

Mechanismen van katatonie

D.M. DHOSSCHE, P. SIENAERT, F.M.M.A. VAN DER HEIJDEN

- ACHTERGROND** Katatonie wordt steeds meer gezien, ook in de nieuwe DSM-5, als een uniek motorisch syndroom dat verbetert na toediening van benzodiazepinen en elektroconvulsietherapie. Een alomvattende theorie van katatonie bestaat niet.
- DOEL** Een overzicht geven van mechanismen van katatonie.
- METHODE** Literatuuroverzicht.
- RESULTATEN** Bepaalde aspecten van katatonie kunnen verklaard worden door verschillende mechanismen. Een nieuw model betreffende de vagale zenuw is meer omvattend.
- CONCLUSIE** Verder onderzoek naar de onderliggende mechanismen van katatonie is nodig om nieuwe behandelingen te vinden.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)2, 99-103

TREFWOORDEN katatonie, mechanisme, pathofysiologie



Katatonie is een motorisch syndroom met verschillende verschijningsvormen dat potentieel levensbedreigend is, maar bij een accurate diagnose en snelle behandeling een erg gunstige prognose heeft (Fink 2013). Karl Kahlbaum ('katatonie') en Carl Wernicke ('motiliteitspsychose') hebben de aandoening als eersten beschreven, maar Philip Barrough schrijft al in de 16de eeuw in het eerste Engelstalige medische tekstboek (*Method of Phisicke*, London, 1583) over 'congelation' ('bevrozen') en 'taking' ('gepakt zijn'), toestanden die lijken op katatonie. Het syndroom komt voor bij kinderen, adolescenten (Dhossche e.a. 2010b) en volwassenen (Sienaert e.a. 2013) en is geassocieerd met verschillende psychiatrische en somatische ziektebeelden (de Winter e.a. 2007), maar wordt al te vaak niet herkend (van der Heijden e.a. 2002; 2005).

In de DSM-5 (American Psychiatric Association 2013) werd de classificatie van katatonie gewijzigd met het oog op betere herkenning en behandeling en het stimuleren van onderzoek (Dhossche e.a. 2013; Fink 2013). Het vóórkomen van katatonie bij een grote verscheidenheid van psychiatrische en lichamelijke aandoeningen (Sienaert e.a. 2011; Van Harten 2005) en de unieke respons op een behandeling met benzodiazepinen en elektroconvulsietherapie (ECT) verwijzen naar een mogelijk uniek biologisch correlaat,

los van de onderliggende aandoening. De pathogenese van katatonie blijft echter tot op heden onopgehelderd.

In dit artikel bespreken wij de verschillende bestaande pathogenetische hypothesen over katatonie (Dhossche e.a. 2010a), evenals een nieuwe vagale theorie (Dhossche 2012). Verschillende modellen zijn gebaseerd op de symptomen van katatonie (motorische-hersenbanenmodel, epilepsiemodel) of associatie met bepaalde gedragsfenotypes (genetisch model). Het neurotransmittermodel is voornamelijk gebaseerd op de therapeutische effectiviteit van benzodiazepinen bij katatonie.

Er zijn ook andere modellen die verwijzen naar de associatie tussen katatonie en bepaalde medische aandoeningen zoals infectieuze, auto-immune en endocriene ziektes, maar de betrokken mechanismen blijven hierbij vaak onbepaald en we zullen deze daarom niet bespreken. We verwijzen de lezer hiervoor naar eerdere besprekingen van dit onderwerp (Carroll & Goforth 2004; Dhossche e.a. 2010a).

MECHANISMEN VAN KATATONIE

Motorische-hersenbanenmodel

Verschillende symptomen van katatonie, zoals de stimu-

lusgebonden fenomenen (echolalie, negativisme), motorische perseveraties (stereotypieën) en pathologische inertie (katalepsie) verwijzen naar een mogelijke dysregulatie van frontale hersencircuits, of naar een interferentie met dit circuit via thalamische, pariëtale, cerebellaire of limbische abnormaliteiten. Bij katatonie werd meermaals een hypoperfusie vastgesteld in de frontale, posterieur temporale en pariëtale kwabben (Galynker e.a. 1997; Satoh e.a. 1993), welke normaliseerde na behandeling. Dezelfde circuits worden in verband gebracht met maligne katatonie en het maligne antipsychoticasyndroom (Mann e.a. 2004). Letsels ter hoogte van de frontale kwabben en de basale ganglia zijn beschreven bij patiënten met katatonie (Fink & Taylor 2003). Echter, focaal letsel in deze gebieden leidt lang niet altijd tot katatonie. Katatonie zou een gevolg zijn van disfunctionele circuits waar deze structuren bij betrokken zijn. Letsel in deze gebieden zou dan ook eerder begrepen kunnen worden als een risicofactor dan als een specifieke pathofysiologische verklaring.

Epilepsiemodel

Het kan moeilijk zijn om in klinisch opzicht complexe partiële aanvallen en postictale akinesie te onderscheiden van katatonie. De klinische overlap tussen bepaalde vormen van psychomotore convulsies en katatone symptomen zoals staren, stupor, plotse agitatie, en de vaststelling dat epilepsie vaker voorkomt bij patiënten die zich met een katatoon toestandsbeeld presenteren, ondersteunen de epilepsiehypothese. Dit model (Fink & Taylor 2003) postuleert het optreden van abnormale elektrische ontladingen in de frontale kwabben en het anterieure limbische systeem en het geeft een verklaring voor de effectiviteit van anticonvulsieve behandelingen zoals benzodiazepinen, ECT en anticonvulsiva (Kruger & Braunig 2001; Satoh e.a. 1993).

Neurotransmittermodel

Gamma-aminoboterzuur (GABA), glutamaat en dopamine zijn de belangrijkste neurotransmitters in de motorische circuits, die we in het voorgaande beschreven in het motorische-hersenenmodel. Deze neurotransmitters spelen een grote rol bij diverse bewegingsstoornissen zoals de ziekte van Parkinson en cerebellaire aandoeningen. De vaak dramatische en robuuste respons van katatonie op een behandeling met benzodiazepinen en benzodiazepine-GABA_A-receptorcomplexagonisten is een cruciale vaststelling die de rol van GABA-disfunctie bij katatonie doet vermoeden. Gunstige effecten worden ook gerapporteerd na behandeling met zolpidem, eveneens een GABA_A-agonist (Thomas e.a. 1997; Zaw & Bates 1997). Deze effecten kunnen worden omgekeerd door het toedienen van een GABA_A-antagonist, flumazenil (Wetzel e.a. 1987).

AUTEURS

DIRK M. DHOSSCHE, hoogleraar Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Universiteit van Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi, VS.

PASCAL SIENAERT, hoofd zorgprogramma Stemningsstoornissen en afd. ECT, Universitair Psychiatrisch Centrum – KU Leuven, campus Kortenberg, Kortenberg, België, en Docent Faculteit Geneeskunde, KU Leuven.

FRANK M.M.A. VAN DER HEIJDEN, opleider Psychiatrie, Vincent van Gogh voor GGZ, Venray.

CORRESPONDENTIEADRES

Dirk M. Dhossche, University of Mississippi Medical Center, 2500 North State Street, Jackson, MS 39216, USA.
E-mail: ddhossche@umc.edu

Strijdige belangen: P. Sienaert meldde honoraria van AstraZeneca, Janssen-Cilag en Lundbeck.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 7-5-2014.

Het feit dat sommige patiënten met katatonie zeer hoge doses benzodiazepinen verdragen, zonder overmatige sedatie, wijst eveneens op veranderingen van de GABA_A-receptorfunctie. Northoff e.a. (1999b) toonden bij 10 patiënten met de akinetische vorm van katatonie een verminderde densiteit van de GABA_A-receptoren in de linker sensorimotorische cortex aan. Deze onderzoekers suggereren tevens een rol van glutamaat, een biologische antagonist van GABA (Northoff e.a. 1999a), en dopamine (Northoff e.a. 1996).

Genetisch model

Gedurende de afgelopen 10-20 jaar heeft de snelle ontwikkeling van de klinische genetica de genetische basis van diverse syndromen opgehelderd. Parallel aan deze ontwikkeling werd duidelijk dat bewegingsstoornissen onderdeel zijn van het gedragsfenotype van een groot aantal genetische syndromen. Katatonie is bijvoorbeeld vaak geassocieerd met specifieke gedragsfenotypen van genetische aandoeningen zoals het syndroom van Prader-Willi (pws), een aandoening die het gevolg is van een verminderde genexpressie op het paternale chromosoom 15q11-q13 (Dhossche & Bouman 1997). Het gedragsfenotype van pws bestaat uit katatone symptomen zoals stereotypieën en dwangmatig repetitief zelfbeschadigend gedrag, maar ook uit niet-katatone symptomen zoals somnolentie, hallucinaties en wanen (Verhoeven & Tuinier 2006; Vogels e.a. 2003). Verder onderzoek bij patiënten met katatonie en

pws kan een mogelijke associatie tussen specifieke genetische afwijkingen op 15q11-13 en katatonie of psychose verduidelijken.

Nervus-vagusmodel

Een nieuwe vagale hypothese van katatonie (Dhossche 2012) is gebaseerd op de polyvagale theorie over hechting en sociale interacties die door Porges in 1995 werd geformuleerd (Porges 2003). Deze theorie stelt dat de primitiefste respons op dreigend gevaar, namelijk 'bevriezen' (Gallup & Maser 1977), wanneer de normale vecht- en vluchtreacties falen of niet beschikbaar zijn, bepaald wordt door de N. vagus. Dit bevriezen toont zich zowel gedragsmatig (stupor) als metabool (zweeten, hypoventilatie, verminderde peristaltiek, urinaire en fecale incontinentie en vasovagale reacties).

Het katatone syndroom kan als de klinische manifestatie van het bevriezen in de polyvagale theorie worden beschouwd. Naast de motorische symptomen komen immers bij een groot aantal (tot 40%) patiënten met katatonie symptomen van een autonome disfunctie voor: temperatuurschommelingen, afwijkende bloeddruk, pols en ademhalingsfrequentie, en zweeten (zonder dat van maligne katatonie sprake is) (Bush e.a. 1996). Bovendien is vaak een grote angst aanwezig bij patiënten met katatonie (Rosebush & Mazurek 2010) en zijn er duidelijke aanwijzingen dat katatonie door een psychologisch trauma kan worden uitgelokt (Dhossche e.a. 2012).

Een vagale hypothese kan een brede waaier van motorische en autonome afwijkingen bij katatonie verklaren. Het is een intrigerende mogelijkheid dat de afferente vezels van de N. vagus (80% van de vezels voert informatie naar de hersenen) zouden kunnen dienen om perifeer 'inwendig' gevaar (toxisch, immunologisch, infectieus of metabool) te signaleren naar de hersenen, alwaar via dezelfde vagus, maar via zijn efferente banen, een katatone reactie volgt, mits een kritische drempel is overschreden. Dit zou

benoemd kunnen worden als een neurofysiologische reactie op stress.

Volgens deze vagale hypothese zouden anticholinergica nuttig kunnen zijn in de behandeling van katatonie aangezien acetylcholine de voornaamste neurotransmitter is die de N. vagus vrijstelt aan eindorganen. Gunstige effecten van biperideen en benztropine (een ouder anticholinergisch medicijn dat niet beschikbaar is in Nederland en België) zijn in casuïstiek gerapporteerd (Albucher e.a. 1991; Franz e.a. 1994), maar verdere studies zijn nodig om dit te bevestigen. Wanneer we uitgaan van de vagale hypothese ligt tevens een stimulatie van de N. vagus als mogelijke behandeling voor katatonie voor de hand. Stimulatie van de N. vagus (vns) heeft gunstige therapeutische effecten bij epilepsie, maar voor zover ons bekend werden tot op heden nooit effecten op katatonie vermeld.

CONCLUSIE

Katatonie kan worden gezien als een specifiek syndroom met een eigen pathofysiologie en met een waaier van risicofactoren zowel op somatisch als psychologisch gebied. Katatonie is in de meeste gevallen behandelbaar en daarom is onderzoek naar de onderliggende mechanismen belangrijk. De voorstelling van katatonie in DSM-5 als een meer opzichzelfstaande diagnostische klasse zal de herkenbaarheid vergroten en kan als stap in de goede richting worden beschouwd.

Er zijn verschillende hypothesen over de pathogenese van katatonie, maar niet veel empirische studies. Het beschreven vagale model lijkt veelbelovend en ruimer dan de andere modellen wegens de evolutionaire basis en het expliciet benoemen van autonome afwijkingen in katatonie met een mogelijke therapeutische rol voor anticholinergica. Verdere studies zullen moeten uitwijzen welk model er het best in slaagt om de klinische verschijnselen en neurobiologische bevindingen bij katatonie te verklaren.

LITERATUUR

- Albuher RC, DeQuardo J, Tandon R. Treatment of catatonia with an anticholinergic agent. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 513-4.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Washington: American Psychiatric Association 2013.
- Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. Catatonia: I: Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93: 129-36.
- Carroll B, Goforth H. Catatonia due to general medical conditions. In Caroff S, Mann S, Francis A, Fricchione G, red. *Catatonia: From psychopathology to neurobiology*. Washington: American Psychiatric Press 2004.
- Dhossche D. Autonomic dysfunction in catatonia in autism: implications of a vagal theory. *Autism-Open Access* 2012; 2. doi.org/10.4172/2165-7890.1000e114
- Dhossche D, Bouman N. Catatonia in an adolescent with Prader-Willi Syndrome. *Ann Clin Psychiatry* 1997; 4: 247-53.
- Dhossche D, Goetz M, Gazdag G, Sienaert P. New DSM-5 category Unspecified Catatonia is a boost for pediatric catatonia. *Neuropsychiatry* 2013; 3: 401-10.
- Dhossche DM, Ross CA, Stoppelbein L. The role of deprivation, abuse, and trauma in pediatric catatonia without a clear medical cause. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125: 25-32.
- Dhossche DM, Stoppelbein L, Rout UK. Etiopathogenesis of catatonia: generalizations and working hypotheses. *J ECT* 2010a; 26: 253-8.
- Dhossche D, Wilson C, Wachtel L. Catatonia in childhood and adolescence: implications for the DSM-5. *Primary Psychiatry* 2010b; 17: 35-9.
- Fink M, Taylor M. *Catatonia. A clinician's guide to diagnosis and treatment*. Cambridge: University Press 2003.
- Fink M. Rediscovering catatonia: the biography of a treatable syndrome. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2013; 1-47.
- Franz M, Gallhofer B, Kanzow WT. Treatment of catatonia with intravenous biperidene. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 847-8.
- Gallup G, Maser J. Tonic immobility: Evolutionary underpinnings of human catalepsy and catatonia. In Maser J, Seligman M, red. *Psychopathology: experimental models*. San Francisco: Freeman 1977; 334-57.
- Galynker I, Weiss J, Ongseng F, Finestone H. ECT treatment and cerebral perfusion in catatonia. *J Nucl Med* 1997; 38: 251-4.
- Harten P van. Katatonie, een syndroom om te herinneren. *Tijdschr Psychiatr* 2005; 6: 371-82.
- Heijden F van der, Tuinier S, Peplinkhuizen L, Verhoeven WM. Catatonia: the rise and fall of an intriguing psychopathological dimension. *Acta Neuropsychiatr* 2002; 14: 111-6.
- Heijden F van der, Tuinier S, Arts N, Hoogendoorn M, Kahn R, Verhoeven W. Catatonia: disappeared or under-diagnosed? *Psychopathology* 2005; 15: 3-8.
- Kruger S, Braunig P. Intravenous valproic acid in the treatment of severe catatonia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 303-4.
- Mann S, Caroff S, Fricchione G, Campbell E, Greenstein R. Malignant catatonia. In Caroff S, Mann S, Francis A, Fricchione G, red. *Catatonia. From psychopathology to neurobiology*. Washington: American Psychiatric Publishing; 2004. pp 105-19.
- Northoff G, Demisch L, Wenke J, Pflug B. Plasma homovanillic acid concentrations in catatonia. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 436-43.
- Northoff G, Lins H, Boker H, Danos P, Bogerts B. Therapeutic efficacy of N-methyl D-aspartate antagonist amantadine in febrile catatonia. *J Clin Psychopharmacol* 1999a; 19: 484-6.
- Northoff G, Steinke R, Czervenska C, Krause R, Ulrich S, Danos P, Kroph D, Otto H, Bogerts B. Decreased density of GABA-A receptors in the left sensorimotor cortex in akinetic catatonia: investigation of in vivo benzodiazepine receptor binding. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999b; 67: 445-50.
- Porges SW. Social engagement and attachment: a phylogenetic perspective. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1008: 31-47.
- Rosebush P, Mazurek M. Catatonia and its treatment. *Schizophr Bul* 2010; 36: 239-42.
- Satoh K, Suzuki T, Narita M, Ishikura S, Shibasaki M, Kato T, e.a. Regional cerebral blood flow in catatonic schizophrenia. *Psychiatry Res* 1993; 50: 203-16.
- Sienaert P, Rooseleer J, De Fruyt J. Measuring catatonia: a systematic review of rating scales. *J Affect Disord* 2011; 135: 1-9.
- Sienaert P, Dhossche D, Gazdag G. Adult catatonia: etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Neuropsychiatry* 2013; 3: 391-9.
- Thomas P, Rascle C, Mastain B, Maron M, Vaiva G. Test for catatonia with zolpidem. *Lancet* 1997; 349: 702.
- Verhoeven W, Tuinier S. Prader-Willi syndrome: atypical psychoses and motor dysfunctions. *Int Rev Neurobiol* 2006; 72: 119-30.
- Vogels A, Matthijs G, Legius E, Devriendt K, Fryns J-P. Chromosome 15 maternal uniparental disomy and psychosis in Prader-Willi syndrome. *J Med Genet* 2003; 40: 72-3.
- Wetzel H, Heuser I, Benkert O. Stupor and affective state: alleviation of psychomotor disturbances by lorazepam and recurrence of symptoms after Ro 15-1788. *J Nerv Ment Dis* 1987; 175: 240-2.
- Winter CF de, van Dijk F, Verhoeven WMA, Dhossche DM, Stolker JJ. *Autisme en katatonie. Een succesvolle behandeling met lorazepam. A case study*. *Tijdschr Psychiatr* 2007; 49: 257-61.
- Zaw ZF, Bates GD. Replication of zolpidem test for catatonia in an adolescent. *Lancet* 1997; 349: 1914.

SUMMARY

Mechanisms of catatonia

D.M. DHOSSCHE, P. SIENAERT, F.M.M.A. VAN DER HEIJDEN

BACKGROUND Catatonia is being increasingly viewed as a unique syndrome consisting of specific motor signs that respond characteristically and uniformly to benzodiazepines and electroconvulsive therapy. This interpretation is also reflected in changes in the classification of catatonia in DSM-5. An all-embracing pathogenesis of catatonia remains elusive.

AIM To review the mechanisms of catatonia.

METHOD We reviewed the literature.

RESULTS Certain aspects of catatonia can be explained by a number of different mechanisms. We present a new, more comprehensive model involving the vagal nerve.

CONCLUSION Further research into the underlying mechanisms of catatonia is needed in order to find new therapies.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)2, 99-103

KEY WORDS catatonia, mechanism, pathophysiology