

### MECANISME PATOFIZIOLOGICE ÎN DISKINEZIA TARDIVĂ

Mircea Revenco, Alexandru Nacu, Larisa Boronin, Igor Nastas, Eugen Trofailă

Catedra Psihiatrie și Narcologie FPM USMF „Nicolae Testemițanu”

IMSP Spitalul Clinic de Psihiatrie

#### Summary

##### *Pathophysiological mechanisms in late dyskinesia.*

The present work is a bibliographical revision of extrapyramidal reactions induced by neuroleptics. Clinical criteria are specified of late dyskinesia that appear after a long administration of neuroleptics, mainly after discontinuation of treatment with neuroleptics or diminishing of the dose, lack of efficacy, of muscarinic receptors or blockers. It is specified the paradoxal mechanism of late dyskinesia explained by increased susceptibility of dopaminic postsynaptic receptors from the striopallidum area and the increasing of dopaminic synthesis as a response of tyrosinhydroxylase activity and of dopaminic metabolites within spinal fluid.

#### Rezumat

Lucrarea face o recapitulare bibliografică a reacțiilor extrapiramidale induse de neuroleptice. Sunt specificate criteriile clinice ale diskineziei tardive care apar după administrarea de durată a neurolepticelor, îndeosebi după anularea tratamentului cu neuroleptice sau scăderea dozei, lipsa de eficacitate a blocanților de receptori muscarinici. Este specificat mecanismul paradoxal al diskineziei tardive explicat prin sensibilizarea crescută a receptorilor dopaminici postsinaptici din zona striopallidară și creșterea sintezei dopaminei ca răspuns al activării tirozinhidroxilazei și a metaboliților dopaminei în lichidul cefalorahidian.

#### Actualitatea temei

Problema reacțiilor extrapiramidale la pacienții cu boli psihice a apărut odată cu apariția neurolepticelor, iar la moment rămâne deosebit de actuală fiindcă circa 60 - 70 procente din pacienții spitalelor de psihiatrie sunt cu diagnosticul de schizofrenie, iar aceasta presupune că acești pacienți se tratează cu neuroleptice oricare ar fi forma sau evoluția bolii. Conform datelor statistice în evidența dispensarului de psihiatrie în 2008 erau 19,33 % pacienți cu cifrul F20-F29 (schizofrenie, tulburări schizotipale și tulburări delirante) care deosebit de mult iau tratament neuroleptic de întreținere. Pe de altă parte neurolepticele sedative clasice ca clorpromazina, levomepromazina cauzează mai rar reacții extrapiramidale decât cele incisive cum ar fi spre exemplu butirofenonele. Situația s-a ameliorat puțin, în sensul diminuării acestor cazuri de reacții extrapiramidale după apariția neurolepticelor „atipice”, dar totuși nici ele nu sunt excluse din lista medicamentelor care pot provoca reacții extrapiramidale care sunt greu suportate de pacienți.

#### Scopul lucrării

Ține de generalizarea mecanismelor patogenetice și implicit elaborarea în consecință a unor conduite terapeutice adecvate în depășirea acestor reacții adverse în tratamentul cu neuroleptice.

#### Material și metode

Au fost selectate datele bibliografice care țin de elucidarea mecanismului patogenetic în apariția sindromului de impregnare neuroleptică și a diskineziei tardive.

## Rezultate și discuții

Făcând referință la acțiunea substanțelor neuroleptice constatăm influența diferită a acestor substanțe asupra diferitor receptori dopaminici în diferite zone ale creierului. Dacă ne referim la reacțiile extrapiramidale, atunci acțiunea cea mai probabilă este cea de blocare a receptorilor postsinaptici tip D<sub>2</sub> la nivel de zonă nigrostrială. Se consideră că blocarea a peste 70 % din acești receptori în timpul tratamentului se asociază cu apariția reacțiilor extrapiramidale (parkinsonism, distonie, akatizie). Rezultatele investigațiilor prin metoda PET confirmă schimbări ireversibile în zona ganglionilor bazali și talamice subcorticale după tratamentul de durată cu neuroleptice. [ 9 ].

### Aspecte patobiologice în sindroamele extrapiramidale induse de neuroleptice

La moment se relatează despre existența a 5 tipuri de receptori dopaminici: D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, și D<sub>5</sub>. Receptorii de tip D<sub>1</sub> și D<sub>2</sub> sunt prezenți în toate ariile cerebrale în care sunt prezenți receptorii dopaminici participând la controlul mișcărilor voluntare, iar D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> și D<sub>5</sub> sunt localizați cu preponderență în proiecțiile cortic limbice (S.D.Enn, D. T. Koil, 2007; M.D.Gheorghe, D.Marinescu, V.A.Voicu, 2006). Interacțiunea musculară și mișcările sunt efectuate prin interconexiunea sistemului piramidal și extrapiramidal, mișcările voluntare fiind dirijate de sistemul piramidal, iar consecutivitatea contracțiilor musculare, durata lor ține cu preponderență de sistemul striopalidar (extrapiramidal). Se consideră că sindromul de impregnare neuroleptică este cauzat de blocajul receptorilor dopaminici în zona nigrostrială, după care urmează eliberarea glutamatului, dereglarea echilibrului de neurotransmițători, lezarea ganglionilor bazali și eliberarea compensatorie de dopamină.[9] Inhibiția neurotransmisiei în sistemul mezolimbic are efect antipsihotic, în zona nigrostrială după cum am menționat ca rezultat al inhibiției apar efectele extrapiramidale, iar acțiunea neurolepticelor asupra zonei tuberoinfundibulare provoacă prolactinemia [8]. Apariția hiperkinezelor la administrarea de neuroleptice care blochează receptorii D<sub>2</sub> în striatum este deci consecința blocajului dopaminic. A. Carlsson (1988) a formulat ipoteza blocajului dopaminic studiile sale în acest domeniu fiind apreciate cu premiul Nobel (2000). Conform acestor teorii blocajul dopaminic în zona nigrostriatumului activează enzima responsabilă de producerea catecolaminelor - tirozinhidroxilaza și creșterea sintezei și metabolismului de dopamină în substanța neagră. Metabolismul crescut se constată prin creșterea produselor finite ale metabolizării dopaminei în lichidul cefalorahidian: a acidului 3,4 – dioxifenilacetic și acidului homovanilic. Aceeași situație a fost constatată și la animale după administrarea îndelungată a neurolepticelor. Ca rezultat se produce un fenomen paradoxal care pare a avea loc în cazul diskineziei tardive și explică agravarea simptomelor motorii după anularea sau scăderea dozelor de neuroleptice: după blocajul receptorilor dopaminici postsinaptici, în contextul concentrației scăzute de dopamină în spațiul sinaptic crește sensibilitatea receptorilor dopaminici și creșterea în paralel a sintezei de dopamină. Se consideră că și produsele metabolizării dopaminei contribuie la sensibilizarea receptorilor neblocați și sinteza dopaminei.[1]

Simptomele extrapiramidale cauzate de neuroleptice pot fi clasificate în 2 grupuri:

1. Simptome precoce, care apar pe parcursul primelor zile sau săptămâni după administrarea neurolepticelor sau după creșterea dozei și care regresează, ca regulă, după scăderea dozei sau schimbarea cu un neuroleptic atipic. Simptomele tipice sunt: **a.** Distonia acută **b.** Akatizia acută **c.** Parkinsonismul **d.** Tremor **e.** Sindromul malign de impregnare neuroleptică
2. Simptome extrapiramidale întârziate (tardive), care apar peste câteva luni sau ani după administrarea de neuroleptice, uneori după încetarea administrării și au o evoluție trenantă sau ireversibilă. Tipice sunt următoarele simptome: **a.** Akatizia tardivă (sindrom buco-lingvo-masticator) **b.** Distonia tardivă **c.** Tremor **d.** Mioclonii **e.** Ticuri **f.** Parkinsonism

Făcând referință la diskinezia tardivă putem constata adeseori ireversibilitatea simptomelor, lipsa de răspuns la tratament și cu atât mai mult agravarea simptomelor după administrarea de blocanți ai receptorilor muscarinici (trihexyphenidyl). În sensul psihopatologic noțiunea de diskinezie tardivă de etiologie neuroleptică semnifică orice mișcare hiperkinetică care se stabilește după administrarea de durată a neurolepticelor sau altor substanțe care blochează

transmisia dopaminică și care se menține minim o lună după încetarea sau scăderea dozei.[3, 6, 7]. Ca regulă, atunci când se relatează despre diskinezia tardivă se au în vedere hiperkinezele coreiforme cu implicarea preponderentă a mușchilor orofaciali, mișcări masticatorii și grimase asociate (sindrom buco-lingvo-masticator) [5]. Așadar, pentru constatarea diskineziei tardive sunt necesare următoarele criterii: **1.** Simptomele apar după abolirea tratamentului sau scăderea dozei. **2.** Simptomele cedează sau dispar după revenirea la medicația neuroleptică, creșterea dozei sau trecerea la un neuroleptic atipic. **3.** Substanțele blocante de receptori acetilcolinici nu au efect terapeutic, dar pot agrava simptomele diskinetice

### **Concluzie**

Mecanismul etiopatogenetic al diskineziei tardive se deosebește de mecanismele patogenetice ale celorlalte reacții extrapiramidale induse de neuroleptice. Diskinezia tardivă nu este cauzată de blocajul dopaminic, dar de hiperactivitatea dopaminică. Se consideră că hiperactivitatea și hipersensibilizarea receptorilor dopaminici neutralizează acțiunea blocantă a medicației neuroleptice.

### **Bibliografie**

1. Chakos M., Shirakawa O., Liebrman J. et al. Striatal enlargement in rats chronically treated with neuroleptic// Biol. Psychiatry.-1998.-Vol. 44.- p. 684-765
2. Е`nn С.Д., Kojl D.Т., Медицинское информационное агенство. Фармакотерапия в неврологии и психиатрии. 2007,пер. с англ., с.800.
3. Gimenez-Roldan S, Mateo D, Bartolome P. Tardive dystonia and severe tardive dyskinesia // Acta Psychiatr. Scand., 1985, V.71, p.488-494.
4. Gheorghe M,D., Marinescu D.,Voicu V.A., Antipsihotice. Ed. Acad. Române, București, 2006, 156 p.
5. Jankovic J. Tardive syndromes and other drug-induced movement disorders//Clin. Neuropharmacol., 1995, V.18, p.197-214.
6. Klawans HL, Tanner CM, Goetz CG. Epidemiology and pathophysiology of tardive dyskinesia// Adv. Neurol., 1988, V.49, p.185-197.
7. Lang A.E. Akathisia and the restless syndrome // In: J.Jankovic, E.Tolosa (eds). Parkinson's disease and movement disorders, 2nd led. - Baltimore. Williams&Wilkins, 1993, p.399-419.
8. Борян Р.Г.. Клиническая фармакология. Медицинское информационное агенство.М., 2000, с.118-122.
9. Федорова Н.В., Ветохина Т.Н. Диагностика и лечение нейролептических экстрапиримидных синдромов: Учебно-методическое пособие. — Российская Медицинская Академия Последипломного Образования

### **DEPENDENȚA DE INTERNET**

**Mircea Revenco, Inga Deliv, Ion Coșciug**

Laboratorul de Narcologie pe lângă Catedra de Psihiatrie și Narcologie  
USMF „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### ***Internet addiction***

An important minority of people, those who are internet users, develop a pathological passion towards it, named „internet-addiction”. This is way new concept for psychiatric science, it’s neither met in ICD-10, nor in DSM-IV. The preliminary data is important for elucidating predisposing factors and the psychosocial versions of treatment methods. In the paper given