

gestreefd worden naar een toename van het aantal niertransplantaties.<sup>4</sup>

#### LITERATUUR

- 1 Diemen-Steenvoorde R van, Terlingen C, Heuperman M, Donckerwolcke RA. School performance during intermittent hospital hemodialysis. Hemodialysis and kidney transplantation in children. Utrecht, 1987. Proefschrift.
- 2 Henning P, Tomlinson L, Haycock GB, Chantler C. Long-term outcome of treatment of end-stage renal failure. Arch Dis Child 1988; 63: 35-40.

<sup>3</sup> Offner G, Aschendorff C, Hoyer PF, et al. End-stage renal failure: 14 year's experience of dialysis and renal transplantation. Arch Dis Child 1988; 63: 120-6.

<sup>4</sup> Gezondheidsraad. Dialyse en niertransplantatie bij kinderen. Advies door een commissie van de Gezondheidsraad. 's-Gravenhage: Gezondheidsraad, 1987.

Aanvaard op 27 juni 1988

## Capita selecta

# Acathisie, een literatuuroverzicht

R. A. VAN DER KRUIJK EN W. DOMINICUS

Acathisie is een toestand van subjectieve en objectieve motorische onrust die vaak optreedt tijdens het gebruik van neuroleptica. Het woord acathisie is afkomstig uit het Grieks en betekent letterlijk niet zitten. Acathisie werd voor het eerst beschreven door Haskovec in 1903 als een 'hysterische aandoening, gekarakteriseerd door een ritmische chorea waardoor de patiënt niet stil kan blijven zitten'.<sup>1</sup> In 1923 beschreef Sicard een soortgelijk beeld bij postencefalitisch parkinsonisme.

In dit artikel geven wij een overzicht van de meest relevante literatuurgegevens met de bedoeling hiermee extra aandacht voor het verschijnsel en de behandelingsmethoden te wekken.

#### ZIEKTEBEELD

Het eerste wat bij bestudering van de literatuur opvalt, is dat algemeen aanvaardbare criteria voor acathisie ontbreken. Freyhan beschrijft in 1958 acathisie als volgt: 'als de acathisie mild is, klagen de patiënten over een gevoel van innerlijke onrust en over trekkende bewegingen in alle extremiteiten, maar vooral in de benen. Als de acathisie eenmaal volledig ontwikkeld is, lopen de patiënten rusteloos heen en weer en kunnen niet lang blijven zitten of liggen. In ernstige gevallen lijken de patiënten continu geagiteerd'.<sup>2</sup> Het verschijnsel dat de patiënt in beweging moet komen, wordt ook wel tasikinesie genoemd.

*Verschijselen.* De verschillende bewegingen die worden gemaakt, bijvoorbeeld beurtelings met hoge frequentie het ene been over het andere leggen, zich in de handen wrijven of voorwerpen oppakken en weer neerleggen, hebben een min of meer willekeurig karakter. Indien men de patiënt verbiedt de handeling te verrichten, neemt de innerlijke onrust toe, soms zodanig dat de patiënt zich niet lang aan het verbod kan houden. Het

opnieuw verrichten van de handeling biedt opluchting. De patiënten tonen meestal een combinatie van subjectieve rusteloosheid en een objectieve toename van activiteit, hoewel er vaak een opvallend gebrek aan correlatie tussen beide bestaat.<sup>3,4</sup>

Naast de hier genoemde symptomen wordt ook nog agressief en autodestructief, suïcidaal gedrag beschreven als uitingsvorm van acathisie. Bovendien kan wegglopedrag bestaan en een sterke masturbatiebehoefte die als anders en egodystoon wordt ervaren. Verder kan acathisie bij schizofrene patiënten tot medicatie-ontrouw leiden.<sup>5,6</sup> Ook kan de psychose door de acathisie verergeren. Ook sommige bizarre gedragingen van pas kort behandelde psychotische patiënten worden toegeschreven aan acathisie, zoals het zich zomaar uitkleden, rondrennen, tegen de muur op proberen te klimmen en zelfs een zgn. 'acathisia frenzy'.<sup>5,7</sup>

*Kenmerken.* Belangrijke acathisiecriteria zijn het egodystone karakter, de moeilijkheid waarmee de subjectieve gevoelens van onrust onder woorden te brengen zijn en het feit dat een patiënt die eenmaal wegens acathisie behandeld is, bij een volgende episode opnieuw om deze therapie zal vragen.<sup>5,8</sup>

Wat betreft de ernst van de acathisie onderscheiden Van Putten en Marder: (a) milde acathisie, dat wil zeggen een subjectief gevoel van onrust dat gepaard kan gaan met rusteloze houdingsveranderingen, (b) matige acathisie, waarbij de patiënt er de voorkeur aan geeft om te staan of rond te lopen, (c) ernstige acathisie, waarbij de patiënt ook niet slechts kortdurend stil kan blijven zitten. Als makkelijkst herkenbaar criterium voor matige en ernstige acathisie noemen zij het van de ene voet op de andere wippen en passen op de plaats maken.<sup>9</sup>

*Beloop.* Er kunnen vier vormen van acathisie onderscheiden worden:

- De acute acathisie; deze ontstaat meestal binnen enkele dagen na aanvang van de neuroleptische medicatie, is afhankelijk van de dosis en verdwijnt na vermindering van de dosis of staken van het betrokken neurolepticum. Er is vaak een goede reactie op anticholinergica, meestal verdwijnt de acathisie echter ook spontaan bij

Ursulakliniek, Wassenaar.

R.A. van der Kruijk, assistent-geneeskundige; W. Dominicus, psychiater.

Correspondentie-adres: R.A. van der Kruijk, Rozenstraat 102, 2565 SN 's-Gravenhage.

continuering van het neurolepticum na 2 tot 3 maanden.

- De tardieve acathisie; deze treedt op na enkele maanden continue behandeling, is niet afhankelijk van de dosis en verergert door staken van de behandeling. Er bestaat een relatie met orofaciale dyskinesieën.
- De persisterende acathisie; dit is een variant van de acute vorm die aanwezig blijft en meestal samengaat met en misschien zelfs overgaat in tardieve dyskinesie.
- De pseudo-acathisie; dit is motorische onrust die niet gepaard gaat met subjectieve symptomen.<sup>10 11</sup>

Mogelijk hebben we hier te maken met diverse stadia van klinisch toenemende ernst op glijdende schaal, met pseudo-acathisie als eindstadium.<sup>12</sup> Stahl vraagt zich overigens in 1985 af of het wel mogelijk is al deze vormen in de praktijk van elkaar te onderscheiden.<sup>13</sup>

*De mate van vóórkomen* van acathisie zoals in de diverse onderzoeken is gevonden, varieert van 37 tot 48% van het aantal met neuroleptica behandelde patiënten. De percentages tonen overigens sinds het gebruik van neuroleptica regel werd een flinke toename, die wordt geweten aan actievere diagnostiek en het gebruik van krachtiger anti-psychotica met andere toedieningsvormen en hogere doseringen.<sup>2 5 11 14 15</sup>

#### PATHOGENESE

Acathisie treedt meestal op na het gebruik van neuroleptische medicatie met een dopamine-antagonerende werking en kan ook optreden bij niet-psychiatrisch zieke mensen die deze middelen om andere reden gebruiken. Voorbeelden van dit soort middelen zijn metoclopramide, domperidon, droperidol en flunarizine.<sup>15 16</sup> Andere stoffen waarbij tijdens gebruik acathisie werd gezien, zijn reserpine en tetrabenazine.<sup>17</sup> Beide stoffen leiden tot depletie van de dopaminevoorraden. Enkele auteurs menen dat diltiazem, een calcium entry blocker, acathisie veroorzaakt, zonder dat hiervoor een duidelijke verklaring kon worden gegeven.<sup>18</sup> In de praktijk wordt acathisie vaker gezien bij de krachtiger antipsychotica van de diverse groepen, vooral de thioxanthenen, butyrofenonen en fenothiazines.<sup>15 17</sup>

Tassin et al. konden in 1978 een acathisie-equivalent bij de rat teweegbrengen door het bilateraal aanbrengen van laesies in de area tegmentalis ventralis, waarna zij een verlaagd dopaminegehalte vonden in de frontale cortex.<sup>19</sup> Verondersteld wordt dat het mesocorticale dopaminerge systeem een remmende invloed heeft op de motorische activiteit en dat de synaptische blokkade ervan dus tot ontremming leidt.<sup>10 11</sup>

Brown et al. toonden een ijzertekort aan in het serum van enkele patiënten met acathisie en postuleerden op grond hiervan hypofunctie van de postsynaptische dopamine D II-receptor.<sup>20</sup> Anderen opperen een adrenerge regulatiestoornis, gezien de goede reactie op  $\beta$ -receptor-blokkerende therapie.<sup>21</sup>

Factoren die van belang geacht worden voor het optreden van acathisie zijn resp. individuele gevoeligheid, hoogte van de dosis, dosisverhoging en duur van de behandeling.<sup>3 14 15</sup> Mogelijk neemt het risico van neurologische bijwerkingen door neuroleptische medicatie toe door de aanwezigheid van hersenaandoeningen, doorge-

maakte hersentraumata of tijdelijk hersendysfuncties door o.a. elektroshocktherapie, metabole encephalopathie en alcoholgebruik.<sup>22</sup>

#### DIFFERENTIËLE DIAGNOSTIEK

Het belangrijkste ziektebeeld waarvan acathisie onderscheiden moet worden, is motorische onrust door een psychiatrische oorzaak. De arts herkent het beginstadium van acathisie vaak niet, omdat de verschijnselen geïnterpreteerd worden als een verergering van psychose of geagiteerde depressie. Indien de dosering van het veroorzakende neurolepticum dan wordt verhoogd, kan dit leiden tot toeneming van de klinische symptomen.<sup>22</sup> Ook de patiënt zelf kan moeite hebben met het onderscheid tussen angst en rusteloosheid.<sup>23</sup> Differentieel-diagnostisch zou men door toediening van 5 mg biperideen intramusculair hierin onderscheid kunnen maken, hoewel dit nooit in een gecontroleerd onderzoek is aangetoond.

Verder moet acathisie gedifferentieerd worden van tardieve dyskinesie. Hierbij is het van belang dat tardieve dyskinesie niet met dezelfde emotionele verschijnselen gepaard gaat als acathisie, gepaard gaat met vooral orofaciale verschijnselen, anders reageert op dosiswijziging en meestal niet wordt beïnvloed door antiparkinsonmiddelen.<sup>11 12</sup> Het belangrijkste verschil tussen beide aandoeningen is dat de bewegingen bij acathisie een sterk willekeurig karakter hebben, ondanks de sterke drang tot het uitvoeren van de bewegingen ('Is the patient restless and therefore moving or is he moving and therefore restless?').<sup>12 23</sup>

Andere aandoeningen waarvan acathisie gedifferentieerd dient te worden, zijn bijvoorbeeld het restless legs-syndroom. Geen van deze aandoeningen gaat echter gepaard met de subjectieve gewaarwording van onrust zoals bij acathisie bestaat.<sup>24</sup> Acathisie kan verder ook zonder voorafgaand neurolepticumgebruik voorkomen bij ziekte van Parkinson, alhoewel dit vrij zeldzaam is.

#### THERAPIE

Van anticholinergica zoals trihexyfenidyl 3 dd 2 mg, benzatropine 2 dd 1 mg en dexetimide 1-2 dd 0,5 mg wordt vaak een gunstig effect op de acathisie gezien, evenals van het antihistaminicum difenhydramine 3 dd 25 mg, vooral indien acathisie gepaard gaat met verschijnselen van de ziekte van Parkinson.<sup>3 10 11</sup> In het verleden werden deze middelen ook wel gecombineerd met een kortwerkend barbituraat.<sup>23</sup>

Helaas zijn genoemde geneesmiddelen nog niet gecontroleerd onderzocht en betreft het dus uitsluitend ervaringsfeiten.<sup>3 24</sup> Andere auteurs beschrijven een matiger respons op anticholinergica.<sup>17 25</sup> Mogelijk zouden benzodiazepines zoals diazepam, los van het anxiolytische effect, ook een specifiek antidyskinetisch effect hebben door interactie met het  $\gamma$ -aminoboterzuur(Gaba)-neurotransmittersysteem.<sup>26</sup> Zo wordt door Kutcher et al. van clonazepam 1 dd 0,5 mg, overigens gecombineerd met een anticholinergicum, een duidelijke verbetering van de acathisie gezien.<sup>27</sup>

In een dubbelblind opgezette en gecontroleerde studie

werd aangetoond dat propranolol een significant gunstig effect op acathisie heeft in doseringen van 20-60 mg dd, zonder duidelijke effecten op de bloeddruk of met andere bijwerkingen. De angst werd bij deze doseringen niet beïnvloed.<sup>28</sup> Dit bevestigt de bevindingen van een eerder verricht onderzoek, dat echter niet blind en niet gecontroleerd was opgezet.<sup>29</sup> Meestal treedt het gunstige effect van propranolol binnen 24 uur op, andere extrapiramidale bijwerkingen worden niet beïnvloed. Propranolol heeft zowel een centraal als een perifeer  $\beta_1$ - en  $\beta_2$ -blokkerend effect. Op grond van het onderzoek met  $\beta$ -receptor-blokkerende middelen met andere karakteristieken lijkt aannemelijk dat voor acathisie een centrale  $\beta_1$ - en  $\beta_2$ -blokkade nodig is.<sup>29-33</sup>

Van clonidine, amantadine en mogelijk ook l-tryptofaan is eveneens een gunstig effect op acathisie gezien. De klinische toepasbaarheid wordt echter beperkt door factoren zoals bijwerkingen en therapieresistentie.<sup>34-36</sup>

Indien de acathisie persisteert, moet het veroorzakende neurolepticum, indien mogelijk, verminderd of gestaakt worden en eventueel vervangen door een ander, zoals chloorpromazine of thioridazine.<sup>3,23</sup> Los van alle medicamenteuze interventies moeten de patiënt en zijn omgeving gerustgesteld worden over het meestal tijdelijke karakter van de aandoening.

Thans is ons beleid – indien er geen contra-indicaties zijn – om met een proefbehandeling met dexetimide te beginnen indien de acathisie gepaard gaat met verschijnselen van de ziekte van Parkinson, en met een proefbehandeling met propranolol, indien dit niet het geval is. Tevens proberen wij de dosering van het neurolepticum te verminderen. In de meeste gevallen voert dit beleid tot een duidelijke vermindering van de ernst van de symptomen. Soms is een combinatie van middelen noodzakelijk. Ook geven wij er wel clonazepam bij.

#### CONCLUSIE

Aangezien acathisie gemakkelijk miskend kan worden en kan leiden tot veel onnodige onrust en ongemak voor de patiënt, dient de behandelende arts erop bedacht te zijn. Als een patiënt die met neuroleptica behandeld wordt, toenemende rusteloosheid of geagiteerd gedrag toont, dient zijn behandelaar zich af te vragen of dit probleem zich al voordeed vóórdat het neurolepticum werd toegepast en of dosisverhoging ervan de bewegings-onrust doet toenemen.

#### LITERATUUR

- 1 Haskovec L. Nouvelles remarques sur l'acathisie. *Nouv Icon* 1903; 16: 287-96.
- 2 Freyhan FA. Extra pyramidal symptoms and other side effects in trifluoperazine, clinical and pharmacological aspects. Philadelphia: Lea & Febiger, 1958.
- 3 Friedman JH, Wagner RL. Akathisia: the syndrome of motor restlessness. *Am Fam Physician* 1987; 35: 145-9.
- 4 Kendler KS. A medical students experience with akathisia. *Am J Psychiatry* 1976; 133: 454-5.
- 5 Putten Th van. The many faces of akathisia. *Compr Psychiatry* 1975; 16: 43-7.
- 6 Putten Th van. Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31: 67-72.
- 7 Ratey JJ, Salzman C. Recognizing and managing akathisia. *Hosp Community Psychiatry* 1985; 10: 975-7.

- 8 Kumar BB. An unusual case of akathisia. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 1088.
- 9 Putten Th van, Marder SR. A letter of the editor. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 1013-4.
- 10 Barnes TRE, Braude WM. Akathisia variants and tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 874-8.
- 11 Barnes TRE, Braude WM, Gore SM. Clinical characteristics of akathisia, a systematic investigation of acute psychiatric inpatient admissions. *Br J Psychiatry* 1983; 143: 139-50.
- 12 Munetz MR, Cornes CL. Akathisia, pseudoakathisia and tardive dyskinesia, clinical examples. *Compr Psychiatry* 1982; 23: 345-52.
- 13 Stahl SM. Akathisia and tardive dyskinesia, changing concepts. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 915-7.
- 14 Ayd Jr FJ. Early onset neuroleptic induced extra pyramidal reactions: a second survey 1961-1981. In: Coyle JT, Enna SJ, eds. *Neuroleptics: neurochemical, behavioral and clinical perspectives*. New York: Raven Press, 1983: 75-92.
- 15 Chouza C, Caamaño JL, Aljanati R, Scaramelli A, De Medina O, Romero S. Parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia and depression induced by flunarizine. *Lancet* 1986; i: 1303-4.
- 16 Leeser J, Bateman DN. Treatment of Parkinson's disease with domperidone. *Br Med J* 1985; 290: 241-2.
- 17 Marsden CD, Tarsy D, Baldessarini RJ. Spontaneous and drug induced movement disorders in psychotic patients. In: Benson JF, Blumers, eds. *Psychiatric aspects of neurologic disease*. New York: Grune and Stratton, 1975: 219-66.
- 18 Jacobs MB. Diltiazem and akathisia. *Ann Intern Med* 1983; 99: 794-5.
- 19 Tassin JP, Stinus L, Simon H, et al. Relationship between the locomotor hyperactivity induced by A 10 lesions and the destruction of the fronto-cortical dopaminergic innervation in the rat. *Brain Res* 1978; 141: 267-81.
- 20 Brown KW, Glen SE, White T. Letter of the editor. *Lancet* 1987; 30: 1234.
- 21 Keyser J de, Ebinger G, Herregotts P. Pathophysiology of akathisia. *Lancet* 1987; 8: 336.
- 22 Lutz EG. Akathisia. *Clin Med* 1976; Dec: 14-21.
- 23 Munetz MR. Letter to the editor. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 43: 1015.
- 24 Ball R. Drug induced akathisia, a review. *J R Soc Med* 1985; 78: 748-52.
- 25 Sovner R, Dimascio A. Extra pyramidal syndromes and other neurological side effects of psychotropic drugs. In: Lipton MA, Dimascio A, Killan F, eds. *Psychopharmacology: a generation of progress*. New York: Raven Press, 1978: 1021-32.
- 26 Jeste DV, Wyatt RJ. Therapeutic strategies against tardive dyskinesia: two decades of experience. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 32: 803-16.
- 27 Kutcher SP, Mackenzie S, Galarraga W, Szalai J. Clonazepam treatment of adolescents with neuroleptic induced akathisia. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 823-4.
- 28 Adler L, Augrist B, Peselow E, et al. A controlled assessment of propranolol in the treatment of neuroleptic induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 42-5.
- 29 Lipinski JF, Zubenko GS, Cohen BM, Barreira PJ. Propranolol in the treatment of neuroleptic induced akathisia. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 412-5.
- 30 Dupuis B, Catteau J, Dumon JP, et al. Comparison of propranolol, sotalol and betaxolol in the treatment of neuroleptic induced akathisia. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 802-5.
- 31 Zubenko GS, Lipinski JF, Cohen BM, Barreira PJ. Comparison of metoprolol and propranolol in the treatment of akathisia. *Psychiatry Res* 1984; 11: 143-9.
- 32 Lipinski JF, Zubenko GS, Barreira P, Cohen BM. Propranolol in the treatment of neuroleptic induced akathisia. *Lancet* 1983; ii: 685-6.
- 33 Wilbur R, Kulik AV. Propranolol for akathisia. *Lancet* 1983; ii: 917.
- 34 Zubenko GS, Cohen BM, Lipinski JF, Jonas JM. Use of clonidine in treating neuroleptic induced akathisia. *Psychiatry Res* 1984; 13: 253-9.
- 35 Zubenko GS, Barreira R, Lipinski JF. Development of tolerance to the therapeutic effect of amantadine on akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 1984; 4: 218-20.
- 36 Sandijk R, Consroe PF, Jacono RP. L. tryptophane in drug-induced movement disorders with insomnia. *N Engl J Med* 1986; 19: 1257.

Aanvaard op 29 februari 1988