



AKATİZİ AKATHISIA

Dr. İnci D. HASIRCI*, Dr. Simavi VAHİP**

ÖZET: Bu derlemede, nöroleptiklerin ekstrapiramidal etkileri ve bunlardan akatizinin tanımı, klinik özellikleri, patogenezi ve sağaltımı incelenmiştir.

SUMMARY: This study reviews neuroleptic-induced extrapyramidal reactions, especially akathisia; definition, clinical features, pathogenesis and treatment.

GİRİŞ

Şizofrenik bozukluğun ve diğer psikotik bozuklukların sağaltımındaki yeri tartışılmaz olan nöroleptik ilaçlar, tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, bu ilaçların yan etkileri bazan sağaltmaya çalıştıkları bozukluk kadar önemli ve ağırdır.

Nöroleptik ilaçların ekstrapiramidal yan etkileri değişik biçimlerde sınıflandırılmış olup, günümüzde literatüründeki terminolojiye dayanarak şöyle bir sınıflandırma yapmak olasıdır (8, 10, 14, 16, 18, 20, 23, 31) :

1. Primer nörolojik sendromlar
Akut distoni
İnsiyal hiperkinezi
Akut akatizi
Parkinsonizm
2. Sekonder ve yoksunluk görünümdeki nörolojik sendromlar
Tardif distoni
Tardif ve gizli (kovert) diskineziler
Tardif akatizi (geç başlangıçlı- late onset-akatizi, ısrarlı- persistant- akatizi, akatizi benzeri huzursuzluk-akathisia like restlessness)
Yoksunluk sendromu olarak görülen parkinsonizm
3. Toksik sendromlar
Malign nöroleptik sendromlar
4. Açıklanmayan yan etkiler
Psikoz benzeri tablolar

AKATİZİNİN TANIMI

Klasik Yunanca'da 'yerine oturamama' anlamına gelen akatizi sözcüğü, ilk kez Hascoves tarafından kullanılmış ve histeri, anksiyete ve parkinsonizme özgü bir belirti olarak literatüre geçmiştir (26, 36, 37, 38).

Openheim (1911), akatizinin bir tür fobi olduğunu belirtmiş, Sicard (1923) ise idiyopatik ve postansefalopatik parkinsonizme özgü olduğunu savunmuştur. Wilson (1940) parkinsonizmde görülen yerinde duramamayı rijidite ve akinezinin yarattığı duygudan kurtulmak için geçici olarak yapılan bir devinim olarak yorumlamıştır. Huzursuz bacak (restless leg) sendromu, astneia krurum nokturna, meralgia porestetica, myokimi gibi nörolojik sendromlar akatiziye benzer belirtilerle seyreden diğer hastalıklar olarak tanımlanmıştır (Literatür için bakınız: 17, 19, 33, 36).

Promethazin ile ortaya çıkan, ilaca bağlı ilk akatizi tablosunu 1947 yılında Sigwald tanımlamıştır. 1950-1960'lı yıllarda nöroleptik ilaç kullanımının başlamasıyla birlikte, Hascovec'in spontan olarak ortaya çıktığını söylediği sendrom sık olarak görülmeye başlamıştır. Hodge, Freyhan, Ayd, sendromun tanımı ve sıklığı ile ilgili çalışmaları günümüzde de geçerli olan araştırmacılar (17, 3, 13, 19).

Nöroleptik dışı ilaçların kullanımında ve diğer bazı durumlarda da akatizi görüldüğüne ilişkin olgu yayınları vardır, örneğin, oral preoperatif medikasyonda (5), trisiklik ilaçların yoksunluğunda (35), konjuge östrojenlerle birlikte trisiklik ilaç kullanımında (24) akatizi benzeri sendromlar görüldüğü bildirilmiştir.

KLİNİK ÖZELLİKLER VE TANI ÖLÇÜTLERİ

Günümüzde akatizinin heterojen doğada ve bileşik bir sendrom olduğu kabul edilmektedir. İki komponenti vardır: 1. Subjektif olarak huzursuzluk hissi ve sıkıntı duygusu, 2. Objektif olarak yerinde duramama ve hareket etme kompulsiyonunun gözlemlendiği motor huzursuzluk.

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Uzmanlık Öğrencisi
** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Uzmanı

Klasik olarak, nöroleptik ilaçların potans ve dozuna bağımlı akut bir yan etki olduğu kabul edilmektedir (4, 7, 36). Akut bir yan etki olarak ortaya çıktığında, diğer ekstrapiramidal belirtilerle birlikte olup olmayışı tiplene açısından önem taşıyabilir (7). Olgu yayını olarak bildirilen çalışmalarda, geç başlayan ve ısrarlı bir akatizi grubu (10), tardif ya da gizli (kovert) diskinezilere eşlik eden bir akatizi grubu (8), yoksunluk belirtisi şeklinde bir akatizi grubu olduğu (16) bildirilmiştir.

Akatizi tanısı henüz deskriptif bir geçerliliğe sahip değildir. Tanı ölçütleri olarak kullanılan subjektif ve objektif komponentlerde gerek hastanın tanımlamalarına bağlı kalmak zorunluluğu, gerekse hekimlerin gözlem ve yargılarının değişkenliği tanrı zorlaştırmaktadır. Literatürde, tüm ekstrapiramidal yan etkiler için yanlış ve yetersiz tanı oranları; akatizi için %74, tardif diskinezi için %90, distoni için %69, parkinsonizm için ve akinezi için %39 olarak bildirilmiştir (39).

Akatizi sıklığı ile ilgili sonuçlar kullanılan ilaca, tanı için kullanılan ölçütlere ve hekimin yan etkilerle ilgili deneyimine göre değişmektedir (11). Tanı koyabilmek için önce hekimin akatizi olasılığını aklına getirmesi gerekir (33). Yan etkileri iyi bilen, bu konuda eğitilmiş hekimler tarafından daha kolay tanımlanabilir (11, 36, 39). Enosyonel bir durumun akatizi olduğu konusunda fikir edinmek için en azından intravenöz olarak antikolinergik ilaç uygulayarak bir test yapmak ve diğer ekstrapiramidal belirtilerinin varlığını araştırmak gerekir (7, 36).

Bunlar birçok olguda tanı koymayı kısmen kolaylaştırır. Ayrıca daha objektif tanı yöntemleri kullanmak için geliştirmeye çalışılan yöntemler vardır, örneğin, akselerometre ile alınan tremografik ölçümlerde ayak parmağından elde edilen dalgalarn amplitüd ve frekansındaki değişikliklerin objektif bir tetkik olabileceği bildirilmiştir (9).

Klinik tablonun şiddeti ılımlı, orta veya ağır derecelerde olabilir. Bunun önemi, akatizinin ılımlı olması durumunda yaygın anksiyeteden ayrılmı güçlüğü ve gözlenen objektif bulguların azlığıdır (33). Akatizinin başlangıç döneminde de objektif bulgu azdır ve hastalar duygularını iyi anlatamazlar. Geç başlangıçlı tipinde ise subjektif huzursuzluk duygusu hiç yaşanmayabilir (17). Akatizi, klinik açıdan çok değişik görünlere yol açabilir: Korku, kızgınlık, saldırganlık, cinsel kamçılanma, suisid eğilimi, psikotik belirtilerde ağırlaşma, mental gerilgi olanlarda açıklanamayan hiperkinetik hareketler ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (36, 22). İdame tedavisine alınan hastaların %40 kadarnın ilacı istemesine ve kullanımına yol açan nedenlerin başında akatizi yer almaktadır, yani hastalar delirleri bu yan etkiye tercih etmektedir (37, 38).

Literatürde bildirilen sonuçlar %12.5-%50 arasında değişmektedir.

%12.5	(13)	Bu oranda sonradan parkinsonizm geliştirenler yoktur.
%21	(13)	
%22	(7)	
%36.8	(4)	
%38-42	(12)	
%40-%50	(17)	
%45	(36)	
%50	(39)	

Bir grup ergende yapılan bir çalışmada ise, yan etki oranı erişkinlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ve ekstrapiramidal yan etki sıklığı ergenlerde %100 olarak bildirilmiştir (11). Akatizinin diğer ekstrapiramidal belirtilerle birlik teliği %49.59 oranında değişmektedir (7, 36, 26).

PATOGENEZ

Patogenezi hakkında bildirilenlerin birçoğu, değişik sağaltım yöntemlerine yanıtın ve sağaltım için kullanılan ilaçların etki mekanizmalarının gözden geçirilmesi sonucu derlenen bilgilerden oluşmaktadır. Birbirini destekleyen ya da alternatif oluşturan varsayımlar şunlardır:

1. Akatizi, diğer akut ekstrapiramidal yan etkiler gibi, nigrostriatal sistemdeki postsinaptik dopamin reseptörlerinin aşırı blokajına bağlıdır. Bu blokajla birlikte asetilin kolin turnoverinin artışı inisial yan etkilerden sorumlu olup, bunlar antikolinergik ilaçlara yanıt verir. Ancak başka bir mekanizma, yanıt alınmayan durumlar için gereklidir; örneğin, mezortikal dopamin reseptörlerinin inhibisyonu ve subkortikal sistemde dopamin aktivitesinin artışı akatiziden sorumlu olabilir (26).

2. Akatizi nondopaminergik sistemlerdeki değişikliklerle ilgili olabilir, örneğin, serotonin, noradrenalin, gama aminobütirik asit, endojen opioid sistem gibi, motordavranışa katkısı olan nörotransmitterler patogeneze de rol oynar (14, 26).

3. Omurilikte de dopamin reseptörleri identifiye edilmiş olup, bunların motor davranışı etkileyebileceği bulunmuştur. Antipsikotik ilaçların omurilikteki dopamin reseptörlerini bloke etmesi akatiziye yol açabilir (6, 7).

4. Santral beta 2 reseptör blokajı akatizinin azalmasına yol açtığına göre akatizi, santral dopaminergik sistem ile noradrenergik sistem arasındaki dengesizliğe bağlı olabilir (1, 27, 28).

5. Anksiyetenin somatik gerilim hissi şeklinde olan komponentinin oluşumunda, kas membranı ve nörotransmitter bileşeknde kalsiyum metabolizmasının değişikliği rol oynar ve beta reseptör blokajı ile kas membranı etkilenmektedir. Akatizide motor hiperaktivite şeklinde ortaya çıkan perife-

rik komponent, kas yataklarındaki blokaj ile düzeltilebilir, psikişik komponent içinse ek bir sağaltım gerekir (27, 34, 40).

6. Geç başlayan ve ısrarlı akatizi, postsinaptik dopamin reseptörlerinin aşırı duyarlılığına bağlı olabilir (23, 39).

SAĞALTIM

Sağaltımda birçok değişik ilaç denenmiştir ve literatürde yer alan öneriler şunlardır:

1. Nöroleptik kullanımını gerektiren hastalığın tanısının sık sık gözden geçirilmesi ve kesin endikasyon olmadıkça nöroleptik ilaçların kullanılmaması gerekir. Akatizi varlığı, antipsikotik ilaçların azalmasını ve kesilmesini gerektirebilecek bir yan etkidir (18, 36, 37).

2. Ekstrapiramidal yan etkiler ortaya çıkmadan önce antikolinergik ilaç profilaksisi başlatılabilir (21). Ancak bu tardif yan etkileri kolaylaştırabilir.

3. Akatizi ortaya çıkarsa antikolinergik ilaçlar ya da amantadine kullanılmalıdır (29, 30, 36).

4. Anksiyolitik ilaçlardan lorezepam, diazepam kullanılabilir (15, 25).

5. Propranolol etkilidir ve antikolinergik ilaçlara yanıt alınamayan durumlarda denenmelidir (27, 28, 1, 2).

6. Nadolol ve klonidin etkili olmuştur (34, 40).

7. Tardif diskineziye yararlı olduğu bildirilen sodyum valproat, akut akatizi ve parkinsonizme etki göstermemiştir (14).

KAYNAKLAR

1. Adler, L. et al: Efficacy of Propranolol in Neuroleptic-Induced Akathisia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 3:164 (1985)
2. Adler, L. et al: A Controlled Assessment of Propranolol in the Treatment of Neuroleptic-Induced Akathisia. *Br.J. Psychiatry* 149:42 (1986)
3. Ayd, F.J. : A Survey of Drug-Induced Extrapyramidal Reactions. *J.A.M.A.* 175, 1054:102 (1961)
4. Ayd, F.J. : High Potency Neuroleptics and Akathisia (letter). *J. Clin. Psychopharmacol.* 4:237 (1984)
5. Barnes, T.R.E. and Braude, W.M. : Acute Akathisia After Oral Droperidol and Metoclopramide Preoperative Medication (letter). *Lancet* 3:48 (1982)
6. Barnes, T.R.E. et al : A Comparison of Purposeless Movements in Psychiatric Patients Treated with Antipsychotic Drugs and Individuals. *J. Neurol. Neurosurg. and Psychiatry* 46:540 (1983)
7. Braude, W.M. et al: Clinical Characteristics of Akathisia: A Systemic Investigation of Acute Psychiatric Inpatient Admissions. *Br.J. Psychiatry* 143:139 (1983)

8. Braude, W.M et al: Late-Onset Akathisia: An Indicator of Covert Dyskinesia: Two Case Reports. *Am.J. Psychiatry* 140:611 (1983)
9. Braude, W.M. Barnes, T.R.E.: Coarse Jerky Tremor of Feet, An Objective Finding for Acute Akathisia. *Psychopharmacology* 95 (1984)
10. Barnes, T.R.E. Braude, W.M.: Persistent Akathisia Associated with Early Tardive Dyskinesia. *Postgra. Med. J* 60:359 (1984)
11. Chiles, J.A.: Extrapyramidal Reactions in Adolescents with High-Potency Neuroleptics. *Am.J. Psychiatry* 135:239 (1978)
12. Chouinard, G. Ross-Chouinard, A.: Fluphenazine Decoanate in the Treatment of Schizophrenic Out-Patients: Extrapyramidal symptoms and Therapeutic Effect. *Am. J. Psychiatry* 139:312 (1982)
13. Freyhan, F.A.: Therapeutic Implications of Differential Effects of New Phenothiazine Compounds. *Am.J. Psychiatry* 577-585 (1959)
14. Friis, T. et al: Sodium Valpoate and Biperidene in Neuroleptic Induced Akathisia, Parkinsonism and Hiperkinesia. *Acta Psychiatr. Scand.* 67:178 (1983)
15. Gagrat, D. et al: Intravenous Diazepam in the Treatment of Neuroleptic-Induced Acute Dystonia and Akathisia. *Am.J. Psychiatry* 135:1232 (1978)
16. Gardos, G. et al: Withdrawal Syndrome Associated with Antipsychotic Drugs. *Am. J. Psychiatry* 135:1321 (1978)
17. Gibb, W.R.E. Lees, A.J.: The Clinical Phenomenon of Akathisia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 49:86a (1986)
18. Hales, R.E. Frances, A.J. (Eds.) : *Psychiatry Update Annual Review/Voy* 6, Washington D.C. (1987)
19. Hodge, J.R.: Akathisia: The Syndrome of Motor Restlessness. *Am.J. Psychiatry* 116: 377 (1959)
20. Kayatekin, E.Z. Yaman, M. Türmen, Z. Tardif Distoni ve ECT (vaka yayını) *Düşünen Adam* 2:91 (1988)
21. Keepers, A.G. et al: Initial Anticholinergic Prophylaxis for Neuroleptic Induced Extrapyramidal Syndromes. *Arc. Gen. Psychiatry* 40:1113 (1983)
22. Kumar, B.B.: An Unusual Case of Akathisia. *Am.J. Psychiatry* 136:1088 (1979)
23. Klawans, H.L et al: Tardive Dyskinesia: Review and Update. *Am. J. Psychiatry* 900 (1980)
24. Krishnan, R.K. et al: Tricyclic Induced Akathisia in Patients Taking Conjugated Estrogens. *Am.J. Psychiatry* 141:696 (1984)
25. Korozyn, A. Goldberg, G.: Intravenous

- Diacepam in Drug Induced Dystonic Reactions. *Br.J. Psychiatry* 121:75 (1972)
26. Lang, A.E. et al: Akathisia in Idiopathic Parkinson Disease. *Neurology* 37:477 (1987)
 27. Lipinski, J.F., et al: Propranolol in the Treatment of Neuroleptic Induced Akathisia. *Am.J. Psychiatry* 141:412 (1984)
 28. Lipinski, J.F., et al: Propranolol in the treatment of Akathisia. *Lancet*:1:635 (1983)
 29. Di Mascio, A., et al: A Controlled Trial of Amantadine in Drug-Induced Extrapyramidal Disorders. *Arch.Gen. Psych.* 33:599 (1976)
 30. Magnus, R.V.: A Comparison of Biperiden Hydrochloride and Benhexol in the Treatment of Drug Induced Parkinsonism. *J.Int. Med. Res.* 8:343 (1980)
 31. Matthews, R. (Ed.): *Recent Advances in Neurology*. Churchill Livingstone, London (1984)
 32. Munetz, M.R., et al: Distinguishing Akathisia and Tardive Dyskinesia: A Review of the Literature. *J. Clin. Psychopharmacol.* 3:343 (1983)
 33. Raskin, P.E.: Akathisia: a Side Effect to be Remembered. *Am.J. Psychiatry* 129:345 (1972)
 34. Ratey, J.J., et al: Nadolol as a Treatment for Akathisia. *Am.J. Psychiatry* 142:640 (1985)
 35. Sathananthan, G.L., et al: Imipramine Withdrawal: An Akathisia-Like Syndrome. *Am.J. Psychiatry* 130:1286 (1973)
 36. Van Putten, T.: The Many Faces of Akathisia. *Comp. Psych.* 16:43 (1975)
 37. Van Putten, T.: Why Do Schizophrenic Patients Refuse to Take Their Drugs. *Arch. Gen. Psych.* 31:67 (1974)
 38. Van Putten, T.: Drug Refusal in Schizophrenia Causes and Prescribing Habits. *Hosp. Comm. Psych.* 29:110 (1978)
 39. Weiden, P.J., et al: Clinical Nonrecognition of Neuroleptic-Induced Movement Disorders: A Cautionary Study. *Am.J. Psychiatry*. 144:9 (1987)
 40. Zubenko, G.S., et al: Use of Clonidine in Treating Neuroleptic-Induced Akathisia. *Psychiatry Res.* 13:253 (1984)