

DOI: 10.1515/cpp-2017-0012

Hiponatremia in the practice of a psychiatrist. Part 2: psychogenic polydipsia

Hiponatremia w praktyce lekarza psychiatry. Część 2: polidypsja psychogenna

Aneta Gerhant¹_{A,B,D,E,F}, Maciej Słotwiński¹_{B,D,E,F}, Olga Hołownia¹_{B,D,E,F},
Ewa Stelmach¹_{B,D,E,F}, Marcin Olajossy¹_{D,F}

¹2nd Department of Psychiatry and Psychiatry Rehabilitation, Medical University of Lublin, Poland

Abstract

Objective. The study is the second part of the literature review on hyponatremia in patients with diagnosed mental disorders. This article focuses on psychogenic polydipsia as, along with the SIADH, one of the two most common causes of hyponatremia in the mentioned group of patients.

Method: The literature review was based on searching the Medline, the Google Scholar and the Ebsco databases in Polish and English by entering the following phrases: psychogenic polydipsia, the psychosis – intermittent hyponatremia – polydipsia syndrome, water intoxication.

Discussion: Psychogenic polydipsia occurs in up to 25% of patients treated for mental disorders. It most frequently concerns patients with schizophrenia. 30% of patients with psychogenic polydipsia suffer from hyponatremia with or without symptoms of water intoxication. In the etiology of psychogenic polydipsia, the influence of dopaminergic and noradrenergic neurotransmission has been considered, as well as angiotensin, which is claimed to have dipsogenic properties. In order to reduce the severity of the disorder, attempts have been made to administer the following groups of medications: β -blockers, opioid receptor antagonists, angiotensin convertase inhibitors and angiotensin receptor antagonists. Other methods include replacing classic antipsychotic drugs with clozapine. There are also reports of a reduced severity of polydipsia with hyponatremia after introducing risperidone and olanzapine. Preventing episodes of water intoxication in patients with psychogenic polydipsia requires the monitoring of their body weight and a suitable reduction of fluid intake by them.

Results: Mentally ill patients, especially those with chronic schizophrenia, should be monitored for psychogenic polydipsia and the concomitant hyponatremia.

Keywords: psychogenic polydipsia, hyponatremia, water intoxication

Streszczenie

Cel. Praca jest drugą częścią przeglądu literatury na temat hiponatremii u pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń psychicznych. W niniejszym artykule skoncentrujemy uwagę na polidypsji psychogennej jako jednej z dwóch, obok zespołu SIADH, najczęstszych przyczyn hiponatremii w tej grupie chorych.

Metoda: Przeglądu literatury dokonaliśmy przeszukując bazy danych Medline, Google Scholar i Ebsco w języku polskim i angielskim, wpisując hasła: polidypsja psychogenna, zespół psychoza - hiponatremia przerywana - polidypsja, zatrucie wodne.

Omówienie: Polidypsja psychogenna występuje nawet u 25% pacjentów leczonych z powodu zaburzeń psychicznych. Najczęściej dotyczy pacjentów chorych na schizofrenię. U 30 % pacjentów z polidypsją psychogenną występuje hiponatremia z objawami lub bez objawów zatrucia wodnego. W etiologii polidypsji psychogennej rozważano znaczenie neuroprzekąźnictwa dopaminergicznego, noradrenergicznego, jak również angiotensyny, której przypisuje się właściwości dipsogenne. W celu zmniejszenia jej nasilenia podejmowano próby stosowania takich grup leków jak: β -bloker, antagoniści receptorów opioidowych, inhibitory konwertazy angiotensyny czy antagoniści receptorów angiotensynowych. Inne metody to zamiana klasycznych leków przeciwpsychotycznych na kłozapinę. Istnieją również doniesienia o zmniejszeniu nasilenia polidypsji z hiponatremią po wprowadzeniu risperidonu i olanzapiny. Zapobieganie epizodom zatrucia wodnego u pacjentów z polidypsją psychogenną wymaga monitorowania ich wagi ciała oraz adekwatnego ograniczenia podaży płynów.

Wyniki: Pacjenci chorzy psychicznie, szczególnie z przewlekłym przebiegiem schizofrenii powinni być monitorowani w kierunku polidypsji psychogennej i towarzyszącej jej hiponatremii.

Słowa kluczowe: polidypsja psychogenna, hiponatremia, zatrucie wodne

Under physiological conditions, sodium is the most important determinant of plasma osmolality. Plasma osmolality is crucial for correct cell volume. Plasma sodium level is closely related to the body's water balance. Hyponatremia is an important diagnostic and therapeutic

problem in people with mental disorders. This article is the second part of the literature review on hyponatremia in patients receiving treatment for mental disorders. The first part focuses on drug-induced hyponatremia and hyponatremia induced by the syndrome of inappropriate

antidiuretic hormone secretion (SIADH). The issues considered in part two include psychogenic polydipsia and its epidemiology, risk factors, suggested etiopathogenesis theories, and also diagnosis and treatment strategies.

Method

The literature review was based on searching the Medline, the Google Scholar and the Ebsco databases in Polish and English with time frame from year 1980 to 2017 and by entering the following phrases: psychogenic polydipsia, the psychosis – intermittent hyponatremia – polydipsia syndrome, water intoxication.

Psychogenic polydipsia – definition

In physiological conditions the average daily water intake for adults is 2 litres. Consuming more than 3 litres of fluids per 24 hours is defined as polydipsia. If polydipsia is a consequence of excessive urination due to diabetes insipidus or in relation to osmotic diuresis, it is referred to as secondary polydipsia. In primary polydipsia, polyuria is a consequence of excessive fluid intake. Primary polydipsia can be divided into psychogenic when it is related to mental disorders and into dipsogenic, probably conditioned by a dysfunction of the thirst centre in the hypothalamus [1, 2].

Epidemiology

Psychogenic polydipsia occurs in 15% to 25% of people with a chronic mental diseases [1,3,4,5,6,7]. In 80% of cases it is diagnosed among schizophrenia patients [1]. It has been estimated that excessive fluid intake may concern up to 10%-20% of patients diagnosed with this type of disease [1]. Cases of psychogenic polydipsia were also diagnosed among people with affective, obsessive-compulsive and personality disorders, alcohol addiction disorders, mental retardation, anorexia nervosa and pervasive developmental disorders [1,3,8]. In 30% of cases psychogenic polydipsia coexists with hyponatremia. This happens when, for various reasons, excessive fluid intake cannot be adequately compensated by diuresis, what leads to hypotonic overhydration with a decrease of the sodium level in plasma. In patients with schizophrenia this condition is referred to as the PIP syndrome (psychosis – intermittent hyponatremia – polydipsia [1,9]. In most cases hyponatremia in the PIP syndrome is mild and asymptomatic. In 2% to 5% of patients the sodium concentration decrease is deep enough to cause water intoxication with cerebral edema and neurological symptoms. Water intoxication is a cause of death of 4% to 18.5% of people before the age of 53 hospitalised at psychiatric wards due to schizophrenia [10,11] and of 5% of patients of such wards hospitalised for other reasons [11]. In the study by Hawken *et al.* [12], within the 20 years of ob-

servations, 10% of deaths of patients with polydipsia and schizophrenia was caused by water intoxication. Polydipsia in schizophrenia patients is related to a 13% reduction of life expectancy[12].

Diagnosis and symptoms

Psychogenic polydipsia usually occurs from 5 to 10 years from the onset of psychosis. In 67% of cases it is chronic and in 33% – episodic [7]. Psychogenic polydipsia should be suspected when the patient moves around the hospital ward with a bottle or other container filled with water, drinks from sources not intended for this purpose (toilets, showers), prefers liquids than food, urinates often and has urinary incontinence, especially at night. Due to hypothermia caused by consuming low-temperature liquids in the afternoon the patients may put on more clothes or stay close to sources of heat [1,13]. As the volume of consumed liquids correlates positively with the volume of urine, polyuria is a clinical determinant of polydipsia. Due to the low level of cooperation of patients, 24-hour urine collection may be difficult to carry out in practice. The urine dilution rate grows together with an increase in liquid intake. The diagnosis of polydipsia can therefore be confirmed by a low specific gravity of urine (< 1.008 [normal range 1.015-1.030]) and urine osmolality (< 150 mOsm/kg [normal range 500-1.400 mOsm/kg]) in two or three single urine samples collected during a week [1, 13, 14, 15]. The next stage of diagnosing psychogenic polydipsia consists of excluding other conditions accompanying the polydipsia- polyuria syndrome, such as diabetes insipidus and osmotic diuresis due to diabetes or after diuretic drugs (Table 1).

Tab.1 Causes of the secondary polydipsia

central diabetes insipidus	-idiopathic -autoimmune diseases -brain traumas -pituitary gland surgeries -tumors and cysts in pituitary and hypothalamus area -ischemic disorders in pituitary and hypothalamus area
nephrogenic diabetes insipidus	-chronic kidney diseases -hypokalaemia -hipercalcaemia -drugs (lithum salts, demeclocykline, colchicine) -Sjögren's syndrom -congenital -familial -malnutrition
osmotic diuresis	-diabetes mellitus -mannitol

The gold standard in the differential diagnosis of psychogenic polydipsia and diabetes insipidus is the urine densi-

ty test with a test dose of desmopressin. In psychogenic polydipsia, opposite to neurogenic and nephrogenic diabetes insipidus, the urine density test is normal (urine density increase < 1.022 and osmolality < 700 mOsm/kg). In diabetes insipidus, despite limiting the intake of liquids, the density of urine does not rise accordingly, and plasma osmolality increases. Adding the test dose of desmopressin results in an increase in urine density by from 90% to 120% in neurogenic diabetes insipidus. A similar effect has not been observed in the case of nephrogenic diabetes insipidus and psychogenic polydipsia [16].

Water intoxication occurs 10-15 years after the onset of polydipsia [1]. However, a case was described of psychogenic polydipsia with water intoxication which had an acute onset, observed in a patient with the first episode of schizophrenia [17]. Water intoxication episodes in people with psychogenic polydipsia usually happen in the afternoon or early evening, when the volume of water accumulated during the day is the highest, and the level of sodium – the lowest. As during the night water intake stops and excessive water is excreted with urine, in people with the PIP syndrome sodium levels in blood samples collected routinely during morning hours may be normal. Symptoms of water intoxication appear when the sodium level decreases sharply, what, according to the osmotic gradient, leads to liquids flowing from the extracellular space to the neurons [1,7]. In the study by Pen *et al.* [7] the symptoms of water intoxication in 62% of cases occurred when the sodium level dropped below 120 mmol/l. However, in nearly 1/3 of study participants, water intoxication developed with higher sodium concentrations around 120-129 mmol/l [1,7]. When untreated, water intoxication may lead to death by brain herniation [18]. There have also been cases of rhabdomyolysis caused by acute hyponatremia related to psychogenic polydipsia [19]. The somatic symptoms of water intoxication include headache, visual disturbances, nausea, watery vomit, muscle tremor, polyuria, watery stool. These symptoms are accompanied by changes in the mental state, such as apathy, anxiety, irritability, psychomotor agitation, attention disorders, orientation disorders, delusions and hallucinations. The above symptoms may be interpreted as an aggravation of the psychosis symptoms. In up to 80% of cases water intoxication is clinically manifested by tonic-clonic seizures, which are sometimes wrongly interpreted as idiopathic epilepsy with a late onset [1,13]. Other symptoms associated with water intoxication are: increased abdominal circumference, face and eyelid swelling, lower body temperature and a rise in arterial pressure [1,13].

Among the indirect somatic complications of psychogenic polydipsia are hydronephrosis, urinary incontinence, bladder dilation, muscle and kidney damage, and malnutrition [20,21]. There have been studies reporting

intensified calcium loss with urine in patients with schizophrenia and polydipsia, what leads to osteopenia and an increased risk of pathologic fractures [22].

Psychogenic polydipsia risk factors

Among the risk factors of psychogenic polydipsia are chronic schizophrenia, smoking, and being a male Caucasian [1]. It has been shown that psychogenic polydipsia with water intoxication the most often occurs in patients with chronic schizophrenia with dominating negative symptoms and disorganisation, and long-term psychiatric hospitalisations [23]. In the study by Kirch *et al.* [24] polydipsia with hyponatremia was the most often diagnosed among patients with chronic undifferentiated schizophrenia with dominating negative symptoms with an early onset and prolonged hospitalisation, poorly responding to treatment. Furthermore, a connection has been observed between polydipsia with water intoxication and a higher frequency of late dyskinesia, smoking cigarettes and enlarged ventricles [24]. Alcohol addiction in the case history is a risk factor for water intoxication in schizophrenia patients [25,26]. In the study by Ripley *et al.* [25] among schizophrenia patients, alcohol addiction preceded water intoxication by 8-22 years. Furthermore, the studied patients with polydipsia and water intoxication more frequently had relatives of the first - degree who were alcohol addicts. Poirer *et al.* [26] carried out a study on two groups of people with schizophrenia – low-functioning (staying in hospital for a long time) and high-functioning (living in an environment without additional supervision). People with polydipsia and water intoxication were characterised by younger age at the onset of the disease, less efficiency of functioning, by often having a case history with alcohol addiction, by higher severity of their negative symptoms during exacerbations of psychosis, as well as of the positive, negative symptoms and disorganisation during periods of remission. As nearly all of the studied patients with polydipsia and water intoxication were from the low-functioning group, the comparative analysis was limited to this group. It turned out that the only differentiating element is the more frequent alcohol addiction in people with polydipsia and water intoxication.

Chronic or episodic symptomless hyponatremia occurring in people with psychogenic polydipsia and schizophrenia is a factor contributing to a worse cognitive functioning. The results of the available studies demonstrate that schizophrenia patients with psychogenic polydipsia and hyponatremia, as compared to people with polydipsia without hyponatremia, achieve statistically significantly lower results in the MMSE test [27], have greater information processing deficits [28,29], visual memory [28], auditory and operating memory, verbal fluency and executive functions [29].

Etiology

The etiology of psychogenic polydipsia has not been explained so far. Several hypotheses have been put forward, however none of them can be considered universal. There have been attempts to link psychogenic polydipsia with hydrophilic delusions [5]. In the study by Iftene *et al.* [5] delusions were quoted as a reason for consuming excessive amounts of water by 40% of patients. Psychogenic polydipsia was considered as a non-adaptive mechanism of dealing with negative emotional states related to the disease. In the study performed by Millson *et al.* [30] 85% of patients with psychogenic polydipsia and schizophrenia claimed that they drunk high quantities of water "to feel better". According to the observations made by May *et al.* [31] the most frequent reasons for drinking excessive amounts of water mentioned by schizophrenia patients were mood improvement, anxiety alleviation, the sense of emptiness and boredom. Psychogenic polydipsia may therefore be a type of compulsive behaviour stimulating the reward system. This is confirmed in the results of the study in which the intake of liquids by patients with psychogenic polydipsia decreased after administering naloxone, an opioid receptor antagonist [32,33]. Furthermore, psychogenic polydipsia is found significantly more often in people abusing alcohol [26]. For this reason, a hypothesis was put forward that there are common neurobiological mechanisms for these two disorders [26]. There is also no consensus as to the influence of neuroleptics on the intake of liquids by people with psychogenic polydipsia. It was suspected that the dryness of the oral mucosa, resulting from the anticholinergic effect of psychotropic drugs, can increase thirst. This hypothesis is countered by the results of the study by Naiti *et al.* [8], who did not find any statistically significant differences in the subjective sense of dryness in the mouth and the volume of saliva in schizophrenia patients with polydipsia or without it. Psychogenic polydipsia and psychosis may have a common neurobiological basis. The main neurotransmitter in the thirst centre located in the lateral hypothalamus is dopamine. Basing on the results of tests on animals, it can be speculated that increased thirst and consuming more liquids are caused by increased dopaminergic activity in the lateral hypothalamus. Conversely, dopaminergic hypofunction is associated with a lower thirst sensation. This hypothetic mechanism is compatible with the dopamine theory of the positive symptoms of schizophrenia and explains the coincidence of the exacerbation of psychosis with a pathological increase in liquid intake. However, why does polydipsia occur years after the onset of psychosis? It is claimed that the hypersensitivity of D2 dopaminergic receptors may be of significance here, caused by their long-term blockade by traditional neuroleptics. A parallel mechanism conditions the occur-

rence of late dyskinesia [2]. This theory is supported by results of studies which show more frequent incidence of late dyskinesia in people with psychogenic polydipsia and transitory dyskinesia in the period of the most intensive fluid intake in polydipsia [24, 34]. Furthermore, the results of tests on animals demonstrate that the chronic blockade of D2 receptors results in an increase in the levels of angiotensin II, which is claimed to have dipsogenic properties. In people the chronic blockage of D2 receptors is associated with an increased sensitivity of tissues to angiotensin II. The above hypothesis is strongly supported by the reports of subsiding polydipsia symptoms after switching from traditional neuroleptics to clozapine, which is known to have much higher affinity to D1 than D2 receptors [2]. However, it should be taken into consideration that increased urination and consuming excessive amounts of water in the periods of psychosis exacerbation were observed as early as in the first decades of the 20th century, i.e. before the introduction of neuroleptics [1].

Shinkai *et al.* [35] showed a statistically significant correlation between the occurrence of psychogenic polydipsia in people with schizophrenia and their relatives of the first degree also suffering from the disease ($p=0.0014$; odds ratio 88.20; 95% confidence interval 7.31–1064.34). So far, a correlation has been shown between psychogenic polydipsia and genetic polymorphism of the D2 (DR2) dopamine receptor [36], angiotensin convertase (ACE2) [37,35], catechol-O-methyl transferase (COMT) [38], orexin receptor 1 (HCRT1R1) [39] and the multidrug resistance protein gene (MDR1) [40].

De Leon *et al.* [1] indicated that water intoxication in patients with polydipsia may be due to a combination of three factors:

1. exacerbation of polydipsia – excessive water intake itself rarely leads to hyponatremia and water intoxication. Healthy kidneys of an adult are able to secrete 20 l of water per 24 hours, from 800 ml to 1000 ml per hour. However, in patients with polydipsia liquid intake may periodically exceed the renal water excretion threshold, what causes overhydration or hyponatremia [1,18].
2. other overlapping factors which may lower the sodium concentration in plasma, such as the failure of the thyroid, of the pituitary gland, of kidneys, the SIADH, or taking thiazide diuretic drugs [1, 18]
3. psychosis-induced osmotic regulation disorders (osmostat reset) [1,18].

The review of the study by Goldman [41] reveals that people with the PIP syndrome experience mild and temporary disruptions in the water excretion process, caused by the lowering of the osmotic thresholds for vasopressin secretion suppression. The phenomenon is called the osmostat reset and is probably caused by the

lack of a proper vasopressin secretion suppression by the anterior hippocampal formation in response to psychological stress or psychosis. Episodes of water intoxication often coincide with the exacerbation of psychosis, which constitutes a sort of psychological stress. On the other hand, hyponatremia intensifies the existing mental disorders or modifies them in an unprecedented way in specific patient cases. An experimentally induced exacerbation of psychosis (by administering methylphenidate) was associated with an increased secretion of vasopressin (APV) in patients with polydipsia and chronic hyponatremia and also increased the risk of water intoxication. A similar phenomenon was not observed in the studied patients with psychosis, polydipsia and normal sodium levels [42]. Goldman *et al.* [43] demonstrated the lack of suppression of cortisol secretion in schizophrenia patients with polydipsia after taking dexamethasone. In another study by the same author, the concentration of vasopressin (AVP) and the antidiuretic hormone (ACTH) after psychological stress (induced by immersing the studied person's hand in cold water) was assessed among healthy people and schizophrenia patients without psychogenic polydipsia, with psychogenic polydipsia but without hyponatremia, and with both psychogenic polydipsia and hyponatremia. Reaction to psychological stress (measured by the increase in the APV and ACTH hormone) in patients with schizophrenia, polydipsia and hyponatremia was significantly higher than among healthy people. In the group with schizophrenia and polydipsia but with a normal sodium level in plasma the APV and ACTH levels after exposure to emotional stress reached intermediate values as compared to those observed in healthy people and patients with polydipsia and hyponatremia. However, the studied schizophrenia patients in whom no water balance disorders were observed demonstrated a weaker reaction to stress (the lowest APV and ACTH level) [44]. This hypothesis is confirmed by the study by Goldman *et al.* [45], which showed that patients with polydipsia and hyponatremia had an internal deformation on the lateral plane of the anterior hippocampal formation, the location of which overlaps with the area involved in modulating the neuroendocrinological response to stress. The mentioned deformation, although much smaller, was also found in patients with polydipsia and a normal level of sodium in plasma. However, it was not observed among patients with schizophrenia without polydipsia.

Treatment

The most effective form of treating psychogenic polydipsia and hyponatremia is reducing liquid intake. Due to the low level of the patients' cooperation with the medical personnel and the lack of insight into abnormal liquid intake patterns, this simple solution often proves impossi-

ble to apply in practice. The literature on the subject contains descriptions of single cases or studies on small groups of patients in whom polydipsia was effectively reduced with behavioural therapy. However, it should be borne in mind that the interventions need to be repeated as their effects are not permanent [46]. The most important clinical objective for people with psychogenic polydipsia is to prevent episodes of water intoxication. A non-invasive and relatively simple method of monitoring the risk of water intoxication among people with psychogenic polydipsia is the observation of daily body weight gain. For this purpose the patient must be weighed twice during each day – in the morning after urination (around 8:00 a.m.) and in the afternoon (around 4 p.m.). Based on the above measurements, the normalised daily body weight gain is calculated according to the following formula:

$$\text{Mr-Mp/Mr} \times 100\%$$

Mr – morning body weight (8:00 a.m.)

Mp – afternoon body weight (4:00 p.m.)

The physiological daily body weight gain is on average 1.2%, and in people suffering from psychogenic polydipsia it is $\geq 4\%$. A sudden daily body weight gain $\geq 5\%$ correlates with a decrease in the sodium level of at least 10 mmol/l and should raise a suspicion of hyponatremia, for which suitable procedures should be undertaken (controlling the level of sodium in plasma, limiting liquid intake) [1, 13]. In order to monitor the risk of water intoxication in people with psychogenic polydipsia, a method developed by Goldman *et al.* [47], referred to as the target weight procedure, can also be used. The target weight is the maximum allowed weight combined with the minimum permissible level of sodium in plasma. Exceeding the target weight is associated with the risk of water intoxication. In order to determine it, four measurements of body weight and sodium concentration in plasma should be performed during a two-week period. Based on the obtained results, the average body weight and average sodium concentration in plasma are calculated. The target weight is calculated according to the following formula:

$$(\text{average sodium concentration} / \text{the lowest sodium concentration threshold}) \times \text{average body weight}$$

where the lowest sodium concentration threshold is:

- 125 mmol/l if the average sodium concentration in plasma is higher than 132 mmol/l
- average sodium concentration in plasma – 7 mmol/l if the average sodium concentration in plasma is lower than 132 mmol/l

The maximum allowed body weight is usually by 2.5-5.5 kg higher than the average body weight of a given patient. If during the monitoring of the body weight (measurements are made twice a day: in the morning after urination and in the afternoon) the body weight exceeds the maximum allowed value, the sodium level in

plasma should be measured immediately. If the sodium level in plasma is lower than the minimum allowed value, liquid intake should be limited, permitting only food, small amounts of water and smoking, until the target weight is achieved.

Despite the encouraging results, so far no recommendations have been issued for the pharmacological treatment of psychogenic polydipsia. It has been observed that polydipsia subsides after naloxone [33] and mianserin [48]. Due to the dipsogenic properties of angiotensin II, attempts have also been made to apply renin-angiotensin system blockers. β -adrenergic receptor blockade in kidneys reduced the secretion of renin, and indirectly also angiotensin II. It has been shown that β -blockers such as propranolol [49] and pindolol [50] can effectively reduce the severity of psychogenic polydipsia and normalise the level of sodium in plasma. Similar observations have been made in relation to angiotensin convertase inhibitors. In the 6-month double-blind placebo-controlled trial, enalapril therapy in a dose of 20 mg/d caused a statistically significant increase in the specific gravity of urine, lower volume of excreted urine and lower level of sodium in plasma in 60% of patients with psychogenic polydipsia and psychosis [51]. There are single cases in which even small doses of captopril (12.5 mg/d) effectively reduced the severity of polydipsia and normalised the sodium level [52, 53]. According to Sebastian *et al.* [54] enalapril therapy in a dose of 10 mg/d can effectively prevent hyponatremia episodes in people with a history of psychogenic polydipsia and water intoxication. There are also descriptions of cases when polydipsia with hyponatremia was significantly reduced after angiotensin receptor blockers such as irbesartan [55] and losartan [56]. A combined therapy with irbesartan in a dose of 300 mg/d and naltrexone in a dose of 50 mg/d [57] have also turned out to be successful in treating psychogenic polydipsia with hyponatremia. As it is assumed that water intoxication accompanying polydipsia is a result of mild urinary dilution disorders, attempts have been made to normalise the sodium level by blocking vasopressin receptors in renal tubules. Lithium, similarly to demeclocycline, blocks the action of vasopressin at the level of secondary transmitters launched by the activation of the vasopressin receptor. Lithium has been effective in preventing hyponatremia in patients with the PIP, however, due to the risk of kidney and thyroid damage, it cannot be widely recommended [58]. Although the results of older studies confirm that demeclocycline increases the level of sodium and reduces the frequency and severity of hyponatremia in patients with the PIP syndrome [59], the most recent randomised placebo-controlled trial conducted by Alexander *et al.* [60] did not confirm the above findings. A possible new option for treating hyponatremia

in patients with the PIP syndrome and preventing water intoxication episodes are vaptans, vasopressin receptor antagonists. In the study by Jossiasen *et al.* [61] tolvaptan normalised the level of sodium in patients with the PIP as early as 24 hours after being administered. Similar effects were not observed in the placebo group. Discontinuation of tolvaptan was associated with a relapse of hyponatremia. The hypotensive effect of vaptans is a certain restrictive factor in the treatment of hyponatremia due to psychogenic polydipsia. In the aforementioned study 2 out of 7 patients from the group taking tolvaptan experienced dehydration with hypotension. On the other hand, in the placebo group 5 out of 12 patients had symptoms of water intoxication in the 30-day observation period. Takagi *et al.* [62] accidentally observed the remission of psychogenic polydipsia in a schizophrenia patients after administering acetazolamide, a carbonic anhydrase inhibitor. This inspired the researchers to carry out a broader study, in which 5 patients with a treatment-resistant polydipsia, hyponatremia and chronic psychosis for 2 weeks received acetazolamide in a dose of 500 mg/d. This therapy reduced the severity of polydipsia and hyponatremia in 4 out of 5 patients, and in 3 cases the improvement was so evident that the patients were able to leave the isolation cells in which they stayed due to polydipsia. It has not been explained yet how acetazolamide reduces polydipsia. Due to the insufficient amount of data collected and the lack of randomised double blind placebo-controlled trials carried out on large groups, none of the aforementioned drugs can be routinely recommended for the treatment of psychogenic polydipsia and the related hyponatremia.

A common intervention applied for patients with schizophrenia and polydipsia is the replacement of traditional neuroleptics with clozapine. The literature on the subject quotes a number of reports justifying this procedure [63, 64, 65]. It is even more surprising that no randomised placebo-controlled double-blind trials on the effectiveness of clozapine in the treatment of polydipsia and preventing water intoxication episodes have been conducted. In the study by Canuso *et al.* [64] the best results for the normalisation of plasma osmolality were achieved in patients with psychogenic polydipsia in a 300 mg/d dose of clozapine. It has not been proven that exceeding this dose brought the best clinical results in terms of reducing fluid intake. Replacing clozapine with other atypical antipsychotics may lead to exacerbation of polydipsia and hyponatremia [4]. In one of the cases descriptions clozapine proved effective in the treatment of polydipsia and preventing hyponatremia in patients with alcohol addiction and delusions of marital infidelity [66]. However, it should be borne in mind that clozapine is dedicated for treating drug-resistant schizophrenia and

requires monitoring of neutrophilic granulocytes. Furthermore, the literature also describes a case of water intoxication in a patient treated with clozapine [67]. A number of available sources confirm the effectiveness of atypical antipsychotic drugs in the treatment of psychogenic polydipsia. Several examples have been described in which good effects were achieved after the inclusion of from 4 mg/d [55, 68] to 6 mg/d of risperidone in the treatment [69]. In the studies in which risperidone was used in higher doses, i.e. from 8 to 13 mg/d, no reduction in the polydipsia severity was observed [70, 71]. On the other hand, there are descriptions of hyponatremia cases in SIADH in the course of risperidone therapy [72]. In two descriptions of single cases a reduction of liquid intake in people with psychogenic polydipsia and schizophrenia was observed after introducing olanzapine at a dose of 30 mg/d [55, 73]. However, these observations are not confirmed by the results of the randomised double-blind trial carried out by Goldman *et al.* [74].

During the treatment of water intoxication the regimen for hypotonic hyponatremia should be followed, as presented in the first part of the authors' study. It is recommended to limit liquid intake and, in case of severe clinical conditions, to apply intravenous infusions of a 3% solution of sodium chloride. It is recommended in the first 24 hours not to exceed natremia level of 10 mmol/l, and in the following 8

mmol/l so as to achieve the target natremia of 130 mmol/l. [75]. It is recommended not to exceed plasma sodium level increase more than 10 mmol/l in the first 24 hours and 8 mmol/l in the following days. The treatment should be continued until natremia of 130 mmol/l will be achieved.

Summary

Psychogenic polydipsia, apart from SIADH, is one of the most frequent causes of hyponatremia among people with mental disorders. People with chronic schizophrenia and hospitalised at psychiatric wards particularly require careful observation for water balance disorders. Excessive water intake may result in a sudden life-threatening cerebral edema and a drop of sodium in plasma. In turn, asymptomatic hyponatremia in patients with the PIP syndrome seems to be related to a deteriorated cognitive functioning. Water intoxication episodes in patients with undiagnosed psychogenic polydipsia may be wrongly interpreted as an exacerbation of their mental disorder or epilepsy and therefore, the patients may receive inadequate treatment. It is necessary to monitor the daily body weight increase in people with psychogenic polydipsia and to limit their liquid intake when it exceeds 5%. The therapeutic option most established in observations and clinical practice for the treatment of psychogenic polydipsia is the replacement of previously used antipsychotics with clozapine.

W warunkach fizjologicznych sód jest najważniejszym czynnikiem determinującym osmolalność osocza. Jest ona kluczowa dla zachowania prawidłowej objętości komórek. Poziom sod w osoczu jest ściśle związany z równowagą wodną organizmu. Hiponatremia stanowi ważny problem diagnostyczny i terapeutyczny u osób z zaburzeniami psychicznymi. Niniejsza praca stanowi część drugą przeglądu literatury na temat hiponatremii u pacjentów leczonych z rozpoznaniem zaburzeń psychicznych. W pierwszej części skoncentrowano się na hiponatremii polekowej i indukowanej zespołem nieprawidłowego wydzielania wazopresyny (SIADH). Przedmiotem rozważań zawartych w części drugiej będzie polidypsja psychogenna. z uwzględnieniem zagadnień dotyczących jej epidemiologii, czynników ryzyka, proponowanych teorii etiopatogenezy, zasad rozpoznawania i leczenia.

Metoda

Przeglądu literatury dokonaliśmy przeszukując bazy danych Medline, Google Scholar i Ebsco w języku polskim i angielskim, z okresu od roku 1980 do 2017, wpisując hasła: polidypsja psychogenna, zespół psychoza - hiponatremia przerywana - polidypsja, zatrucie wodne i stosując ograniczenia.

Polidypsja psychogenna- definicja

W warunkach fizjologicznych średnie dobowe zapotrzebowanie na wodę u dorosłego człowieka wynosi 2 litry. Polidypsja definiowana jest jako przyjmowanie płynów w ilości przekraczającej 3 litry na dobę. Jeżeli polidypsja jest konsekwencją nadmiernej utraty wody z moczem w przebiegu moczoówki prostej lub w związku z diurezą osmotyczną, określana jest jako wtórna. W polidypsji pierwotnej poliuria jest konsekwencją nadmiernej podaży płynów. Polidypsję pierwotną można podzielić na psychogenną, gdy występuje w związku z zaburzeniami psychicznymi oraz dipsogenną, uwarunkowaną prawdopodobnie dysfunkcją ośrodka pragnienia w podwzgórze [1,2].

Epidemiologia

Polidypsja psychogenna występuje u 15% do 25% osób z przewlekłymi chorobami psychicznymi [1,3,4,5,6,7]. W 80% przypadków rozpoznawana jest u osób ze schizofrenią [1]. Oszacowano, że nadmierna podaż płynów może dotyczyć nawet 10% do 20% chorych z tym rozpoznaniem [1]. Opisywano również przypadki polidypsji psychogennej u osób z zaburzeniami afektywnymi, obsesyjno-kompulsywnymi, zaburzeniami osobowości, zespołem uzależnienia od alkoholu, upośledzeniem

umysłowym, anoreksją psychiczną czy całościowymi zaburzeniami rozwoju [1,3,8]. W 30% przypadków polidypsja psychogenną współwystępuje z hiponatremią. Dzieje się tak wówczas, gdy nadmierna podaż płynów, z różnych powodów nie może być adekwatnie skompensowana diurezą, co prowadzi do przewodnienia hipotonicznego ze spadkiem poziomu sodu w osoczu. U pacjentów ze schizofrenią stan ten określa się mianem zespołu psychoza - przerywana hiponatremia - polidypsja (*PIP syndrom psychosis-intermittent hyponatremia-polydipsia*) [1,9]. W większości przypadków hiponatremia w zespole PIP jest łagodna i bezobjawowa. U 2% do 5% pacjentów spadek stężenia sodu jest na tyle głęboki, że skutkuje zatruciem wodnym z obrzękiem mózgu i objawami neurologicznymi. Zatrucie wodne jest przyczyną zgonu przed 53 rokiem życia u 4% do 18,5% osób hospitalizowanych psychiatrycznie z powodu schizofrenii [10,11] oraz 5% pacjentów hospitalizowanych psychiatrycznie z innych przyczyn [11]. W badaniu Hawkens i wsp.[12] w okresie 20 lat obserwacji 10% zgonów pacjentów z polidypsją i schizofrenią było spowodowanych zatruciem wodnym. Polidypsja u osób ze schizofrenią wiąże się ze skróceniem średniej długości życia o 13% [12].

Diagnostyka i objawy

Polidypsja psychogenna pojawia się zwykle po 5 do 10 latach trwania psychozy. Jej przebieg w 67% przypadków jest przewlekły a w 33% epizodyczny [7]. Podejrzenie polidypsji psychogennej powinny wzbudzać takie zachowania pacjenta jak ciągłe poruszanie się po oddziale szpitalnym z naczyniem z wodą, picie wody z nieprzystosowanych do tego źródeł (toalety, prysznic), preferowanie płynów względem jedzenia, częste wizyty w toalecie w celu oddania moczu, nietrzymanie moczu, szczególnie występujące w porze nocnej. Z powodu hipotermii wywołanej przyjmowaniem płynów o niskiej temperaturze pacjenci w godzinach popołudniowych mogą zakładać dodatkowe ubrania lub gromadzić się wokół źródeł ciepła[1,13]. Ponieważ objętość przyjmowanych płynów koreluje dodatnio z objętością wydalanego moczu, klinicznym wyznacznikiem polidypsji jest poliuria. Z uwagi na niski stopień współpracy ze strony pacjentów dobowy zbiórka moczu może być jednak w praktyce trudna do przeprowadzenia. Wraz ze wzrostem podaży płynów wzrasta stopień rozcieńczenia moczu. Diagnozę polidypsji potwierdzają więc: niski ciężar właściwy moczu ($< 1,008$ [norma 1,015-1,030]) i molalność moczu (< 150 mOsm/kg [norma 500-1,400 mOsm/kg]) w dwóch lub trzech pojedynczych próbkach moczu pobranych w ciągu tygodnia [1,13,14,15]. Kolejnym etapem diagnozy polidypsji psychogennej jest wykluczenie innych stanów chorobowych przebiegających z zespołem polidypsja-poliuria, takich jak moczówka prosta czy diureza osmotyczna w przebiegu cukrzycy lub po lekach moczopędnych (Tabl 1).

Tab.1 Przyczyny polidypsji wtórnej

moczówka prosta ośrodkowa	-idiopatyczna -choroby autoimmunologiczne -urazy głowy -operacje na przysadce mózgowej -guzy i torbiele okolicy podwzgórzowo-przysadkowej -zaburzenia ukrwienia okolicy podwzgórzowo-przysadkowej
moczówka prosta nerkowa	-przewlekłe choroby nerek -hipokaliemia -hiperkalcemia -leki (sole litu, demeklocyklin, kolchicina) -zespół Sjögrena -wrodzona -rodzinna -niedożywienie
diureza osmotyczna	-cukrzyca -mannitol

Złotym standardem w diagnostyce różnicowej polidypsji psychogennej i moczówki prostej jest test zagęszczania moczu z podaniem testowej dawki desmopresyny. W polidypsji psychogennej, w przeciwieństwie do moczówki prostej ośrodkowej i nerkowej, wynik testu zagęszczania moczu jest prawidłowy (wzrost gęstości moczu $< 1,022$ i molalności < 700 mOsm/kg). W moczówce prostej pomimo ograniczenia podaży płynów mocz nie ulega adekwatnemu zagęszczeniu, a molalność osocza wzrasta. Podanie testowej dawki desmopresyny skutkuje zagęszczeniem moczu o 90% do 120% w moczówce prostej ośrodkowej. Podobnego efektu nie obserwuje się w moczówce prostej nerkowej i polidypsji psychogennej[16].

Zatrucie wodne pojawia się po 10-15 latach trwania polidypsji [1]. Opisano jednak przypadek polidypsji psychogennej z zatruciem wodnym o ostrym początku u pacjenta z pierwszym epizodem schizofrenii [17]. Epizody zatrucia wodnego u osób z polidypsją psychogenną zdarzają się głównie po południu lub wczesnym wieczorem, kiedy objętość zakumulowanej w ciągu dnia wody w organizmie jest największa, a poziom sodu najniższy. Ponieważ w nocy podaż płynów ustaje, a nadmiar wody wydalany jest z moczem, u osób z zespołem PIP poziom sodu w próbkach krwi rutynowo pobieranych w godzinach porannych może być prawidłowy. Objawy zatrucia wodnego pojawiają się, gdy poziom sodu spada gwałtownie, prowadząc do przesunięcia płynów z przestrzeni pozakomórkowej do wnętrza neuronów zgodnie z gradientem osmotycznym [1,7]. W badaniu Pen i wsp. [7] objawy zatrucia wodnego w 62% przypadków pojawiały się, gdy poziom sodu spadał poniżej 120 mmol/l. Jednak

niemal u 1/3 badanych zatrucie wodne rozwijało się przy wyższych stężeniach sodu, oscylujących w granicach od 120 mmol/ do 129 mmo/l. [1,7]. Zatrucie wodne w nieleczonych przypadkach może prowadzić do śmierci w mechanizmie wglębnienia mózgu [18]. Opisywano również przypadki rabdomiolizy spowodowanej ostrą hiponatremią w przebiegu polidypsji psychogennej [19]. Objawami somatycznymi zatrucia wodnego są bóle głowy, zaburzenia widzenia, nudności, wymioty treści wodnistą, drżenia mięśniowe, poliuria, wodniste stolce. Objawom tym towarzyszą zmiany stanu psychicznego, takie jak apatia, niepokój, rozdrażnienie, pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia koncentracji uwagi, orientacji, urojenia i halucynacje. Powyższe symptomy mogą być interpretowane jako zaostrzenie objawów psychozy. Nawet w 80% przypadków kliniczną manifestacją zatrucia wodnego są napady drgawkowe kloniczno-toniczne, które bywają mylnie interpretowane jako padaczka idiopatyczna o późnym początku [1,13]. Innymi objawami towarzyszącymi zatruciu wodnemu są: powiększenie obwodu brzucha, obrzęki twarzy i powiek, obniżenie temperatury ciała czy wzrost ciśnienia tętniczego [1,13].

Wśród odległych powikłań somatycznych polidypsji psychogennej wymienia się wodonercze, nietrzymanie moczu, poszerzenia pęcherza moczowego, uszkodzenia mięśnia sercowego i nerek, niedożywienie [20,21]. Wyniki badań informują o wzmożonej utracie wapnia z moczem u pacjentów ze schizofrenią i polidypsją, co skutkuje osteopenią i wzrostem ryzyka złamań patologicznych [22].

Czynniki ryzyka polidypsji psychogennej

Czynniki ryzyka polidypsji psychogennej jest rozpoznanie schizofrenii, przewlekły przebieg choroby, palenie papierosów, płeć męska oraz rasa kaukaska [1]. Wykazano, że polidypsja psychogenna z zatruciem wodnym częściej dotyczy pacjentów ze schizofrenią charakteryzującą się przewlekłym przebiegiem, dominacją objawów negatywnych i dezorganizacji oraz długotrwałymi hospitalizacjami psychiatrycznymi [23]. W badaniu Kirch i wsp. [24]. polidypsja z hiponatremią częściej dotyczyła pacjentów z przewlekłą schizofrenią nieodróżnicowaną, z dominacją objawów negatywnych, o wczesnym początku zachorowania i przedłużającymi się hospitalizacjami, z niewielką odpowiedzią na leczenie. Zaobserwowano ponadto związek między polidypsją z zatruciem wodnym a częstszym występowaniem późnych dyskinez, paleniem papierosów oraz powiększeniem komór mózgu [24]. Czynnikiem ryzyka zatrucia wodnego u osób ze schizofrenią jest występowanie uzależnienia od alkoholu w wywiadzie [25,26]. W badaniu przeprowadzonym przez Ripley i wsp. [25] u osób chorych na schizofrenię początek uzależnienia od alkoholu poprzedzał o 8 do 22 lat zatrucie wodne. Ponadto badani z polidypsją i zatruciem wodnym

częściej posiadali krewnych pierwszego stopnia uzależnionych od alkoholu. Poirer i wsp. [26] objęli badaniem dwie grupy osób chorych na schizofrenię: nisko funkcjonujące (osoby przewlekłe hospitalizowane) oraz wysoko funkcjonujące (mieszkające w środowisku bez dodatkowej superwizji). Osoby z polidypsją i zatruciem wodnym charakteryzowały się młodszym wiekiem zachorowania, gorszym poziomem funkcjonowania, częstszym występowaniem uzależnienia od alkoholu w wywiadzie, większym nasileniem objawów negatywnych w okresie zaostrzeń psychozy jak również większym nasileniem objawów pozytywnych, negatywnych i dezorganizacji podczas okresów remisji. Ponieważ niemal wszyscy badani z polidypsją i zatruciem wodnym rekrutowali się z grupy pacjentów nisko funkcjonujących analizę porównawczą ograniczono właśnie do tej grupy. Okazało się, że jedynym elementem różnicującym jest częstsze występowanie uzależnienia od alkoholu u osób z polidypsją i zatruciem wodnym.

Przewlekła lub epizodycznie występująca hiponatremia bezobjawowa u osób z polidypsją psychogenną i schizofrenią warunkuje gorsze funkcjonowanie poznawcze. Wyniki dostępnych badań informują, że osoby chore na schizofrenię z polidypsją psychogenną i hiponatremią w porównaniu do pacjentów z polidypsją bez hiponatremii osiągają istotnie statystycznie niższe wyniki w teście MMSE [27], mają większe deficyty w zakresie przetwarzania informacji [28,29], pamięci wzrokowej [28] słuchowej, operacyjnej, fluencji słownej i funkcji wykonawczych [29].

Etiologia

Etiologia polidypsji psychogennej dotychczas nie została w pełni wyjaśniona. Zaproponowano kilka hipotez, jednak żadnej z nich nie może uznać za uniwersalną. Polidypsję psychogenną próbowano wiązać z urojeniami hydrofilnymi [5]. W badaniu Iftene i wsp. [5] urojeniowe przekonania były podawane jako motyw przyjmowania nadmiernej ilości płynów przez 40 % pacjentów. Polidypsję psychogenną rozpatrywano jako nieadaptacyjny mechanizm radzenia sobie ze negatywnymi stanami emocjonalnymi towarzyszącymi chorobie. W badaniu Millson i wsp. [30] 85% pacjentów w polidypsją psychogenną i schizofrenią twierdziło, że piją duże ilości płynów by „poczuć się lepiej”. Według obserwacji May i wsp. [31] najczęstszym motywem picia nadmiernych ilości wody przez pacjentów ze schizofrenią jest poprawa nastroju, złagodzenie lęku, uczucia pustki i nudy. Polidypsję psychogenną może więc stanowić rodzaj kompulsywnego zachowania pobudzającego układ nagrody. Potwierdzają to wyniki badań, w których zaobserwowano zmniejszenie podaży płynów u pacjentów z polidypsją psychogenną po podaniu antagonisty receptorów opioidowych naloksonu [32,33]. Ponadto polidypsja psychogenna istotnie częściej występuje u osób nadużywających alkoholu [26]. Z tego powodu wysunięto

hipotezę o istnieniu wspólnych mechanizmów neurobiologicznych dla tych dwóch zaburzeń [26]. Nie ma również pełnej zgodności odnośnie wpływu neuroleptyków na podaż płynów u osób z polidypsją psychogenną. Podejrzewano, że wysuszenie śluzówek jamy ustnej, jako efekt antycholinergiczne działania leków psychotropowych, może nasilać uczucie pragnienia. Hipotezie tej przeczą jednak wyniki badania Naiti i wsp. [8], którzy nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic w zakresie subiektywnego poczucia suchości w jamie ustnej oraz objętości śliny u pacjentów chorych na schizofrenię z polidypsją i bez. Polidypsja psychogenna i psychoza mogą mieć wspólne podłoże neurobiologiczne. Głównym neurotransmiterem w ośrodku pragnienia zlokalizowanym w podwzgórzu bocznym jest dopamina. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach można spekulować, że wzmożone pragnienie i wzrost ilości przyjmowanych płynów uwarunkowane są wzmożoną aktywnością dopaminergiczną w podwzgórzu bocznym. I odwrotnie - hipofunkcja dopaminergiczna wiąże się z zablokowaniem pragnienia. Ten hipotetyczny mechanizm jest kompatybilny z dopaminową teorią objawów pozytywnych schizofrenii i tłumaczy koincydencję zaostrzenia psychozy z patologicznym wzrostem podaży płynów. Dlaczego jednak polidypsja pojawi się dopiero po wielu latach trwania psychozy? Uważa się, że znaczenie może mieć tu stan nadwrażliwości receptorów dopaminergicznych D2, wywołany długotrwałą ich blokadą przez neuroleptyki klasyczne. Analogiczny mechanizm warunkuje pojawianie się późnych dyskinez [2]. Teorię tę wspierają wyniki badań, które informują o częstszym występowaniu późnych dyskinez u osób z polidypsją psychogenną oraz przejściowym pojawianiu się dyskinez w okresie najbardziej wzmożonej podaży płynów w przebiegu polidypsji [24,34]. Ponadto wyniki badań prowadzonych na zwierzętach informują, że przewlekła ośrodkowa blokada receptorów D2 skutkuje wzrostem poziomu angiotensyny II, której przypisuje się właściwości dispogenne. U ludzi przewlekła blokada receptorów D2 wiąże się ze wzrostem wrażliwości tkanek na angiotensynę II. W powyższą hipotezę doskonale wpisują się doniesienia o ustępowaniu objawów polidypsji po zamianie klasycznych neuroleptyków na kłozapinę, która jak wiadomo posiada znacznie większe powinowactwo do receptorów D1 niż D2 [2]. Należy jednak mieć na uwadze, że wzmożone wydalenie moczu i przyjmowanie nadmiernych ilości wody w okresach zaostrzenia psychozy obserwowano już w pierwszych dekadach XX wieku, a więc jeszcze przed wprowadzeniem do leczenia neuroleptyków [1].

Shinkai i wsp.[35] wykazali istotną statystycznie zgodność w zakresie występowania polidypsji psychogennej u osób chorych na schizofrenię oraz ich krewnych pierwszego stopnia również obciążonych tą chorobą ($p=0.0014$; ryzyko szans 88.20; 95% przedział ufności

7.31–1064.34). Dotychczas wykazano związek polidypsji psychogennej z polimorfizmem genu receptora dopaminowego D2 (DR2) [36], konwertazy angiotensyny (ACE2) [37,35], katecholo-O-metylotransferazy (COMPT) [38], receptora oreksynowego 1 (HCRT1R1)[39] oraz genu białka oporności wielolekowej (MDR1)[40].

Według de Leon i wsp [1], zatrucie wodne u pacjentów z polidypsją może być uwarunkowane kombinacją trzech czynników:

1.nasilenia polidypsji – sama nadmierna podaż wody tylko w nielicznych przypadkach prowadzi do hiponatremii i zatrucia wodnego. Zdrowe nerki dorosłego człowieka są w stanie wydalać 20 l na dobę wody, w ciągu godziny od 800 ml do 1000 ml. Jednak u pacjentów z polidypsją podaż płynów może okresowo przekraczać nerkowy próg wydalenia wody, co skutkuje stanem przewodnienia z hiponatremią [1,18].

2.nakładania się dodatkowych czynników, które mogą obniżyć stężenie sodu w osoczu, takich niewydolność tarczycy, przysadki mózgowej, nerek, przyjmowanie moczopędnych leków tiazydowych lub zespół SIADH [1,18]

3.zaburzenia regulacji osmotycznej indukowanego psychozą (reset osmostat) [1,18].

Z przeglądu badań Goldman [41] wynika, że u osób z syndromem PIP występują subtelne i przemijające zakłócenia procesu wydalenia wody, spowodowane obniżeniem progu osmotycznego dla supresji sekrecji wazopresyny. Zjawisko to określane jest jako reset osmostat i spowodowane jest prawdopodobnie brakiem adekwatnego hamowania sekrecji wazopresyny przez przednią formację hipokampa, w odpowiedzi na stres psychologiczny czy psychozę. Epizody zatrucia wodnego często zbiegają się w czasie z zaostrzeniem psychozy, która stanowi rodzaj stresu psychologicznego. Z drugiej strony hiponatremia pogłębia istniejące już zaburzenia psychiczne lub nadaje im nową, dotychczas niespotykaną u danego pacjenta jakość. Eksperymentalnie wywołane zaostrzenie psychozy (podanie metylfenidatu) wiązało się ze wzmożoną sekrecją wazopresyny (APV) u pacjentów z polidypsją i przewlekłą hiponatremią i zwiększało ryzyko wystąpienia zatrucia wodnego. Podobnego zjawiska nie zaobserwowano u badanych z psychozą, polidypsją i prawidłowym poziomem sodu [42]. Goldman i wsp [43] wykazali brak supresji wydzielania kortyzolu po podaniu deksametazonu u osób ze schizofrenią i polidypsją. W kolejnym badaniu tego samego autora oceniano stężenie wazopresyny (AVP) oraz hormonu antydiuretycznego (ACTH) po zadziałaniu stresu psychologicznego (indukowanego zanurzeniem dłoni w zimnej wodzie) u osób zdrowych oraz chorych na schizofrenię bez polidypsji psychogennej, z polidypsją psychogenną bez hiponatremii i z polidypsją psychogenną i hiponatremią. Reakcja na stres psycholo-

giczny (mierzona wzrostem poziomu APV i ACTH) u osób z schizofrenią, polidypsją i hiponatremią była istotnie większa niż u osób zdrowych. W grupie osób ze schizofrenią i polidypsją, ale z prawidłowym poziomem sodu w osoczu, poziom AVP i ACTH po ekspozycji na stres emocjonalny osiągał wartości pośrednie między tymi obserwowanymi u osób zdrowych i chorych z polidypsją i hiponatremią. Natomiast badani ze schizofrenią, u których nie obserwowano zaburzeń równowagi wodnej, charakteryzowali się osłabieniem reakcji na stres (najniższy poziom AVP i ACTH) [44]. Hipotezę tę potwierdzają wyniki badania Goldman i wsp. [45], którzy u pacjentów z polidypsją i hiponatremią wykazali obecność wewnętrznej deformacji na bocznej powierzchni przedniej formacji hipokampa, której lokalizacja pokrywa się z lokalizacją obszaru zaangażowanego w modulowanie neuroendokrynologicznej odpowiedzi na stres. Powyższa deformacja, jednak w istotnie mniejszym nasileniu, obecna była również u pacjentów z polidypsją i prawidłowym poziomem sodu w osoczu. Nie stwierdzano jej natomiast u pacjentów ze schizofrenią bez polidypsji.

Leczenie

Najskuteczniejszą formą leczenia polidypsji psychogennej i hiponatremii jest ograniczenie podaży płynów. Z uwagi na niski poziom współpracy pacjentów z personelem medycznym, brak wglądu w nieprawidłowe zachowania związane z przyjmowaniem płynów, ta prosta z pozoru metoda okazuje się często niemożliwa do wykonania. W literaturze tematu można natknąć się na opisy pojedynczych przypadków bądź badania prowadzone na niewielkich grupach pacjentów, w których polidypsję skutecznie zredukowano za pomocą terapii behawioralnej. Należy jednak mieć na uwadze, że interwencje te muszą być powtarzane, ponieważ ich efekty nie są trwałe [46]. Najważniejszym celem klinicznym u osób z polidypsją psychogeną jest zapobieganie epizodom zatrucia wodnego. Nieinwazyjną i relatywnie prostą metodą monitorowania ryzyka wystąpienia zatrucia wodnego u osób z polidypsją psychogeną jest codzienne określanie dziennego przyrostu masy ciała. W tym celu pacjenta należy zważyć dwukrotnie w ciągu dnia: rano po oddaniu moczu (około godziny 8:00) oraz po południu (około godziny 16:00). W oparciu o powyższe pomiary wylicza się znormalizowany dzienny przyrost wagi według następującego wzoru:

$$\text{Mr-Mp} / \text{Mr} \times 100\%$$

Mr-masa ciała poranna (godzina 8:00)

Mp-masa ciała popołudniowa (godzina 16:00)

Fizjologicznie dzienny przyrost masy ciała wynosi średnio 1,2%, u osób z polidypsją psychogeną $\geq 4\%$. Nagły dzienny przyrost masy ciała $\geq 5\%$ koreluje ze spadkiem poziomu sodu o co najmniej 10 mmol/l i powinien

wzbudzać podejrzenie hiponatremii oraz skutkować podjęciem odpowiednich działań (kontrola poziomu sodu w osoczu, ograniczenie podaży płynów)[1,13]. W celu monitorowania ryzyka wystąpienia zatrucia wodnego u osób z polidypsją psychogeną można posłużyć się również opracowaną przez Goldman i wsp. [47] procedurą wagi docelowej (*target weight procedure*). Waga docelowa to maksymalna waga dozwolona sprzężona z minimalnym dozwolonym poziomem sodu w osoczu. Przekroczenie wagi docelowej zagraża wystąpieniem zatrucia wodnego. W celu jej określenia należy w ciągu 2 tygodni dokonać czterech pomiarów masy ciała i stężenia sodu w osoczu. Na podstawie uzyskanych wyników oblicza się średnią masę ciała oraz średnie stężenie sodu w osoczu. Wagę docelową obliczymy według następującego wzoru:

$$(\text{średnie stężenie sodu} / \text{najniższy próg stężenia sodu}) \times \text{średnia masa ciała}$$

gdzie najniższy próg stężenia sodu wynosi:

-125 mmol/l jeśli średnie stężenie sodu w osoczu jest większe niż 132 mmol/l

-średnie stężenie sodu w osoczu - 7 mmol/l jeśli średnie stężenie sodu w osoczu jest mniejsze niż 132 mmol/l

Maksymalna dozwolona waga ciała jest zwykle o 2,5 kg do 5,5 kg większa od średniej masy ciała danego pacjenta. Jeżeli w czasie monitorowania masy ciała (pomiaru dokonywane są dwukrotnie w ciągu dnia: rano po oddaniu moczu i popołudniu) masa ciała przekracza maksymalną wagę dozwoloną, należy bezzwłocznie oznaczyć poziom sodu w osoczu. Jeżeli poziom sodu w osoczu jest niższy niż dozwolony minimalny poziom sodu, należy ograniczyć podaż płynów dopuszczając jedynie spożywanie posiłków, niewielkie ilości wody i możliwość palenia tytoniu, aż do czasu powrotu do wagi wyjściowej.

Pomimo zachęcających wyników badań dotychczas nie opracowano rekomendacji dotyczących leczenia farmakologicznego polidypsji psychogennej. Obserwowano zmniejszenie nasilenia polidypsji po zastosowaniu naloksonu [33], mianseryny [48]. Z uwagi na dipsogenne właściwości angiotensyny II podejmowano również próby stosowania leków blokujących układ renina-angiotensyna. Blokada receptorów β -adrenergicznych w nerce skutkuje spadkiem wydzielania reniny, a pośrednio również angiotensyny II. Wykazano, że β -blokery takie jak propranolol [49] czy pindolol [50] mogą skutecznie zmniejszać nasilenie polidypsji psychogennej i normalizować poziom sodu w osoczu. Podobne obserwacje poczyniono w odniesieniu do inhibitorów konwertazy angiotensyny. W trwającym 6 miesięcy badaniu z podwójną ślepą próbą i kontrolą placebo, terapia enalapremem w dawce 20 mg/d wiązała się z istotnym statystycznie wzrostem ciężaru właściwego moczu, zmniejszeniem objętości wydalanego moczu oraz poziomu sodu w osoczu u 60% pacjentów z polidypsją psychogeną

i psychozą [51]. Dostępne są pojedyncze opisy przypadków, w których już niewielkie dawki kaptoprilu (12,5 mg/d) skutecznie zmniejszały nasilenie polidypsji i normalizowały poziom sodu [52,53]. Według Sebastian i wsp [54] terapia enalapremem w dawce 10 mg/d może skutecznie zapobiegać epizodom hiponatremii u osób z polidypsją psychogenną i zatruciem wodnym w wywiadzie. Dostępne są również opisy przypadków istotnej redukcji nasilenia polidypsji z hiponatremią po zastosowaniu blokerów receptorów angiotensynowych takich jak irbesartan [55], czy losartan [56]. Skuteczna w leczeniu polidypsji psychogennej z hiponatremią okazała się również terapia kombinowana irbesartanem w dawce 300 mg/d oraz naltreksonem w dawce 50 mg/d [57]. Ponieważ przyjmuje się, że zatrucie wodne towarzyszące polidypsji psychogennej jest wynikiem łagodnych zaburzeń rozcieńczania moczu, podejmowano próby normalizacji poziomu sodu poprzez blokowanie receptorów wazopresyny w cewkach nerkowych. Lit, podobnie jak demeclocyklina, blokuje działanie wazopresyny na poziomie wtórnych przekaźników uruchamianych przez aktywację receptora wazopresynowego. Lit okazał się skuteczny w zapobieganiu hiponatremii u pacjentów z PIP, jednak z uwagi na ryzyko uszkodzenia nerek i tarczycy nie może być szeroko rekomendowany [58]. Chociaż wyniki starszych badań potwierdzają, że demeclocyklina podnosi poziomu sodu i zmniejsza częstość oraz nasilenie epizodów hiponatremii u pacjentów z syndromem PIP [59], to nowsze randomizowane badanie kontrolowane placebo, przeprowadzone przez Alexander i wsp.[60] nie potwierdziło powyższych doniesień. Nową opcją terapeutyczną w leczeniu hiponatremii u pacjentów z syndromem PIP i zapobieganiu epizodom zatrucia wodnego wydają się antagoniści receptora wazopresyny-waptany. W badaniu Jossiasen i wsp [61] tolwaptan normalizował poziom sodu u osób z zespołem PIP już po 24 godzinach od podania. Podobnych efektów nie obserwowano w grupie pacjentów przyjmujących placebo. Wycofanie tolwaptanu z leczenia wiązało się z nawrotem hiponatremii. Pewnym ograniczeniem zastosowania waptanów w leczeniu hiponatremii w przebiegu polidypsji psychogennej jest ich działanie hipotensyjne. W powyższym badaniu u 2 z 7 pacjentów z grupy przyjmującej tolwaptan wystąpiło odwodnienie z hipotensją. Z drugiej strony w grupie przyjmującej placebo, u 5 na 12 pacjentów w okresie 30 dni obserwacji wystąpiły objawy zatrucia wodnego. Takagi i wsp [62] przypadkowo zaobserwowali ustąpienie polidypsji psychogennej u pacjenta ze schizofrenią po podaniu inhibitora anhidrazy węglanowej- acetazolamidu. Zainspirowało ich to do przeprowadzenia większego badania, w którym 5 pacjentom z oporną na leczenie polidypsją, hiponatremią i przewlekłą psychozą przez 2 tygodnie podawano acetazolamid w dawce 500 mg/d. Powyższa terapia zredukowała nasi-

lenie polidypsji i hiponatremii u 4 na 5 pacjentów, a w 3 przypadkach poprawa była na tyle duża, że pacjenci mogli opuścić na stałe izolatki, w których przebywali z powodu polidypsji. Mechanizm, w jakim acetazolamid ogranicza polidypsję, pozostaje jednak dotychczas niewyjaśniony. Z uwagi na zbyt małą ilość zgromadzonych danych, brak badań randomizowanych z podwójną ślepą próbą i kontrolą placebo prowadzonych na dużych grupach, żaden z wyżej wymienionych leków nie może być na obecnym etapie rutynowo rekomendowany w leczeniu polidypsji psychogennej oraz związanej z nią hiponatremii.

Powszechnie stosowaną interwencją u pacjentów ze schizofrenią i polidypsją jest zamiana klasycznych neuroleptyków na klozapinę. Rzeczywiście w literaturze można natknąć się na szereg doniesień uzasadniających ten sposób postępowania [63,64,65]. Tym bardziej zaskakuje fakt, że nie powstało dotychczas żadne randomizowane badanie kontrolowane placebo z podwójną ślepą próbą, dotyczące efektywności klozapiny w leczeniu polidypsji i zapobieganiu epizodom zatrucia wodnego. W badaniu Canuso i wsp.[64] osiągnano najlepsze efekty w zakresie normalizacji molarności osocza u pacjentów z polidypsją psychogenną przy dawce klozapiny 300 mg/d. Nie udowodniono, by przekraczanie tej dawki przynosiło większe korzyści kliniczne w zakresie redukcji podaży płynów. Zamiana klozapiny na inny atypowy lek przeciwpsychotyczny może skutkować nasileniem polidypsji i pogłębieniem hiponatremii [4]. W jednym z opisów przypadków klozapina okazała się skuteczna w leczeniu polidypsji i zapobieganiu hiponatremii u pacjenta z zespołem uzależnienia alkoholowego i urojeniami niewierności małżeńskiej [66]. Należy mieć jednak na uwadze, że klozapina zarezerwowana jest do leczenia schizofrenii lekoopornej i wymaga monitorowania poziomu granulocytów obojętnołonnych. Ponadto opisano również w literaturze przypadek zatrucia wodnego u pacjenta leczonego klozapiną [67]. Szereg dostępnych danych potwierdza skuteczność atypowych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu polidypsji psychogennej. Opisano kilka przypadków, w których dobre efekty uzyskiwano po włączeniu do leczenia risperidonu w dawkach od 4 mg/d [55,68] do 6 mg/d [69]. W badaniach, w których risperidon stosowany był w wyższych dawkach od 8 do 13 mg/d nie obserwowano redukcji nasilenia polidypsji [70,71]. Z drugiej strony istnieją opisy przypadków hiponatremii w mechanizmie SIADH w przebiegu terapii risperidonem [72]. W dwóch opisach pojedynczych przypadków odnotowano zmniejszenie podaży płynów u osób z polidypsją psychogenną i schizofrenią po wprowadzeniu do leczenia olanzapiny w dawce 30 mg/d [55,73]. Obserwacji tych jednak nie potwierdzają wyniki randomizowanego badania z podwójną ślepą próbą przeprowadzonego przez Goldman i wsp.[74].

Podczas leczenia zatrucia wodnego należy postępować zgodnie ze schematem opracowanym dla leczenia hiponatremii hipotonicznej, który zaprezentowano w pierwszej części naszej pracy. Rekomenduje się ograniczenie podaży płynów, a w przypadku ciężkiego stanu klinicznego podawanie dożylnych wlewów 3 % roztworu chlorku sodu. Zaleca się, by wzrost poziomu sodu w osoczu w pierwszych 24 godzinach leczenia nie przekroczył 10 mmol/l, a w kolejnych dobach 8 mmol/l. Leczenie należy prowadzić do momentu uzyskania natremii na poziomie 130 mmol/l. [75].

Podsumowanie

Polidypsja psychogenna, obok zespołu SIADH, jest jedną z dwóch najczęstszych przyczyn hiponatremii u osób z zaburzeniami psychicznymi. Szczególnie osoby z przewlekłym przebiegiem schizofrenii, długotrwale hospitalizowane psychiatrycznie, wymagają czujnej obserwacji w kierunku zaburzeń równowagi wodnej. Nadmierny pobór wody może skutkować nagłym, zagrażającym spadkiem poziomu sodu w osoczu i obrzękiem mózgu. Natomiast hiponatremia bezobjawowa u pacjentów z zespołem PIP wydaje się mieć związek z gorszym funkcjonowaniem poznawczym. Epizody zatrucia wodnego u osób z nierozpoznaną polidypsją psychogenną mogą być mylnie interpretowane jako zaostrzenie choroby psychicznej lub padaczka, a następnie nieadekwatnie leczone. Konieczne jest monitorowanie dziennego przyrostu masy ciała u osób z polidypsją psychogenną i ograniczenie podaży płynów, gdy przekracza on 5%. Najsilniej do tej pory ugruntowaną w obserwacjach i praktyce klinicznej opcją terapeutyczną w leczeniu polidypsji psychogennej jest zamiana dotychczas stosowanych leków przeciwpsychotycznych na kłozapinę.

Conflict of interest

The authors have declared no conflict of interest.

References:

- de Leon J, Verghese C, Tracy JL, Josiassen RC, Simpson GM. Polydipsia and water intoxication in psychiatric patients: a review of the epidemiological literature. *Biol Psychiatry* 1994;35(6):408-419.
- Verghese C, De Leon J, Simpson GM. Neuroendocrine factors influencing polydipsia in psychiatric patients: an hypothesis. *Neuropsychopharmacology*.1993;9(2):157-166.
- Mercier-Guidez, Loas G. Polydipsia and water intoxication in 353 psychiatric inpatients: an epidemiological and psychopathological study. *Eur Psychiatry*. 2000;15(5):306-311.
- de Leon J. Polydipsia-a study in a long-term psychiatric unit. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003 ;253(1):37-39.
- Iftene F, Bowie C, Milev R, Hawken E, Talikowska-Szymczak E, Potopsingh D, Hanna S, Mulroy J, Groll D, Millson R. Identification of primary polydipsia in a severe and persistent mental illness outpatient population: a prospective observational study. *Psychiatry Res*.2013;210(3):679-683.
- Williams ST, Kores RC. Psychogenic polydipsia: comparison of a community sample with an institutionalized population. *Psychiatry Res*. 2011;187(1-2):310-311
- Peh LH, Devan GS, Eu P Water intoxication in psychiatric patients in Singapore. *Singapore Med J* 1990; 31(3):238-241
- Naito M, Ito K, Funayama S, Inoue M. The Influence of Subjective Oral Dryness and Salivary Volume on Polydipsia in Patients with Schizophrenia. *International Journal of Oral-Medical Sciences*.2013;12(1):29-34.
- Goldman MB. The mechanism of life-threatening water imbalance in schizophrenia and its relationship to the underlying psychiatric illness. *Brain Res Rev*. 2009; 61(2), 210-220.
- Vieweg WVR, David JJ, Rowe WT, Wampler GJ, Burns WJ, Spradlin WW. Death from self-induced water intoxication among patients with schizophrenic disorders. *J Nerv Ment Dis*. 1985;173(3):161-165.
- Loas G, Mercier-Guidez E. Fatal self-induced water intoxication among schizophrenic inpatients. *Eur Psychiatry*. 2002; 17(6):307-310.
- Hawken ER, Crookall JM, Reddick D, Millson RC, Milev R, Delva . Mortality over a 20-year period in patients with primary polydipsia associated with schizophrenia: a retrospective study. *Schizophr Res*. 2009;107(2):128-133.
- Reynolds S A, Schmid MW, Broome ME. Polydipsia screening tool. *Arch Psychiatr Nurs*.2004;18(2):49-59.
- Abbasi QA, Carbonell FE, Koczapski AB, Vieweg WV R. Measuring and estimating daily urine volume in psychiatric patients: strengths and weaknesses. *Schizophr Res*. 1997;28(1):87-93.
- Goldman MB. The assessment and treatment of water imbalance in patients with psychosis. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2010;4(2):115-23.
- Krzyżanowska-Świniarska B, Czekalski S. Choroby układu podwzgórzowo-przysadkowego. W: Interna .Tom3 red Januszewicz K, Kokot F. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2004
- Zilles D, Hasan A, Gruber O, Degner D. Acute polydipsia and water intoxication in first episode schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010;44(5):489-489.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007;120(11):1-21.
- Chen LC, Bai YM., Chang MH. Polydipsia, hyponatremia and rhabdomyolysis in schizophrenia: A case report. *World J Psychiatry*.2014; 4(4):150-152.
- Blum A, Tempey, FW, Lynch WJ. Somatic findings in patients with psychogenic polydipsia. *J Clin Psychiatry*.1983;44(2):55-56
- Blum A, Friedland GW. (1983). Urinary tract abnormalities due to chronic psychogenic polydipsia. *Am J Psychiatry*.1983;140(7):915-916.
- Delva NJ, Crammer JL, Jarzylo SV, Lawson JS, Owen JA, Sribney M, Weir BJ, Yendt ER. Osteopenia, pathological fractures, and increased urinary calcium excretion in schizophrenic patients with polydipsia. *Biol Psychiatry*. 1989;26(8):781-93.
- Bralet MC, Ton T, Falissard B. Schizophrenic patients with polydipsia and water intoxication more often have a form of schizophrenia first described by Kraepelin. *Psychiatry Res*. 2007;152(2), 267-271.
- Kirch DG, Bigelow LB, Weinberger DR, Lawson WB, Wyatt R J. Polydipsia and chronic hyponatremia in schizophrenic inpatients. *J Clin Psychiatry* 1985;46(5):179-181.
- Ripley TL, Millson R C, Koczapski AB. Self-induced water intoxication and alcohol abuse. *Am J Psychiatry*.1989;146(1):102-103.
- Poirier S, Legris G, Tremblay P, Michea R, Viau-Guay L, Mérette C, Roy M A. Schizophrenia patients with polydipsia and water intoxication are characterized by greater severity of psychotic illness and a more frequent history of alcohol abuse. *Schizophr Res*.2010;118(1):285-291.

27. Schnur DB, Wirkowski E, Reddy R, Decina P, Mukherjee S. Cognitive impairments in schizophrenic patients with hyponatremia. *Biol Psychiatry*. 1993;33(11):836-838.
28. Emsley RA, Spangenberg JJ, Roberts MC, Taljaard FJ, Chalton DO. Disordered water homeostasis and cognitive impairment in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1993;34(9):630-633.
29. Nagashima T, Inoue M, Kitamura S, Kiuchi K, Kosaka J, Okada K, Kishimoto T. Brain structural changes and neuropsychological impairments in male polydipsic schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2012; 12(1), 210.
30. Millson RC, Koczapski AB, Cook MI, Daszkiewicz M. A survey of patient attitudes toward self-induced water intoxication. *Can J Psychiatry*. 1992;37(1):46-7.
31. May DL. Patient perceptions of self-induced water intoxication. *Arch Psychiatr Nurs*. 1995;9(5):295-304.
32. Nishikawa T, Tsuda A, Tanaka M, Nishikawa M, Koga I, Uchida Y. Involvement of the endogenous opioid system in the drinking behavior of schizophrenic patients displaying self-induced water intoxication: a double-blind controlled study with naloxone. *Clin Neuropharmacol*. 1996;19(3):252-258.
33. Nishikawa T, Tsuda A, Tanaka M, Nishikawa M, Koga I, Uchida Y. Naloxone attenuates drinking behavior in psychiatric patients displaying self-induced water intoxication. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1994;18(1):149-53.
34. Shen WW, Sata LS. Hypothalamic dopamine receptor supersensitivity? A pilot study of self-induced water intoxication. *Psychiatr J Univ Ott*. 1984;8(3):154-158.
35. Shinkai T, Ohmori O, Hori H, Nakamura J. Genetic approaches to polydipsia in schizophrenia: A preliminary report of a family study and an association study of an angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. *Am J Med Genet Part B: Neuropsychiatr Genet*. 2003;119(1):7-12.
36. Matsumoto C, Shinkai T, De Luca V, Hwang R, Hori H, Lanktree M, Nakamura J. Association between three functional polymorphisms of the dopamine D2 receptor gene and polydipsia in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8(2):245-253.
37. Ouyang WC, Wang YC, Hong CJ, Cheng CY, Tsai SJ. Association study of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with schizophrenia and polydipsia. *Neuropsychobiology*. 2001;44(1):31-35.
38. Yamada K, Shinkai T, Chen HI, Utsunomiya K, Nakamura J. Effect of COMT Val108/158Met Genotype on Risk for Polydipsia in Chronic Patients with Schizophrenia. *Neuromolecular Med*. 2014;16(2):398-404.
39. Fukunaka Y, Shinkai T, Hwang R, Hori H, Utsunomiya K, Sakata S, Nakamura J. The orexin 1 receptor (HCRTR1) gene as a susceptibility gene contributing to polydipsia-hyponatremia in schizophrenia. *Neuromolecular Med*. 2007;9(4):292-297.
40. Shinkai T, De Luca V, Utsunomiya K, Sakata S, Inoue Y, Fukunaka Y, Nakamura J. Functional polymorphism of the human multidrug resistance gene (MDR1) and polydipsia-hyponatremia in Schizophrenia. *Neuromolecular Med*. 2008;10(4):362-367.
41. Goldman MB. The mechanism of life-threatening water imbalance in schizophrenia and its relationship to the underlying psychiatric illness. *Brain Res Rev*. 2009;61(2):210-220.
42. Goldman MB, Robertson GL, Luchins DJ, Hedeker D, Pandey GN. Psychotic exacerbations and enhanced vasopressin secretion in schizophrenic patients with hyponatremia and polydipsia. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(5):443-449.
43. Goldman MB, Blake L, Marks RC, Hedeker D, Luchins D J. Association of nonsuppression of cortisol on the DST with primary polydipsia in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1993;150(4) 653-653.
44. Goldman MB, Gnerlich J, Hussain N. Neuroendocrine responses to a cold pressor stimulus in polydipsic hyponatremic and in matched schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32(7): 1611-1621.
45. Goldman MB, Wang L, Wachi C, Daudi S, Csernansky J, Marlow-O'Connor M, Torres I. Structural pathology underlying neuroendocrine dysfunction in schizophrenia. *Behav Brain Res*. 2011;218(1):106-113.
46. Thomas JL, Howe J, Gaudet A, Brantley PJ. Behavioral treatment of chronic psychogenic polydipsia with hyponatremia: a unique case of polydipsia in a primary care patient with intractable hiccups. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2001;32(4):241-250.
47. Goldman MB, Luchins DJ. Prevention of episodic water intoxication with target weight procedure. *Am J Psychiatry*. 1987;144(3):365-366.
48. Hayashi T, Nishikawa T, Koga I, Uchida Y, Horiguchi J, Yamawaki. Involvement of the α 2-adrenergic system in polydipsia in schizophrenic patients: a pilot study. *Psychopharmacology*. 1997;130(4):382-386.
49. Kishi Y, Kurosawa H, Endo S. Is propranolol effective in primary polydipsia? *Int J Psychiatry Med*. 1998;28(3):315-325.
50. Gibson CAM, Stewart JT. Treatment of psychogenic polydipsia with pindolol. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(1):99-100.
51. Greendyke RM, Bernhardt AJ, Tasbas HE, Lewandowski KS. Polydipsia in chronic psychiatric patients: therapeutic trials of clonidine and enalapril. *Neuropsychopharmacology*. 1998;18(4):272-281.
52. Tueth MJ, Broderick-Cantwell J. Successful treatment with captopril of an elderly man with polydipsia and hyponatremia. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 1993;6(2):112-114.
53. Goldstein JA. Captopril in the treatment of psychogenic polydipsia. *J Clin Psychiatry*. 1986;47(2):99.
54. Sebastian CS, Sinha D, Gulati N K. Serum sodium stabilizing effect of enalapril after standard water load in a patient with a history of self-induced water intoxication. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1995;19(4):655-663.
55. Kruse D, Pantelis C, Rudd R, Quek J, Herbert P, McKinley M. Treatment of psychogenic polydipsia: comparison of risperidone and olanzapine, and the effects of an adjunctive angiotensin-II receptor blocking drug (irbesartan). *Aust N Z J Psychiatry*. 2001;35(1):65-68.
56. Webber MA, Ofalabi I, Mahmud W, Herron MS, Shekhar A. Losartan for treatment of psychogenic polydipsia. *Ann Pharmacother*. 2004;38(10):1750-1751.
57. Dong HS, Kim SH, Park SY. A Case Report: Irbesartan and Naltrexone Treatment of Polydipsia in a Patient with Schizophrenia. *Korean J Schizophr Res*. 2015;18(2):86-90.
58. Vieweg WVR, Weiss NM, David JJ, Rowe WT, Godleski L S, Spradlin WW. Treatment of psychosis, intermittent hyponatremia, and polydipsia (PIP syndrome) using lithium and phenytoin. *Biol Psychiatry*. 1988;23(1):25-30.
59. Vieweg WV, Wilkinson EC, David JJ, Rowe WT, Hobbs WB, Spradlin WW. The use of demeclocycline in the treatment of patients with psychosis, intermittent hyponatremia, and polydipsia (PIP syndrome). *Psychiatr Q*. 1988;59(1):62-68.
60. Alexander RC, Karp BI, Thompson S, Khot V, Kirch DG. A double blind, placebo-controlled trial of demeclocycline treatment of polydipsia-hyponatremia in chronically psychotic patients. *Biol Psychiatry*. 1991;30(4):417-420.
61. Josiassen RC, Goldman M, Jessani M, Shaughnessy RA, Albazzaz A, Lee J, Ouyang J, Orlandi C, Czerwiec F. Double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of a vasopressin V2-receptor antagonist.

- nist in patients with schizophrenia and hyponatremia. *Biol Psychiatry*. 2008;4(12):1097-1100.
62. Takagi S, Watanabe Y, Imaoka T, Sakata M, Watanabe M. Treatment of psychogenic polydipsia with acetazolamide: a report of 5 cases. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(1):5-7
 63. Spears NM, Leadbetter RA, Shutty MS Jr. Clozapine treatment in polydipsia and intermittent hyponatremia. *J Clin Psychiatry*. 1996;57(3):123-8.
 64. Canuso CM, Goldman MB. Clozapine restores water balance in schizophrenic patients with polydipsia-hyponatremia syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;11(1):86-90.
 65. Fuller MA, Jurjus G, Kwon K, Konicki PE, Jaskiw GE. Clozapine reduces water-drinking behavior in schizophrenic patients with polydipsia. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16(4):329-32
 66. Margetić B, Aukst-Margetić B. Successful treatment of polydipsia, water intoxication, and delusional jealousy in an alcohol dependent patient with clozapine. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(7):1347-1349.
 67. Tényi T, Vörös V. Successful switch to olanzapine after rhabdomyolysis caused by water intoxication and clozapine use. *Pharmacopsychiatry*. 2006;39(4):157-158.
 68. Chhoumi M, Mrad A, Mechri A. Risperidone treatment for polydipsia and severe hyponatremia in a schizophrenic patient. *Thérapie*. 2015;70(3):309-310.
 69. Rao N, Venkatasubramanian G, Korpade V, Behere R, Varambally S, Gangadhar, B. Risperidone treatment for polydipsia and hyponatremia in schizophrenia: a case report. *Turk Psikiyatri Derg*. 2011;22(2):123-125.
 70. Kawai N, Baba A, Suzuki T. Risperidone failed to improve polydipsia-hyponatremia of the schizophrenic patients. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2002;56(1):107-110.
 71. Millson RC, Emes CE, Glackman WG. Self-induced water intoxication treated with risperidone. *Can J Psychiatry*. 1996;41(10):648-650.
 72. Ranga GS, Tomar LR, Narang S, Tripathi P, Jirwal OP. Risperidone causing hyponatremia. *J Acute Med*. 2014;4(3):133-134.
 73. Tenyi T, Vörös V. Successful switch to olanzapine after rhabdomyolysis caused by water intoxication and clozapine use. *Pharmacopsychiatry*. 2006;39(04):157-158.
 74. Goldman MB, Hussain N. Absence of effect of olanzapine on primary polydipsia: results of a double-blind, randomized study. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2004;24(6):678-680.
 75. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B i inni. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(3):1-47.

Correspondence address

Aneta Gerhant
ul. Głuska 1
20-439 Lublin
tel. 817487320
e-mail: aneta.gerhant@umlub.pl

Otrzymano; 08.03.2017
Zrecenzowano; 20.04.2017
Przyjęto do druku; 31.05.2017