

Respiratorisk dyskinesi

Mette Medom Vorre¹ & Peter Lange^{2,3}

STATUSARTIKEL

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

2) Medicinsk Afdeling O, Herlev Hospital

3) Afdeling for Epidemiologi, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2019;181:V09180613

Respiratorisk dyskinesi er en sjælden tilstand, der skyldes længerevarende behandling med antipsykotika og andre dopaminreceptorblokerende lægemidler. I Ugeskrift for Læger er fænomenet sidst beskrevet i 1983 [1]. Respiratorisk dyskinesi kan være vanskelig at skelne fra andre kardiopulmonale lidelser. Patienterne bliver derfor ofte fejldiagnosticeret, eller diagnosen overses, hvilket forsinker relevant behandling. Formålet med denne artikel er at beskrive respiratorisk dyskinesi med henblik på at øge opmærksomheden på en potentielt reversibel tilstand, som i værste fald kan forløbe dødeligt.

BAGGRUND

Antipsykotiske lægemidler har, siden de kom på markedet i 1950'erne, været uundværlige i behandlingen af psykiatriske lidelser. Alle antipsykotika virker via en blokering af dopamin-D2-receptorerne i de mesolimbiske og mesokortikale baner. Denne blokade giver den antipsykotiske effekt. Men antipsykotika blokerer også dopaminreceptorer andre steder i kroppen. En blokade i de mesostriatale baner kan give motoriske bivirkninger i form af ufrivillige bevægelseforstyrrelser – ekstrapyramidale bivirkninger. Andengenerationsantipsykotika antages at fremkalde færre bevægelseforstyrrelser end førstegenerationsantipsykotika [2]. Antiemetika som metoclopramid, promethazin og prochlorperazin er primært dopaminreceptorantagonister, men har også antikolinerge og antihistaminerge virkninger og kan også fremkalde bevægelseforstyrrelser [3] (Tabel 1).

En frygtet bevægelsesforstyrrelse er tardiv dyskinesi, som kan være invaliderende og ofte er irreversibel [3]. Klassisk tardiv dyskinesi er karakteriseret ved ufrivillige bevægelser i ansigtsmuskulaturen samt omkring kind-, tunge- og tyggemusklér (bukko-lingvo-mastika-

torisk syndrom). Der ses grimassering, ansigtstics, smasken, gumlende tyggebevægelser og ormelignende bevægelser af tungen, der til tider også protrueres frem. Samtidig kan der ses affektion af nakke- og ekstremitetsmuskulaturen. Hvis de abnorme, ufrivillige bevægelser omfatter diafragma og de øvrige respirationsmuskler, kaldes tilstanden respiratorisk dyskinesi [4-7].

Respiratorisk dyskinesi blev for første gang beskrevet i 1964, men først i 1978 blev den klassificeret som en ekstrapyramidal bivirkning og defineres nu som en variant af tardiv dyskinesi [3, 6, 8-10].

Både respiratorisk dyskinesi og tardiv dyskinesi opstår efter minimum tre måneders kumulativ eksponering for antipsykotika [3, 11]. Eksponeringen kan være både kontinuert og afbrudt [12]. Typisk skal der flere års behandling til, for at disse tilstande udvikles, og de kan også opstå op til et år efter seponering af det udløsende lægemiddel [3, 7, 13, 14].

ÆTIOLOGI

Respiratorisk dyskinesi skyldes den samme patofysiologiske mekanisme, som fremkalder tardiv dyskinesi. Forværres den tardive dyskinesi, forværres de respiratoriske symptomer som regel også [7, 11, 15]. Den længerevarende blokering af dopaminreceptorer fører til postsynaptisk hypersensitivitet og opregulering af dopaminreceptorerne, særligt D2, i striatum [7, 9, 11, 16]. Oxidativt stress, synaptisk plasticitet og involvering af andre neurotransmittere ud over dopamin kan indgå i patogenesen [16]. Det antages, at en ubalance mellem dopamin og acetylcholin i det nigrostriatale dopaminsystem giver bevægelseforstyrrelserne [4, 15, 16].

EPIDEMIOLOGI

Den eksakte prævalens af respiratorisk dyskinesi er ukendt, men i studierne angives en prævalens på 1-45% [3, 5, 7, 11, 17-21]. Den store variation skyldes, at der er undersøgt forskellige grupper af patienter. For patienter, der er i længerevarende antipsykotisk behandling og samtidig er diagnosticeret med tardiv dyskinesi, ligger prævalensen af respiratorisk dyskinesi på ca. 16% [3].

Incidenten af respiratorisk dyskinesi kendes ikke. Men for tardiv dyskinesi gælder, at varigheden af eksponeringen for antipsykotika er associeret med en øget kumulativ incidens. For voksne er den på 5% efter et

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Overvej respiratorisk dyskinesi hos alle patienter, der er i længerevarende behandling med antipsykotika og har respirationsbesvær.
- ▶ Vurdering af den respiratoriske funktion bør være inkluderet i undersøgelsen af patienter med tardiv dyskinesi.
- ▶ Behandling af respiratorisk dyskinesi er en specialistopgave.

 **TABEL 1**

Lægemidler, hvor respiratorisk dyskinesi er set som bivirkning.

Neuroleptika, antipsykotika
Metoclopramid
Levodopa
Topiramid
Veraliprid ^a
Hexamethylmelamin ^a
Dimethylaminoethanol ^a

Chlorpromazina

a) Ikke markedsført i Danmark pr. 24.7.2018.

år, 10% efter to år, 15% efter tre år, 19% efter fire år, 23% efter fem år, 26% efter seks år og 40% efter otte år. Om den falder efterfølgende, er uvist. Der er aldersmæssig forskel, idet incidensen er på ca. 10% for en 20-årig og 18% for en 50-årig efter to års eksponering og henholdsvis 18% og 30% efter fire års eksponering [17, 18]. Hvor tardiv dyskinesi har en estimeret årlig incidens på 5% blandt yngre voksne, er den på 25% blandt ældre [13].

RISIKOFAKTORER

Lægemiddeleksponering er den vigtigste risikofaktor for respiratorisk dyskinesi, men som anført ovenfor spiller alderen også en rolle [3, 12]. Aldringsprocessen kan dog ikke i sig selv forårsage dyskinesi [13]. Respiratorisk dyskinesi forekommer hyppigst hos ældre kvinder, der har været behandlet med antipsykotiske lægemidler igennem længere tid [3, 5, 10, 13, 20], men selvom høj alder er en risikofaktor, er yngre ikke undtaget for risikoen [14] (Tabel 2).

DIAGNOSTISKE KRITERIER OG KLINISKE KÆRTERISTIKA

Respiratorisk dyskinesi kan forekomme uafhængigt af eller sammen med andre tegn på tardiv dyskinesi [9, 11, 22, 23]. Symptomerne kan variere fra let takypnø til en potentielt livstruende, alvorlig klinisk påvirkning. Der er set øget morbiditet og mortalitet [4, 7, 21, 24].

Patienterne har vejrtrækningsbesvær med kortåndethed i hvile [11, 15, 21]. Der er kardielle gener som trykken for brystet og fornemmelse af øget puls [6]. Der ses takypnø med uregelmæssigt vejrtrækningsmønster, hvad angår hastighed, rytme og dybde. Respirationen er abdominal. Dysfoni kan ses som ufrivillige gispende, stønnende og gryntende lyde, som kan afbryde talen og vejrtrækningen [1, 3, 11, 15, 20-22]. Dysartri kan også ses [23]. Symptomerne kan fluktuere i løbet af dagen. De bedres i hvile, forsvinder under søvn og forværres ved stress, angst og smerter [7, 20]. Sympto-

 **TABEL 2**

Risikofaktorer for udvikling af respiratorisk dyskinesi [3, 10, 12].

Varighed af eksponering af lægemidlet
Øget alder
Kumulative lægemiddeldoser: nyre- og leversvigt
Maks. lægemiddeldosering
Kvindelkøn
Organisk psykisk lidelse, de fleste skizofrene
Organisk hjerneskade

merne følger den emotionelle tilstand hos patienterne, hvilket er karakteristisk for ekstrapyramidale bivirkninger [14]. Komplikationer som dysfagi eller aerofagi kan medføre fejlsynkning og aspirationspneumoni [11, 21]. I nogle tilfælde kan tilstanden blive akut livstruende med behov for hurtig intervention. Cyanose, uregelmæssig inspiration og respirationsstop i op til 20-25 sekunder med behov for støttet ventilation er beskrevet. De abnorme bevægelser af respirationsmuskulaturen kan i værste fald føre til død pga. kvælning [4, 7, 21, 24].

Paraklinisk kan man se respiratorisk alkalose, som ofte er renalt ukompenseret, idet respiratorisk dyskinesi for det meste er intermitterende [3, 6, 20]. Blodgasanalyse kan derudover vise normale forhold eller tegn på kronisk hyperventilation. Der er ingen hypoxæmi, og der er ingen korrelation mellem graden af dyspnø og ilttryk. Røntgenoptagelser af thorax viser normale forhold. En lungefunktionstest er ofte svær at gennemføre pga. det uregelmæssige vejrtrækningsmønster. Alle andre kliniske undersøgelser viser som regel normale forhold [15, 20, 23].

DIFFERENTIALDIAGNOSER

Respiratorisk dyskinesi nævnes sjældent i lærebøger som årsag til dyspnø [3, 11]. Også i bøger, hvor man beskriver tardiv dyskinesi, nævnes respiratorisk dyskinesi sjældent som en komplikation, og den mest almindeligt anvendte skala for tardiv dyskinesi, Abnormal Involuntary Movement Scale, indeholder ikke vurdering af den respiratoriske funktion [25].

Respiratorisk dyskinesi kan forveksles med alvorlig kardiopulmonal sygdom, men som oftest forveksles tilstanden med benignt hyperventilationssyndrom [4, 7, 20, 21]. Ved både psykogen hyperventilation og respiratorisk dyskinesi har patienterne takypnø og kan have respiratorisk alkalose. Begge tilstande forsvinder ved søvn og forværres ved stress. Patienterne har dyspnø og brystmerter, og der kan ses muskelspasmer [3, 10, 24].

TABEL 3

Forskelle og ligheder ved respiratorisk dyskinesi og psykogent hyperventilationssyndrom.

	Respiratorisk dyskinesi	Psykogent hyperventilationssyndrom
Forskelle		
Patienttype	I behandling med antipsykotika eller andre dopamin-D2-receptor-antagonister	Kendt med angst
Taleevne	Taleproblemer	Ingen taleproblemer
Synlighed	Ofte tydeligt at se at patienten er besværet	Ikke altid til at se at patienten har dyspnø
Vejrtrækning	Abdominal	Torakal
Hyperventilation	Ses i vågen tilstand Normalisering af respirationsfrekvens ved søvn	Tilknyttet angsttilfælde Er situationsbetinget
Vejrtrækning	Grynte- og gispende lyde ved vejrtrækning Irregulær hastighed, rytme, dybde	Suk, gab og støn ses for at vedligeholde den øgede ventilation Vejrtrækning regelmæssig
Bevægeforstyrrelser	Kan ses samtidig med andre bevægeforstyrrelser og klassiske tegn på tardiv dyskinesi	Ingen tilhørende bevægeforstyrrelser
Behandling	Behandles ved reduktion eller seponering af udløsende lægemiddel og stoffer mod hypersensibilisering af dopaminreceptorer	Behandles med forklaring, psykoterapi og angstdæmpende lægemidler
Samtidig dysfagi	Klager over dysfagi	-
Ligheder	Takypnø Forværres ved smerte, stress og angst Forsvinder ved søvn og bedres i hvile A-punktur viser respiratorisk alkalose, men ellers normal klinik og paraklinik	

Ved det psykogene hyperventilationssyndrom er vejrtrækningen torakal og situationsbetinget. Patienterne ser ud til at trække vejret normalt og har ikke besvær med at tale. De sukker, gaber og tager dybe indåndinger for at opretholde en øget ventilation [1, 3, 26]. Patienter med respiratorisk dyskinesi har ofte andre neurologiske symptomer, hvilket de fleste patienter med psykogent hyperventilationssyndrom ikke har [10] (Tabel 3).

UNDERSØGELSE

Følgende undersøgelse bør foretages: 1) Patienten skal sidde med blottet brystkasse, 2) observer vejrtrækningen i tre minutter med patienten siddende eller liggende, 3) kig på brystkassen for regelmæssighed og på diafragma for bevægelser, 4) kig efter uregelmæssighed i hastighed, rytme og dybde af vejrtrækningen, 5) observer for tilstedeværelse af grynt, gisp og støn og 6) ekskluder andre medicinske sygdomme, der kan føre til vejrtrækningsbesvær [20].

Arteriepunktur med analyse af blodgasser og pH, ekg, røntgenoptagelse af thorax og andre medicinske laboratorieundersøgelser bør være standard. Lungefunktionsundersøgelse bør udføres, men ikke alle patienter med respiratorisk dyskinesi kan gennemføre den korrekt. Røntgengennemlysning af thorax med henblik på at observere diafragmabevægelserne under respirationen kan overvejes [11, 20].

BEHANDLING

Den vigtigste forholdsregel for at modvirke forekomst af lægemiddeludløste bevægeforstyrrelser er anvendelse af lavest effektive dosis i kortest mulig tid. Ved det mindste tegn på respiratorisk dyskinesi er behandlingen i første omgang seponering af det udløsende stof [27]. Er skaden sket, er der behandlingsmuligheder, men de har varierende grader af succes, og der er ingen garanti for fuld remission [11]. Kun få patienter remitterer fuldstændigt ved klassisk tardiv dyskinesi. Det er uvist, om det samme gælder for patienter med respiratorisk dyskinesi. Behandling af respiratorisk dyskinesi er en specialistopgave, som bør varetages af neurologer og psykiatere med særligt kendskab til bevægeforstyrrelser.

Tetrabenazin er et centralt monoaminedbrydende stof, som virker ved depletering af den præsynaptiske lagring af dopamin [3]. Det er førstevalg til behandling af tardiv dyskinesi og er også effektivt til reduktion af symptomerne ved respiratorisk dyskinesi [11, 28], men bør ikke anvendes ved levodopainduceret respiratorisk dyskinesi eller hyperkinesi [28].

Dopaminreceptorblokerende lægemidler bør som standard ikke anvendes til behandling af respiratorisk dyskinesi pga. risiko for forværring [11]. Reduktion eller seponering af lægemidlerne kan forbedre den akutte tilstand [3, 11], men i nogle tilfælde vil en reduktion af neuroleptikadosis forværre tilstanden, da det ophæver blokeringen af dopaminreceptorerne [3]. I

de tilfælde kan det være nødvendigt at øge dosis for at blokere de opregulerende receptorer yderligere [3], men det er en kortvarig løsning, da det kan føre til flere dyskinesier fremover, og chancen for remission bliver mindre [24]. Er det fortsat nødvendigt at behandle med antipsykotika, kan clozapin anvendes, da det har en lavere risiko for at udløse tardiv dyskinesi [29].

Haloperidol kan reducere de respiratoriske symptomer [10, 11, 15, 21]. Men da stoffet også er et antipsykotikum, der virker via dopamin-D2-receptorer, bør det kun anvendes i akutte situationer [28].

Benzodiazepiner bedrer symptomerne, men kan hverken helbrede respiratorisk dyskinesi eller tardiv dyskinesi [3, 11]. Intravenøs behandling med diazepam kan anvendes ved akutte tilstande, og clonazepam ved behov for længerevarende behandling [11].

Biperiden er i en artikel undersøgt til behandling af respiratorisk dyskinesi, hvor det bevirkede, at de respiratoriske uregelmæssigheder forsvandt [22]. Andre anfører dog, at da biperiden er et antikolinergikum, kan det forværre tardive dyskinesier, og det anbefales derfor ikke [28].

I 2017 godkendte FDA lægemidlet valbenazin til behandling af tardiv dyskinesi [30]. Det er endnu ikke godkendt i EU, og det vides ikke, om det har effekt på respiratorisk dyskinesi.

KONKLUSION

Respiratorisk dyskinesi bør være differentialdiagnose hos patienter, som har åndenød og behandles med neuroleptika, og bør også have in mente hos patienter, der er i længerevarende behandling med andre dopamin-D2-receptorantagonister som f.eks. metoclopramid.

Undersøgelse af patienter med tardiv dyskinesi bør inkludere en vurdering af den respiratoriske funktion, idet en ud af seks patienter med tardiv dyskinesi vil have involvering af respirationsmuskulaturen.

Det er vigtigt, at respiratorisk dyskinesi diagnosticeres tidligt, da behandlingsmulighederne er få, og behandlingen har begrænset effekt.

KORRESPONDANCE: Mette Medom Vorre.

E-mail: mette.medom.vorre@regionh.dk

ANTAGET: 31. januar 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 22. april 2019

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Mette Medom Vorre & Peter Lange:

Respiratory dyskinesia

Ugeskr Læger 2019;181:V09180613

In this review, we discuss respiratory dyskinesia, which is a rare adverse reaction to antipsychotic medications. The condition may mimic psychogenic hyperventilation

syndrome or other respiratory or cardiac disorder.

Respiratory dyskinesia is mostly seen in patients with tardive dyskinesia but may precede manifestations of tardive dyskinesia. If a patient receiving antipsychotic medication presents with symptoms of tachypnoea or acute respiratory distress, the possibility of respiratory dyskinesia should be considered, since it is a potentially reversible condition.

LITTERATUR

- Jensen NB, Jensen J. Respiratorisk dyskinesi med hyperventilation. *Ugeskr Læger* 1983;145:3834.
- Kampmann JP, Brøsen K, Simonsen U. Basal og klinisk farmakologi. FADL's Forlag, 2010.
- Rich MW, Radwany SM. Respiratory dyskinesia. *Chest* 1994;105:1826-32.
- Nakamura J, Otsuka M, Kuniyoshi M et al. Three cases of respiratory dyskinesia. *J Psychiatry Neurol* 1991;45:833-41.
- Hayashi T, Nishikawa T, Koga I et al. Prevalence of and risk factors for respiratory dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:390-8.
- Weiner WJ, Goetz CG, Nausieda PA et al. Respiratory dyskinesias: extrapyramidal dysfunction and dyspnea. *Ann Intern Med* 1978;88:327-31.
- Chiang E, Pitts WM, Rodriguez-Garcia M. Respiratory dyskinesia: review and case reports. *J Clin Psychiatry* 1985;46:232-4.
- Hunter R, Earl CJ, Thronicroft S. An apparently irreversible syndrome of abnormal movements following phenothiazine medication. *Proc R Soc Med* 1964;57:758-62.
- Sandyk R, Derpapas K. Successful treatment of respiratory dyskinesia with picoTesla range magnetic fields. *Int J Neurosci* 1994;75:91-102.
- Greenberg DB, Murray GB. Hyperventilation as a variant of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 1981;42:401-3.
- Kruk J, Sachdev P, Singh S. Neuroleptic-induced respiratory dyskinesia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995;7:223-9.
- Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:486-7.
- Kane JM, Smith JM. Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:473-81.
- Miller LG, Jankovic J. Metoclopramide-induced movement disorders. *Arch Intern Med* 1989;149:2486-92.
- Jann MW, Bitar AH. Respiratory dyskinesia. *Psychosomatics* 1982;23:764-5.
- Aquino CCH, Lang AE. Tardive dyskinesia syndromes: current concepts. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20(suppl 1):S113-S117.
- Kane JM, Woerner M, Lieberman J. Tardive dyskinesia: prevalence, incidence, and risk factors. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(suppl 4):52S-56S.
- Kane JM, Woerner M, Borenstein M et al. Integrating incidence and prevalence of tardive dyskinesia. *Psychopharmacol Bull* 1986;22:254-8.
- Jackson IV, Volavka J, James B et al. The respiratory components of tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1980;15:485-7.
- Chiu HF, Lam LC, Chan CH et al. Clinical and polygraphic characteristics of patients with respiratory dyskinesia. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 1993;162:828-30.
- Yassa R, Lal S. Respiratory irregularity and tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73:506-10.
- Nishikawa T, Kaneda W, Uegaki A et al. Respiratory dyskinesia: a variety of clinical forms differentially diagnosed by using a spiograph. *Clin Neuropharmacol* 1992;15:315-21.
- Faheem AD, Brightwell DR, Burton GC et al. Respiratory dyskinesia and dysarthria from prolonged neuroleptic use: tardive dyskinesia? *Am J Psychiatry* 1982;139:517-8.
- Goswami U, Channabasavanna SM. On the lethality of acute respiratory component of tardive dyskinesia. *Clin Neurol Neurosurg* 1985;87:99-102.
- Kane JM, Correll CU, Nierenberg AA et al. Tardive Dyskinesia Assessment Working Group. Revisiting the Abnormal Involuntary Movement Scale: proceedings from the Tardive Dyskinesia Assessment Workshop. *J Clin Psychiatry* 2018;79:17cs11959.
- Chiu HF, Lee S, Chan CH. Misdiagnosis of respiratory dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 1991;83:494-5.
- Cornett EM, Novitch M, Kaye AD et al. Medication-induced tardive dyskinesia: a review and update. *Ochsner J* 2017;17:162-74.
- Nitoman, tablett 25 mg; Serenase, tablett 2mg, 5 mg, 20 mg; Akineton tablett 2 mg. www.produktresume.dk (25. aug 2018).
- Vasan S, Padhy RK. Tardive dyskinesia. StatPearls Publishing, 2018 www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448207/ (25. aug 2018).
- FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209241Orig1s000TOC.cfm (25. aug 2018).