

Katatónia és neuroleptikus malignus szindróma a pszichopatológiai és patofiziológiai átfedések tükrében: rövid összefoglaló tanulmány

ASZTALOS ZOLTÁN¹, EGERVÁRI LUCA², ANDRÁSSY GÁBOR¹, FALUDI GÁBOR² ÉS FRECSKA EDE¹

¹ Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Pszichiátriai Tanszék, Debrecen

² Semmelweis Egyetem, Kótvölgyi Klinikai Tömb, Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Budapest

A katatónia elsőként a 19. században került leírásra mint motoros, affektív és viselkedésbeli tünetekkel járó szindróma. A 20. század során inkább a szkizofrénia egyik ritka, elsősorban motoros tünetekkel járó típusaként tekintettek rá, aminek következtében a katatónia mint önálló tünetegyüttes szinte feledésbe merült. Az első neuroleptikumok megjelenésével a diagnosztizált katatón szkizofrén betegek száma is nagymértékben csökkent, amit a hatékony terápiának tulajdonítottak. Ezzel párhuzamosan leírásra került a neuroleptikus malignus szindróma, mely több hasonlóságot mutat a katatóniával. Az utóbbi időben több feltételezés látott napvilágot a két kórkép közös eredetére vonatkozóan. Tanulmányunkban feldolgozzuk azokat az utóbbi öt évben publikált eseteket, melyekben a neuroleptikus malignus szindróma és a katatónia mint diagnózis egyaránt felmerült. Emellett a témára vonatkozó irodalmat felhasználva áttekintjük a két kórkép feltételezett patomechanizmusát, valamint terápiáját érintő közös vonásokat. A katatónia és a neuroleptikus malignus szindróma megkülönböztetése során felmerülő nehézségek mellett a feldolgozott esetek jól szemléltetik a két szindróma közötti átmenet lehetőségeit. A tünetek hasonlósága és az átmenetek mögött neuropatológiai és patofiziológiai átfedés feltételezhető. Az elektrokonvulzív terápia valamint a benzodiazepin kezelés mindkét szindróma kezelésében hatékony eszköznek tűnik, ami a differenciáldiagnózis nehézségét figyelembe véve jelentős segítséget nyújthat a mindennapi gyakorlatban. (*Neuropsychopharmacol Hung 2014; 16(1): 19–28*)

Kulcsszavak: katatónia, neuroleptikus malignus szindróma, pszichopatológia, neuropatológia, patofiziológia, ECT, szkizofrénia, pszichózis

A katatóniát 1874-ben elsőként Karl Ludwig Kahlbaum írta le mint motoros, affektív és viselkedésbeli tünetekkel járó pszichomotoros szindrómát. Nem sokkal később a katatóniára mint a szkizofrénia ritka, motoros tünetekkel járó típusára tekintettek, és mint önálló, számos egyéb pszichiátriai megbetegedéshez kapcsolódó tünetegyüttes, szinte teljesen eltűnt a szakmai köztudatból (Taylor & Fink, 2003). Az első neuroleptikumok megjelenésével és a katatón szkizofréniaival diagnosztizált betegek számának csökkenésével párhuzamosan 1960-ban Jean Delay leírta a neuroleptikumok által kiváltott életveszélyes, katatónia-szerű tünetegyüttest, melyet nem sokkal később neuroleptikus malignus szindrómának (NMS) neveztek el (Delay et al., 1960; Fink, 1996). Azóta folyamatosan visszatérő, jelenleg is zajló vita tárgyát képezi, hogy a katatónia és az NMS nem lehet-e

ugyanazon kórkép két megjelenési formája (Fink, 1996, 2001; Fink & Taylor, 2001). A tüneti átfedések mögött több szerző közös patomechanizmust feltételez (Northoff, 2002). Számos bizonyíték van továbbá arra vonatkozóan is, hogy a katatón állapot progrediálhat NMS-be, valamint, hogy antipszichotikus terápia mellett, esetleg annak hatására katatón állapot bontakozhat ki.

Tanulmányunk célja, hogy a katatóniával és az NMS-sel kapcsolatos általános ismeretek mellett összefoglaljuk a két kórkép háttérében feltételezett neuropatológiai eltéréseket és patofiziológiai folyamatokat, illetve a terápiájukra vonatkozó legújabb javaslatokat. A két kórkép közötti átmenet lehetőségeit, valamint a differenciáldiagnosztikát érintő nehézségeket a témában megjelent esettanulmányok segítségével szemléltetjük.

A NEUROLEPTIKUS MALIGNUS SZINDRÓMA

Az NMS előfordulási gyakorisága becslések szerint 0,07-2,2% az antipszichotikumot szedő populációban (Gelenberg et al., 1988). Gyakrabban alakul ki fiatal férfiak között, illetve azoknál, akik parenterális formában kapnak rövid időn belül többféle antipszichotikumot (Berardi et al., 1998; Keck et al., 1991). Hangsúlyoznunk kell, hogy ezen szindróma nem kizárólag antipszichotikum beállítását követően, hanem antikolinerg hatású antipszichotikum, dopamin-agonista hatással rendelkező antiparkinson szer, valamint benzodiazepin hirtelen megvonása során is kialakulhat (Adnet et al., 2000; Strawn et al., 2007).

Az NMS az antipszichotikus terápia indítását követően általában 24-72 órán belül alakul ki, és átlagban 10-20 napig tart. Az 1970-es évek előtt mortalitása 76% volt, ami az 1980-as évekre a hatékony terápianak köszönhetően kb. 15%-ra csökkent. A halált leggyakrabban veseelégtelenség okozza (Shalev et al., 1989).

Az NMS legjellemzőbb tünete a hipertermia, a súlyos fokú izomrigiditás és tudatzavar, valamint a vegetatív működés zavarára visszavezethető egyéb tünetek, mint a tachykardia, vérnyomásingadozás és diaforézis. Az izomrigiditás következménye rhabdomyolízis és kreatin-foszfokináz (CPK) emelkedés. A tudatzavar súlyossága az enyhe fokú dezorientációtól a delíriumig terjedhet. További motoros tünet lehet a tónusos-klónusos roham, opisztotónus, korea-szerű mozgászavar, trizmus és a Babinski-jel (Faludi et al., 1987, Adnet et al., 2000). Laborvizsgálat során a CPK emelkedés mellett jellemző a májenzimek (GOT, GPT, LDH) emelkedett értéke, a leukocitózis, valamint az elektrolit- és folyadékháztartás zavarára visszavezethető ioneltérések (Susman, 2001).

Az NMS kezelésében rendkívül fontos tényező az alkalmazott antipszichotikum leállítását, valamint a szupportív terápia, mely magába foglalja a beteg hidrálását, táplálását, valamint a láz csillapítását. Az esetek jelentős részében a szupportív terápia önmagában is hatékonyan mutatkozik az NMS kezelésében (Caroff, 1980). Az ezen kívül alkalmazott gyógyszeres terápia szükségessége a mai napig vitatott. A klasszikusan alkalmazott szerek közül a dantrolen az izomrostokban található Ca-csatornákat közvetlenül gátolva fejt ki izomrelaxáns hatását. A bromocriptin dopamin-agonista hatással rendelkezik, míg az amantadin, feltehetően N-metil-D-aszpartát (NMDA)-receptor antagonistizmuson keresztül fejt ki funkcionális dopamin-agonista hatását (Faludi et al., 1987). A klasszikusan alkalmazott szerek mellett szá-

mos szerző vizsgálta a benzodiazepinek, valamint az elektrokonvulzív terápia (ECT) hatékonyságát ebben a szindrómában (Hermesh et al., 1987).

Az NMS számos egyéb, sokszor fatális kimenetelű kórképpel mutat hasonlóságot, ami diagnosztizálását sok esetben megnehezíti. A leggyakrabban differenciáldiagnosztikai nehézséget okozó kórképek közé tartozik a központi idegrendszeri infekció, a lítium intoxikáció, a centrális antikolinerg szindróma, a malignus hipertermia és a katatónia (Adnet et al., 2000; Keck et al., 1989). Fontos hangsúlyoznunk, hogy míg az igen súlyos motoros tünetek, mint az akinézia és a rigiditás, mind NMS-ben, mind katatóniában jelen lehetnek, addig a katatóniára jellemző affektív és viselkedési tünetek NMS-re nem jellemzőek (Northoff et al., 1997).

A KATATÓNIA

A katatóniát elsőként Kahlbaum írta le a pszichotikus és hangulatzavarban szenvedő betegek mutizmussal, negativizmussal, katalepsiával, grimaszolással, manierizmussal és echofenoménnel járó, hullámzó lefolyású, gyakran jó prognózisú tünetegyüttesként. Később Emil Kraepelin és Eugen Bleuler a katatóniát a szkizofrénia ritka, motoros tünetekkel kísért típusaként azonosította, ami alapvetően befolyásolta a következő évtizedek nozológiai felfogását. Napjainkban a katatóniára számos szerző – Kahlbaum megközelítéséhez visszatérve – mint karakterisztikus motoros, affektív és viselkedési tünetekkel járó szindrómaként tekint, hangsúlyozva, hogy az számos pszichiátriai, metabolikus, vagy neurológiai okra visszavezethető (Fink, 2009; Francis, 2010). A DSM-IV a következő klasszifikációkat használja: katatón szkizofrénia, általános belszervi okra visszavezethető katatónia, mania vagy major depresszió okozta katatónia. Ezek a katatón altípusok a DSM-5 kiadásából eltűntek, a katatónia csak mint 'jelölő' (és nem mint az adott kórkép altípusa) lesz jelölhető az egyes kórképekben. A DSM-5 szerint a katatónia tehát nem alkot önálló osztályt, hanem úgy szerepel, mint más mentális zavarral vagy egészségi állapottal társuló katatónia (pl. idegrendszeri fejlődési zavar, pszichotikus zavar, bipoláris affektív zavar, depresszió vagy más egészségi állapot) (DSM-5., Réthelyi, 2011). A diagnózis felállításakor ki kell zárni az infektív, metabolikus és neurológiai, illetve egyéb szomatikus kórokokat. A potenciális szövődmények súlyossága miatt kiemelendő, hogy a katatónia 'jelölő' neuroleptikus malignus szindróma esetén is megadható.

A katatónia élettartam-prevalenciája ismeretlen.

Klinikai skálákkal végzett felmérések alapján a pszichiátriai osztályon fekvő betegek 7-15%-a a katatónia tüneteit mutatja. Az esetek nagy része feltehetően diagnosztizálatlan marad (Rosebush et al., 1990). Leggyakrabban hangulatzavarban szenvedő betegek körében fordul elő, a betegeknek csupán 10-15%-a szkizofrén. Sok esetben belszervi betegség, például szisztémás fertőzés, autoimmun betegség, központi idegrendszeri gyulladásozó folyamat vagy daganatos betegség áll a tünetek hátterében (Fink & Taylor, 2009; Daniels, 2009).

A katatóniának több megjelenési formája ismert: gátolt, izgatott, periodikus és malignus. A gátolt forma jellemző tünete közé tartoznak a stupor (testi vagy lelki mozdulatlanság), mutizmus (némaság megtartott beszéd-készséggel), negativizmus (felszólítással szembeni passzív, vagy aktív ellenállás), repetitív mozgások, pózolás vagy katalepszia, illetve annak legsúlyosabb formája, a viaszhajlékonyosság. Az izgatott forma jellemző tünete az excesszív, céltalan motoros aktivitás, sztereotípiák, echofenoméne, dezorganizált beszéd, dezorientáció, delirózus tudat és agresszió. A periodikus katatónia jellemzője a stupor és izgalmi állapot váltakozása. A malignus, vagy korábbi nevén letális forma hirtelen jelentkező magas lázzal és vegetatív instabilitással járó, a neuroleptikus malignus szindrómával, valamint a toxikus szerotonin szindrómával sok szempontból átfedést mutató, életveszélyes állapot. A tüneteket jellemzően nem a kiváltó ok határozza meg (Fink & Taylor, 2009, Daniels, 2009).

Katatón tüneteket gyermekek és serdülőkorúak körében is leírtak, elsősorban mentális retardációban és autizmus spektrum zavarban szenvedőknél. Ezek jellegzetes tünete a gyenge szociális funkció, a beszéd- és motoros fejlődés zavara, illetve a repetitív, gyakran önkárosító viselkedésminták. A katatón tüneteknek is beillő jellegzetes motoros tünetek alapján differenciáldiagnosztikai szempontból fel kell mérülnie a katatóniának minden autista beteg esetében. A pontos diagnózis jelentős terápiás és prognosztikus konzekvenciákkal bír (Fink et al., 2006).

A diagnosztikát tekintve a katatóniára minden esetben gondolnunk kell, amikor motoros diszregulációt észlelünk, különösképp, ha ehhez zavart tudatállapot vagy hangulatváltozás is társul. A tudományos és a klinikai munka megkönnyítésére különféle katatónia mérőskálákat dolgoztak ki. Ezek célja mind a diagnózis felállításának, mind a terápiás válasz mérhetőségének megkönnyítése volt. A legismertebbek a 'Rogers Catatonia Scale', a 'Bush-Francis Catatonia Rating Scale', a 'Northoff Catatonia Rating Scale', a 'Braunig Catatonia Rating Scale' és a 'Kanner Scale'. A legszé-

sebb körben használt skála a 'Bush-Francis Catatonia Rating Scale', mely megbízhatóságával és felhasználóbarát felépítésével a kutatásban és a klinikumban is egyaránt elterjedt eszközzé válhatott (Sienaert et al. 2011). A diagnózist szintén igazolhatja a lorazepam teszt, melynek lényege, hogy a katatónia tünete, így a pózolás, izomrigiditás, repetitív mozgások, valamint a mutizmus 1-2 mg lorazepam hatására gyors, átmeneti enyhülést mutatnak. A teszt a kezelés eredményességére nézve prediktív értékkel bír (alternatívaként zolpidem is alkalmazható). Malignus katatóniára a pszichopatológiai eltérések mellett emelkedett szérum CPK szint és csökkent szérum vas szint lehet jellemző (Fink & Taylor, 2009).

A terápia gerincét – a toxikus ágensek eliminálása, illetve az általános állapot rendezése mellett – első lépésben a nagy dózisú intravénás benzodiazepinek (lorazepam), valamint terápiarezisztencia esetén a sikerrel alkalmazható ECT kezelés jelenti (Gazdag et al. 2013, Bush et al., 1996).

ESETEK ÖSSZEFOGLALÁSA

Vizsgálatunk során a PubMed adatbázisát felhasználva, a „catatonia”, „NMS” és „case report” kulcsszavak segítségével kerestünk rá a 2008-tól publikált esetleírásokra, melyekben a katatónia és az NMS egyaránt felmerült lehetséges diagnózisként. A keresést az angol nyelven publikált közleményekre szűkítettük. A 18 év alatti betegek esetei, valamint azok az esetleírások, amelyek teljes szövege könyvtári adatbázisunkban nem volt elérhető, nem kerültek felhasználásra. Két további eset kizárásának oka az volt, hogy a tünetek pontos értékelését az alapdiagnózisként szereplő demencia nagymértékben megnehezítette. Az adott időintervallumot, valamint a kizárási kritériumokat figyelembe véve, hét esetet dolgoztunk fel (Mall et al., 2008; Paparrigopoulos et al., 2009; Casamassima et al., 2010; Choi et al., 2011; Luchini et al., 2013).

Két esetben a kiindulási katatón állapotot antipszichotikum (clozapin és olanzapin) beállítását követően NMS-nek megfelelő, lázzal, izomrigiditással, valamint zavart tudatállapottal járó tüneti kép váltotta fel. A katatóniát az első esetben katalepszia, negativizmus, mutizmus, sztereotíp mozgások, manierizmus, echolália, a másodikban pszichomotoros nyugtalansággal váltakozó mutizmus, negativizmus, sztereotíp mozgások, valamint manierizmus jellemezte. Az első beteg állapota benzodiazepin terápia, a második betegé benzodiazepin-, kis dózisú antipszichotikum terápia, valamint ECT kezelés mellett rendeződött.

Egy esetben a pszichomotoros nyugtalansággal, valamint hullámzóan jelentkező negativizmussal jellemzett kiindulási katatón állapotot haloperidol beállítását követően kevert, NMS-re és katatóniára egyaránt jellemző tüneti kép váltotta fel. Előbbi diagnózist a láz, izomrigiditás, CPK emelkedés és a leukocitózis, míg utóbbit az extrém negativizmus és mutizmus, valamint katalapszia támasztotta alá. Benzodiazepin és ECT kezelés mellett a beteg állapota fokozatosan rendeződött.

Három esetben nem katatón állapotban indított antipszichotikus terápiát követően jelentkeztek kevert, NMS-re és katatón állapotra egyaránt jellemző tünetek. A három esetből az első, a kiindulási képet tekintve mániás epizódot, a második akusztikus hallucinációkkal jellemzett pszichózist mutatott, míg további egy esetben a kezelés indoka a szkizofrénia negatív tüneteinek fokozódása volt. Az alkalmazott terápia a mániás epizódban zuclopenthixol, a pszichotikus állapotban olanzapin, majd annak szedatív mellékhatása miatt risperidon, végül aripiprazol volt. A fokozódó izolálódással, valamint a személyes higiéne elhanyagolásával jellemzett szkizofrén betegnek tartós hatású risperidon készítményt állítottak be. Az antipszichotikum beállítását követően leírásra került tünetek az első esetben: izomrigiditás, láz, stuporral váltakozó agitált viselkedés, negativizmus, mutizmus, sztereotíp mozgások, valamint katalapszia. A másodikban: hullámzóan jelentkező izomrigiditás, láz, leukocitózis, CPK emelkedés, negativizmus, mutizmus, sztereotíp mozgások. A harmadikban: rigiditással kísért katalapszia, stupor, negativizmus, valamint 1 napig tartó láz. Az első esetben a beteg állapota benzodiazepin-, izomrelaxáns-, hangulatstabilizáló terápia, valamint ECT kezelés, a másodikban antipszichotikum és ECT kezelés, a harmadikban benzodiazepin- és antikolinerg terápia mellett rendeződött.

További egy esetben súlyos depressziós tünetegyüttes miatt indult haloperidol és klórpromazin terápia, mely mellett lázzal, izomrigiditással, CPK emelkedéssel, leukocitózissal és tudatzavarral járó NMS alakult ki, melyet az antipszichotikumok elhagyását és a láz megszűnését követően katatóniaszerű, katalapsziával, váltakozó stuporral és agitált epizódokkal, valamint negativizmussal járó tüneti kép színesített. A beteg állapota benzodiazepin-, GABA-analóg terápia és ECT kezelés mellett rendeződött.

A KATATÓNIA ÉS AZ NMS NEUROPATHOLÓGIÁJA

SPECT vizsgálattal csökkent perfúziót mutattak ki katatón betegekben a jobb oldali poszterior parietális,

valamint a jobb oldali inferior laterális prefrontális kéreg területén (Northoff et al., 2000). Emellett funkcionális MRI vizsgálat a motoros kéreg, valamint az orbitofrontális területek funkcionális zavarát írta le katatón betegekben. A motoros kéreg zavarára a motoros tünetek, míg az orbitofrontális kéreg csökkent funkciója az affektív és viselkedési tünetek súlyosságával mutatott párhuzamot (Northoff et al., 1999, 2002).

A dopamin rendszer érintettségével kapcsolatban megoszlanak a vélemények. Több vizsgálat kimutatta katatón betegek plazmájában a dopamin metabolitjainak emelkedett értékét, ami a dopaminerg rendszer fokozott aktivitására utal (Northoff et al., 1996). Ez szemben áll azokkal a megfigyelésekkel, miszerint a neuroleptikumok képesek katatóniaszerű tünetegyüttes kialakítására, ami inkább a hipodopaminerg állapotot támasztja alá (Fink, 2001; Fink & Taylor, 2001).

Mivel a gamma-aminovajsav (GABA)-receptor agonista lorazepam 60-80%-os hatékonyságot mutat katatón állapot kezelésében, többen a GABA-rendszer zavarát feltételezik katatón állapotban (Bush et al., 1996; Northoff et al., 1995). SPECT vizsgálat csökkent GABA-A receptor sűrűséget igazolt a jobb oldali laterális orbitofrontális, valamint a jobb oldali poszterior parietális kéreg területén, melynek mértéke korrelált a vizsgált betegek motoros és affektív tüneteinek súlyosságával (Northoff et al., 1999). Ezzel párhuzamosan egy vizsgálatban kimutatták, hogy az orbitofrontális kéreg aktivitása helyreállt lorazepam hatására (Northoff, 2002).

A glutamát- és a szerotonin-rendszer szerepét is feltételezik a betegség kialakulásában. A fokozott glutamát-tevékenység hipotetikus teóriája alapján, ha az elsővonalbeli kezelési lehetőségek kimerülnek, NMDA antagonisták, például amantadin vagy memantin alkalmazása jöhet szóba. Az amantadin hosszabb idejű használata fokozott tolerancia jelenség miatt okozhat pszichózist dopamin enhancer hatás miatt, míg a memantinnek célzottabb farmakológiai profilja van a glutamát rendszerre, pszichózist ritkábban okoz, ezért alkalmazása előnyösebbnek látszik. A topiramát egy másik kezelési lehetőség a rezisztens katatóniában, terápiás hatása az AMPA receptor moduláción keresztül érvényesülő glutamát antagonizmussal magyarázható (Northoff et al., 1997; Carroll et al., 2007). A glutamát és GABA rendszer patomechanikai szerepére utal (pl. a lorazepam, amantadin terápia) még az ECT kezelés hatékonysága is (Philibert et al., 2001; Fink, 2001; Fink & Taylor, 2001).

A szerotoninerg szerek ugyancsak képesek katatónia-szerű tünetek kialakítására. Ezt alátámasztja az a tény, hogy második generációs antipszichotikumok is képesek NMS-t okozni annak ellenére, hogy striatális D2-receptor blokkoló hatásuk elenyészőnek mondott (Lauterbach et al., 1998).

NMS-ben számos vizsgálat utalt a striatális D2-receptorok gátlására (Mann et al., 2000; Nisijima & Ishiguro, 1995; Jauss et al., 1996). Mindemellett feltételezik, hogy egyéb neurotransmitter rendszerek is szerepet játszanak az NMS kialakulásában.

A KATATÓNIA ÉS AZ NMS PATOFIZIOLÓGIÁJA

Motoros tünetek

A katatóniára jellemző a súlyos fokú mozgásszegénység (stupor), mely gyakran kiegészül a betegek kényszertartásával (katalepszia). Utóbbi esetben a betegek kényelmetlen helyzetet vesznek fel akár hosszú időn keresztül anélkül, hogy az bennük tudatosulna. Mindemellett a katatón betegek képesek egy adott mozgássorozat elindítására és végrehajtására még katalepszia esetén is (pl. mozgó labda elkapása és továbbdobása), mely a szupplementer motoros terület zavartalan működésére utal (Northoff et al., 1999). Ezzel szemben nem képesek az adott mozgássorozat lezárására (pl. labda eldobása után visszatérés az eredeti helyzetbe) (Northoff et al., 1995). Ehhez szükséges lenne az aktuális térbeli helyzet pontos felismerése, mely funkció a poszterior parietális kéreg működéséhez köthető (1. ábra). Feltételezhetően ennek a területnek a funkciózavara eredményezi a katatón betegek jellemző motoros anozognóziát (Jueptner et al., 1997; Northoff et al., 1998). NMS-ben szenvedő betegek a súlyos fokú mozgásszegénység (akinézia) mellett rendszerint izomrigiditást mutatnak, ami esetükben a mozgások beindításának nehézségét eredményezi. NMS-re nem jellemzőek a kényszertartások, sem a motoros anozognózia. NMS-ben a motoros tünetek hátterében a szupplementer motoros területek zavara, illetve azon belül a striatális dopaminerg receptorok érintettsége feltételezhető, miközben a poszterior parietális kéreg működése zavartalan (1. ábra).

Affektív tünetek

A katatón betegek intenzív és sokszor kontrollálhatatlan affektív tüneteket, leggyakrabban erős szorongást mutatnak. Szemben a motoros tünetekkel, ezekkel rendszerint tisztában vannak és átélik azokat (Northoff et al., 1998). Ennek hátterében a limbikus

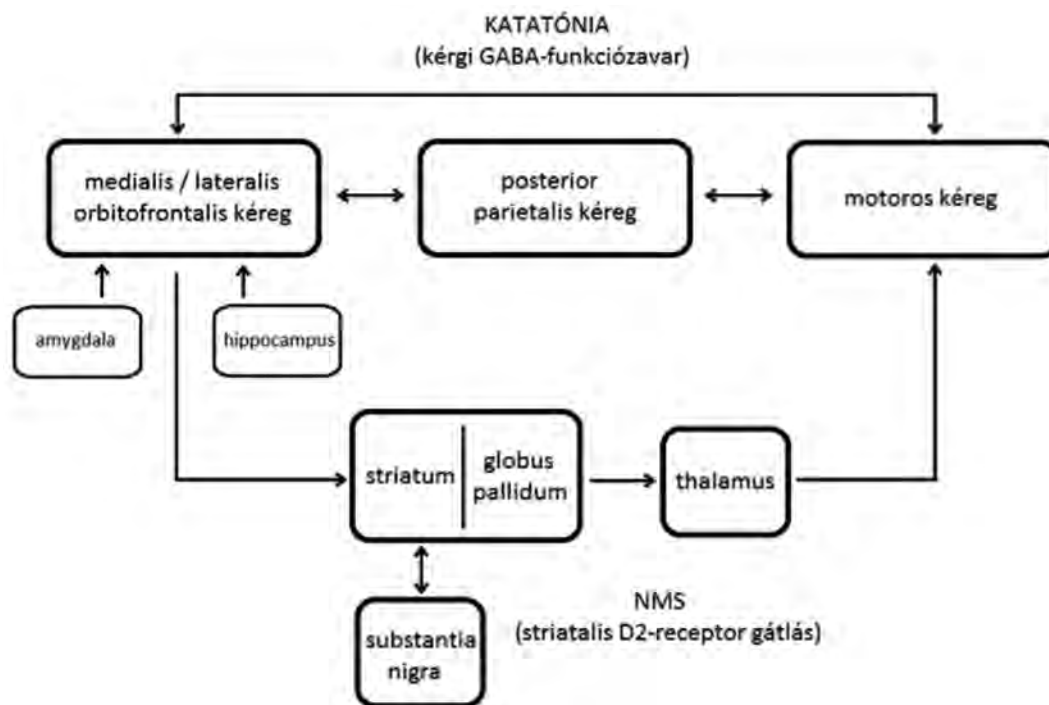
rendszer részét képező mediális orbitofrontális kéreg zavarát feltételezik, ahol a GABA- receptorok csökkent sűrűségét írták le katatón betegekben (Northoff et al., 1999). Az orbitofrontális kéreg szoros és közvetlen kapcsolatban áll a premotoros/motoros kéreggel, mely a különböző, sokszor bizarr testmozgások érzelmek nélküli megjelenését magyarázhatja (Northoff et al., 2002). NMS-ben szenvedő betegek kevéssé jellemzőek az intenzív érzelmi megnyilvánulások, szorongásuk másodlagos, mely a mozgászavar, valamint az egyéb tünetek észlelésére vezethető vissza (Northoff et al., 1998). Ennek megfelelően NMS-ben eddig nem sikerült kimutatni elsődleges zavart a kéreg működésében (Mastermann & Cummings, 1997).

Viselkedésbeli tünetek

A katatón betegek rendszerint markáns viselkedésbeli tüneteket mutatnak, melyek közül a leggyakoribbak a perszeveráció, a sztereotíp mozgás és a negativizmus. A viselkedés, valamint az érzelmi kontroll szabályozásában a laterális orbitofrontális kéreg szerepét feltételezik, ami katatón betegek esetén ugyancsak funkciócsökkenést mutat (Drevets & Raichle, 1998). A laterális orbitofrontális kéreg mindemellett közvetlen kapcsolatban van a katatónia motoros tüneteire felelős poszterior parietális kéreggel, valamint az NMS-ben érintett szubkortikális motoros központokkal. Feltételezések szerint erre a kapcsolatra vezethető vissza a két kórkép közötti átfedés, illetve az a megfigyelés, hogy az antipszichotikus terápia képes katatón tüneteket is előidézni, illetve képes a katatón állapotot tovább rontani (Koch et al., 2000; Fink, 2001; Fink & Taylor, 2001). NMS-ben szenvedő betegek nem mutatnak markáns viselkedésbeli tüneteket, és esetükben nem is sikerült azonosítani az orbitofrontális kéreg zavarát (Fink, 2001; Fink & Taylor, 2001).

Vegetatív tünetek

A vegetatív funkciók, illetve a termoreguláció szabályozásában a hipotalamusz és az agytörzsi magvak szerepét feltételezzük. Az antipszichotikumok ezen területek dopaminerg gátlásán keresztül képesek az NMS-ben észlelhető vegetatív tünetek kialakítására. Mindemellett a hipotalamusz, valamint az agytörzsi magvak közvetlen kapcsolatban vannak a mediális orbitofrontális kéreggel, aminek funkciója az előbb részletezett módon katatóniában károsodik. Erre a kapcsolatra vezetnek vissza a katatóniában gyakran megjelenő termoregulációs zavart, illetve egyéb vegetatív tüneteket.



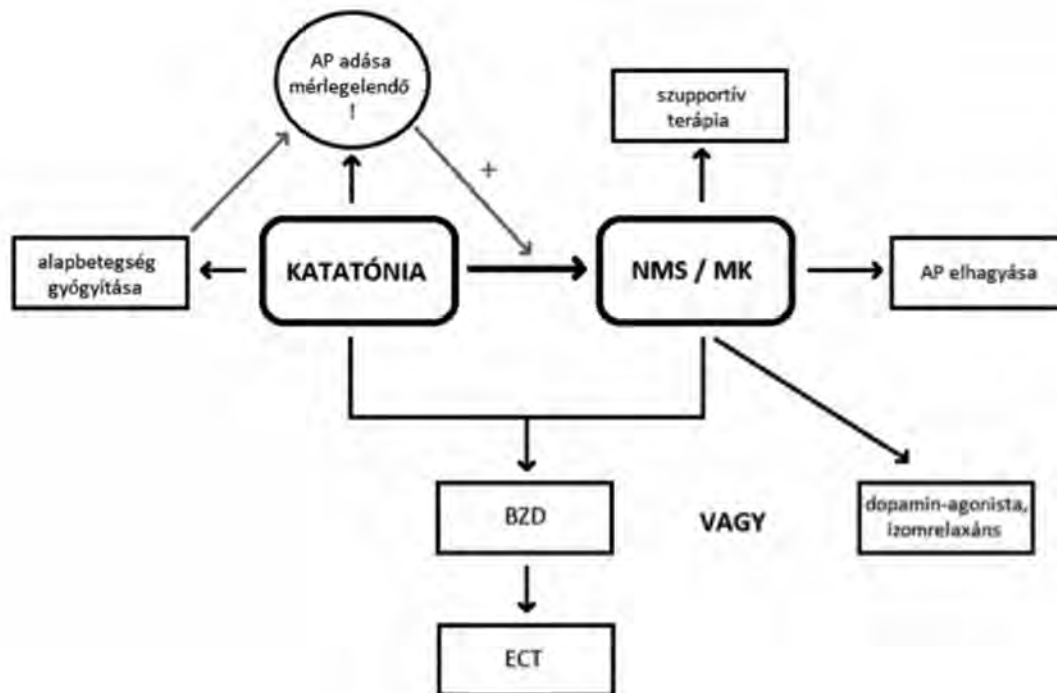
1.ábra A katatónia és az NMS feltételezett patofiziológiája

A KATATÓNIA ÉS AZ NMS TERÁPIÁJA

Irodalmi adatok szerint a benzodiazepin terápia, valamint az ECT kezelés mutatkozik a leghatékonyabb eszköznek mindkét kórkép kezelésében (Fink & Taylor, 2003). Emellett NMS-ben, valamint a katatónia malignus formájában hangsúlyozzák a szupportív terápia és az alkalmazott antipszichotikum felfüggesztésének fontosságát, illetve a dopamin-agonista hatással rendelkező bromocriptin és amantadin, valamint az izomrelaxáns hatású dantrolen kezelés esetleges hatékonyságát (Faludi et al., 1987, Eede et al., 2005) (2. ábra).

Nagy dózisú benzodiazepin, elsősorban lorazepam, alprazolam alkalmazása nagyfokú hatékonyságot mutat a katatónia kezelésében. Hatékonysága szkizofrén betegek között a legalacsonyabb, mintegy 40-50% (Rosebush & Mazurek, 1999). A benzodiazepinek ilyen magas fokú hatásosságának oka a mai napig ismeretlen. A lorazepam ajánlott átlagdózisa 6-10 mg/nap, az alprazolam esetében kezdetben 2-6 mg, mely fokozatosan 12-16 mg-ra növelhető. A benzodiazepin terápia hatékonyságát NMS-ben szintén magasra, mintegy 60-80%-ra becsülik, ami annak másodlagos dopaminerg hatására vezethető vissza (Francis et al., 2000).

Az ECT kezelésnek szintén nagy hagyománya van a katatón állapotok kezelésében. Hatékonyságát 82-96%-ra becsülik (Baykan et al., 2005; Gazdag és Ungvari, 2011). A kezelések ajánlott száma átlagosan 6-8, de szükség esetén 10-12-re növelhető, bár a kezelések száma nem mutat szoros összefüggést a hatékonysággal (Dhosse & Wachtel, 2008). Az ECT kezelés azokban az esetekben is hatékony lehet, amikor gyógyszeres terápiával nem sikerült eredményt elérni (Petrides et al., 2004). Számos vizsgálat a kombinált benzodiazepin terápia és ECT kezelés hatékonyságát hangsúlyozza (Petrides et al., 1997). NMS-ben az ECT kezelés szintén hatékony terápiának mutatkozik. Számos vizsgálat hangsúlyozza jelentőségét azokban az esetekben, amikor a dopamin-agonista, a benzodiazepin, vagy az izomrelaxáns terápia nem hatékony (Davis et al., 1991). Mivel az ECT kezelés során izomrelaxánsként alkalmazott szukcinilkolinról ismert, hogy malignus hipertermiát okozhat, annak alkalmazhatóságát a jellemzően vegetatív instabilitással járó NMS-ben többen is vizsgálták. Az eddigi tapasztalatok alapján azonban a szukcinilkolin NMS-ben biztonságosan alkalmazható, mivel a malignus hipertermia kialakulásának veszélyét nem növeli meg (Trollor & Sachdev, 1999).



2. ábra A katatónia és az NMS javasolt terápiája

MEGBESZÉLÉS

A két kórkép pszichopatológiáját áttekintve láthatjuk, hogy a katatónia és az NMS tünetei között számos átfedés mutatkozik. A katatónia legsúlyosabb, úgynevezett letális, vagy malignus formájának az NMS-től való elkülönítése különösen nehéz feladatot jelenthet a gyakorló orvos számára, mivel utóbbiban a hyperthermia, izomrigiditás, és CK emelkedés az NMS-hez hasonlóan szintén megjelenhet (Fleischacker et al., 1990). Az általunk ismertetett esettípusok alátámasztják a feltételezést, miszerint a katatón állapot antipszichotikus terápia mellett progresszív NMS-be, valamint, hogy antipszichotikus terápia hatására NMS és katatón állapot is kialakulhat. Több szerző szerint az NMS valójában gyógyszer indukálta katatón állapot (Trollor & Sachdev, 1999).

A pszichopatológiai hasonlóságok mögött patofiziológiai kapcsolat állhat. Feltételezések szerint katatóniában a magasabb, kérgi szinten kialakuló szabályozási zavar felelős a motoros tünetek mellett kialakuló affektív és viselkedésbeli tünetekért, míg NMS-ben a motoros tünetek megjelenése mögött elsősorban a neuroleptikumok által okozott sztriatális D2-receptor blokádnak áll (1. ábra). A két kórkép közötti klinikai átfedés feltételezhetően a kéreg és a

szubkortikális motoros központok közötti kapcsolatra vezethető vissza. A vegetatív tünetek és a termoregulációs zavar hátterében a hipotalamusz és az agytörzsi magvak szerepét feltételezzük (Northoff, 2002).

A benzodiazepin terápia, valamint az ECT mindkét kórkép esetén hatékony (2. ábra). Emellett a katatónia malignus formájában, illetve NMS-ben több szerző hangsúlyozza az addig alkalmazott antipszichotikus kezelés felfüggesztésének, valamint a megfelelő szupportív terápia alkalmazásának fontosságát. A katatónia nem malignus formájában alkalmazott antipszichotikus kezelés alkalmazásának veszélyeiről megoszlanak a vélemények. Ebben az esetben az antipszichotikus kezelés egyéni mérlegelést igényel, ugyanis annak katatón állapotban történő alkalmazása a katatónia malignus formájának, illetve NMS kialakulását eredményezheti. Másrészt az alapbetegség kezelése szempontjából fontos lehet alkalmazásuk (Eede et al., 2005).

A klinikai hasonlóság, a patofiziológiai átfedések, valamint a benzodiazepin terápia és ECT kezelés hatékonysága miatt feltételezzük, hogy a katatónia és az NMS ugyanazon spektrumba tartozó kórképek. Reméljük, hogy a tanulmányunkban összefoglalt, a terápiára vonatkozó javaslatok segítséget nyújthatnak a mindennapi gyakorlatban.

Rövidítések:

AP: antipszichotikum
 CPK: kreatin-foszfokináz
 ECT: elektrokonvulzív terápia
 GABA: gamma-aminovajsav
 GOT: glutamát-oxalacetát-transzamináz
 GPT: glutamát-piruvát-transzamináz
 LDH: laktát-dehidrogenáz
 MK: malignus katatónia
 NMS: neuroleptikus malignus szindróma
 NMDA: N-methyl-d-aszpartát

Levezető szerző: Asztalos Zoltán, Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum, Pszichiátriai Tanszék, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
 e-mail: zoltan.asztalos@gmail.com

IRODALOM

- Adnet, P., Lestavel, P., Krivosic-Horber, R. (2000) Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anaesth*, 85:129–135.
- Baykan, B., Ertas, N.K., Ertas, M., Aktekin, B., Saygi, S., Gokigit, A. (2005) Comparison of classifications of seizures: a preliminary study with 28 participants and 48 seizures. *Epilepsy Behav*, 6:607–612.
- Berardi, D., Amore, M., Keck, P.E., Troia, M., Dellatti, M. (1998) Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case-control study. *Biol Psychiatry*, 44:748–754.
- Bush, G., Fink, M., Petrides, G., Dowling, F., Francis, A. (1996) Catatonia II. Treatment with lorazepam and electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand*, 93:137–143.
- Bush, G., Fink, M., Petrides, G., Francis, A. (1996) Catatonia. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand*, 93:129–143.
- Caroff, S.N. (1980) The neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry*, 41:79–83.
- Carroll, B.T., Goforth, H.W., Thomas, C., Ahuja, N., McDaniel, W.W., Kraus, M.F., Spiegel, D.R., Franco, K.N. et al. (2007). "Review of adjunctive glutamate antagonist therapy in the treatment of catatonic syndromes". *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 19 (4): 406–12.
- Casamassima, F., Lattanzi, L., Perlis, R.H., Litta, A., Fui, E., Bonuccelli, U., Fricchione, G., Cassano, G.B. (2010) Neuroleptic malignant syndrome: further lessons from a case report. *Psychosomatics*, 51:349–354.
- Choi, H.D., Kim, K.K., Koo, B.H. (2011) A case of catatonia and neuroleptic malignant syndrome probably associated with antipsychotic in Korea. *Psychiatry Investig*, 8:174–177.
- Daniels, J. (2009) Catatonia: clinical aspects and neurobiological correlates. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 21:371–380.
- Davis, J.M., Janicak, P.G., Sakkas, P., Gilmore, C., Wang, Z. (1991) Electroconvulsive therapy in the treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Convulsive Ther*, 7:111–120.
- Delay, J., Pichot, P., Lempierre, T., Blissalde, B., Peigne, F. (1960) Un neuroleptique majeur non phenothiazinique et non réserpinique, l'halopéridol, dans le traitement des psychoses. *Ann Med Psychol*, 18:145–152.
- Dhosse, D.M., Wachtel, L.E. Catatonia in psychiatric illnesses. In: Fatemi, S.H., Clayton, P.J. (Eds.), *The medical basis of psychiatry*. Humana Press, Totowa, NJ, 2008, pp. 455–470.
- Drevets, W., Raichle, M. (1998) Reciprocal suppression of regional cerebral blood flow during emotional versus higher cognitive processes. *Cogn Emotion*, 12:353–385.
- Van Den Eede, F., Van Hecke, J., Van Dalen, A., Van Den Bossch, B., Cosyns, P., Sabbe, B.G.C. (2005) The use of atypical antipsychotics in the treatment of catatonia. *Eur Psychiatry*, 20:422–429.
- Faludi, G., Vladár, K., Mód, L.: A neuroleptikus malignus szindróma egy esete és kezelése. *Gyógyszereink* 37. 53-58. 1987.
- Fink, M. (1996) Neuroleptic malignant syndrome and catatonia. *Biol Psychiatry*, 39:1–4.
- Fink, M. (2001) Catatonia: syndrome or schizophrenic subtype? *J Neural Transm*, 108:637–644.
- Fink, M., Taylor, M.A. (2001) The many varieties of catatonia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 251: 8–13.
- Fink, M. (2009) Catatonia: a syndrome appears, disappears, and is rediscovered. *Can J Psychiatry*, 54:437–445.
- Fink, M., Taylor, M.A. (2003) *Catatonia: A clinician's guide to diagnosis and treatment*, Cambridge University Press, Cambridge, England
- Fink, M., Taylor, M.A., Ghaziuddin, N. (2006) Catatonia in autism spectrum disorders: a medical treatment algorithm. *Int Rev Neurobiol*, 72:233–244.
- Fink, M., Taylor, M.A. (2009) The catatonia syndrome: forgotten but not gone. *Arch Gen Psychiatry*. 66:1173–1177.
- Fleischbaker, W.W., Unterwieser, B., Kane, J.M., Hinterhuber, H. (1990) The neuroleptic malignant syndrome and its differentiation from lethal catatonia. *Acta Psychiatr Scand*, 81:3–5.
- Francis, A., Chandragiri, S., Rizvi, S., Koch, M., Petrides, G. (2000) Is lorazepam a treatment for neuroleptic malignant syndrome? *CNS Spectr*, 5:54–57.
- Francis, A. (2010) Catatonia: diagnosis, classification and treatment. *Curr Psychiatry Rep*, 12:180–185.
- Gazdag, G., Ungvari, G.S. (2011) Non-pharmacological biological therapies in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Hung*, 13:233–8.
- Gazdag, G., Sienaert P. (2013): Diagnosing and Treating Catatonia: An Update. *Curr Psychiatry Rev*, Vol. 9, Nr 2, 130-135.
- Gelenberg, A.J., Bellinghausen, B., Wojcik, J.D., Falk, W.E., Sachs, G.S. (1988) Aprospective survey of neuroleptic malignant syndrome in a short-term psychiatric hospital. *Am J Psychiatry*, 145:517–518.
- Hermesh, H., Aizenberg, D., Weizman, A. (1987) A successful electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand*, 75:237–239.
- Jauss, M., Krack, P., Franz, M., Klett, R., Gallhofer, B., Dorn-dorf, W. (1996) Imaging of dopamine receptors with 123I iodobenzamide single-photon emission-computed tomography in neuroleptic malignant syndrome. *Mov Disord*, 11:726–728.
- Jueptner, M., Stephan, K.M., Brooks, D., Passingham, R. (1997) Anatomy of motor learning. Frontal cortex and attention to action. *J Neurophysiol*, 77:1313–1324.
- Keck, P.E., Harrison, G., Pope, J.R., McElroy, S.L. (1991) Declining frequency of neuroleptic malignant syndrome in a hospital population. *Am J Psychiatry*, 148:880–882.
- Keck, P.E., Pope, H., Cohen, B.M., McElroy, S.L., Nierenberg, A.A. (1989) Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 46:914–918.
- Koch, M., Chandragiri, S., Rizvi, S., Petrides, G., Francis, A. (2000) Catatonic signs in neuroleptic malignant syndrome. *Compr Psychiatry*, 41:73–75.
- Lauterbach, E. (1998) Catatonic-like events after valproic acid with risperidone and sertraline. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 11:157–163.
- Luchini, F., Lattanzi, L., Bartolommei, N., Cosentino, L., Litta,

- A., Kansky, C., Mauri, M., Cassano, G.B., Fagiolini, A., Casamassima, F. (2013) Catatonia and neuroleptic malignant syndrome: two disorders on a same spectrum? Four case reports. *J Nerv Ment Dis*, 201:36–42.
38. Mall, G.D., Hake, L., Benjamin, A.B., Adityan, A. (2008) Catatonia and mild neuroleptic malignant syndrome after initiation of long-acting injectable risperidone: case report. *J Clin Psychopharmacol*, 28:572–573.
39. Mann, S.C., Caroff, S.N., Fricchione, G., Campbell, C. (2000) Central dopamine hypoactivity and the pathogenesis of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Ann*, 30:363–374.
40. Mastermann, D., Cummings, J.L. (1997) Frontal-subcortical circuits: the anatomic basis of executive, social and motivated behavior. *J Psychopharmacol*, 11:107–114.
41. Nisijima, K., Ishiguro, T. (1995) Cerebrospinal fluid levels of monoamine metabolites and gamma-aminobutyric acid in neuroleptic malignant syndrome. *J Psychiatr Res*, 29:233–244.
42. Northoff, G., Wenke, J., Krill, W., Pflug, B. (1995) Ball experiments in 32 acute akinetic catatonic patients: deficits of internal initiation and generation of movements. *Mov Disord*, 10:589–595.
43. Northoff, G., Demisch, L., Wenke, J., Pflug, B. (1996) Plasma homovanillic acid concentration in catatonia. *Biol Psychiatry*, 39:436–443.
44. Northoff, G., Eckert, J., Fritze, J. (1997) Glutamatergic dysfunction in catatonia? Successful treatment of three acute akinetic catatonic patients with the NMDA-antagonist amantadine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62:404–406.
45. Northoff, G., Krill, W., Eckert, J., Russ, M., Pflug, B. (1998) Subjective experience of akinesia in catatonia and Parkinson's disease. *Cogn Neuropsychiatry*, 3:161–178.
46. Northoff, G., Braus, D.F., Russ, M., Eckert, J., Bogerts, B., Henn, F. (1999) Reduced activation and altered laterality in two neuroleptic-naive catatonic patients during a motor task in functional MRI. *Psychol Med*, 29:997–1002.
47. Northoff, G., Koch, A., Wenke, J., Eckert, J., Pflug, B., Bogerts, B. (1999) Catatonia as a psychomotor disease: a rating scale, subtypes, and extrapyramidal motor symptoms. *Mov Disord*, 14:404–416.
48. Northoff, G., Steinke, R., Czervenka, C., Ulrich, S., Otto, H.J., Bogerts, B. (1999) 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*, 67:445–451.
49. Northoff, G., Steinke, R., Nagel, D., Otto, H.J., Bogerts, B. (2000) Right lower prefrontoparietal cortical dysfunction in akinetic catatonia: a combined study of neuropsychology and regional cerebral blood flow. *Psychol Med*, 30:583–596.
50. Northoff, G. (2002) Catatonia and neuroleptic malignant syndrome: psychopathology and pathophysiology. *J Neural Transm*, 109:1453–1467.
51. Paparrigopoulos, T., Tzavellas, E., Ferentinos, P., Mourikis, I., Liappas, J. (2009) Catatonia as a risk factor for the development of neuroleptic malignant syndrome: report of a case following treatment with clozapine. *World J Biol Psychiatry*, 10:70–73.
52. Petrides, G., Divadeenam, K., Bush, G., Francis, A. (1997) Synergism of lorazepam and electroconvulsive therapy in the treatment of catatonia. *Biol Psychiatry*, 42:375–381.
53. Petrides, G., Malur, C., Fink, M. Convulsive therapy. In: Caroff, S.N., Mann, S.C., Francis, A., Fricchione, G.L. (Eds.), *Catatonia: From psychopathology to neurobiology*. American Psychiatric Press, Washington, DC, 2004, pp. 151–160.
54. Philibert, R., Adam, L., Frank, F., Doebbeling, C. (2001) Olanzapine usage associated with neuroleptic malignant syndrome. *Psychosomatics*, 42:528–529.
55. Réthelyi, J. (2011) Diagnosing schizophrenia: from Bleuler to DSM-V. *Neuropsychopharmacol Hung*, 13:193–203.
56. Rosebush, P.I., Hildebrand, A.M., Furlong, B.G., Mazurek, M.F. (1990) Catatonic syndrome in a general psychiatric inpatient population: frequency, clinical presentation, and response to lorazepam. *J Clin Psychiatry*, 51:357–362.
57. Rosebush, P.I., Mazurek, M.F. (1999) Catatonia: re-awakening to a forgotten disorder. *Mov Disord*, 14:395–397.
58. Shalev, A., Hermesh, H., Munitz, H. (1989) Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry*, 50:18–25.
59. Sienaert, P., Rooseleer, J., De Fruyt, J. (2011) Measuring catatonia: a systematic review of rating scales. *J Affect Disord*, 135:1–9.
60. Strawn, J.R., Keck, P.E., Caroff, S.N. (2007) Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*, 164:870–876.
61. Susman, V.L. (2001) Clinical management of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Q*, 72:325–336.
62. Taylor, M.A., Fink, M. (2003) Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. *Am J Psychiatry*, 160:1233–1241.
63. Trollor, J.N., Sachdev, P.S. (1999) Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry*, 33:650–659.

Catatonía and neuroleptic malignant syndrome in view of a psychopathological and pathophysiological overlap: a brief review

Catatonía was first described in the 19th century as a syndrome with motor, affective and behavioral symptoms. During the 20th century it was rather regarded as a rare motoric manifestation of schizophrenia and that classification has almost resulted in the disappearance of catatonía among patients outside of the schizophrenia spectrum. With the introduction of neuroleptics, the incidence of catatonic schizophrenia also declined which was attributed to effective treatment. Simultaneously, neuroleptic malignant syndrome was described, which shows many similarities with catatonía. Recently, several researchers suggested a common origin of the two disorders. In this paper we review case reports of the last five years, in which both neuroleptic malignant syndrome and catatonía had emerged as a diagnosis. Additionally, based on the relevant literature, we propose a common hypothetical pathomechanism with therapeutic implications for the two syndromes. Besides underlining the difficulties of differential diagnosis, the reviewed cases demonstrate a transition between the two illnesses. The similarities and the possible shifts may suggest a neuropathological and pathophysiological overlap in the background of the two syndromes. Electroconvulsive therapy and benzodiazepines seem to be an effective treatment in both syndromes. These two treatment approaches can be highly valuable in clinical practice, especially if one considers the difficulties of differential diagnosis.

Keywords: catatonía, neuroleptic malignant syndrome, psychopathology, neuropathology, pathophysiology, ECT, schizophrenia, psychosis