

Opis przypadku**Case report**

EWA FERENSZTAJN, MARIA CHŁOPOCKA-WOŹNIAK, JANUSZ RYBAKOWSKI

Objawy pozapiramidowe pod postacią zespołu „króliczego pyszczka” (*rabbit syndrome*) w przebiegu leczenia risperidonem*Extrapyramidal symptoms presented as „rabbit syndrome” in the course of risperidone treatment*

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Zespół „króliczego pyszczka” (*rabbit syndrome*) jest rzadkim objawem pozapiramidowym spowodowanym długotrwałym leczeniem neuroleptycznym. Charakteryzuje się drobnymi, szybkimi, rytmicznymi ruchami mięśni ust i żwaczy wzdłuż pionowej osi jamy ustnej, bez udziału języka i często mylony jest z późnymi dyskinezami. Wykazuje dobrą reakcję na leczenie antycholinergiczne, natomiast pogorszenie po zastosowaniu środków dopaminergicznych. Najnowsze strategie leczenia zakładają zmianę stosowanego leku przeciwpsychotycznego na atypowy lek przeciwpsychotyczny o właściwościach antycholinergicznych, tj. olanzapinę czy kłozapinę. Opisany przypadek dotyczy pacjentki z chorobą afektywną dwubiegunową leczoną od kilku lat risperidonem, z rozwiniętym zespołem „króliczego pyszczka”. Zamiana risperidonu na kłozapinę spowodowała szybkie, znaczne zmniejszenie nasilenia objawów.

SUMMARY

Rabbit syndrome is a rare extrapyramidal symptom induced by prolonged neuroleptic administration. It is characterized by fine, rapid, rhythmic movements of the perioral muscles and the masseters along a vertical axis of the mouth, without involvement of the tongue and is often misdiagnosed as a tardive dyskinesia. It shows favourable response to anticholinergic agents, and a deterioration after treatment with dopamine agonists. Recent treatment strategies include changing antipsychotic drug to atypical neuroleptic with anticholinergic properties, such as olanzapine or clozapine. We describe a case of a patient with bipolar disorder in the course of treatment with the drug induced rabbit syndrome. The change of treatment from risperidone to clozapine has resulted in a rapid, significant reduction of symptoms.

Słowa kluczowe: zespół „króliczego pyszczka”, późne dyskinezy, objawy pozapiramidowe, leki przeciwpsychotyczne, risperidon, kłozapina
Key words: rabbit syndrome, tardive dyskinesia, antipsychotic drugs, extrapyramidal symptoms, risperidone, clozapine

**ZESPÓŁ „KRÓLICZEGO PYSZCZKA”
– RABBIT SYNDROME**

Zespół „króliczego pyszczka” (*rabbit syndrome*) jest rzadkim, specyficznym objawem pozapiramidowym, przypominającym ruchy żucia królika. Po raz pierwszy objaw ten został opisany przez Villeneuve (1972) jako charakterystyczne szybkie, drobne, rytmiczne ruchy mięśni ust i żwaczy wzdłuż pionowej

osi jamy ustnej, bez udziału języka. Są one niezależne od woli, często towarzyszy mu charakterystyczny odgłos, powstały w efekcie szybkiego uderzenia warg o siebie. Ruchy wykazują częstotliwość 5 Hz oraz nie ustępują podczas stadium 1. snu NREM. Nasilają się w sytuacjach stresu, zmęczenia i niepokoju, a także podczas skupiania uwagi, koncentracji i zadań ruchowych, którym towarzyszy zwiększone napięcie mięśniowe (Catena Dell’Osso i wsp. 2007).

Czynniki ryzyka zespołu „króliczego pyszczka” to wiek średni i podeszły, płeć żeńska, uraz mózgu w wywiadzie oraz długi okres leczenia przeciwpsychotycznego zaburzeń afektywnych lub schizofrenii. Rozpowszechnienie wynosi 1,5–4,4% (Yassa i Lal 1986).

Diagnostyka różnicowa obejmuje późne dyskinezy (TD – *tardive dyskinesia*), które są wolniejsze, mniej regularne i dotyczą języka, a także można je częściowo korygować, zależnie od woli. Późne dyskinezy nie wykazują korzystnej reakcji na leczenie antycholinergiczne, za to dobrze odpowiadają na leczenie agonistami dopaminy, a także ustępują podczas stadium 1. snu non-REM. Różnicowanie zapewnia podanie fizostyminy, po której TD ustępują, natomiast zespół „króliczego pyszczka” nasila się (Deshmukh i wsp. 1990). Oba objawy mogą również współwystępować u jednego pacjenta.

Istnieje udokumentowany związek między występowaniem zespołu „króliczego pyszczka” a stosowaniem typowych neuroleptyków, głównie haloperidolu i piperazynowych pochodnych fenotiazyny, tj. flufenazyna czy perfenazyna (Catena Dell’Osso i wsp. 2007), przy czym wyższa częstość występuje u osób leczonych neuroleptykiem bez jednocześnie stosowanych leków antycholinergicznymi. Opisano także przypadki wystąpienia zespołu w trakcie stosowania atypowych neuroleptyków. Publikacje naukowe w bazie PubMed opisują 16 takich przypadków, z czego połowa (8 przypadków) dotyczy risperidonu, 3 aripirazolu (Caykoylu i wsp. 2010; Gonidakis i wsp. 2008; Mendhekar 2004), 2 olanzapiny (Prahara i wsp. 2003; Sabolek i Bayerle 2005), a także kwetiapiny (Wu i Su 2008), klozapiny (Sethi i Bhargava 2003) i paliperidonu (Teng i Lai 2011).

Opisano również sześć przypadków zespołu, które wystąpiły bez związku z neuroleptykami: po operacji mózgu (Truong i wsp. 1990), po masywnym zatruciu fenolem (Kamijo i wsp. 1999) oraz w trakcie leczenia imipraminą (Fornazzari i wsp. 1991), citalopramem i escitalopramem (Parvin i Swartz 2005), paroksetyną (Gourzis i wsp. 2004) i metylfenidatem (Mendhekar i Duggal 2006). Opisano także przypadek pacjentki z rozpoznaniem zaniku wieloukładowego (MSA – *Multiple-system atrophy*), u której rozpoznano i skutecznie leczono zespół „króliczego pyszczka” za pomocą haloperidolu, natomiast dożylne podawanie lewodopy nasilało objawy (Nishiyama i wsp. 2003).

Blokada receptorów dopaminergicznych D2 w prążkowie spowodowana leczeniem neuroleptycznym powoduje zmniejszenie ilości dopaminy w przestrzeni synaptycznej oraz rozwój objawów pozapiramidowych, takich jak parkinsonizm polekowy, późne dyskinezy oraz zespół „króliczego pyszczka”. Badania SPECT wykazały zmniejszony przepływ krwi w zwojach podstawy w okolicy części siatkowatej istoty czar-

nej w czasie trwania objawu i powrót normalnego przepływu po jego ustąpieniu (Fornazzari i wsp. 1991).

Parkinsonizm polekowy jest najczęściej zaburzeniem ostrym, rozwijającym się w ciągu kilku pierwszych dni, rzadziej tygodni leczenia. Charakteryzuje się drżeniem spoczynkowym, bradykinezą i akinezą z często towarzyszącą sztywnością mięśniową, będącą wyrazem wzmocnienia napięcia mięśniowego w obrębie układu pozapiramidowego, z charakterystycznym objawem rury ołowianej i koła zębatego. Prowadzi do niego blokada ponad 80% receptorów D2 w drodze nigrostriatalnej i występuje u 40% osób leczonych klasycznymi neuroleptykami.

Natomiast definicja późnych dyskinez zakłada wystąpienie objawów po minimum 3-miesięcznym stosowaniu leku i utrzymywaniu się objawów przez minimum 4 tygodnie. Polegają one na mimowolnych ruchach mięśni twarzy, jamy ustnej, języka, kończyn, a spowodowane są rozwojem nadwrażliwości receptorów D2 i wzrostem ich liczby w wyniku długotrwałego blokowania receptorów D1 i D2.

Proponowany patomechanizm zespołu „króliczego pyszczka” związany jest ze stanem nadaktywności cholinergicznej wynikającym z neuroleptycznej blokady neuronów dopaminergicznych w układzie pozapiramidowym. Największe ryzyko wystąpienia zespołu zachodzi przy stosowaniu silnie działających neuroleptyków z niskim potencjałem antycholinergicznym, głównie haloperidolu. Ponadto fakt współwystępowania u części pacjentów objawów parkinsonowskich (Almeida 1991) wskazuje, że zespół „króliczego pyszczka” i indukowany lekami parkinsonizm mogą być wywołane przez neuroleptyczną blokadę tej samej puli neuronów dopaminergicznych układu pozapiramidowego, co potwierdza fakt dobrej odpowiedzi na leki antycholinergiczne w obu tych schorzeniach. Przypadek pacjenta zatrutego fenolem potwierdza patomechanizm nadaktywności cholinergicznej w ośrodkowym układzie nerwowym.

Inny możliwy mechanizm powstawania zespołu „króliczego pyszczka” polega na nadwrażliwości receptorów dopaminergicznych, związanej z indywidualną predyspozycją (Durst i wsp. 2000) i może być podobny do mechanizmu powstawania późnych dyskinez. Hipotezę tę potwierdza przypadek pacjentki z MSA skutecznie leczonej haloperidolem, sugerując stan hipofunkcji cholinergicznej związanej z nadaktywnością dopaminergiczną typu odnerwienia w zwojach podstawy (Gerlach i wsp. 1974).

Kolejnym mechanizmem może być zaburzenie równowagi serotoninowo-dopaminowej, na co wskazują przypadki zespołu „króliczego pyszczka” indukowane trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyj-

nymi i inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny. Leki te, powodując hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny, w konsekwencji prowadzą do zahamowania neuroprzekaznictwa dopaminergicznego w zwojach podstawy (Nishimura i wsp. 2001). Atypowe leki przeciwpsychotyczne, tj. olanzapina czy kłozapina (Casey 1998) mają dużo niższe wskaźniki częstości wywoływania późnych dyskinez w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi, co związane jest z protekcyjnym efektem blokady receptora serotoninowego 5HT₂, w stosunku do blokady receptora D₂.

Ciekawym doniesieniem jest przypadek wystąpienia zespołu „króliczego pyszczka” po zaprzestaniu stosowania ziprasidonu i włączeniu sertraliny (Gray 2012). Blokada receptora 5HT₂ wywołana przez ziprasidon zwiększa uwalnianie dopaminy w prążkowie. Przewlekłe uwalnianie powoduje regulację w dół receptorów dopaminy, prowadząc do podatności na rozwój objawów pozapiramidowych. Nagłe zaprzestanie podawania ziprasidonu znosi blokadę receptora 5HT₂, prowadząc do zmniejszenia uwalniania dopaminy w istocie czarnej. Dodanie SSRI zwiększającego aktywację 5HT₂ nasiliło blokadę dopaminergiczną, prowadząc do rozwoju omawianego zespołu.

Fakt, że zespół „króliczego pyszczka” zanika szybko po zaprzestaniu leczenia przeciwpsychotycznego wskazuje na rolę blokowania receptorów dopaminergicznych, a nie na długoterminową adaptację aktywności prążkowiec do zmienionej aktywności dopaminergicznej neuronów.

Udokumentowano poprawę w wypadku zespołu „króliczego pyszczka” po leczeniu antycholinergicznym (Wada i Yamaguchi 1992), brak poprawy po zastosowaniu amantadyny i agonistów dopaminy (Todd i wsp. 1983) oraz pogorszenie po zastosowaniu lewodopy.

Dawne strategie leczenia zakładały maksymalną możliwą redukcję dawki leku przeciwpsychotycznego (Levin i Heresco-Levy 1999). Często nie było to możliwe ze względu na pierwszoplanową potrzebę opanowania objawów psychotycznych, stąd kolejne stadium leczenia polegało na użyciu leków antycholinergicznymi, tj. biperiden, benzatropina, procyklidyna i triheksyfenidyl, po których objawy zmniejszały się lub ustępowały w ciągu kilku dni (Wada i Yamaguchi 1992). W związku z możliwym ponownym wystąpieniem zespołu po zakończeniu leczenia antycholinergicznego lub rozwojem późnych dyskinez, najnowsza koncepcja leczenia zespołu „króliczego pyszczka” polega na zamianie neuroleptyku na atypowy lek przeciwpsychotyczny, o właściwościach antycholinergicznymi, tj. olanzapina czy kłozapina (Damodaran i Thankamma 2000). Najnowsze publikacje dotyczą zamiany na olanzapi-

nę, m.in. zuklopentixolu (Durst i wsp. 2000), risperidonu (Hoy i Aleksander 2002), kwetiapiny (Wu i Su 2008) i paliperidonu (Teng i Lai 2011), a także zamianie risperidonu na kwetiapinę (Altindag i Yanik 2000).

OPIS PRZYPADKU

Przedstawiamy przypadek wystąpienia zespołu „króliczego pyszczka” u pacjentki po kilkuletnim okresie przyjmowania wysokich dawek risperidonu oraz jego znaczną poprawę po zamianie risperidonu na kłozapinę.

Pacjentka lat 61, przyjęta do Kliniki Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu w roku 2012, z objawami dużej labilności nastroju, płaczliwości, drażliwości oraz bezsenności i pobudzenia psychomotorycznego. Ocena stanu psychicznego wykazała przyspieszenie toku myślenia oraz urojenia ksobne w treści myślenia, natomiast nie występowały zaburzenia spostrzegania. Pacjentka prezentowała także znaczne trudności w skupieniu i utrzymaniu uwagi, łatwą rozpraszalność uwagi oraz zaburzenia pamięci świeżej. W badaniu przedmiotowym wykazano sztywność mięśniową kończyn oraz zwiększone napięcie mięśniowe, drżenie rąk, objaw koła zębatego w kończynach górnych, a także bradykinezę, maskowaty wyraz twarzy i chód drobnymi krokami.

Wywiad chorobowy wskazuje na początek zaburzeń psychicznych ok. 20 roku życia, objawiający się okresowym obniżeniem nastroju, natomiast od 2002 roku, po śmierci matki pacjentki, nastąpiło znaczne nasilenie objawów – obniżenia nastroju i zaburzenia funkcjonowania. Od 1999 roku leczona psychiatrycznie, dotychczas 3-krotnie hospitalizowana. W 1999 roku z rozpoznaniem zespołu asteniczno-depresyjnego, leczona lorazepamem i nitrazepamem. W 2001 roku z rozpoznaniem zaburzeń urojeniowych, leczona risperidonem 2 mg na dobę, perazyną i klorazepatem. W 2002 roku z rozpoznaniem zaburzeń urojeniowych z akatyzią, leczona olanzapiną, fluoksetyną i chlor diazepoksydem. Od 2002 roku pacjentka pozostawała pod opieką Poradni Zdrowia Psychicznego. Od tego czasu wystąpiło kilka okresów obniżonego nastroju, anhedonii, utraty zainteresowań, spowolnienia psychoruchowego oraz lęku, trwające powyżej dwóch tygodni. Odnotowano także występowanie kilku epizodów nadmiernie dobrego lub drażliwego nastroju z towarzyszącym zwiększeniem aktywności, wielomównością, zmniejszoną potrzebą snu, wyraźnie zawyżoną samooceną, znacznym roztargnieniem i trudnościami w utrzymaniu uwagi, a także wydawaniem większych ilości pieniędzy bez konkretnego celu oraz nadmierną podejrzliwością wobec rodziny. Objawy te

utrzymywały się zwykle około miesiąca, w związku z czym postawiono diagnozę zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. W trakcie leczenia ambulatoryjnego pacjentka przyjmowała regularnie dawki risperidonu od 3 mg na dobę do 6 mg na dobę. Po 3 latach leczenia risperidonem, ok. 2005 roku, wystąpił zespół „króliczego pyszczka”. Przed przyjęciem do szpitala pacjentka przyjmowała 5 mg na dobę risperidonu, 300 mg na dobę kwetiapiny, 1500 mg na dobę kwasu walproinowego oraz doraźnie estazolam i zolpidem.

Od momentu przyjęcia pacjentka prezentowała objawy odpowiadające dyskinezom ustnym o charakterze zespołu „króliczego pyszczka”. Ruchy występowały tylko w osi pionowej, bez udziału języka, niezależnie od woli, nasilając się w sytuacjach stresowych. W skali AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale), w części drugiej, oceniającej ruchy w obrębie twarzy i ust, pacjentka uzyskała wynik trzech punktów na cztery.

W trakcie pobytu na oddziale, ze względu na całość obrazu klinicznego i wywiad chorobowy postawiono diagnozę epizodu mieszanego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej oraz zespołu „króliczego pyszczka”. Leczenie choroby podstawowej polegało na podawaniu 1500 mg kwasu walproinowego i kwetiapiny do 700 mg oraz zamianie risperidonu na klozapinę.

W ciągu 6 dni odstawiono risperidon, a od drugiego dnia włączono klozapinę w dawce 25 mg na dobę, którą zwiększano do 100 mg na dobę przez okres 3 tygodni. Pomimo kilkuletniego utrzymywania się zespołu „króliczego pyszczka”, zamiana risperidonu na klozapinę spowodowała szybkie, znaczne zmniejszenie nasilenia objawów i w ciągu 3 tygodni uzyskała 1 punkt w wymienionej powyżej części skali AIMS.

OMÓWIENIE

Opisany przypadek jest pierwszym doniesieniem na temat leczenia zespołu „króliczego pyszczka” poprzez zamianę risperidonu na klozapinę.

Risperidon to selektywny antagonist receptorów serotonergicznym 5HT_{2A} oraz dopaminergicznym D2. W dawce 6 mg dominuje działanie antydopaminowe, prowadząc do zwiększenia częstości występowania objawów pozapiramidowych, poprzez blokadę receptorów D2 w prążkowie. Stworzenie risperidonu było efektem poszukiwań związku o właściwościach jednoczesnego powinowactwa do receptorów D2 i 5-HT_{2A}. Powinowactwo do 5-HT_{2A} jest ok. 20-krotnie wyższe niż do D2, a badania PET wykazały blokadę 60% receptorów 5-HT_{2A} w korze mózgowej i 50% receptorów D2 w prążkowie. Ponadto wykazano, że risperidon ma 20-krotnie wyższe powinowactwo do receptorów

5-HT_{2A} i 50-krotnie wyższe do D2 w porównaniu z klozapiną. Efekt terapeutyczny związany jest ze zmniejszeniem aktywności neuronów dopaminergicznym w części brzusznej prążkowie. Zdolność risperidonu do wywoływania objawów pozapiramidowych jest znacząco większa niż w przypadku innych atypowych neuroleptyków, co wskazuje, iż w wysokich dawkach wykazuje on pewne cechy klasycznych neuroleptyków (Kuperber i wsp. 2002).

Klozapina wykazuje antagonizm w stosunku do receptorów dopaminergicznym D2, serotonergicznym 5HT_{2A} oraz agonizm do receptorów 5-HT_{1A}. Blokada receptorów serotonergicznym na neuronach dopaminergicznym powoduje nasilenie transmisji dopaminergicznym w szlaku nigrostriatalnym na zasadzie dysinhibicji, co redukuje pojawianie się objawów pozapiramidowych (Stahl 2003). Ponadto klozapina wykazuje 23-krotnie wyższe powinowactwo do receptorów D4 niż D2 (Simpson i wsp. 1999), co może odpowiadać za niski potencjał wywoływania objawów pozapiramidowych przy zachowanej aktywności przeciwpsychotycznej (Mrzljak i wsp. 1996). Blokada receptorów D2 zachodzi w 40% i 60% w dawce, odpowiednio 150 mg i 300 mg klozapiny stosowanej dwa razy dziennie, w porównaniu z blokadą 70% receptorów D2 przez klasyczne neuroleptyki (Farde i wsp. 1989).

Obok działania antydopaminowego i antyserotonergicznym, klozapina wykazuje także działanie antycholinergiczne. Jest ono przyczyną występowania działań niepożądanych, takich jak nadmierne wydzielanie śliny, zaburzenia perystaltyki jelit lub oddawania moczu, a także majaczenia czy splątania, natomiast korzystny efekt związany jest z mniejszym ryzykiem wystąpienia objawów pozapiramidowych. Stąd w przypadku zespołu „króliczego pyszczka” związanym ze stanem nadaktywności cholinergicznym spowodowanej neuroleptyczną blokadą neuronów dopaminergicznym w układzie pozapiramidowym, antycholinergiczne właściwości klozapiny stanowią składową jej działania terapeutycznego.

Powyższe porównanie właściwości farmakodynamicznym i efektów klinicznych wywoływanych przez risperidon i klozapinę, wskazuje na celowość stosowania klozapiny w celu zminimalizowania ryzyka oraz skutecznego leczenia w razie wystąpienia objawów pozapiramidowych, w tym zespołu „króliczego pyszczka”. Znajomość patofizjologii tego zespołu oraz efektów farmakodynamicznym leków przeciwpsychotycznym jest pomocna w ustaleniu najlepszego leczenia. W kontekście powyższych danych najlepszym wyborem terapeutycznym zdaje się być zamiana dotychczasowego leku przeciwpsychotycznym

na kłozapinę lub olanzapinę, czyli leki o najwyższym powinowactwie do receptorów serotonergicznym 5-HT_{2A} w stosunku do receptorów dopaminergicznym D2 oraz właściwościach antycholinergicznym.

Dotychczas w polskim piśmiennictwie psychiatrycznym nie pojawił się opis takiego przypadku, nie istnieje też polski odpowiednik terminu *rabbit syndrome*. Stąd propozycja autorów, aby wprowadzić nazwę „zespół króliczego pyszczka” dla opisanego specyficznego objawu pozapiramidowego.

PIŚMIENNICTWO

- Almeida JH. Neuroleptic side effects – The „rabbit syndrome”. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1991; 6: 537–539.
- Altındag A, Yanik M. A case of rabbit syndrome treated with quetiapine. *Eur Psychiatry*. 2005; 20: 574–575.
- Casey DE. Effects of clozapine therapy in schizophrenic individuals at risk for tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 31–37.
- Catena Dell’Osso M, Fagiolini A, Ducci F, Masalehdan A, Ciapparellia, Frank E. Newer antipsychotics and the rabbit syndrome. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2007; 11:3–6.
- Caykoylu A, Ekinci O, Kuloglu M, Deniz O. Aripiprazole-induced rabbit syndrome: a case report. *J Psychopharmacol*. 2010; 24: 429–431.
- Damodaran SS, Thankamma JK. Reversal of rabbit syndrome with olanzapine. *Aust NZJ Psychiatry*. 2000; 34: 172–173.
- Deshmukh DK, Joshi VS, Agarwal MR. Rabbit syndrome – a rare complication of long-term neuroleptic medication. *Br J Psychiatry*. 1990; 157: 293.
- Durst R, Katz G, Zislin J, Raskin S, Kalman I. Rabbit syndrome treated with olanzapine. *Br J Psychiatry*. 2000; 176: 193.
- Farde L, Wiesel FA, Nordstrom AL, Sedvall G. D1- and D2-dopamine receptor occupancy during treatment with conventional and atypical neuroleptics. *Psychopharmacology*. 1989; 99: 28–31.
- Fornazzari L, Ichise M, Remington G, Smith I. Rabbit syndrome, antidepressant use and cerebral perfusion SPECT scan findings. *J Psychiatr Neurosci*. 1991; 16: 227–229.
- Gerlach J, Reisby N, Randrup A. Dopaminergic hypersensitivity and cholinergic hypofunction in the pathophysiology of tardive dyskinesia. *Psychopharmacol*. 1974; 34: 21–35.
- Gonidakis F, Ploubidis D, Papadimitriou G. Aripiprazole-induced rabbit syndrome in a drug-naive schizophrenic patient. *Schizophr Res*. 2008; 103: 341–342.
- Gourzis P, Polychronopoulos P, Argyriou AA, Bakalidou C, Beratis S. Induction of the rabbit syndrome following coadministration of paroxetine, perphenazine, and amitriptyline. *Clin Neuropharmacol*. 2004; 27: 299–300.
- Gray JA. Parkinsonism and rabbit syndrome after discontinuation of low-dose ziprasidone and concomitant initiation of sertraline. *J Clin Psychopharmacol*. 2012; 32: 142–143.
- Kamijo Y, Soma K, Fukuda M, Asari Y, Ohwada T. Rabbit syndrome following phenol ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999; 37: 509–511.
- Kuperberg G, Kerwin R, Murray R. Developments in the pharmacological treatment of schizophrenia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002; 11: 1335–1341.
- Levin T, Heresco-Levy U. Risperidone-induced rabbit syndrome: an unusual movement disorder caused by an atypical antipsychotic. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999; 9: 137–139.
- Mendhekar DN. Aripiprazole-induced rabbit syndrome. *Aust NZJ Psychiatry*. 2004; 38: 561.
- Mendhekar DN, Duggal HS. Methylphenidate-induced rabbit syndrome. *Ann Pharmacother*. 2006; 40: 2076.
- Mrzljak L, Bergson C, Pappy M, Huff R, Levenson R, Goldman-Rakic PS. Localization of dopamine D4 receptors in GABAergic neurons of the primate brain. *Nature*. 1996; 381: 245–248.
- Nishimura K, Tsuka M, Horikawa N. Withdrawal-emergent rabbit syndrome during dose reduction of risperidone. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001; 11: 323–324.
- Nishiyama K, Masuda N, Kurisaki H. A case of rabbit syndrome – its unique pharmacological features. *Rinsho Shinkeigaku*. 1993; 33: 663–665.
- Parvin MM, Swartz CM. Dystonic rabbit syndrome from citalopram. *Clin Neuropharmacol*. 2005; 28: 289–291.
- Praharaj SK, Sarkar S, Jana AK, Sinha VK. Olanzapine-induced rabbit syndrome. *South Med J*. 2008; 101: 1069–1070.
- Sabolek M, Bayerle M. Rabbit syndrome due to olanzapine. *Psychiatr Prax*. 2005; 32: 202–204.
- Sethi S, Bhargava SC. Clozapine-induced rabbit syndrome. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64: 219.
- Simpson MM, Ballesteros JA, Chiappa V, Chen J, Suehiro M, Hartman DS i wsp. Dopamine D4/D2 receptor selectivity is determined by a divergent aromatic microdomain contained within the second, third, and seventh membrane-spanning segments. *Mol Pharmacol*. 1999; 56: 1116–1126.
- Stahl S. *J Clin Psychiatry*. 2003; 5: 9.
- Teng PR, Lai TJ. Paliperidone-related rabbit syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 2011; 31: 379–380.
- Todd R, Lippmann S, Manshadi M, Chang A. Recognition and treatment of rabbit syndrome, an uncommon complication of neuroleptic therapies. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1519–1520.
- Truong DD, Hermanowicz N, Mistura K. Rabbit syndrome treated with botulin. *South Med J*. 1990; 83: 854–855.
- Villeneuve A. The rabbit syndrome. A peculiar extrapyramidal reaction. *Can Psychiatr Assoc J*. 1972; 17 (2): Suppl 2: SS69–.
- Wada Y, Yamaguchi N. The rabbit syndrome and antiparkinsonian medication in schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 1992; 25: 149–152.
- Wu CC, Su KP. Quetiapine-induced rabbit syndrome in a patient with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32: 2002–2003.
- Yassa R, Lal S. Prevalence of rabbit syndrome. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 656–657.

Adres do korespondencji:

Lek. Ewa Ferensztajn

Klinika Psychiatrii Dorosłych

Uniwersytet Medyczny

ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań

tel. +48 61 847 50 87; fax +48 61 848 03 92

e-mail: ferensztajnewa@gmail.com