DE ATYPISCHE ANTIPSYCHOTICA

Uit de gerandomiseerde gecontroleerde trials blijkt dat de atypische antipsychotica clozapine, risperidon, olanzapine, en quetiapine minder extrapiramidale bijwerkingen geven. Echter, bijwerkingen zijn doorgaans sterk gerelateerd aan de dosering en in deze onderzoeken zijn meestal geen equivalente doseringen antipsychotica gebruikt in de onderzoeksgroep versus de controlegroep. Dit bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten. Via andere wegen, onder meer middels een viertal criteria zoals geformuleerd elders, kan per atypisch antipsychoticum de kans op acute extrapiramidale bijwerkingen in redelijke mate voorspeld worden. Dit wordt uitgebreid besproken in een eerder in de dit blad verschenen artikel (Van Harten 2001).

## CONCLUSIES

Acute extrapiramidale bijwerkingen komen regelmatig voor, vormen soms een reden voor medicatieontrouw en worden nogal eens gemist. Omdat ze over het algemeen goed te voorkomen en te behandelen zijn, is herkenning van groot belang. Voor preventie is kennis van risicofactoren behulpzaam (zie tabel 3).

## NOOT

1. Dit artikel is eerder verschenen als: Harten, P.N. van. (2003). Acute bewegingsstoornissen door medicijnen. In A.H. Schene, F. Boer, T.J. Heeren, e.a. (Red.), *Jaarboek voor Psychiatrie en Psychotherapie 2003-2004* (pp. 155-170). Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.

## LITERATUUR

- Adams, R.D., & Victor, M. (1997). *Principles of neurology* (4e druk). New York: McGraw-Hill.
- Ayd, F. (1961). A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *JAMA*, 175, 102-108.
- Barnes, T.R., & Braude, W.M. (1985). Akathisia variants and tardive dyskinesia. *Archives of General Psychiatry*, 42, 874-878.

- Blaisdell, G.D. (1994). Akathisia: a comprehensive review and treatment summary. *Pharmacopsychiatry*, 27, 139-146.
- Braude, W.M., Barnes, T.R., & Gore, S.M. (1983). Clinical characteristics of akathisia. A systematic investigation of acute psychiatric inpatient admissions. *British Journal of Psychiatry*, 143, 139-150.
- Cardoso, F., & Vargas, A.P. (1996). Persistent dyskinesia and obsessive-compulsive behavior following alcohol withdrawal. *Neurology*, 47, 844.
- Casey, D.E. (1992). Neuroleptic-induced acute dystonia. In A.E. Lang & W.J. Weiner (Red.), *Drug-induced Movement Disorders* (pp. 21-40). Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co.
- Casey, D.E. (1994). Neuroleptic-induced acute dystonia. In T.A. Widiger, A.J. Francis, H.A. Pincus, e.a. (Red.), *DSM-IV source book Deel 1* (pp. 545-559). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Choy-Kwong, M., & Lipton, R.B. (1989). Dystonia related to cocaine withdrawal: a case report and pathogenic hypothesis. *Neurology*, 39, 996-997.
- Dilsaver, S.C. (1994). Withdrawal phenomena associated with antidepressant and antipsychotic agents. *Drug Safety*, 10, 103-114.
- Gardos, G., Cole, J.O., & Tarsy, D. (1978). Withdrawal syndromes associated with antipsychotic drugs. *American Journal of Psychiatry*, 135, 1321-1324.
- Giladi, N., & Shabtai, H. (1999). Melatonin-induced withdrawal emergent dyskinesia and akathisia. *Movement Disorders*, 14, 381-382.
- Hansen, T.E., Weigel, R.M., Brown, W.L., e.a. (1992). A longitudinal study of correlations among tardive dyskinesia, drug-induced parkinsonism, and psychosis. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 4, 29-35.
- Harten, P.N. van. (2000a). *Bewegingsstoornissen door antipsychotica: diagnostiek en behandeling*. Amsterdam: Boom.
- Harten, P.N. van. (2000b). Preventie en behandeling van acute extrapyramidale bijwerkingen. In A.J.L.M. van Balkom, P.N. van Harten, P. Kölling e.a. (Red.), *Behandeling met psychofarmaca: voorbeelden uit de dagelijkse praktijk* (pp. 183-198). Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Harten, P.N. van. (2001). Atypische antipsychotica en de kans op extrapyramidale bijwerkingen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 43, 767-775.
- Harten, P.N. van. (2002). Acathisie als bijwerking van geneesmiddelen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 146, 110-114.
- Harten, P.N. van, Hoek, H.W., & Kahn, R.S. (1999). Acute dystonia induced by drug treatment. *British Medical Journal*, 319, 623-626.
- Harten, P.N. van, Hoek, H.W., Matroos, G.E., e.a. (1997). The interrelationships of tardive dyskinesia, parkinsonism, akathisia and tardive dystonia: the Curacao Extrapyramidal Syndromes Study II. *Schizophrenia Research*, 26, 235-242.
- Keepers, G.A., & Casey, D.E. (1987). Prediction of neuroleptic-induced dystonia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 7, 342-345.
- Kucharski, L.T., Wagner, R.L., & Friedman, J.H. (1987). An investigation of the coexistence of abnormal involuntary movements, parkinsonism, and akathisia in chronic psychiatric inpatients. *Psychopharmacology Bulletin*, 23, 215-217.
- Miller, L.J. (2000). Withdrawal-emergent dyskinesia in a patient taking risperidone/citalopram. *Annals of Pharmacotherapy*, 34, 269.
- Owens, D.G.C. (1999). *A guide to the extrapyramidal side-effects of anti-psychotic drugs*. New York: Cambridge University Press UK.
- Sachdev, P. (1995a). *Akathisia and restless legs*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Sachdev, P. (1995b). The epidemiology of drug-induced akathisia: part I. Acute akathisia. *Schizophrenia Bulletin*, 21, 431-449.
- Schultz, S.K., Miller, D.D., Arndt, S., e.a. (1995). Withdrawal-emergent dyskinesia in patients with schizophrenia during antipsychotic discontinuation. *Biological Psychiatry*, 38, 713-719.
- Shandling, M., Carlen, P.L., & Lang, A.E. (1990). Parkinsonism in alcohol withdrawal: a follow-up study. *Movement Disorders*, 5, 36-39.
- Stephen, P.J., & Williamson, J. (1984). Drug-induced parkinsonism in the elderly. *Lancet*, 2, 1082-1083.
- Wolters, E.Ch. & van Laar, T. (Red.). (2002) *Bewegingsstoornissen*. Amsterdam: VU Uitgeverij.

## AUTEUR

P.N. VAN HARTEN is psychiater en hoofd A-opleiding bij de Symfona Groep, locatie Zon & Schild te Amersfoort en heeft een landelijke polikliniek voor medicijngeluceerde bewegingsstoornissen, is hoofd van een afdeling voor patiënten met een psychotische stoornis en daarnaast hoofdredacteur van het Tijdschrift voor Psychiatrie.

Correspondentieadres: dr. P.N. van Harten, Symfona Groep, locatie Zon & Schild, Postbus 3051, 3800 DB Amersfoort. Tel. (033) 4609609 of (033) 4609585. Fax (033) 4650463.

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

Strijdige belangen: de auteur geeft lezingen op symposia welke sponsoring ontvangen van de farmaceutische industrie.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 11-2-2003.

## SUMMARY

Medication-induced acute movement disorders – P.N. van Harten –

**BACKGROUND** Dopamine blocking agents such as antipsychotics are very effective in the treatment of several psychiatric and somatic disorders. However, these compounds may induce acute extrapyramidal side effects. These can cause physical and psychological distress.

**AIM** To discuss information about the clinical picture, epidemiology, differential diagnosis, prevention and treatment of these side effects.

**METHOD** A literature search was done in Medline, Psychlit, Sumsearch, and the Cochrane Library using the extrapyramidal side effects as key words.

**RESULTS** Acute dystonia nearly always develops within 96 hours of starting treatment with the causal agent (usually antipsychotics, antiemetics or antidepressants) or within 96 hours of increasing the dose substantially. The most important risk factors are younger age, male sex, and the use of cocaine. The addition of anticholinergics is an effective treatment for acute dystonia. Akathisia generally appears most of the time shortly after the start of treatment with the causal agent and is strongly dose dependent. Lowering the dose is the most effective treatment option. Parkinsonism develops within days or weeks after the start of treatment with the causal agent and is dose dependent. Older age is a risk factor. Parkinsonism generally can be treated by adding anticholinergics or by lowering the dose. Withdrawal-dyskinesia may start a few days after the sudden cessation of antipsychotics but will generally disappear within a few days or weeks. Randomised controlled trials show that atypical antipsychotics may induce fewer extrapyramidal syndromes than conventional antipsychotics. More detailed information about the interpretation of these results has been given in a previous article.

**CONCLUSIONS** Medication-induced acute extrapyramidal side effects are seen frequently and recognition of these is of great importance since good preventive and treatment strategies are available.

[T]IJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 5, 251-263]

**KEY WORDS** akathisia, acute dystonia, atypical antipsychotics, dopamine blocking agents, parkinsonism