

Farmakoterapia katatonii

Brendan T. Carroll, MD, Joseph W.Y. Lee, MBBS, MRCPsych, FRANZCP,
Francisco Appiani, MD, Christopher Thomas, PharmD, BCPP

- W terapii katatonii stosowano wiele różnych leków.
- Proponowane mechanizmy patofizjologiczne katatonii obejmują udział układu GABA-ergicznego, dopaminergicznego, glutaminergicznego i innych układów neuroprzekaźnikowych.
- Najważniejsze leki stosowane w terapii katatonii charakteryzują się mechanizmem działania, który wpływa na jeden lub więcej tych układów neuroprzekaźnikowych.
- Alternatywne farmakologiczne metody leczenia katatonii mają znaczenie w sytuacjach, w których benzodiazepiny i terapia elektrowstrząsowa okazują się nieskuteczne.
- Zastosowanie farmakologicznych metod leczenia katatonii zilustrowano opisami przypadków.

Streszczenie

Katatonia jest ważnym zespołem klinicznym występującym w przebiegu zaburzeń afektywnych, psychotycznych, autystycznych, rozwojowych i somatycznych. Farmakoterapia katatonii jest złożona ze względu na możliwość wykorzystywania wielu różnych leków. Proponowane mechanizmy patofizjologiczne katatonii obejmują wpływ: zmniejszonej aktywności kwasu γ -aminomasłowego ($GABA_A$), zmniejszonej aktywności dopaminy działającej na receptor D_2 , nadmiernej aktywności glutamino-N-metylo-D-asparagianinu, nadmiernej aktywności serotoniny działającej na receptor $5-HT_2$ i nadmiernej aktywności cholinergicznej. W farmakoterapii katatonii wykorzystuje się benzodiazepiny, leki wzmacniające działanie GABA, niektóre leki przeciwdrgawkowe, inhibitory glutamianu i leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji. Niejasna pozostaje rola leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji. Katatonia, która jest zespołem uleczalnym, występuje w przebiegu wielu różnych zaburzeń psychicznych, somatycznych i neurologicznych. Lekarze mogą skorzystać z wiedzy o farmakologicznych opcjach terapeutycznych leczenia katatonii.

Wprowadzenie

Lekarz powinien traktować katatonie jako zaburzenie, które można diagnozować i leczyć. Jedno z podejść polega na traktowaniu katatonii jako zaburzenia psychicznego. Zgodnie z nim powinno się leczyć podstawowe zaburzenie psychiczne.¹ Natomiast zgodnie z innym poglądem, jeżeli katatonia występuje w przebiegu zaburzeń niepsychicznych, traktuje się ją jako zaburzenie neuropsychiczne i zakłada, że terapia powinna koncentrować się na leczeniu zaburzeń somatycznych leżących u podstaw katatonii.² Autorzy tego artykułu skłaniają się ku podejściu zakładającemu, że katatonia jest zespołem neuropsychiatrycznym o możliwych do zidentyfikowania czynnikach etiologicznych, objawach rdzennych, patofizjologii i reakcji na leczenie.³ Katatonia jest zespołem neurobiologicznym i stanowi konstelację objawów

jednoznacznie związanych z zaburzeniami czynnościowymi, strukturalnymi, neurochemicznymi lub neuropatologicznymi w ograniczonej lokalizacji strukturalnej lub konkretnym obwodzie neuronalnym. Lekarz jest zobowiązany do wykrycia i rozpoznania katatonii. Podczas jej leczenia niezbędna może być konieczność sprawdzenia różnych farmakologicznych metod leczenia. Takie heurystyczne podejście może być pomocne w wielu przypadkach, w których lekarz rozpoczyna od leczenia, a dopiero potem stara się postawić rozpoznanie.

Mechanizmy katatonii

Jest wiele teorii dotyczących neurochemicznego podłoża katatonii. W tym artykule dokonano krótkiego mechanicznego omówienia katatonii, obszerniejszy przegląd

Dr Carroll, clinical assistant professor of Psychiatry, Ohio University College of Osteopathic Medicine, Athens, chief, Psychiatry Service, Chillicothe Veteran's Affairs (VA) Medical Center, Ohio. Dr Lee, clinical associate professor, University of Western Australia, Perth. Dr Appiani, assistant professor of Pharmacology, Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Director. Association for the Study and Development of the Neurosciences, Buenos Aires, Argentina. Dr Thomas, clinical pharmacy specialist in Psychiatry, Chillicothe VA Medical Center.

Dr Carroll jest konsultantem Neuroleptic Malignant Syndrome Information Service; współpracuje z biurami prasowymi firm Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Forest Laboratories, Pfizer i Janssen; otrzymuje granty od firmy Pfizer. Dr Lee jest konsultantem firm Eli Lilly i Pfizer oraz współpracuje z biurem prasowym i otrzymuje granty od firmy Janssen-Cilag. Dr Appiani nie zgłasza żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani powiązań z organizacjami komercyjnymi. Dr Thomas współpracuje z biurem prasowym AstraZeneca.

Adres do korespondencji: Brendan T. Carroll, MD, Chief, Psychiatry Service, MHCL, Chillicothe VA Medical Center, 116A, 17273 State Route 104, Chillicothe, OH 45601, Stany Zjednoczone; e-mail: btcarroll1@cs.com

konkretnych teorii dotyczących katatonii można znaleźć gdzie indziej.⁴ Są trzy główne teorie: teoria niedostatecznej aktywności dopaminergicznej, teoria niedostatecznej aktywności kwasu γ -aminomasłowego (GABA) i teoria nadmiernej aktywności glutaminy⁴ oraz trzy drugorzędne teorie dotyczące nadmiernej aktywności serotoniny i nadmiernej aktywności cholinergicznej.^{4,5} Uważa się, że najważniejszym mechanizmem prowadzącym do rozwoju katatonii jest niedostateczna aktywność dopaminergiczna, szczególnie dotycząca receptora D_2 . Przemawia za tym kilka opisów przypadków, w których wykazano związek typowych leków przeciwpsychotycznych o dużej sile działania z wywoływaniem lub nasileniem objawów katatonii. Zjawisko to zwane jest katatonią poneuroleptyczną (neuroleptic-induced catatonia, NIC). Zmniejszenie aktywności receptora D_2 powoduje następnie zwiększone uwalnianie glutaminy, najważniejszego neuroprzekaźnika pobudzającego, co odzwierciedla fizjologiczne dążenie do zwiększenia aktywności dopaminy za pośrednictwem glutaminy. Wiadomo, że glutaminian reguluje uwalnianie catecholamin i jest bezpośrednio zaangażowany w regulację dopaminy.⁴ Wiadomo również jednak, że glutaminian wywiera działanie neurotoksyczne w związku z powodowaniem stanu nadmiernego pobudzenia (działanie ekscytotoksyczne), prowadząc do uszkodzenia neuronów, i może wywoływać objawy podobne do katatonii.^{4,5} Odwrotny związek z glutaminianem wykazuje GABA, będący najważniejszym neuroprzekaźnikiem hamującym w ośrodkowym układzie nerwowym. W środowiskach o dużym stężeniu glutaminy GABA powoduje ograniczenie jego uwalniania. Dlatego kolejnym dowodem przemawiającym za teorią większej aktywności glutaminy i niedostatecznej aktywności receptorów dopaminy byłoby to, że leki potencjalizujące działanie GABA (benzodiazepiny) lub działające jak agoniści GABA (leki przeciwdrgaw-

kowe) okazałyby się korzystne w leczeniu katatonii.

Za tymi ogólnymi teoriami neurochemicznymi przemawiają stosowane metody leczenia, ponieważ badania kliniczne dotyczące mechanizmów neurochemicznych są trudne do przeprowadzenia u tych chorych. W dalszej części artykułu poświęconej farmakoterapii dokonano przeglądu tych mechanizmów. Badania katalepsji na zwierzętach dostarczają pewnych informacji na temat działania leków. Nie ma jednak modelu odpowiadającego katatonii u człowieka. Bardzo przydatną metodą leczenia katatonii okazała się terapia elektrowstrząsowa, która również wywarła wpływ na wspomniane teorie neurochemiczne.

Katatonia nie jest jednak zaburzeniem jednorodnym. Mogą występować podtypy tego zaburzenia, które reagują preferencyjnie na jeden rodzaj leków. Katatonia jest prawdopodobnie zaburzeniem heterogennym, podzielonym na postaci o odmiennej patofizjologii i różnej reakcji na leczenie. Dlatego potrzebne może być wiele leków, nie tylko do leczenia ostrej katatonii, ale również do stosowania w leczeniu podtrzymującym lub zapobieganiu nawrotom przewlekłej katatonii.

Typy katatonii

Termin katatonia wywodzi się od pojęcia „obłądki napięciowej” stworzonego przez Kahla i wsp.⁶ Od czasu pierwotnej definicji tego pojęcia Drossche i wsp.⁷ zaobserwowali i opisali dodatkowe objawy katatonii. Lekarze pracujący w różnych ośrodkach mogą spotykać się z różnymi postaciami katatonii. Praktyczny jest podział katatonii na postać ostrą i przewlekłą. Pacjenci zgłaszający się na ostre oddziały psychiatryczne i wizyty kontrolne w poradniach mogą spełniać kryteria DSM-IV⁸ dla katatonii. Różnią się oni natomiast nasileniem zaburzeń funkcjonowa-

nia i objawów (tab. 1). To rozróżnienie może pomóc w wyborze metod leczenia.⁹

Skale oceny katatonii

Klinicyści częściej wykrywają i rozpoznają katatonię, biorąc pod uwagę dużą liczbę objawów katatonicznych i wykorzystując skale oceny katatonii.^{10,11} Leczenie katatonii ułatwia wykorzystywanie skal oceny przez doświadczonego klinicystę umiającego posługiwać się wybranym narzędziem. Do wykorzystywanych skal oceny należą: skala Rosebush i wsp.,¹² Modified Rogers Scale,¹³ Bush-Francis Catatonia Rating Scale,¹⁴ Northhoff Catatonia Scale,¹⁵ Brauning Catatonia Rating Scale¹⁶ i KANNER Catatonia Rating Scale.¹⁷ Carroll i wsp.¹⁷ opracowali przegląd skal oceny katatonii. W Ameryce Północnej najczęściej wykorzystywana jest Bush-Francis Catatonia Rating Scale.¹⁴

Dylemat katatoniczny

Objawy katatoniczne mogą pojawiać się lub nasilać w trakcie stosowania leków przeciwpsychotycznych.¹⁸ Ten dylemat katatoniczny ilustruje znaczenie leków blokujących receptory dopaminowe w patogenezie katatonii. Opisywano występowanie katatonii poneuroleptycznej (neuroleptic-induced catatonia, NIC) w trakcie stosowania leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji (LPPI) i, rzadziej, leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (LPII). LPII przeważnie nie nasilają objawów katatonii i były zalecane w jej leczeniu. NIC może wystąpić podczas leczenia farmakologicznego i nasilać objawy ostrej lub przewlekłej katatonii. Konieczne może być zebranie wywiadu dotyczącego wszystkich przyjmowanych przez pacjenta leków lub nawet wykonanie badań toksykologicznych na obecność LPPI lub LPII.¹⁹ Ten nowoczesny „dylemat katatoniczny” musi być brany pod uwagę przez lekarza w każdym przypadku.

Farmakoterapia

Carroll i wsp.²⁰ oraz Lee i Carroll²¹ dokonali przeglądu kilku autorytatywnych tekstów i artykułów dotyczących reakcji na leczenie w katatonii. Przyporządkowali leki do znanych grup i opisali ich mechanizmy działania. Opisali również⁴⁹ przypadków ocenianych w Skali Oceny Bush-Francis w ramach opieki klinicznej w placówkach neuropsychiatrycznych w okresie 1995-2005.⁸ Opisowe kryteria schizofrenii z objawami katatonicznymi spełniało 35 pacjentów (66%). U dziesięciu (19%) rozpoznano katatonię związaną z zaburzeniem somatycznym. Pacjenci z zaburzeniami afektywnymi jedno- i dwubie-

TABELA 1
Katatonia ostra vs przewlekła

Ocena zaburzeń	Ostra	Przewlekła
Objawy katatoniczne	Bardziej nasilone	Mniej nasilone
Zaburzenia stanu odżywienia	Częściej	Rzadziej
Odwodnienie	Częściej	Rzadziej
Niestabilność układu autonomicznego	Częściej	Rzadziej
Potrzeba leczenia	W warunkach szpitalnych	W warunkach ambulatoryjnych lub ośrodkach opiekuńczych
Powikłania medyczne	Częściej	Rzadziej
Najnowsze procedury diagnostyczne	Częściej	Rzadziej
Zaburzenia codziennych aktywności	Większe	Mniejsze

Carroll BT, Lee JWY, Appiani F, Thomas C. *Primary Psychiatry*. Vol. 17, No 4. 2010.

gunowymi stanowili mniejszość (czterech pacjentów, 9%). Pewną poprawę objawów katatonii i funkcjonowania podczas stosowania farmakoterapii obserwowano u 16 z 49 pacjentów. Stosowano u nich: LPPII (dwa przypadki), klozapinę (dwa przypadki), lorazepam (cztery przypadki), bromokryptynę (jeden przypadek), memantynę (uzupełniająco w sześciu przypadkach) i memantynę w monoterapii (jeden przypadek).²⁰

Lee i Carroll²¹ dokonali jednocześnie przeglądu metod leczenia stosowanych w 71 epizodach katatonii (58 ostrych, 13 przewlekłych) w przebiegu schizofrenii (według kryteriów DSM-IV) Większość z nich obserwowano na dwóch psychiatrycznych oddziałach intensywnej opieki od 1996 do 2002 roku.⁴ We wszystkich przypadkach spełnione były restrykcyjne kryteria katatonii (Rosebush i wsp.²² oraz Lohr i Wisenewski²³). Pacjentów w pierwszej kolejności leczono benzodiazepinami (lorazepam doustnie lub klonazepam domięśniowo). Osoby niereagujące na benzodiazepiny otrzymywały następnie inne leki w celu zwalczania objawów katatonicznych. Benzodiazepiny okazały się skuteczne w ostrej katatonii w przebiegu schizofrenii w 40 z 58 epizodów (69%). Mimo dobrej reakcji w ostrej katatonii, reakcja nie była trwała i u większości chorych dochodziło do nawrotu objawów katatonii. Odsetek reakcji na benzodiazepiny w katatonii przewlekłej w schizofrenii wynosił 8%, co stanowi wartość o wiele mniejszą niż w ostrej katatonii. Reakcję na stosowanie amantadyny, selegiliny, litu i LPPII obserwowano u 9 z 13 leczonych (69%), co daje odsetek reakcji porównywalny do reakcji na benzodiazepiny w ostrej katatonii.²¹

Opisywano, że te różnorodne leki mogą łagodzić objawy katatonii (tab. 2-6, ryc. 1-4). Lorazepam i inne leki wzmagające działanie

GABA_A (np. benzodiazepiny, zolpidem) charakteryzują się mechanizmem działania polegającym na zwiększaniu aktywności GABA. Aktywność GABA mogą zwiększać również leki przeciwdrgawkowe, wykazujące też niewielkie działanie przeciwglutaminergiczne. Opisywano pewne korzyści przy stosowaniu karbamazepiny i kwasu walproinowego. W katatonii poneuroleptycznej korzystne może być działanie przeciwcholinergiczne, co przemawia za znaczeniem układu cholinergicznego w katatonii. Opisywano, że klozapina i inne LPPII zmniejszają nasilenie katatonii w przebiegu psychoz, być może w wyniku większego przechodzenia dopaminy przez receptor D₂. Być może najbardziej obiecujące jest spostrzeżenie, że antagoniści N-metylo-D-asparagianinu mogą zmniejszać nasilenie objawów katatonicznych w schizofrenii.

Opisy przypadków

Przypadek 1

Autorzy opisują przypadek 64-letniej kobiety, która zgłosiła się na leczenie psychiatryczne w towarzystwie syna. Według relacji syna chora przestała mówić. Nie mogła wykonywać zwykłych czynności i spędzała prawie cały dzień leżąc nieruchomo w łóżku. W tym okresie schudła 7 kilogramów, jadła raz dziennie – wyłącznie z pomocą. Chora przeżyła wcześniej dwa epizody depresyjne, które, zgodnie z danymi z dokumentacji medycznej, były łagodne i prowokowane przez konflikty rodzinne. Poprzedni psychiatra rozpoznał dystymię. Pacjentka była leczona wenlafaksyną w dawce 75 mg/24 h z częściową poprawą. W tym okresie korzyści również z psychoterapii. Przeżyła je-

den indukowany wenlafaksyną epizod maniackalny.

Zespół katatoniczny rozwinął się 10 dni po rozpoczęciu leczenia risperidonem w dawce 3 mg/24 h. W badaniu klinicznym stwierdzono zniechęcenie, zdawkowe odpowiedzi na pytania („tak” lub „nie”), wyraźne – wielosekundowe – opóźnienie odpowiedzi. W badaniu fizykalnym nie stwierdzono gorączki, ciśnienie tętnicze wynosiło 125/75, częstość akcji serca 85/minutę. U pacjentki obserwowano katelepsję i sztywność typu koła zębatego w obydwu kończynach górnych. Tomografia komputerowa wykazała niewielkie stare podkorowe ognisko niedokrwienne w prawym płacie czołowym. Postawiono rozpoznanie NIC. Po wstępnym badaniu odstawiono risperidon. Rozpoczęto leczenie lorazepamem w dawce 2,5 mg/24 h, zwiększanej stopniowo do 2,5 mg dwa razy na dobę. Po 48 godzinach objawy katatoniczne zaczęły ustępować. Przejawiało się to szczególnie zwiększeniem fluencji słownej i zmianą sposobu odżywiania. Po dwóch tygodniach leczenia pacjentka była prawie całkowicie wolna od objawów katatonicznych, zaś w badaniu fizykalnym występowała niewielka sztywność typu koła zębatego w obydwu kończynach górnych. Rozpoczęto leczenie kwetiapiną w dawce 25 mg/24 h, którą zwiększano stopniowo do 150 mg/24 h w ciągu miesiąca. Wskazaniem do stosowania kwetiapiny była choroba afektywna dwubiegunowa. Podczas leczenia kwetiapiną w dawce 150 mg/24 h i lorazepamem 5 mg/24 h u pacjentki nie występowały objawy katatoniczne przez 6 miesięcy, kiedy zdecydowała się na odstawienie lorazepamu. Bezpośrednio po odstawieniu lorazepamu u chorej wystąpił mutyzm, akinezja i nasilony stan

TABELA 2
Leczenie schizofrenii i objawów katatonicznych

Lek	Stosowanie	Uzasadnienie	Korzyści	Zagrożenia
LPPI	Często stosowane w schizofrenii	Zwalczanie objawów pozytywnych, takich jak omamy i urojenia	Dobrze znane, tańsze	Dylemat katatoniczny – katatonii jest trudna do odróżnienia od NMS; możliwe nasilenie objawów katatonii (NIC)
LPPII	Korzystne w katatonii	Słabe hamowanie D2 rzadziej prowadzi do nasilenia objawów katatonii	Niektóre grupy sugerują większą skuteczność	Zespół metaboliczny i agranulocytoza w przebiegu leczenia klozapiną
BDZ	Lorazepam i inne BDZ są korzystne w ostrej katatonii	Można dołączyć do LPPI lub LPPII	Bezpieczne leczenie pierwszego wyboru w katatonii	Depresja oddechowa, zaburzenia koordynacji, sedacja, ryzyko nadużywania
EW	Korzystne w katatonii złośliwej	Skuteczne w katatonii i NMS	Mniejsze ryzyko NMS, przydatne w leczeniu odpornej katatonii, szybki początek działania	Trudności związane ze stosowaniem znieczulenia, uzyskaniem świadomej zgody i dostępnością

LPPI – leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji, NMS – złośliwy zespół neuroleptyczny, NIC – katatonii poneuroleptyczna, LPPII – leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, D – dopamina, BDZ – benzodiazepiny, EW – terapia elektrowstrząsowa.

Carroll BT, Lee JWY, Appiani F, Thomas C. *Primary Psychiatry*. Vol. 17, No 4. 2010.

lękowy. Znowu podano lorazepam i objawy ustąpiły w ciągu kilku godzin. Rozpoznano objawy katatoniczne związane z odstawieniem benzodiazepin. Po tym epizodzie stan

chorej pozostawał stabilny. Kontynuowała przyjmowanie lorazepamu 5 mg/24 h i kwetiapiny 150 mg/24 h, bez objawów katatonicznych. W ramach leczenia choroby afek-

tywnej dwubiegunowej dołączono lit w dawce 600 mg/24 h, z dobrym rezultatem.

Przypadek 2

31-letnia kobieta została przyjęta do szpitala ogólnego z objawami zneruchomienia, giętkości woskowej, negatywizmu, mutyzmu, sztywności i rzadszego mrugania. Jej mąż relacjonował, że 10 dni wcześniej zachowanie pacjentki zmieniło się. Stała się podejrzliwa, ujawniała omamy słuchowe i wypowiadała mistyczne urojenia. Odma-
wiała picia i jedzenia. Wystąpiły również epizody niesprowokowanych zewnętrznych bodźcem impulsywnych zachowań. Widoczne było zmniejszenie masy ciała. W wywiadzie nie było wcześniejszych zaburzeń psychicznych. Pacjentka mieszkała z mężem i trzema synami.

Wyniki badań laboratoryjnych mieściły się w normie z wyjątkiem niewielkiej anemii, ze stężeniem hemoglobiny 9,2 g/dl i hematokrytem 32,1%.

Rozpoczęto powolny dożylny wlew lorazepamu w dawce 2 mg. Po 20 minutach od rozpoczęcia podawania lorazepamu pacjentka zaczęła udzielać z opóźnieniem krótkich odpowiedzi, persewerowała, zaczęła poruszać się, pojawiła się mimika i minimalnie reakcje na bodźce zewnętrzne. Po teście z lorazepamem rozpoczęto podawanie tego leku doustnie w dawce 5 mg/24 h i zolpidemu 10 mg/24 h. Po 24 godzinach stwierdzono zmniejszenie nasilenia objawów katatonicznych, chociaż utrzymywało się przyjmowanie narzuconej postawy ciała. Ze względu na mistyczne urojenia i omamy chora zaczęła również otrzymywać kwetiapinę w dawce 200 mg/24 h. Cztery dni po przyjęciu u pacjentki wystąpiło wzdęcie brzucha i pojawiły się stolce tłuszczowe. Wynik badania USG jamy brzusznej był prawidłowy. Posiew stolca wykazał obecność niepatogennych i niekrwotocznych szczepów *Escherichia coli*. Badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego wykazało zmiany w dużym stopniu swoiste dla celiakii. Rozpoznano celiakię i wprowadzono odpowiednią dietę. Wraz z ustąpieniem objawów ze strony przewodu pokarmowego u chorej obserwowano wyraźne zmniejszenie objawów katatonicznych i objawów psychotycznych.

Przypadek 3

Do szpitala ogólnego przyjęta została 56-letnia kobieta z objawami negatywizmu, zneruchomienia, przyjmowania dziwacznych postaw, giętkości woskową, wpatrywaniem się w jeden punkt i mutyzmem. Rodzina relacjonowała, że 40 dni przed przyjęciem u chorej wystąpiły objawy depresyjne, tendencja do izolowania się i urojenia somatyczne (pacjentka była przekonana, że jest w terminalnym stadium raka rdzenia kręgo-

TABELA 3
Inne metody leczenia katatonii: leki przeciwdrgawkowe

Lek	Siła działania na GABA	Efekty zależne od GABA	Siła działania antyglutaminergicznego	Efekty antyglutaminergiczne
Kwas walproinowy	Silna	+GABA _B -P -GABA _B -T/O +GABA przez GAD, syntezę, uwalnianie i hamowanie transaminazy	Niewielka	Mózgowy asparaginian
Karbamazepina	Niewielka	+GABA _B -P	Niewielka	Hamowanie uwalniania glutaminian
Topiramát	Niewielka	Wzmacnianie GABA	Silna	Hamowanie receptorów AMPA (możliwe neutralizowanie NNMDA)

GABA – kwas γ -aminomasłowy (podtypy receptorów A i B), + – zwiększenie, – – zmniejszenie, P – promotor, T/O – obrót, GAD – dekarboksylaza γ -aminokwasów, AMPA – amino-3-hydroksy-5 metylo-3-izoozolo (receptor glutaminianu); NMDA – N-metylo-D-asparaginian (podtyp receptora glutaminowego).

Carroll BT, Lee JWY, Appiani F, Thomas C. *Primary Psychiatry*. Vol. 17, No 4. 2010.

TABELA 4
Inne metody leczenia katatonii

Lek	Siła działania na GABA	Efekty zależne od GABA	Siła działania antyglutaminergicznego	Efekty antyglutaminergiczne
Lorazepam	Silne	+GABA _A -P	Brak	Brak
Zolpidem	Silne	+GABA _A – podjednostka α	Brak	Brak
Memantyna	Brak	Brak	Niewielka	Antagonizm NMDA (niekompetycyjny)

GABA – kwas γ -aminomasłowy (podtypy receptorów A i B), + – zwiększenie, – – zmniejszenie, P – promotor, NMDA – N-metylo-D-asparaginian (podtyp receptora glutaminowego).

Carroll BT, Lee JWY, Appiani F, Thomas C. *Primary Psychiatry*. Vol. 17, No 4. 2010.

TABELA 5
Inne metody leczenia: dopaminergiczne

Lek	Siła działania DA	Działanie DA	Siła działania antyglutaminergicznego	Działanie antyglutaminergiczne
Karbidopa/ lewodopa	Silne	Prekursor DA	Brak	Brak (nasilenie psychozy)
Bromokryptyna	Silne	Agonista D ₂	Brak	Brak (nasilenie psychozy)
Amantadyna	Niewielkie	+ transmisja DA	Słabe	Antagonizm NMDA (niekompetycyjny) (nasilenie psychozy)
Memantyna	Brak	Brak	Niewielkie	Antagonizm NMDA (niekompetycyjny)
Selegilina	Niewielkie	+DA przez MAO-B	Słabe	Możliwa neutralizacja NMDA

DA – dopamina i podtyp receptora D₂, + – zwiększenie, NMDA – N-metylo-D-asparaginian (podtyp receptora glutaminergicznego), MAO-B – enzym monoaminooksydaza typu B.

Carroll BT, Lee JWY, Appiani F, Thomas C. *Primary Psychiatry*. Vol. 17, No 4. 2010.

wego) oraz urojenia krzywdy i potępienia. Z tego powodu pacjentka przyjmowała haloperidol w dawce 15 mg/24 h, prometazynę – 50 mg/24 h i sertralinę – 100 mg/24 h. W trakcie leczenia farmakologicznego stan psychiczny pacjentki poprawił się, jednak skarzyła się na objawy pozapiramidowe (spowolnienie ruchowe i drżenie). Następnie chora nie chciała spotykać się z lekarzem i odstawiła leki. W tydzień później doszło do nawrotu objawów zaburzeń nastroju, psychotycznych i katatonicznych.

W badaniu klinicznym nie stwierdzono żadnych odchyłań, natomiast badanie neurologiczne wykazało sztywność typu koła zębatego, szczególnie w lewej kończynie górnej, giętkość woskową w obydwu kończynach górnych i przyjmowanie nadanej pozycji ciała.

W trakcie ponownej hospitalizacji rozpoczęto leczenie sertralina w dawce 50 i tiorydazyną 100 mg/24 h. W ciągu następnych 4 dni doszło do nasilenia objawów katatonicznych. Zwiększono dawki leków: sertraliny do 100, a tiorydazyny do 200 mg/24 h. Trzy dni później pacjentka zaczęła odpowiadać monsyllabami, wykonywać proste polecenia. Występowały krótkie epizody znieruchomienia.

Po kolejnych 14 dniach u pacjentki nastąpiło ogólne zmniejszenie objawów katatonicznych, psychotycznych i objawów zaburzeń nastroju. Mogła współpracować przy badaniu, mówiła bez opóźnienia. Nie obserwowano przyjmowania dziwacznych pozycji ani giętkości woskowej. Była w wyrównanym nastroju, bez zaburzeń wolicjonalnych. Z powodu sedacji dawkę tiorydazyny zmniejszono do 50 mg/24 h. Trzy tygodnie po przyjęciu pacjentka pozostawała w stabilnym stanie i została wypisana ze szpitala. W rocznej obserwacji jej stan był stabilny, bez ostrych objawów zaburzeń psychicznych.

Ten przypadek stanowi przykład zespołu katatonicznego występującego w przebiegu zaburzeń nastroju, który szybko ustąpił bez stosowania benzodiazepin. Leczenie objawów depresyjnych sertralina mogło doprowadzić do ustąpienia objawów katatonicznych. Tiorydazyna charakteryzuje się korzystniejszym profilem działań niepożądanych ze względu na mniejsze ryzyko rozwoju objawów pozapiramidowych i być może mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia NIC.

Przypadek 4

24-letni mężczyzna z rozpoznaniem postaci paranoidalnej schizofrenii został przyjęty do szpitala ogólnego z objawami urojeń oddziaływania, omamów wzrokowych i słuchowych oraz dezorganizacji mowy i zachowania, czemu towarzyszył stan gorączkowy. Pacjent został skierowany z zakładu psychiatrycznego na badanie kliniczne. Był leczony kwetiapina w dawce 200 mg/24 h. Na 3 dni

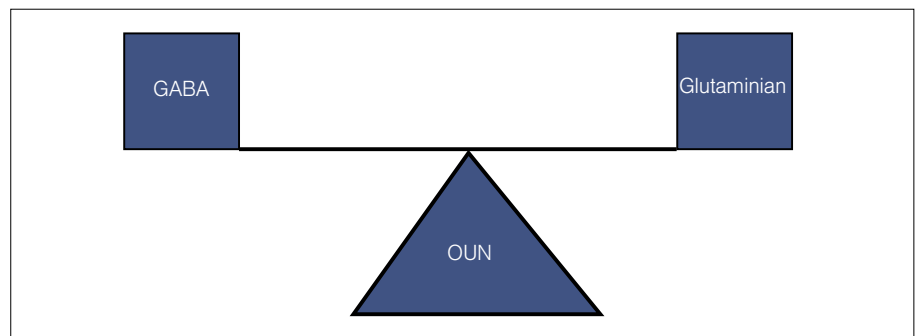
TABELA 6
Inne metody leczenia katatonii: LPPII

Lek	Wiązanie DA	Efekty DA	Anty-5-HT	Efekty antyglutaminergiczne
Klozapina	Stabe	D ₂ , D ₄	5-HT _{2A}	Niejasne
Kwetiapina	Stabe	D ₂	5-HT _{2A}	Niejasne
Olanzapina	Stabe	D ₂ , D ₄	5-HT _{2A}	Niejasne
Risperidon	Silne	D ₂	5-HT _{2A}	Niejasne
Ziprasidon	Silne	D ₂	5-HT _{2A}	Niejasne
Aripiprazol	Silne z „oknem”	Częściowy agonista D ₂	5-HT _{2A}	Niejasne
Amisulprid	Stabe (w małych dawkach)	D ₂ , D ₃	Brak	Niejasne

LPPII – leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, DA – dopamina i podtypy receptorów D₂, D₃ i D₄, 5-HT_{2A} – receptor serotoniny (podtyp 5-HT_{2A}).

Carroll BT, Lee JWY, Appiani F, Thomas C. *Primary Psychiatry*. Vol. 17, No 4. 2010.

RYCINA 1
Hipoteza GABA/glutaminian – etap 1

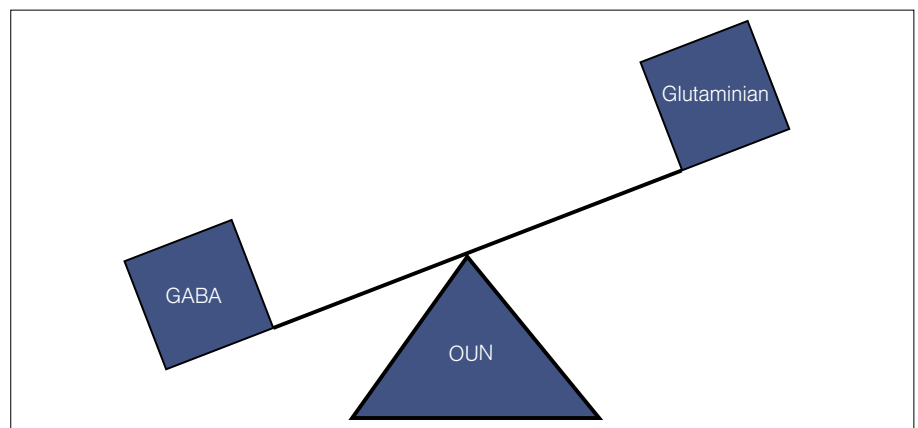


W zdrowym mózgu (bez katatonii) występuje równowaga między stężeniem GABA a stężeniem glutaminianu.

GABA – kwas γ -aminomasłowy, OUN – ośrodkowy układ nerwowy.

Carroll BT, Lee JWY, Appiani F, Thomas C, *Primary Psychiatry*. Vol. 17, No 4. 2010.

RYCINA 2
Hipoteza GABA/glutaminian – etap 2



W mózgu chorego z katatonią dochodzi do zakłócenia równowagi między GABA a glutaminianem; następuje względne zmniejszenie transmisji GABA-ergicznej i względne zwiększenie aktywności glutaminianu.

GABA – kwas γ -aminomasłowy, OUN – ośrodkowy układ nerwowy.

Carroll BT, Lee JWY, Appiani F, Thomas C. *Primary Psychiatry*. Vol. 17, No 4. 2010.

przed przyjęciem wystąpił epizod zachłyśnięcia podczas snu. Po badaniu klinicznym rozpoznano zapalenie płuc, które potwierdziło prześwietlenie klatki piersiowej. U chorego stwierdzono również leukocytozę 11 100, natomiast pozostałe wyniki badań laboratoryjnych mieściły się w normie.

Dwa dni później u chorego wystąpiło zniechęcenie, sztywność, giętkość woskowa, wpatrywanie się w jeden punkt, rzadsze mrukanie, mutyzm wybiórczy, negatywizm, odmowa jedzenia i picia. Zastosowano powolny dożylny wlew lorazepamu w dawce 2 mg. W ciągu pięciu minut u pacjenta wystąpiły

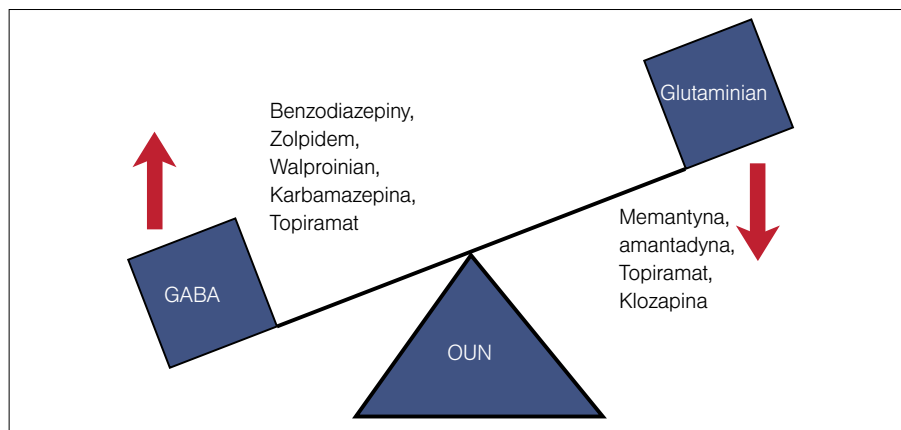
reakcje mimiczne, reakcje na bodźce z perseweracjami i śladową echolalią.

Po uzyskaniu tej reakcji u pacjenta zastosowano leczenie memantyną w dawce 5 mg/24 h i lorazepamem w dawce 5 mg/24 h. Obserwowano wyraźną poprawę kliniczną ze zmniejszeniem objawów katatonicznych w ciągu 24 godzin od wprowadzenia tych dwóch leków. Nie obserwowano mutyzmu ani negatywizmu. Pacjent zaczął śledzić wzrokiem przedmioty i był w stanie bez opóźnienia odpowiadać na proste pytania. Po 4 dniach leczenia u pacjenta utrzymywała się słaba fluencja słowna. Zwiększono dawkę memantyny

do 10 mg/24 h. Po dwóch dniach stwierdzono poprawę fluencji słownej. Objawy katatoniczne były nieobecne. Pacjent był w stanie chodzić, komunikować się i odzywać się samodzielnie.

Po 10 dniach leczenia na oddziale ogólnym pacjent został przeniesiony na oddział psychiatryczny, gdzie kontynuowano leczenie. Dawkę kwetiapiny stopniowo zwiększono do 500 mg/24 h, kontynuowano podawanie memantyny w dawce 5 i lorazepamu 5 mg/24 h. Nie obserwowano ostrych objawów psychotycznych ani katatonicznych.

RYCINA 3
Hipoteza GABA/glutaminian – etap 3

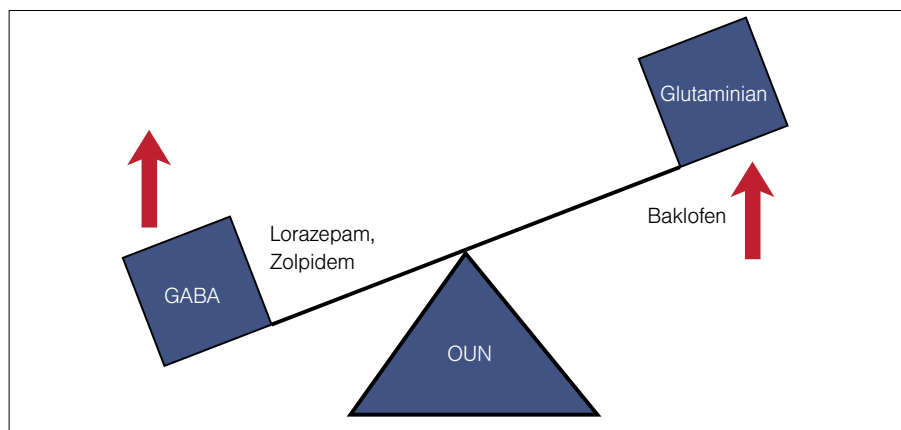


Zgodnie z tą hipotezą leczenie farmakologiczne prowadzi do korekty zaburzeń równowagi między GABA a glutaminianem, przez zmniejszanie transmisji glutaminergicznej lub zwiększanie transmisji GABA-ergicznej. Zmniejszenie transmisji dopaminergicznej może działać pośrednio, zwiększając zaburzenia równowagi między GABA a glutaminianem.

GABA – kwas γ -aminomasłowy, OUN – ośrodkowy układ nerwowy.

Carroll BT, Lee JWY, Appiani F, Thomas C. *Primary Psychiatry*. Vol. 17, No 4. 2010.

RYCINA 4
Hipoteza katatonii GABA_A-GABA_B



Zgodnie z tą hipotezą zaburzenia równowagi GABA_A-GABA_B można wyrównać przez stosowanie agonistów GABA_A, jak lorazepam i zolpidem, lub nasilić przez stosowanie antagonistów GABA_B, jak baklofen.

GABA – kwas γ -aminomasłowy, OUN – ośrodkowy układ nerwowy.

Carroll BT, Lee JWY, Appiani F, Thomas C. *Primary Psychiatry*. Vol. 17, No 4. 2010.

Podsumowanie

Jak ilustrują to powyższe przypadki, rozpoznawanie katatonii często sprawia trudność ze względu na liczne przyczyny somatyczne i psychiatryczne. Skomplikowane schematy leczenia mogą jeszcze bardziej utrudniać rozpoznawanie katatonii. W tym artykule omówiono kilka różnych mechanizmów farmakologicznych, a także zaprezentowano terapeutyczne, poparte publikacjami, możliwości leczenia katatonii. W celu satysfakcjonującego leczenia ostrych stanów katatonicznych potrzebnych może być wiele leków, podobnie przy próbie zapobiegania nawrotowi objawów zarówno objawów katatonicznych jak i innych objawów zaburzeń psychicznych.

Piśmiennictwo

- Abrams R, Taylor MA. Catatonia. A prospective clinical study. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33(5):579-581.
- Ahmed I, Fujii D, eds. *The Spectrum of Psychotic Disorders*, Neurobiology, Etiology & Pathogenesis. New York, NY: Cambridge University Press; 2007.
- Barnes MP, Saunders M, Walls TJ, Saunders I, Kirk CA. The syndrome of Karl Ludwig Kahlbaum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49(9):991-996.
- Northoff G. What catatonia can tell us about „top-down modulation”: a neuropsychiatric hypothesis. *Behav Brain Sci*. 2002;25(5):555-577.
- Yeh AW, Lee JW, Cheng TC, Wen JK, Chen WH. Clozapine withdrawal catatonia associated with cholinergic and serotonergic rebound hyperactivity: a case report. *Clin Neuropharmacol*. 2004;27(5):216-218.
- Kahlbaum KL; Levij Y, Pridon T, trans. *Catatonia*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1973.
- Dhossche DM, Wilson C, Wachtel LE. Catatonia in childhood and adolescence: implications for the DSM-5. *Primary Psychiatry*. 2010;17(4):35-39.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- Ungvár G, Chiu HF, Chow LY, Lau BS, Tang WK. Lorazepam for chronic catatonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;142(4):393-398.
- van der Heijden F, Tuinier S, Arts N, Hoogendoorn M, Kahn R, Verhoeven W. Catatonia: disappeared or under-diagnosed? *Psychopathology*. 2005;38(1):3-8.
- Stompe T, Ortwein-Swoboda G, Ritter K, Schanda H, Friedmann A. Are we witnessing the disappearance of catatonic schizophrenia? *Compr Psychiatry*. 2002;43(3):167-174.
- Rosebush PI, Mazurek MF. Catatonia: re-awakening to a forgotten disorder. *Mov Disord*. 1999;14(3):395-397.
- Lund CE, Mortimer AM, Rogers D, McKenna PJ. Motor, volitional and behavioural disorders in

- schizofrenia. I. Assessment using the Modified Rogers Scale. *Br J Psychiatry*. 1991;158:323-327,333-336.
14. Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand*. 1996;93(2):129-136.
15. Northoff G, Koch A, Wenke J, et al. Catatonia as a psychomotor syndrome: a rating scale and extrapyramidal motor symptoms. *Mov Disord*. 1999;14(3):404-416.
16. Bräunig P, Krüger S, Shugar G, Höfler J, Börner I. The catatonia rating scale I—development, reliability and use. *Compr Psychiatry*. 2000;41(2):147-158.

17. Carroll BT, Kirkhart R, Ahuja N, et al. Katatonia: a new conceptual understanding of catatonia and a new rating scale. *Psychiatry* (Edgemont). 2008;5(12):42-50.
18. Brenner I, Rheuban WJ. The catatonic dilemma. *Am J Acta Psychiatry*. 1978;135(10):1242-1243.
19. Lee JW. Neuroleptic-induced catatonia: clinical presentation, response to benzodiazepines, and relationship to neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(1):3-10.
20. Carroll BT, Carroll TD, Lee JW, et al. Why are some medications effective against catatonia? *Int J Neuropsychopharmacology*. 2006;9(suppl 1):S253.

21. Lee JW, Carroll BT. Amantadine in the treatment of chronic catatonic schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacology*. 2006;9(suppl 1):S270.
22. Rosebush PI, Hildebrand AM, Furlong BG, Mazurek MF. Catatonic syndrome in a general psychiatric population: frequency, clinical presentation, and response to lorazepam. *J Clin Psychiatry*. 1990;51(9):357-362.
23. Lohr JB, Wisniewski AA. *Movement Disorders: A Neuropsychiatric Approach*. New York, NY: Guilford Press; 1987.

Komentarz



**Prof. dr hab. n. med.
Jerzy Samochowiec**

Artykuł Carrolla i wsp. jest ciekawym i użytecznym podsumowaniem tego, co wiemy (i nie wiemy) na temat koncepcji patogenezy katatonicznej postaci schizofrenii w kontekście jej farmakoterapii.

Nowoczesna psychiatryczna nozologia oddziela katatonie od potencjalnych czynników etiologicznych wywołujących choroby afektywne, psychozy egzogenne, a nawet schizofrenię. Fink i Taylor dyskutują, czy w następnych systemach klasyfikacyjnych DSM katatonia powinna istnieć tylko jako podtyp schizofrenii, czy ze względu na swą naturę i możliwość wystąpienia niezależnie w innych zaburzeniach psychicznych, jako indywidualna jednostka na podobieństwo diagnozy majaczeń i otępień.

Obecność katatonii miała zawsze wartość prognostyczną i diagnostyczną. Opisy katatonii Karla Ludwika Kahlbauma zawierają dokładny i szczegółowy opis przebiegu tej choroby, fenomenologii. Wówczas nie było skutecznych metod leczenia katatonii, więc Kahlbaumowi udało się opisać naturalny przebieg choroby. Przegląd piśmiennictwa z ostatnich 100 lat potwierdził przydatność opisu Kahlbauma: katatonii jako jednostki nozologicznej, przebiegającej „rzutami”, epizodycznie, z raczej skąpoobjawową symptomatologią wytwórczą, czasami współistniejącą z typem schizofrenii zdeorganizowanej.

Katatoniczna postać schizofrenii to 1,9% wszystkich rozpoznanych schizofrenii: od czasu wprowadzenia neuroleptyków do leczenia jej kliniczne pełnoobjawowe wystąpienie jest bardzo rzadkie, a studenci

(i niektórzy szkoleni w psychiatrii) widzą tę postać schizofrenii jedynie na filmach szkoleniowych. Dlatego przypomnienie podstaw terapii tej postaci w niniejszym artykule wydaje mi się cenne.

Dla porządku dydaktycznego należałoby przypomnieć objawy schizofrenii katatonicznej i wspomnieć, iż istnieje jej dwie postaci: hiper- i hipokinetyczna.

Postać hiperkinetyczna schizofrenii katatonicznej

Chorzy skaczą, śpiewają, krzyczą, bywają bardzo agresywni, niszczą wszystko dookoła. Obserwuje się u nich stereotypie, persewacje, neologizmy. Temperatura ciała może być podwyższona. Postać ta ma nazwę śmiertelnej katatonii, jednak określenie to pochodzi z przeszłości, kiedy podobne objawy występowały w przypadku zapalenia mózgu. Obecnie związana z nią śmiertelność wynosi około 10%.

Postać hipokinetyczna schizofrenii katatonicznej

Czynności wykonywane przez chorego są bardzo powolne. W skrajnym przypadku przechodzi w osłupienie. Zdarza się, że osłupienie jest najsilniej wyrażone w czasie dnia, natomiast ustępuje częściowo wieczorem. Chory w osłupieniu może godzinami stać w bezruchu, na pytania odpowiada bardzo wolno (objaw otamowania myślenia), mówi cicho, niekiedy milczy (mutyzm). Mutyzm może mieć charakter wybiórczy, tzn. chory może milczeć w obecności np. lekarzy a rozmawiać z członkami rodziny. Obecny jest negatywizm czynny i bierny. Chorzy mogą nie przyjmować pokarmów, konieczne jest wtedy karmienie przez zgłębnik. Chorzy na katatonie mogą się zanieczyszczać. U chorych pozostawionych bez opieki można liczyć się z wychudzeniem, a nawet śmiercią. Czasami występują charakterystyczne objawy: katalepsja woskowa lub

szttywna i zjawiska echowe: echomimia, echolalia i echopraksja.

Katatonia to jednostka nozologiczna schizofrenii F20.2. w której spełnione powinny być:

1. Kryteria ogólne schizofrenii, choć początkowo może to być niemożliwe do stwierdzenia z powodu braku kontaktu słownego z pacjentem.

2. Przez minimum dwa tygodnie obecny jest przynajmniej jeden z wymienionych objawów (zwanymi też zachowaniami katatonicznymi):

- stupor (wyraźne obniżenie reaktywności na bodźce środowiskowe i zmniejszenie spontanicznych ruchów i aktywności),
- podniecenie (zwłaszcza bezcelowa aktywność motoryczna niewywołana przez zewnętrzne bodźce),
- zastąpienie w bezruchu (dowolnie przyjęcie postawy i pozostawanie w nieadekwatnych lub dziwacznych postawach),
- negatywizm (bierny: wyraźne nieumotywowany opór wobec wszystkich poleceń lub usiłowań zmiany pozycji pacjenta; czynny: przy próbie zmiany ruchu ruch w przeciwnym kierunku)
- sztywność (utrzymywanie sztywnej postawy wobec wysiłków zmierzających do poruszenia),
- giętkość woskowa (utrzymywanie kończyn lub ciała w niezwykłych pozach lub pozycjach), - automatyczne wykonywanie poleceń (automatyczne posłuszeństwo).

Należy wspomnieć, że rokowanie w schizofrenii katatonicznej jest pomyślniejsze niż w innych postaciach schizofrenii, jest bowiem ona podatniejsza na leczenie, występują spontaniczne remisje. W ciągu życia chorego postać katatoniczna może przechodzić w inne postaci kliniczne psychozy schizofrenicznej.

Wreszcie podsumowując badania genetyczne nad katatonią, należy wspomnieć iż znaleziono jej rodzinne uwarunkowanie związane ze sprzężeniem na chromosomie 15q15 i na chromosomie 22qtel.

Zalecane piśmiennictwo

1. Fink M, Taylor MA. Catatonia: subtype or syndrome in DSM? *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1875-1876.
2. Barnes MP, Saunders M, Walls TJ, et al. The syndrome of Karl Ludwig Kahlbaum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49(9):991-996.
3. Cottencin O, Danel T, Goudemand M, et al. Catatonia recognition and treatment. *Med Sci Monit*. 2009;15(8):CS129-131.
4. Stöber G, Kohlmann B, Iekiera M, et al. Systematic mutation analysis of KIAA0767 and KIAA1646 in chromosome 22q-linked periodic catatonia. *BMC Psychiatry*. 2005;5:36.