

Behandeling van letale katatonie met dantroleen en elektroconvulsietherapie

door W.A. Zwaan en W.A. Nolen

Samenvatting

De meest effectieve behandeling van letale katatonie, een levensbedreigende complicatie van een (affectieve) psychose gepaard gaande met katatone opwinding en hyperthermie, is volgens de literatuur elektroconvulsietherapie (ECT). In dit artikel worden twee patiënten met de waarschijnlijkheidsdiagnose letale katatonie beschreven die niet reageerden op ECT en uiteindelijk wel op de combinatiebehandeling van ECT met dantroleen.

Inleiding

De symptomatologie en de behandeling van het maligne neuroleptisch syndroom zijn in dit tijdschrift door Van Hoof en De Cuyper (1987) en Goekoop (1988) beschreven. Uit recente literatuur blijkt dat dit syndroom in de praktijk moeilijk te differentiëren is van de letale katatonie (Addonizio e.a. 1987). Wij bespreken dit ziektebeeld naar aanleiding van twee casussen en doen een voorstel tot behandeling. Letale katatonie is een benaming van Stauder (1932) en is in de literatuur onder diverse benamingen beschreven zoals pernicioze psychose (Tolsma 1956), acuut delier (Christoffels en Thiel 1970), acute katatone opwinding (Aaronson en Thompson 1950) en manisch-depressief uitputtingssyndroom (Derby 1933). Het syndroom ontstaat meestal acuut als een complicatie van een (veelal affectieve) psychose en wordt gekenmerkt door een hoog oplopende temperatuur, gepaard gaande met bewustzijnsveranderingen, katatone hyperactiviteit en hypertonie, soms afgewisseld met hypotonie en stupor. Daarbij kunnen ook andere somatische verstoringen optreden zoals tachycardi, tachypnoe, zweten en perifere cyanose, anorexie, dehydratie en tensieschommelingen, alsmede diverse laboratoriumafwijkingen, met name een sterke verhoging van de CPK, een leucocytose en een verstoring van de elektrolytenbalans. Het verloop is vaak fataal: zonder behandeling overlijdt $\pm 60\%$ van de patiënten (Mann, Caroff, Bleier e.a. 1986).

Differentiaal diagnostisch is letale katatonie vaak moeilijk te on-

derscheiden van het eveneens zeldzaam voorkomende maligne neuroleptisch syndroom, voor het eerst beschreven door Delay e.a. (1960). Het maligne neuroleptisch syndroom kan ontstaan bij neuroleptica-gebruik en is in feite een extreme extrapiramidale reactie, gekenmerkt door eveneens koorts en hypertonie, maar zonder duidelijke katatone verschijnselen. De hypertonie gaat vaak gepaard met andere extrapiramidale symptomatologie, zoals een tandradfenomeen en speekselvloed. Ook het maligne neuroleptisch syndroom kan fataal verlopen: zonder adequate behandeling overlijdt tot 20% (Caroff 1980; Pearlman 1986; Shalev en Munitz 1986). De behandeling bestaat primair uit het staken van de neuroleptica. Verder wordt algemeen geadviseerd dopamine-agonisten zoals bromocriptine of L-dopa te geven (Levinson en Simpson 1986). De hypertonie kan worden bestreden met dantroleen dat ook bij het maligne hyperthermiesyndroom, zoals dat bekend is in de anaesthesie en ontstaat als reactie op halothaan en/of suxamethonium, effectief is (Goekoop en Carbaat 1982). De hyperthermie kan daarnaast worden bestreden door externe koeling. Verder is door sommige auteurs een gunstig effect beschreven van elektroconvulsiotherapie (ECT) (Greenberg 1986).

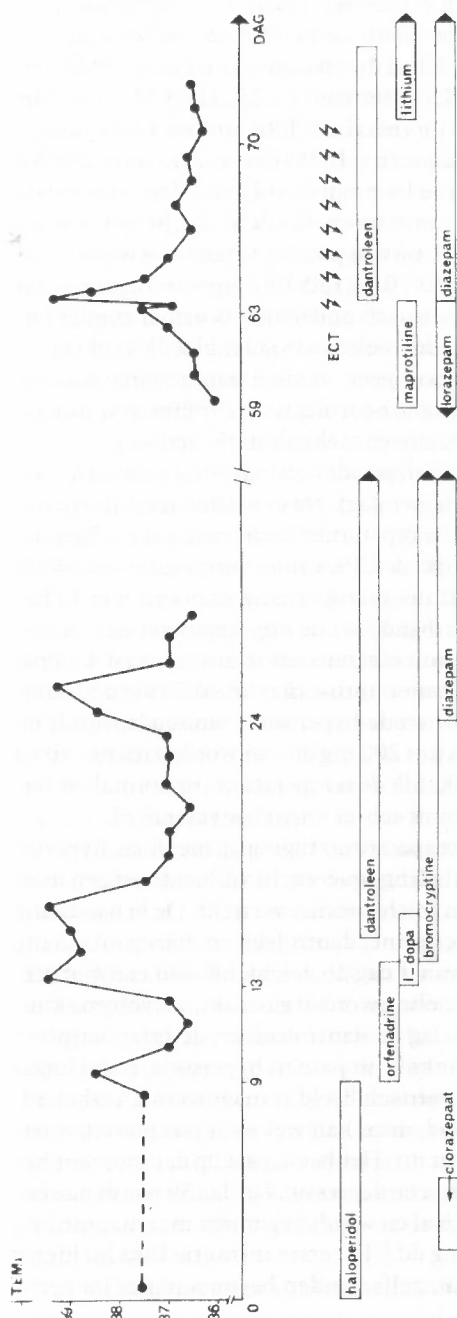
Bij letale katatonie wordt ECT als belangrijkste behandeling geadviseerd, vaak in de vorm van dagelijkse shocks of eventueel zelfs in de vorm van zogenaamde blokshocks (meerdere shocks per dag) (O'Toole en Dyck 1977; Mann e.a. 1986). Behandeling met ECT is des te effectiever wanneer er snel na het ontstaan van de letale katatonie mee wordt gestart en de hyperthermie nog niet te ver is geschreden. Dantroleen is voor zover wij konden nagaan nog nooit toegepast bij letale katatonie.

In dit artikel worden 2 patiënten beschreven, beiden met de waarschijnlijkheidsdiagnose letale katatonie, die onvoldoende reageerden op ECT en vervolgens herstelden na een gecombineerde behandeling van ECT met dantroleen.

Casuïstiek

Patiënt A wordt in juli 1986 in ons ziekenhuis opgenomen. Het betreft een 18-jarige Havo-scholier zonder psychiatrische voorgeschiedenis, met een op dat moment 4 dagen bestaand psychotisch toestandsbeeld. Bij opname uit hij religieuze wanen en vertoont hij katatone verschijnselen, waarbij motorische opwinding wordt afgewisseld met stupor, hypertonie en perioden van uitgesproken hypotonie. Een gesprek is nauwelijks mogelijk. Verder is hij incontinent voor urine en weigert hij voedsel en drinken, waardoor hij gevoed moet worden met een vloeibaar dieet. Bij lichamelijk onderzoek valt op dat hij bij een temperatuur van 37.5° C hevig transpireert, een tachycardie heeft (120 per minuut) en wisselend hyperventileert.

Vanaf de eerste dag van opname wordt hij behandeld met haloper-



Figuur 1: Verloop van temperatuur en behandeling van patiënt A

idol (maximaal 15 mg per dag), vanaf dag 3 in combinatie met clorazepaat (maximaal 150 mg per dag). Dit leidt niet tot een verbetering. Laboratoriumonderzoek (op dag 3) laat diverse afwijkingen zien: GOT 89 U/l (normaal tot 22), GPT 32 U/l (normaal tot 25), LDH 441 U/l (normaal tot 270), CPK 2241 U/l (normaal tot 130), ureum 12,6 mmol/l (normaal 2,9 tot 8,0), aantal leucocyten 10.900 (normaal 3500 tot 9600) met een normale verdeling. In de loop van de volgende dagen neemt de psychose toe en wordt patiënt mutistisch. Op de 9e dag begint de temperatuur te stijgen (tot 38,5° C), terwijl patiënt tevens een wisselende bloeddruk (variërend tussen 140/70 en 160/100) en pols (tussen 80 en 120) vertoont. Intern en neurologisch onderzoek is verder zonder bijzonderheden. Laboratoriumonderzoek (waaronder bloedkweek) biedt voor de temperatuurstijging ook geen verdere aanknopingspunten. Onder verdenking van een maligne neuroleptisch syndroom wordt patiënt overgeplaatst naar een algemeen ziekenhuis (Leyenburg te 's-Gravenhage). Hier wordt de haloperidol gestaakt en vervangen door orfenadrine (maximaal 150 mg per dag). Na een aanvankelijke lichte verbetering stijgt op dag 13 de temperatuur toch weer, nu tot 39,5° C. Bij laboratoriumonderzoek blijkt de CPK verder verhoogd te zijn (4000 U/l). Het EEG (dag 14) is diffuus matig ernstig gestoord met lichte stamfunctiestoornissen. In verband met de nog steeds aanwezige hypertonie wordt besloten dopamine agonisten te geven (eerst L-dopa, maximaal 600 mg dd., later bromocriptine maximaal 30 mg dd.). Omdat de temperatuur hoog blijft en de hypertonie aanhoudt, wordt op dag 15 gestart met dantroleen (tot 200 mg dd.) en wordt patiënt extern gekoeld. Hierop daalt aanvankelijk de temperatuur tot normale waarden. Het psychiatrisch beeld blijft echter vrijwel onveranderd.

Op dag 24 treedt weer een temperatuurstijging op met forse hypertonie, dit keer ook van de ademhalingsspieren. In verband met een dreigend glottisoedeem wordt een tracheotomie verricht. De behandeling wordt voortgezet met bromocriptine, dantroleen en diazepam (15 mg dd.). Na deze episode treedt vanaf dag 26 geleidelijk aan een verbetering in. Eerst kan de externe koeling worden gestaakt, vervolgens kunnen tussen de 40e en de 50e dag de dantroleen en de bromocriptine worden uitgesloten. Desondanks blijft patiënt hypertoon, zodat lopen onmogelijk is. Ook het psychiatrisch beeld is maar weinig verbeterd: patiënt is nog steeds erg geremd, maar kan wel weer wat praten, waarbij hij schuld- en zondenwanen uit. Het beeld past op dat moment het meest bij de diagnose psychotische depressie. Op dag 59 wordt patiënt teruggeplaatst naar Bloemendaal en wordt begonnen met maprotiline (50 mg dd.) en lorazepam (2 mg dd.). In eerste instantie lijkt hij hierop enigszins te verbeteren en kan zelfs worden begonnen met loopoefeningen.

Op dag 63 treedt echter opnieuw een forse verslechtering in, waarbij patiënt weer extreem hypertoon, stuporeus en mutistisch wordt en de temperatuur iets oploopt tot 37,5° C. Hierop wordt geconcludeerd dat

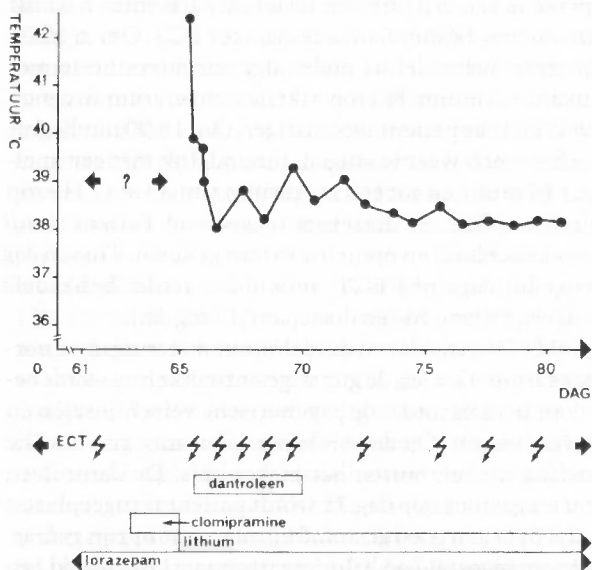
waarschijnlijk sprake is van een (dreigende) letale katatonie en wordt in overleg met zijn ouders, besloten over te gaan tot ECT. Om ± 15.00 uur krijgt hij zijn eerste behandeling onder algehele anaesthesie met thiopenthal en suxamethonium. Hierop zakt de temperatuur in eerste instantie tot 36.9°C en lijkt patiënt iets rustiger. Om 18.00 uur begint de temperatuur echter toch weer te stijgen, uiteindelijk met een snelheid van 0.5°C per 15 minuten tot een maximum van 39.3°C . Hierop wordt intraveneus dantroleen en diazepam toegediend. Patiënt wordt teruggeplaatst naar Leyenburg en opnieuw extern gekoeld. Tussen dag 63 en dag 70 krijgt hij dagelijks ECT, terwijl hij verder behandeld wordt met dantroleen (150 mg dd.) en diazepam (15 mg dd.).

Vanaf dag 65, na 3 ECT's, treedt een duidelijke verbetering in en normaliseert de temperatuur. Gezien de gunstige ontwikkeling wordt besloten met ECT door te gaan totdat de psychotische verschijnselen en de depressie zijn verdwenen. Op dag 68 kan patiënt met zijn familie een kleine wandeling maken buiten het ziekenhuis. De dantroleen wordt verminderd en gestopt. Op dag 71 wordt patiënt teruggeplaatst naar Bloemendaal. Hij is dan goed gestemd en adequaat in zijn gedrag. Hij wordt uit voorzorg ingesteld op lithiumcarbonaat (1200 mg dd.) en de diazepam wordt in enkele dagen uitgesloten. Op dag 84 wordt hij ontslagen. Zes maanden na ontslag maakt patiënt het nog steeds prima. De lithium wordt dan gestaakt en de poliklinische behandeling afgesloten. Een jaar later krijgt hij echter een recidief psychotische depressie, die weer verdwijnt na twee weken behandeling met lithium.

Patiënte B is een 52-jarige huisvrouw. Ze wordt in april 1987 in ons ziekenhuis opgenomen in verband met een sinds 4 weken bestaande depressie. Ze is tweemaal eerder (in 1974 en 1983) opgenomen geweest, ook in verband met depressies bij overigens een gemengde persoonlijkheidsstoornis met theatrale en dwangmatige kenmerken. Beide keren is ze, na in eerste instantie niet te hebben gereageerd op behandeling met antidepressiva, met goed resultaat behandeld met ECT. Mogelijke luxerende factor voor de huidige depressie is een recente operatie in verband met een uterus prolaps.

Bij opname is patiënte zeer somber met doorslaapstoornissen, psychomotorische remming, agitatie en angst. Psychotische symptomen ontbreken. Ze wordt vanaf dag 4 behandeld met mianserine (maximaal 90 mg dd.). Desondanks verslechtert haar toestand: ze wordt psychotisch met schuld-, nihilistische en hypochondere wanen. In verband met hevige agitatie en suïcidaliteit moet ze veelvuldig gesepareerd worden. Vanaf dag 32 wordt overgegaan op de MAO-remmer tranylcypromine (maximaal 60 mg dd.).

In verband met een verdere achteruitgang, zich uitend in onder andere voedselweigering, wordt in overleg met patiëntes echtgenoot op dag 44 de tranylcypromine gestaakt en overgegaan op ECT. Tussen dag 44 en 61 ontvangt patiënte de eerste 6 ECT's, steeds onder algehele anaesthesie. Op dag 63 wordt clomipramine (100 mg dd.) aan de behan-



Figuur 2: Verloop van temperatuur en behandeling van patiënte B

deling toegevoegd. Patiënte is dan iets coöperatiever, ze eet weer zelf en kan korte periodes buiten de separeer doorbrengen. In de nacht van dag 64 op dag 65 wordt ze echter motorisch erg onrustig. Ze gilt uren achtereen dat ze doodgemaakt wil worden. Ze krijgt hierop om 06.00 en 08.30 uur tweemaal clorazepaat (i.m. 20 mg) toegediend, aanvankelijk zonder duidelijk effect. Om 09.00 uur blijkt ze evenwel ineens hypotoon en mutistisch. De temperatuur is dan 41.4 °C, de bloeddruk 80/50 en de polsfrequentie 140 per minuut. Intern en neurologisch onderzoek is verder normaal. Na 15 minuten neemt de tonus spontaan weer toe tot een duidelijke hypertonie met af en toe schudbewegingen in de spieren. Op dit moment wordt geconcludeerd dat waarschijnlijk sprake is van een letale katatonie en wordt begonnen met dantroleen (i.v. 40 mg) waarop de hypertonie afneemt, de temperatuur binnen 1 uur daalt tot 38.9 °C en de bloeddruk stijgt tot 110/60. Inmiddels is patiënte overgeplaatst naar Leyenburg, waar ze dezelfde middag haar zevende ECT ondergaat. In verband met de verandering van de diagnose (letale katatonie) wordt de ECT hierna dagelijks toegediend tot aan dag 70. De dantroleen wordt voorlopig voortgezet (80 mg dd.), terwijl tevens wordt gestart met lithiumcarbonaat (800 mg dd).

Laboratoriumonderzoek (op dag 66) vertoont een sterk verhoogde CPK van 5.300 U/l (normaal tot 120). Verdere afwijkingen: GOT 73 U/l (normaal tot 19), GPT 95 U/l (normaal tot 25), LDH 454 U/l (normaal tot 270), ureum 9,9 mmol/l (normaal 2,9 tot 8,0), creatinine 161 mmol/l (normaal 57 tot 94) en een leucocytose van 16.100 (normaal 3500 tot 9600) bij een verder normale differentiatie.

Na 2 dagen (dag 67) is patiënte weer enigszins aanspreekbaar, de stemming is sterk verbeterd en ze is niet psychotisch meer. Op dag 69 wordt de dantroleen gestaakt en wordt patiënte weer teruggeplaatst naar Bloemendaal. Ze heeft dan over de voorafgegane periode een volledige amnesie en is sterk gedesoriënteerd in plaats, tijd en persoon. Omdat ze op dat moment nog wel depressieve klachten uit en uit angst voor een recidief wordt de behandeling met ECT gecontinueerd tot aan dag 96 in een frequentie van aanvankelijk driemaal en later tweemaal per week, tot een totaal van 21 behandelingen. Alle laboratoriumwaarden zijn dan inmiddels weer genormaliseerd, terwijl ook patiëntes geheugenfuncties en oriëntatie zich geleidelijk herstellen.

Na staken van de ECT wordt de behandeling in eerste instantie gecontinueerd met lithiumcarbonaat. Patiëntes stemming blijft echter heel wisselend.

Ook na het staken van de lithium en vervanging door andere psychofarmaca (achtereenvolgens onder andere tranylecypromine, amitriptyline, flupenthixol en fluvoxamine) is op dag 120 ontslag nog steeds niet gerealiseerd. Patiënte verblijft inmiddels op een vervolgafdeling.

Discussie

Bij beide patiënten werd de diagnose gesteld op letale katatonie als complicatie van een affectieve stoornis met (secundaire) psychotische kenmerken. Bij patiënt A werd aanvankelijk aan een primaire psychose gedacht waarvoor hij behandeld werd met een neurolepticum. Toen hierop de hypertonie en hyperthermie ontstond werd in eerste instantie gedacht aan een maligne neuroleptisch syndroom dat echter niet reageerde op de daartoe aangewezen therapie. Pas bij het recidief op dag 59 werd de diagnose letale katatonie waarschijnlijk, ook al omdat neuroleptica op dat moment al 50 dagen niet meer waren toegepast. Overigens kan de diagnose maligne hyperthermie bij deze patiënt ook nog overwogen worden, omdat het laatste recidief optrad in aansluiting op een ECT onder algehele anaesthesie. Toch lijkt deze diagnose ons niet erg waarschijnlijk, gezien het feit dat hij eerdere aanvallen van hyperthermie had zonder dat er een narcose was voorafgegaan; bovendien was het klinisch beeld niet typisch voor maligne hyperthermie (veelal optredend binnen enkele minuten na de anaesthesie) en komt in de familie van patiënt geen maligne hyperthermie voor (Adonizio e.a. 1987).

Bij patiënte B was de diagnose letale katatonie meteen duidelijk toen ze op dag 65 een hyperthermie en afwisselend hypertonie en hypotonie vertoonde.

Bij beide patiënten was ECT, de aangewezen behandeling bij letale katatonie, onvoldoende effectief. Bij patiënt A kon de eerste ECT een latere temperatuurstijging niet voorkomen, bij patiënte B trad het syn-

droom op tijdens een ECT-kuur. Pas na toevoeging van dantroleen, dat ook effectief is bij het maligne neuroleptisch syndroom en bij maligne hyperthermie, was het mogelijk de hypertonie en hyperthermie afdoende te bestrijden. Het is mogelijk dat dantroleen en ECT als combinatiebehandeling de meest effectieve behandeling is bij letale katatonie: dantroleen zou dan voornamelijk de hypertonie en hyperthermie bestrijden, ECT de onderliggende psychose.

Literatuur

- Aaronson, M.J., en S.V. Thompson (1950), Complications of acute catatonic excitement. *American Journal of Psychiatry*, 107, 216-220.
- Addonizio, G., V.L. Susman, S.D. Roth (1987), Neuroleptic Malignant Syndrome: review and analysis of 115 cases. *Biological Psychiatry*, 22, 1004-1020.
- Caroff, S.N. (1980), The neuroleptic malignant syndrome. *Journal of Clinical Psychiatry*, 41, 79-83.
- Christoffels, J., en J.H. Thiel (1970), Delirium acutum, a potentially fatal condition in the Psychiatric hospital. *Folia Psychiatrica Neurologica Neurochirurgica Neerlandica*, 73, 177-187.
- Delay, J., P. Pichot, T. Lemperiere e.a. (1960), Un neuroleptique majeur non phénothiazinique et non reserpinique, l'haloperidol, dans le traitement des psychoses. *Annales Medico-Psychologiques*, 118, 145-152.
- Derby I.M. (1933), Manic-depressive 'exhaustive' deaths. *Psychiatric Quarterly*, 7, 436-449.
- Goekoop, J.G. (1988), Ervaringen met dantroleen, bromocriptine en elektroshock bij de behandeling van het Neuroleptica Maligne Syndroom. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 30, 197-213.
- Goekoop, J.G., en P.A. Carbaat (1982), Treatment of neuroleptic malignant syndrome with dantrolene. *Lancet*, 2, 49-50.
- Greenberg, L.B.V. (1986), Electroconvulsive therapy in treating neuroleptic malignant syndrome. *Convulsive Therapy*, 2, 61-62.
- Hoof, E. van, en H. de Cuyper (1987), Het maligne neuroleptisch syndroom, een literatuuroverzicht. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 29, 654-666.
- Levinson, D.F., en G.M. Simpson (1986), Neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms wit fever. *Archives of General Psychiatry*, 43, 839-848.
- Mann, S.C., S.N. Caroff, H.R. Bleier e.a. (1986), Lethal catatonia. *American Journal of Psychiatry*, 143, 1374-1381.
- O'Toole, J.K., en G. Dyck (1977), Report of psychogenic fever in catatonia responding to electroconvulsive therapy. *Diseases of the Nervous System*, 38, 852-853.
- Pearlman, C.A. (1986), Neuroleptic malignant syndrome: a review of the literature. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 6, 257-273.
- Shalev, A., en H. Munitz (1986), The neuroleptic malignant syndrome: agent and host interaction. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 73, 337-347.
- Stauder, K.H. (1932), Die tödliche Katatonie. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 102, 614-634.
- Tolsma, F.J. (1956), Acute pernicious psychoses. *Folia Psychiatrica Neurologica Neurochirurgica Neerlandica*, 73, 117-187.

De auteurs zijn dank verschuldigd aan de afdelingen neurologie en anaesthesie van het Gemeente Ziekenhuis Leyenburg te 's-Gravenhage voor de efficiënte samenwerking bij de behandeling van beide patiënten en dr. T.C.A.M. van Woerkom voor zijn commentaar bij het manuscript.

Het artikel is geaccepteerd voor publikatie op 3-1-'89.

Schrijvers zijn respectievelijk arts-assistent en psychiater in het psychiatrisch Centrum Bloemendaal te 's-Gravenhage; correspondentieadres: dr. W.A. Nolen, Psychiatrisch Centrum Bloemendaal, Monsterseweg 93, 2553 RJ 's-Gravenhage.