

Een gecompliceerde behandeling van letale katatonie

door B. Verwey en J.G. Goekoop

Gepubliceerd in 1994, no. 7

Samenvatting

De beschrijving van een gecompliceerde behandeling van een patiënte met letale katatonie illustreert de waarde van de combinatie van de toepassing van elektroconvulsietherapie met dantroleen, maar ook de beperking van deze methode. Daarnaast lijken corticosteroiden, toegediend om andere lichamelijke redenen, biperideen en clonazepam van betekenis te zijn geweest bij het herstel van de katatonie.

Inleiding

Acute letale katatonie (ALK) is een ziektebeeld dat voorkomt in het verloop van een psychiatrische of somatische stoornis. De volgende groepen symptomen zijn daarbij beschreven: extrapiramidale verschijnselen (waaronder rigiditeit van spieren, tremor, torticollis, opisthotonus, choreforme en dyskinetische bewegingen, sialorrhoe), bewustzijnsveranderingen (verwardheid, delier, stupor, coma), autonome stoornissen (tachycardie, bradycardie, hypertensie, hypotensie, tachypnoe, incontinentie) en hyperthermie (Mann e.a. 1986; Taylor 1990).

Het beeld ontwikkelt zich in enkele dagen en begint meestal met plotselinge opwinding, waarna mutisme, anorexie en de bovengenoemde verschijnselen ontstaan. De symptomen kunnen in het verloop van de ziekte sterk wisselen: een periode van hypertonie van de spieren kan gevolgd worden door een volledig hypotone fase. Na een tachycardie kan een asystolie optreden. Door al deze verschijnselen dreigen somatische complicaties, die een actief behandelbeleid nodig maken.

Het neuroleptisch maligne syndroom (NMS) is een meestal even foudroyant verlopend syndroom dat voorkomt als complicatie van een behandeling met neuroleptica. Extrapiramidale symptomen, autonome instabiliteit, bewustzijnsveranderingen en verhoogde temperatuur zijn ook hier de kenmerkende verschijnselen (Addonizio en Susman 1991). Het onderscheid tussen ALK en NMS is wellicht mogelijk door een zorgvuldige anamnese: bij ALK zouden tijdens de eerste fase verschijnselen van opwinding en psychose overheersen, terwijl bij het NMS de extrapiramidale verschijnselen op de voorgrond zouden staan (Castillo e.a. 1989; Fleischhacker e.a. 1990). Omdat opgewonden psychotische patiënten in de praktijk met neuroleptica worden behandeld, is het onderscheid tussen deze ziektebeelden toch vaak moeilijk. Vanwege de identieke symptomatologie is de behandeling van ALK en NMS vrijwel gelijk.

Voor de behandeling van ALK wordt het toepassen van elektroconvulsietherapie (ECT) het middel van eerste keus genoemd (Mann e.a. 1986; Mann e.a. 1990). ECT is ook bij NMS effectief (Mann e.a. 1990; Davis e.a. 1991; Scheftner en Shulman 1992; Kupka en Smeets 1992). In de wat oudere literatuur wordt het succes van corticosteroiden bij ALK beschreven (Christoffels en Thiel 1970). Neuroleptica zouden bij ALK effectief kunnen zijn, maar zij zouden de toestand tevens kunnen verergeren (Mann e.a. 1986). Omdat het onderscheid van ALK ten opzichte van NMS vrijwel onmogelijk is, moet het gebruik van neuroleptica uiteraard onmiddellijk worden gestaakt.

Er zijn echter inmiddels verschillende andere medicamenten effectief gebleken, zowel bij de behandeling van ALK als van NMS (Mann e.a. 1986; Ebadi e.a. 1990; Sakkas e.a. 1991). De toepassing van dopamine- agonisten als levodopacarbiodopa, bromocriptine en amantadine is vooral gekozen vanwege het effect op extrapiramidale verschijnselen. Dantroleen wordt geadviseerd bij hyperthermie ten gevolge van spierhypertonie (Goekoop en Carbaat 1982; Schulte-Sasse e.a. 1985; Goekoop 1988). De toediening van anticholinergica is effectief gebleken bij NMS (Deuschl e.a. 1987) met name ten aanzien van de extrapiramidale verschijnselen (Schvehla en Herjanic 1988; Dowling en Patrick 1989). Fricchione (1985) veronderstelt een deficiëntie van gamma-aminoboterzuur bij het NMS. Mogelijk verklaart dat waarom lorazepam en clonazepam effectief zouden zijn als middel tegen katatonie verschijnselen (Salam e.a. 1987; Martenyi e.a. 1989). De combinatie van ECT met dantroleen lijkt aangewezen als ECT onvoldoende helpt (Zwaan en Nolen 1989).

Zijn de verschijnselen van letale katatonie met succes behandeld, dan is het meestal nodig het onderliggend psychiatrisch of somatisch lijden te behandelen.

De hieronder volgende bespreking van een gecompliceerde behandeling van letale katatonie laat zien dat zelfs de combinatie van ECT met dantroleen onvoldoende effectief kan zijn en dat in zo'n geval andere methoden moeten worden toegepast.

Casusbeschrijving - Op dag 1 werd patiënte, een 19-jarige Molukse vrouw, in consult gezien op de afdeling Neurologie in verband met verwardheid en motorische onrust. Twee weken daarvoor had zij een gegeneraliseerde epileptische aanval gehad die zich nog eens herhaald had na een week. Na deze tweede aanval was haar 4dd 200 mg valproïnezuur voorgeschreven. De nacht voor opname werd zij toenemend geagiteerd en onrustig. Zij sliep niet. De neuroloog had overwogen dat er mogelijk sprake was van een reactie op valproïnezuur en had daarom dit middel gestaakt. Patiënte maakte een angstige, onrustige indruk en communicatie was vrijwel niet mogelijk. Zij leek levendig te hallucineren en vertelde te denken dat de wereld verging. Geadviseerd werd haar met diazepam (3dd 10 mg) te behandelen. Patiënte werd hierop steeds kortdurend wat rustiger, maar vanwege de hevige onrust kreeg zij ook een paar maal 25 mg levomepromazine en 25 mg promethazine. Binnen enkele dagen derailleurde het beeld verder en werd besloten om patiënte over te plaatsen naar de psychiatrische afdeling.

Op dag 4 werd zij gezien in een mutistische toestand en was er sprake van plotseling optredende kramptoestanden, soms tot opisthotonus toe, die vervolgens overgingen in een slappe toestand waarbij patiënte zich vrijwel niet bewoog. Zij at en dronk niet. Patiënte maakte een angstige indruk. Soms kon zij wat gekalmeerd worden. Ook was er sprake van hypersecretie van traanvocht en speeksel.

Geconcludeerd werd dat er sprake was van een functionele psychose en behandeling met 4dd 5 mg haloperidol werd gestart. Zij kreeg daar 3dd 2 mg biperideen bij. Omdat deze behandeling zonder resultaat bleef, werd op dag 9 overgegaan tot vervanging van het neurolepticum door phenobarbital, wat eveneens zonder resultaat bleef. Op dag 12 kreeg zij temperatuurverhoging: 38,3 C.

Op dag 13 werd bij aanvullend bloedonderzoek een CPK van 1688 U/l vastgesteld die de diagnose acute letale katatonie waarschijnlijk maakte. Patiënte werd overgeplaatst naar de afdeling Intensive Care, waar ondersteunende maatregelen werden genomen. Tevens werd begonnen met bilateraal ECT, tweemaal daags, wat op dag 14 werd herhaald (toegediend met de Siemens Konvulsator 2077). Deze behandeling, onder algehele narcose (met penthotal als slaapmiddel en succinyl- choline als spierverslapper), werd in een frequentie van eenmaal daags voortgezet tot dag 30. Bij 8 van de 15 behandelingen was de duur van het insult kleiner of gelijk aan 25 seconden. Vanaf de vijfde ECT verminderden de katatonie verschijnselen steeds gedurende een periode van enkele uren na iedere ECT, waarbij patiënte af en toe aanspreekbaar was; de laboratoriumwaarden verbeterden.

Op dag 21 vertoonde patiënte maniforme verschijnselen (zingen en schreeuwen bij een eufore soms prikkelbare stemming) en werd besloten haar in te stellen op lithium. Dit werd echter op dag 25 weer gestaakt omdat de indruk bestond dat patiënte hierop opnieuw slechter werd. Zij werd verward en zo onrustig dat zij continu gefixeerd moest worden. Zij uitte zich vooral door middel van brabbelen, gillen (alleen geluid) en (meest onverstaanbaar) schreeuwen. Soms riep zij namen van bekenden, was zij tegen iedere aanwezige aan het vloeken en tieren. Vaak leek zij angstig. Ook ontwikkelde zij op dag 23 een temperatuurstijging van boven de 39 C, wat aanleiding werd om te beginnen met dantroleen, eerst 80 mg, later 120 mg per dag. De temperatuur daalde spoedig en de hypertone verschijnselen verminderden binnen twee dagen in frequentie en intensiteit.

Op dag 25 had zij zo'n hevige stridor en benauwdheid dat zij in verband met een zwelling in de larynx antibiotica (2 g amoxicilline) en 20 mg dexamethason kreeg. Dit verbeterde haar conditie nog aanzienlijk. Op dag 26 werd bij laryngoscopie vrijwel geen zwelling meer gezien. Geconcludeerd werd dat de zwelling veroorzaakt was door het soms urenlang gillen, en de behandeling met beide medicamenten werd gestaakt. Diezelfde dag werd haar tijdens een fase van hypertonie, die ondanks de dantroleenbehandeling weer optrad, 2,5 mg biperideen intraveneus toegediend, waarmee binnen enkele minuten de rigiditeit verdween (wat reden was haar dit middel tot dag 47 voor te schrijven).

Gezien de verbetering van de algehele toestand kon zij op dag 26 worden teruggeplaatst naar de psychiatrische afdeling. De toestand van patiënte werd in de loop van enkele dagen verder rustiger, de laatste ECT werd op dag 30 toegediend (de CPK bedroeg 37 U/l), de behandeling met dantroleen werd afgebouwd en op dag 39 gestopt. Op dag 39 en 40 deden zich echter weer katatone verschijnselen voor met trekkingen en tongbeet en werd zij in plaats van met dantroleen, met clonazepam (2dd 2 mg) behandeld.

Vanaf dag 41 begon patiënte te eten en te drinken en geleidelijk aan was er wat communicatie met haar mogelijk. Zij was op dat moment niet in staat om adequaat te communiceren over wat er gebeurd was en het kostte ook nog de grootste moeite om erachter te komen wat er in haar omgng. Naast levendige, vooral visuele hallucinaties waren er hogere cerebrale functiestoornissen als afasie en apraxie, en geheugenstoornissen.

Tussen dag 41 en 58 waren er drie keer aanvallen met spierkrampen en dikwijls was patiënte motorisch onrustig. Wegens een heftige benauwdheid bij stridor (opnieuw ten gevolge van een zwelling in de larynx) moest zij van dag 58 tot 61 weer op de afdeling Intensive Care worden verpleegd. Zij kreeg opnieuw corticosteroïden (15 mg prednison) en tevens 3,75 mg terbutaline. Op dag 63 traden plotseling weer katatone verschijnselen op, waarop de dosis clonazepam tot 4dd 2 mg werd verhoogd en patiënte ook weer 3 dd 5 mg prednison kreeg. De behandeling met terbutaline werd gestopt.

Vanaf dag 64 deden zich geen kramptoestanden of insultachtige verschijnselen meer voor. De behandeling met prednison werd nog vier weken voortgezet en daarna in drie weken afgebouwd. Het herstel van zowel de lichamelijke als de psychische toestand verliep hierna voorspoedig. De hogere cerebrale functies herstelden langzaam. De behandeling met clonazepam werd in een dosering van 2dd 2 mg gecontinueerd.

Patiënte werd na een opname van zes maanden ontslagen. Zij bleef gedurende vier maanden in dagbehandeling, waar een continue vooruitgang zichtbaar was. Daarna bleef zij onder poliklinische controle. Na enkele maanden werd de dosering verlaagd tot 2 mg en na een jaar werd deze gestaakt.

Bij follow-up na drie jaar (gerekend vanaf het begin van de opname) verkeerde patiënte in goede lichamelijke en geestelijke conditie.

Beschouwing - Acute letale katatonie is een ziektebeeld dat zonder behandeling in ten minste 75% van de gevallen dodelijk is (Mann e.a. 1986). Door de toepassing van verschillende vormen van behandelingen wordt de mortaliteit beperkt, al is niet precies bekend wat de bijdrage van elke therapie afzonderlijk of in combinatie is. De pathofysiologie van ALK is onbekend. Overeenkomsten met NMS suggereren dat er een verlaagde dopaminerge activiteit bij betrokken is (Anseau e.a. 1986). De eerste maatregelen dienen gericht te worden op ondersteuning van de vitale functies. ECT, dantroleen, antiparkinsonmiddelen en benzodiazepinen kunnen effectief zijn. Alleen ten aanzien van ECT en dantroleen bestaat een zekere consensus hierover. Vroeg behandelen zou de kans op een letale afloop verminderen (Mann e.a. 1986).

De beschreven casus illustreert hoe in korte tijd een beeld van volledige psychische deterioratie ontstond en de vitale functies werden bedreigd. Voorts kwam naar voren hoe de diagnostiek werd bemoeilijkt, omdat als eerste verschijnsel een gegeneraliseerd insult optrad. Dat insultachtige verschijnselen als onderdeel van een letale katatonie voorkomen, is overigens wel beschreven (Scheid 1937; Taylor 1990). Met name wordt hier aandacht gevraagd voor de behandeling, die vanwege de onverwacht optredende verschijnselen allerminst eenvoudig was. De volgende opmerkingen zijn bedoeld als verheldering van de gevolgde strategie. Waar mogelijk, wordt een verklaring gezocht voor de verschijnselen en het effect van de behandeling.

ECT alleen was niet voldoende effectief. Toevoegen van dantroleen resulteerde in normalisering van de temperatuur, maar de katatone verschijnselen verdwenen niet volledig. Daarom werd het effect van biperideen beproefd, dat al bij een eenmalige intraveneuze toediening bleek te werken. (Overigens kreeg patiënte in deze fase naast de biperideen nog steeds ECT voor de psychose en dantroleen voor de hyperthermie.)

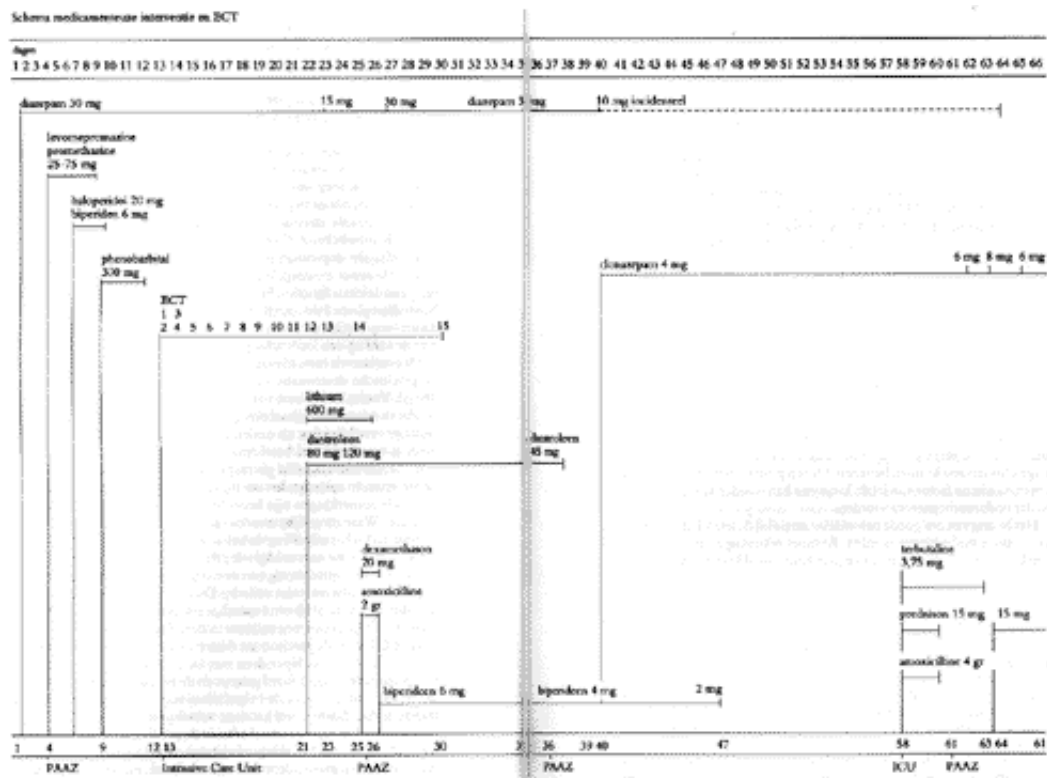
De combinatie van biperideen met ECT en dantroleen leek zodanig succesvol dat met ECT werd gestopt en de behandeling met dantroleen werd afgebouwd. Nadat de behandeling met dantroleen was gestaakt, traden de dag daarop weer katatone verschijnselen op, met trekkingen en tongbeet. Dit suggereert dat er naast de perifere werking van dantroleen ook een centraal werkingsmechanisme zou kunnen zijn. Aangezien dantroleen geen anti-epileptische effecten heeft, maar wel een toename van glutaminezuur decarboxylase (GAD) veroorzaakt en daardoor de synthese van GABA activeert (Ward e.a. 1986), zou een andere GABA-erge therapie ook effectief kunnen zijn. Dit werd aanleiding patiënte clonazepam te geven, waarvan tevens bekend is dat het bij katatone verschijnselen werkzaam kan zijn (Martenyi e.a. 1989). Het beloop suggereert dat dit bij deze patiënte ook zo was.

Patiënte kreeg vanwege de ernstige respiratoire complicaties corticosteroiden. Over de effectiviteit van deze middelen bij de letale katatonie staat hier weinig vast, behalve dat zij in het verleden met succes zijn toegepast (Chrisstoffels en Thiel 1970). Of zij bij deze patiënte een bijdrage aan het herstel hebben geleverd, is niet vast te stellen.

Over de ECT nog een paar opmerkingen. In het algemeen wordt verondersteld dat een bij ECT opgewekt insult dat korter dan 25 seconden duurt, een geringe kans heeft effectief te zijn (Abrams 1992). Een groot deel van de 15 insulten bij deze patiënte was korter dan 25 seconden, mogelijk deels veroorzaakt door de benzodiazepinen die ook in deze periode werden gegeven. Dit kan de effectiviteit van ECT negatief hebben beïnvloed, terwijl de reversibele cerebrale dysfuncties die optraden wellicht door de ECT zijn veroorzaakt.

Samengevat kan worden gesteld dat ECT alleen niet voldoende hielp en de combinatie met dantroleen, gegeven voor hyperthermie en verhoogde spierrigiditeit, ook niet voldoende effectief was. Daar staat weer tegenover dat het staken van deze behandelingen, ondanks continueren van de toegevoegde behandeling met biperideen, de katatone verschijnselen weer de kans gaf op te vlammen. Clonazepam bleek in het verdere verloop effectief. Deze casus suggereert dat het succes van de behandeling bij deze patiënte op een combinatie van GABA-erge en anticholinerge effecten zou kunnen berusten. Of een primair deficit van GAD als een etiologische factor van letale katatonie kan worden beschouwd, zal verder onderzocht moeten worden.

Het belang van een goede behandelstrategie bij de letale katatonie kan niet genoeg onderstreept worden. Er moet rekening mee worden gehouden dat ECT als middel van eerste keus onvoldoende effectief kan zijn.



Literatuur

Abrams, R. (1992), *Electroconvulsive Therapy*

. Oxford University Press, New York.

Addonizio, G., en V.L. Susman (1991), *Neuroleptic malignant syndrome, a clinical approach*. Mosby-Year Book, Inc., St. Louis.

Ansseau, M., C.F. Reynolds, D.J. Kupfer, P.F. Poncelet, G. Franck, A.E. Dresse en M. Reznik (1986), Central dopaminergic and noradrenergic receptor blockade in a patient with neuroleptic malignant syndrome. *Journal of Clinical Psychiatry* 47, 320-321.

Castillo, E., R.T. Rubin en E. Holsboer-Trachsler (1989), Clinical differentiation between lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *American Journal of Psychiatry* 146, 324-328.

Chrisstoffels, J., en J.H. Thiel (1970), Delirium acutum, a potentially fatal condition in the psychiatric hospital. *Folia Psychiatrica Neurologica Neurochirurgica Neerlandica* 73 177-187.

Davis, J.M., P.G. Janicak, P. Sakkas, C. Gilmore en Z. Wang (1991), Electroconvulsive therapy in the treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Convulsive Therapy* 7, 111-120.

Deuschl, G., G. Oepen, L. Hermle en H. Kindt (1987), Neuroleptic malignant syndrome: observations on altered consciousness. *Pharmacopsychiatry* 20, 168-170.

Dowling, J.J., en V. Patrick (1989), Delirium with dystonia: a variant of neuroleptic malignant syndrome? *American Journal of Psychiatry* 146, 276-277.

Ebadi, M., R.F. Pfeiffer en L.C. Murrin (1990), Pathogenesis and treatment of neuroleptic malignant syndrome. *General Pharmacology* 21, 367-386.

Fleischhacker, W.W., B. Unterweger, J.M. Kane en H. Hinterhuber (1990), The neuroleptic malignant syndrome and its differentiation from lethal catatonia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 81, 3-5.

Fricchione, G.L. (1985), Neuroleptic catatonia and its relationship to psychogenic catatonia. *Biological Psychiatry* 20, 304-313.

Goekoop, J.G., en P.A.Th. Carbaat (1982), Treatment of neuroleptic malignant syndrome with dantrolene. *Lancet* 3, 49-50.

Goekoop, J.G. (1988), Ervaringen met dantroleen, bromocriptine en elektroshock bij de behandeling van het neurologisch maligne syndroom. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 30, 188-213.

Kupka, R.W., en R.M.W. Smeets (1992), De rol van elektroconvulsie therapie bij de behandeling van het neuroleptisch maligne syndroom. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 34, 94-99.

Mann, S.C., S.N. Caroff, H.R. Bleier, W.K.R. Welz, M.A. Kling en M. Hayashida (1986), Lethal catatonia. *American Journal of Psychiatry* 143, 1374-1381.

Mann, S.C., S.N. Caroff, H.R. Bleier, R.E. Antelo en H. Un (1990), Electroconvulsive therapy of the lethal catatonia syndrome. *Convulsive Therapy* 6, 239- 247.

Martenyi, F., J. Harangzo en L. Mod (1989), Clonazepam for the treatment of stupor in catatonic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 146, 1230.

Sakkas, P., J.M. Davis, P.G. Janicak en Z. Wang (1991), Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacology Bulletin* 27, 381-384.

Salam, S.A., A.K. Pillai en T.P. Beresford (1987), Lorazepam for psychogenic catatonia. *American Journal of Psychiatry* 144, 1082-1083.

Scheftner, W.A., en R.B. Shulman (1992), Treatment choice in neuroleptic malignant syndrome. *Convulsive Therapy* 8, 267-279.

Scheid, K.F. (1937), *Febrile Episoden bei schizophrenen Psychosen*. Georg Thieme Verlag, Leipzig.

Schulte-Sasse, U., K. Komar en H.J. Eberlein (1985), Dantrolen in der Behandlung lebensbedrohlicher psychiatrischer Krankheitsbilder. *Deutscher Medizinischer Wochenschrift* 110, 457-461.

Schvehla, T.J., en M. Herjanic (1988), Neuroleptic malignant syndrome, bromocriptine and anticholinergic drugs. *Journal of Clinical Psychiatry* 49, 283-284.

Taylor, M.A. (1990), Catatonia, a review of a behavioral neurologic syndrome. In: *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, vol. 3, no. 1. Raven Press, New York, p.48-72.

Ward, A., M.O. Chaffman en M. Sorkin (1986), Dantrolene, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in malignant hyperthermia, the neuroleptic malignant syndrome and an update of its use in muscle spasticity. *Drugs* 32, 130-168.

Zwaan, W.A., en W.A. Nolen (1989), Behandeling van letale katatonie met dantroleen en elektroconvulsietherapie. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 31, 333-341.

Summary: A complicated treatment of lethal catatonia

The description of the treatment of a patient with lethal catatonia illustrates the value of the combination of electroconvulsive therapy with dantrolene sodium, but also the limitations of this treatment. In addition to this combination, corticosteroids given for other somatic reasons, biperidene given for hypertonia and clonazepam given for hypertonia and convulsionlike symptoms, also seem to have had a role in the successful treatment of this patient.

De auteurs zijn beiden psychiater en respectievelijk verbonden aan het Ziekenhuis Rijnstate te Arnhem (correspondentieadres: afdeling psychiatrie, Ziekenhuis Rijnstate, Postbus 9555, 6800 TA Arnhem) en het Psychiatrisch Ziekenhuis Endegeest en de vakgroep Psychiatrie, Rijksuniversiteit Leiden.

Het artikel werd voor publikatie geaccepteerd op 19-3-1994.