

ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับการเคลื่อนไหวผิดปกติ

อ.พรน. กุลธิดา เมธาวศิน

หน่วยประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

บทนำ

การทำงานของประสาทควบคุมการเคลื่อนไหว เป็นการประสานงานระหว่างเซลล์ประสาทสั่งการในเนื้อสมองชั้น cortex และ sub-cortex โดยในชั้น subcortex นั้นมีองค์ประกอบที่สำคัญคือ basal ganglia, cerebellum และ dopaminergic mesencephalic system ซึ่งเป็นระบบการทำงานที่มีสารสื่อประสาท (neurotransmitter) คือ dopamine

เมื่อเกิดรอยโรคที่ motor cortex ผู้ป่วยจะสูญเสียความสามารถในการเคลื่อนไหวที่เรียกกันทั่วไปว่า อัมพฤกษ์หรืออัมพาตครึ่งซีกเช่นเดียวกับที่พบในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง แต่รอยโรคที่เกิดบริเวณ basal ganglia หรือ cerebellum ทำให้เกิดความผิดปกติของการประสานงานและจัดระบบการเคลื่อนไหวให้ราบรื่นและเหมาะสมกับการทำงานแต่ละชนิด ดังนั้นอาการแสดง

ของผู้ป่วยจึงมักไม่ใช่อ่อนแรงครึ่งซีก แต่มีการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติไม่ว่าจะเร็วขึ้นหรือช้าลง และกำหนดทิศทางได้ยาก เช่น พบในผู้ป่วยโรคฮันติงตัน (Huntington's disease) และโรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) เป็นต้น นอกจากนี้แล้วปัจจุบันยังมีการค้นพบหน้าที่ของ basal ganglia ในด้านที่ไม่เกี่ยวกับการเคลื่อนไหว (nonmotor function) โดยเฉพาะบทบาทด้านความคิดและพฤติกรรม

ดังนั้น เมื่อกล่าวถึงการเคลื่อนไหวผิดปกติ เราจะหมายถึงผู้ป่วยที่ประสบปัญหาการเคลื่อนไหวมากและเร็วเกินไปหรือเคลื่อนไหวน้อยและช้าเกินไป ภาวะฉุกเฉินของการเคลื่อนไหวผิดปกติมีความสำคัญที่หากวินิจฉัยหรือให้การรักษาไม่ถูกต้อง ผู้ป่วยจะมีโอกาสเกิดอันตรายจากทั้งจากตัวโรค อุบัติเหตุ ภาวะแทรกซ้อน หรือถึงกับเสียชีวิตได้

แนวทางการวินิจฉัยการเคลื่อนไหวผิดปกติ

การวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยทางประสาทวิทยาโดยทั่วไป ประกอบด้วยขั้นตอนการคิด 4 ขั้นตอนได้แก่ ปัญหาของผู้ป่วยคืออะไร เป็นโรคทางระบบประสาทหรือไม่ รอยโรคอยู่ที่ประสาทกายวิภาคส่วนใด สาเหตุคืออะไร การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็นมีอะไรบ้างและรักษาอย่างไร เช่นเดียวกับผู้ป่วยโรกระบบประสาทชนิดอื่น การดูแลผู้ป่วยเคลื่อนไหวผิดปกติก็ใช้ระบบการคิดและวิเคราะห์ทั้ง 4 ประการเช่นเดียวกัน นอกเหนือจากนี้คือการเห็นลักษณะการเคลื่อนไหวที่เกิดขึ้นว่ามีรูปแบบอย่างไร อย่างไรก็ตามเบื้องต้นของแนวทางในการวินิจฉัยยังคงเริ่มจากประวัติซึ่งบางครั้งผู้ป่วยอาจจะไม่สามารถให้ประวัติกับแพทย์ได้ด้วยตนเอง จำเป็นต้องซักถามจากผู้ใกล้ชิดหรือผู้เห็นอาการ สิ่งที่แพทย์ควรซักถามได้แก่

1. ระยะเวลาที่เกิดอาการนานเป็นชั่วโมง วัน สัปดาห์หรือเดือน
2. การดำเนินของโรครุนแรงขึ้น มีอาการอื่นๆ ตามมา หรือคงที่
3. ผู้ป่วยสามารถระงับการเคลื่อนไหวนั้นได้ในบางครั้งหรือไม่
4. ปัจจัยใดที่ทำให้การเคลื่อนไหวผิดปกติลดลง เช่น นอนหลับ เปลี่ยนท่า และในทางตรงกันข้าม ปัจจัยใดที่ทำให้การเคลื่อนไหวผิดปกติเป็นมากขึ้น รุนแรงขึ้น
5. รายละเอียดของยาทุกชนิดที่ผู้ป่วยใช้ทั้งในอดีตและปัจจุบัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่ผู้ป่วย

ซึ่งรับประทานเองโดยไม่มีใบสั่งจากแพทย์ รวมทั้งยาสมุนไพรซึ่งเป็นที่นิยมใช้กันในท้องถิ่นชนบทของประเทศไทยด้วย

6. ประวัติการได้รับสารพิษที่ปนเปื้อนในสภาพแวดล้อมทั้งจากอาชีพและที่อยู่อาศัย ทั้งนิคมอุตสาหกรรมและพื้นที่เกษตรกรรม

7. ประวัติครอบครัวเกี่ยวกับความผิดปกติทางระบบประสาทที่เป็นพันธุกรรม

การตรวจร่างกายผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติ จะต้องทำด้วยความระมัดระวัง และเริ่มด้วยวิธีสังเกตการณ์เพื่อจะสามารถบอกได้ว่าลักษณะการเคลื่อนไหวผิดปกติที่ปรากฏนั้นคืออะไร ถ้าจำเป็นต้องใช้เครื่องมือทางเทคโนโลยีเพื่อบันทึกภาพ ควรแจ้งและขออนุญาตผู้ป่วยอย่างเป็นทางการ เนื่องจากการบันทึกต้องใช้เวลานานในระยะหนึ่ง ทั้งนี้เพื่อประโยชน์ในการศึกษา หรือส่งปรึกษากับผู้เชี่ยวชาญ

การบ่งชี้ลักษณะการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติให้ถูกต้องนั้นสำคัญมาก เพราะเป็นจุดเริ่มต้นของการหารอยโรคที่เกิดขึ้นกับระบบประสาท และสาเหตุซึ่งมีได้ทั้งจากปัจจัยภายนอก และโรคของระบบประสาทโดยตรง เราจำแนกชนิดของการเคลื่อนไหวผิดปกติออกเป็นสองกลุ่มใหญ่ได้แก่ กลุ่มที่มีการเคลื่อนไหวลดลง (hypokinetic) และกลุ่มที่มีการเคลื่อนไหวมากขึ้น (hyperkinetic) นอกจากลักษณะของการเคลื่อนไหวแล้ว การตรวจร่างกายทางระบบประสาทก็ต้องทำอย่างละเอียดและแปลผลให้ถูกต้อง รวมถึงการตรวจด้านการรับรู้และความจำด้วยแบบทดสอบที่เรียก

ว่า Mini-Mental Status Examination (MMSE) ส่วนการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการตรวจทางรังสีวินิจฉัยยังคงมีความสำคัญเพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัย ซึ่งการตรวจทางรังสีที่มีประโยชน์และเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยการเคลื่อนไหวผิดปกติ คือ magnetic resonance imaging (MRI)

ชนิดของการเคลื่อนไหวผิดปกติ

Hypokinetic movement disorders

คำอื่นๆ ที่ใช้ได้แก่ akinesia, hypokinesia และ bradykinesia ทั้งหมดนี้บอกถึงความผิดปกติของการเคลื่อนไหวที่ทำให้มีจังหวะการเคลื่อนไหวช้าลงหรือบางครั้งหยุดการเคลื่อนไหวไปชั่วขณะ ตัวอย่างที่เห็นได้ชัดคือผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่เกิดภาวะแทรกซ้อนด้านการเคลื่อนไหว (motor complication) แบบ on-off phenomena คือมีช่วงเวลาที่เคลื่อนไหวโดยเฉพาะเดินได้สลับกับช่วงที่เดินไม่ได้

คำที่เราจะได้ยินบ่อยๆ อีกคำ คือ parkinsonism หมายถึง กลุ่มอาการทางประสาทวิทยา ซึ่งประกอบไปด้วยหนึ่งในหกอาการสำคัญต่อไปนี้ ได้แก่ อาการสั่นขณะพัก (resting tremor), การเคลื่อนไหวช้าลง (bradykinesia), การแข็งเกร็ง (rigidity), ขณะยืนหลังจะงอโดยที่ไม่ได้มีสาเหตุจากกระดูกสันหลังผิดรูป (flexed or stooped posture), มีจังหวะหยุดการเคลื่อนไหว (freezing) และความมั่นคงในการทรงตัวลดลง (postural instability)

ผู้ป่วย parkinsonism แบ่งตามสาเหตุได้เป็นสี่กลุ่ม ได้แก่

1. Primary parkinsonism คือโรคความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegenerative diseases) จากการลดลงของจำนวน dopaminergic neuron ที่อยู่บริเวณ substantia nigra รวมทั้งพบมีการรวมตัวของผิดปกติของโปรตีนภายใน neuron ที่ยังเหลืออยู่ เรียกว่า Lewy bodies โรคที่รู้จักกันดีคือโรคพาร์กินสัน

2. Secondary parkinsonism กลุ่มนี้มีสาเหตุที่ทำให้เกิดได้แก่ ยา (drug-induced parkinsonism) โดยเฉพาะยาทางจิตเวช (neuroleptic drugs) จากการได้รับสารพิษ (toxin-induced parkinsonism) เช่น 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), เกิดตามหลังจากไขสมองอักเสบ (postencephalitic parkinsonism) และจากโรคหลอดเลือดสมอง (vascular parkinsonism)

3. Parkinson-plus syndrome เป็นกลุ่มอาการที่มีอาการและอาการแสดงคล้ายอาการของโรคพาร์กินสัน แต่มีความผิดปกติทางระบบประสาทอื่นเพิ่มจากที่ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันไม่มี เช่น การกลอกตาผิดปกติ เดินเซ (cerebellar ataxia) ได้แก่ multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy และ corticobasal syndrome

4. Heredodegenerative parkinsonism เป็นความผิดปกติทางระบบประสาทที่มีอาการและอาการแสดงของระบบประสาทที่เกิดพยาธิ

สภาพ ร่วมกับอาการแสดงของ parkinsonism มีการดำเนินโรคแบบก้าวหน้า อาการมากขึ้นเรื่อยๆ ส่วนหนึ่งเป็นโรคถ่ายทอดทางพันธุกรรม บางโรคมีอาการตั้งแต่วัยเด็ก ได้แก่ Wilson's disease, X-linked dystonia parkinsonism, juvenile Huntington's disease, neuroacanthocytosis และ frontotemporal dementia.

Hyperkinetic disorders

แปลตรงตัวคือการเคลื่อนไหวผิดปกติที่มีการเคลื่อนไหวมากเกินไป ความสำคัญอยู่ที่ว่ารูปแบบที่ปรากฏนั้นเป็นชนิดใด hyperkinetic movement disorders นั้นมีมากมาย ชนิดที่พบบ่อยมี 5 แบบ ได้แก่ dystonia, chorea, tics, myoclonus และ tremor ทั้ง 5 แบบนี้พบเป็นภาวะฉุกเฉินได้ ชนิดอื่นที่พบบ่อยและไม่ค่อยเกิดเป็นภาวะฉุกเฉิน เช่น paroxysmal dyskinesia, stereotypies, episodic ataxia, restless leg syndrome, periodic limb movements during sleep, hemifacial spasm และ hyperkplexia เป็นต้น ในกลุ่มนี้มี hyperkplexia ที่เกิดเป็นภาวะฉุกเฉินได้

Dystonia

“Dystonia is defined as a syndrome of sustained muscle contractions, frequently causing twisting and repetitive movements or abnormal postures” แปลตรงตัวคือ คำจำกัดความของ dystonia นั้นเป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากการหดเกร็งอย่างต่อเนื่องของกล้ามเนื้อ ทั้งส่วนที่เป็น agonist และ antagonist ซึ่งปกติจะทำงาน

ประสานกัน ซึ่งมีทั้งช่วงที่กล้ามเนื้อหดตัวและคลายตัว แต่เมื่อกกล้ามเนื้อหดเกร็งตัวเป็นเวลานานก็ทำให้เกิดการบิด เคลื่อนไหวซ้ำ หรืออยู่ในท่าทางเดิมของร่างกายส่วนที่เกิดอาการ ไม่ว่าจะ เป็นคอ แขน หรือขา

ลักษณะเฉพาะอย่างหนึ่งที่พบใน dystonia คืออาการจะดีขึ้นเมื่อผู้ป่วยเตะ หรือสัมผัสบริเวณที่มีอาการ เช่น ผู้ป่วยที่มี cervical dystonia เมื่อเอามือเตะบริเวณคาง อาการบิดเกร็งบริเวณคอจะลดลง หรือผู้ป่วย writer's cramp ที่อาการเกร็งของมือและนิ้วจะดีขึ้นเมื่อกำปากกา เรียกว่า Geste antagoniste หรือ sensory trick

Dystonia ซึ่งเกิดขึ้นที่บริเวณใดบริเวณหนึ่งของร่างกายเรียกว่า focal dystonia เช่น ตา (blepharospasm), คอ (torticollis), vocal cord (spasmodic dysphonia), มือและแขนขา หรือเกิดขึ้นในพื้นที่ของร่างกายที่อยู่ติดกันตั้งแต่สองส่วนขึ้นไป เรียกว่า segmental dystonia, เป็นทั้งร่างกายครึ่งซีก เรียกว่า hemidystonia และเป็นทั้งร่างกายเรียกว่า generalized dystonia

เมื่อพิจารณาจากสาเหตุ สามารถแบ่ง dystonia เป็น 4 ชนิด

1. Primary dystonia เกิดจากโรคที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม หรือเกิดจากการกลายพันธุ์ เช่น DYT-1 dystonia หรือ Oppenheim's dystonia ซึ่งมีอาการแสดงเป็นแบบ generalized dystonia เริ่มตั้งแต่วัยเด็ก
2. Dystonia-plus syndrome คือมี dystonia ร่วมกับการเคลื่อนไหวผิดปกติชนิดอื่นด้วย

เช่น myoclonus

3. Secondary dystonia มีสาเหตุเช่น สมองอักเสบ, การบาดเจ็บของศีรษะและสมอง, โรคหลอดเลือดสมอง, ก้อนเนื้ออก, ได้รับสารพิษ และยาบางชนิด

4. Heredodegenerative dystonia

Chorea

Chorea เป็นการเคลื่อนไหวผิดปกติที่รวดเร็ว ต่อเนื่อง ไม่สม่ำเสมอและไร้ทิศทาง เกิดจากบริเวณหนึ่งของร่างกายไปยังอีกบริเวณหนึ่ง ที่รู้จักกันดีคือการเคลื่อนไหวผิดปกติที่พบในโรคทางพันธุกรรมที่มีความเสื่อมของระบบประสาท เช่นโรคฮันติงตัน (Huntington's chorea) หรือพบร่วมกับความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมโดยเฉพาะภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia), พบหลังการติดเชื้อแบคทีเรีย Streptococcus (poststreptococcal chorea) และในผู้ป่วยที่ได้รับยาทางจิตเวชกลุ่ม neuroleptic รุ่นเก่า (typical neuroleptic drugs) เช่น haloperidol ซึ่งมักเกิดกับผู้ป่วยสูงอายุ เรียกว่า tardive dyskinesia ยาอื่นๆ ที่ทำให้เกิดได้ได้แก่ ยากันชักบางชนิด และยาที่มีฤทธิ์กระตุ้น noradrenergic และรูปแบบการเคลื่อนไหวผิดปกตินี้ยังพบในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่ได้รับยา levodopa ในช่วงที่ยาออกฤทธิ์เรียกว่า peak-dose dyskinesia

Tics

Tics เป็นการเคลื่อนไหวที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ลึ้นๆ มีทั้งการขยับของลำตัว แขนขา (motor tics) และการออกเสียง (vocal tics) โดยตอบสนอง

ต่อความรู้สึกอยากเคลื่อนไหวที่เกิดขึ้นกับตัวของผู้ป่วย ดังนั้นท่าทางในการเคลื่อนไหวจึงเป็นซ้ำๆ ที่เรียกว่า stereotypic pattern ที่แตกต่างจาก dystonia, myoclonus, chorea และ tremor คือผู้ป่วยสามารถกดหรือระงับไม่ให้เกิดการเคลื่อนไหวได้

Tics แบ่งออกเป็น simple tics ที่มีการขยับเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อเพียงกลุ่มหนึ่งหรือส่วนหนึ่งเท่านั้นเช่นกระพริบตา หรือยกไหล่ แต่ถ้การเคลื่อนไหวเป็นหลายส่วน เป็นทั้งตัว มีเสียงซึ่งมักเป็นเสียงกระแอมในลำคอ หรือบางรายเป็นคำพูด เสียงดังเหมือนตะโกนและมีคำหยาบปน จะเรียกว่า complex tics และมีชื่อเรียกเฉพาะว่า Tourette's syndrome อาการทางจิตเวชหรือพฤติกรรมผิดปกติที่พบร่วมด้วยได้แก่ การย้ำคิดย้ำทำ (obsessive-compulsive) สมาธิสั้น (attention deficit hyperactivity disorder) ผู้ป่วยที่มีอาการมากจึงมีปัญหาด้านการเข้าสังคม การเรียน และการทำงาน

Myoclonus

"Myoclonus is a clinical sign defined as sudden, brief, shock-like involuntary movements caused by muscular contractions or inhibitions"

เนื่องจากการเคลื่อนไหวที่เร็ว ลึ้น ลักษณะที่เห็นจึงเป็นการกระตุกของร่างกายส่วนที่มีอาการเช่น มือ แขน ขา คอ myoclonus เป็นการเคลื่อนไหวที่ผู้ป่วยไม่สามารถบังคับหรือกดไม่ให้เคลื่อนไหวได้ และง่ายต่อการกระตุ้นให้เกิด เป็นที่ใด

ที่หนึ่ง (focal) หลายที่ (multifocal) หรือทั้งร่างกาย (generalized) พบได้ทั้งเป็นการเคลื่อนไหวผิดปกติและเป็นอาการขณะชัก ถ้าเกิดจากการหดตัวของกล้ามเนื้อ เรียกว่า positive myoclonus แต่ถ้าเกิดจากการสูญเสียความตึงตัวของกล้ามเนื้อ ทำให้ไม่สามารถคงท่าทางที่มือหรือการทรงตัวเป็นอยู่ได้เนื่องจากเป็นจังหวะที่ไม่มีกระแสประสาทสั่งการจากสมองใหญ่มายังกล้ามเนื้อ เรียกว่า negative myoclonus ซึ่งเราพบได้บ่อยจากการตรวจร่างกายผู้ป่วย hepatic encephalopathy คือ asterixis หรือที่มักเรียกกันว่า flapping tremor แต่แท้จริงแล้วการเคลื่อนไหวนั้นเป็น myoclonus จุดกำเนิดของกระแสประสาทสั่งการที่ทำให้มีการกระตุกของกล้ามเนื้อเป็น myoclonus มีดังนี้³

1. Cortex เรียกว่า cortical myoclonus พบใน post-hypoxic action myoclonus, drug induced myoclonus, toxic-metabolic myoclonus, cortical epilepsia partialis continua, progressive myoclonic epilepsy, Creutzfeldt-Jakob disease และ corticobasal degeneration เป็นต้น

2. Subcortex เรียกว่า subcortical myoclonus เช่น primary generalized myoclonic seizures และ primary generalized epileptic myoclonus

3. Brainstem myoclonus เป็น myoclonus ชนิดที่การเคลื่อนไหวเป็นจังหวะแน่นอน (rhythmic myoclonus) พบใน palatal myoclonus, reticular reflex myoclonus, opso-

clonus-myoclonus syndrome และ hyperplexia เป็นต้น

4. Spinal cord เช่น spinal segmental myoclonus และ propriospinal myoclonus

5. Peripheral nerve โดยเฉพาะเมื่อเกิดการอักเสบความผิดปกติของรากประสาท หรือเส้นประสาทส่วนปลาย เช่น hemifacial spasm

Tremor

Tremor หรืออาการสั่น เป็นการเคลื่อนไหวที่มีจังหวะสม่ำเสมอ พบที่ศีรษะ มือ และเท้า เป็นได้ทั้งขณะพัก อยู่ในท่าใดท่าหนึ่ง หรือขณะทำงาน ที่พบได้บ่อยคือ resting tremor ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน และ essential tremor ซึ่งมีอาการมือสั่นหรือศีรษะสั่น มีอาการขณะทำงาน แม้ tremor จะเป็นการเคลื่อนไหวผิดปกติที่พบบ่อยที่สุดในเวชปฏิบัติ แต่การจะมาด้วยภาวะฉุกเฉินพบน้อยมาก

ภาวะฉุกเฉินของการเคลื่อนไหวผิดปกติที่พบบ่อยและจำเป็นต้องรู้สำหรับแพทย์เวชปฏิบัติ

การเคลื่อนไหวผิดปกติที่มีการแสดงเป็นการเกร็งของร่างกาย (Rigidity or stiffness)

Neuroleptic malignant syndromes (NMS)

ถือได้ว่าเป็นภาวะฉุกเฉินที่แพทย์ควรรู้จัก และอย่างน้อยที่สุดต้องวินิจฉัยและให้ความช่วยเหลือเบื้องต้นที่ถูกต้องได้เพราะมีอันตรายถึง

ชีวิต ภาวะนี้บรรยายครั้งแรกในปีค.ศ.1960 โดย Delay และคณะ เกิดขึ้นสัมพันธ์กับการใช้ยา haloperidol⁴ ประกอบไปด้วยอาการแสดงหลักสามอาการได้แก่ อาการเกร็งซึ่งเกิดขึ้นทั้งร่างกาย และผู้ป่วยจะเคลื่อนไหวไม่ได้ (generalized rigidity with akinesia) ระบบประสาทอัตโนมัติทำงานผิดปกติ (dysautonomia) ที่พบบ่อยคือ hyperthermia ผู้ป่วยจะมีอุณหภูมิร่างกายสูงเหมือนเป็นไข้ แต่จะต้องค้นหาอย่างละเอียดว่ามีการติดเชื้อร่วมด้วยหรือไม่ ความผิดปกติของหัวใจ, ความดันโลหิต และการหายใจเป็นต้น นอกจากนี้จะมีการเปลี่ยนแปลงของความรู้สึก (alteration in mental status) ด้วย อาการเกร็งที่เป็นมากนำมาสู่ภาวะเซลล์กล้ามเนื้อแตกสลาย (rhabdomyolysis) จนเกิดไตวายเฉียบพลันได้

พยาธิกำเนิดของ NMS เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของสารโดพามีนในระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งในระบบประสาทส่วนกลางนั้นระบบการทำงานของโดพามีนมีอยู่ด้วยกันสามส่วนได้แก่ nigrostriatal pathway, mesolimbic/cortical pathway, hypothalamic-pituitary (tuberoinfundibular) pathway เมื่อการทำงานของสารสื่อประสาทโดพามีนของ nigrostriatal pathway และ hypothalamic-pituitary pathway ถูกขัดขวาง ก็จะเกิดอาการและอาการแสดงของ NMS ขึ้น

กลไกการเกิด NMS

1. การลดลงของสารสื่อประสาทโดพามีนจากการหยุดยาที่มีโดพามีนเป็นองค์ประกอบหรือยาที่มีฤทธิ์ช่วยการทำงานของสารโดพามีน มักพบในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีอาการมาก รักษามาเป็นเวลานาน⁵ เกิดเพราะหยุดยารักษาโรคพาร์กินสันทันที, เปลี่ยนชนิดยา หรือปรับเปลี่ยนปริมาณยาที่เคยได้รับทั้งเพิ่มขึ้นและลดลง ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ carbidopa/levodopa, amantadine, bromocriptine, pergolide, ropinirole, pramipexole, carbergoline, apomoephine และยากุ่ม catechol-O-methyl transferase (COMT) inhibitors เช่น entacapone

2. การได้รับยาที่มีฤทธิ์ต้านการทำงานของสารสื่อประสาทโดพามีน กลุ่มนี้ส่วนใหญ่เป็นยา รักษาอาการทางจิตเวชและยากันอาเจียน รวมถึงการเปลี่ยนชนิดของยาเช่นจาก haloperidol เป็น risperidone หรือจาก haloperidol เป็น amoxapine^{6,7} ก็ทำให้เกิดได้เช่นกัน

3. มีสารสื่อประสาทชนิดอื่นเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะ epinephrine และ serotonin⁸

พยาธิสรีรวิทยาของ NMS จากยาที่บริเวณต่างๆ ของ synaptic junction ดังตารางที่ 1⁹

ตารางที่ 1 ยาที่ก่อให้เกิด NMS

Presynaptic	
Dopamine depletors	Tetrabenazine Reserpine
Reduced dopamine precursor	Cessation of the dopamine precursor, levodopa
Synaptic	
Altered dopamine metabolism	Cessation of COMT inhibitors (entacapone)
Altered dopamine reuptake	Amphetamines Cocaine
Postsynaptic	
D2 receptor blockade	Antipsychotics Antiemetics (metoclopramide, droperidol)
Reduced postsynaptic stimulation	Cessation of postsynaptic dopamine agonists (pergolide, bromocriptine)

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด NMS

ยาที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด NMS ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 สาเหตุการเกิด NMS

หยุดยากะทันหันหรือเปลี่ยนขนาดยาอย่างรวดเร็ว	เริ่มใช้ยาในปริมาณมาก เพิ่มขนาดยาเร็วหรือเปลี่ยนชนิดยา
- Levodopa	- Neuroleptics: phenothiazines, butyrophenones, thiothixanes
- Entacapone	- Atypical antipsychotics: clozapine ¹⁰ , olanzapine ¹¹ , risperidol ¹²⁻¹³ , quetiapine ¹⁴ , ziprasidone ¹⁵
- Dopamine agonist เช่น bromocriptine	- Metoclopramide, droperidol, prochlorperazine, promethazine ¹⁶
- Amantadine	ส่วนน้อยที่เคยมีรายงานว่าเกิด: Tricyclic antidepressants overdose, citalopram overdose ¹⁷ , amphetamines, cocaine เป็นรายงานการเกิด catatonia ซึ่งเสี่ยงต่อ NMS ¹⁸ และกรณีศึกษาของเนเชอร์แลนด์ ¹⁹ , loxapine ²⁰ , diatrizoate ²¹ และ lithium ²²

(ดัดแปลงจาก Bhanushali MJ, Tuite PJ. The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome.)

นอกจากนี้ยังพบกลุ่มอาการคล้าย NMS (NMS-like syndrome) หลังหยุดยา baclofen^{23,24} และ benzodiazepines²⁵

จากตารางจะเห็นได้ว่า ยาที่ลดการทำงานของสารสื่อประสาทโดพามีนคือตัวหลักที่ทำให้เกิด NMS ทั้งนี้ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างกาเกิด NMS และระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม antipsychotic รวมทั้ง NMS สามารถเกิดได้ทุกเวลาตลอดการรักษา และในขนาดยาปกติที่ใช้ มีเพียงยาบางชนิดเท่านั้นที่มีรายงานการเกิด NMS เมื่อได้รับยาเกินขนาด นอกจากนี้ถ้าหากผู้ป่วยมีอาการทางจิตในแบบกระวนกระวาย อาละวาด ทำให้มีโอกาสได้รับยา neuroleptics ในปริมาณสูง หรือต้องเพิ่มขนาดยาในเวลาอันรวดเร็ว หรือได้รับยาฉีด หรือได้รับ neuroleptics พร้อมกัน ตั้งแต่สองชนิดเป็นต้นไป โอกาสเกิด NMS จะมากขึ้น²⁶⁻²⁹

2. ภาวะทางจิตเวช โดยเฉพาะ affective disorders, altered sensorium, psychomotor agitation, และ catatonia ที่มีสาเหตุจากยา (drug-induced catatonia) มีโอกาสเกิด NMS ได้สูง

3. ความผิดปกติของสมอง (organic brain abnormalities) เช่น เคยเป็นสมองอักเสบ, โรคหลอดเลือดสมอง, AIDS, สมองเสื่อม

4. พันธุกรรม ยังไม่มีการพิสูจน์ที่ชัดเจน

5. ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ได้แก่ ผู้ชายอายุน้อย³⁰, ภาวะขาดน้ำซึ่งเป็นที่น่าสังเกตทั้งตัวกระตุ้นให้เกิด NMS หรือเป็นผลข้างเคียงจากการเกิด NMS ที่ทำให้

ผู้ป่วยเสียน้ำออกทาง insensible loss มากขึ้น และดื่มน้ำได้น้อยเพราะอาการเกร็งและสับสน^{31,32} ที่พบไม่บ่อยแต่สามารถเป็นเป็นสาเหตุร่วมหรือมีผลให้อาการรุนแรงขึ้นได้ เช่น การติดเชื้อ, ทูพโภชนาการ, พิษสุราเรื้อรัง, ้วยทอง , ั้ยรอยด์เป็นพิษ เป็นต้น

อาการ อาการแสดง และการดำเนินโรค

อาการเกิดภายใน 24-72 ชั่วโมงหลังได้รับยา และมีอาการอยู่นานประมาณ 7-10 วัน หรืออาจนานเป็นเดือนขึ้นกับการกำจัดยาออกจากร่างกาย ลักษณะสำคัญสี่ประการของ NMS คือ ความผิดปกติทางการเคลื่อนไหว, ความรู้สึกเปลี่ยนแปลง, อุณหภูมิกายสูง และการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติล้มเหลว

ความผิดปกติทางการเคลื่อนไหว (motor symptoms)

ลักษณะเด่นคืออาการแข็งเกร็ง (rigidity หรือ lead-pipe rigidity) เพราะความตึงตัวของกล้ามเนื้อเพิ่มมากขึ้น เมื่อจับแขนหรือขาให้ขยับ (passive movement) จะรู้สึกได้ถึงแรงต้าน การเคลื่อนไหวผิดปกติอื่นที่พบได้ร่วมกันคือ อาการสั่น (tremor) ตรวจร่างกายพบ cogwheel rigidity ความรุนแรงมีตั้งแต่ยังเคลื่อนไหวได้แต่ช้ากว่าปกติ (bradykinesia) จนถึงขั้นที่ไม่สามารถเคลื่อนไหวได้ (akinesia) มี dystonia, พูดไม่ชัด หรือไม่พูดเลย (mutism)

ความรู้สึกเปลี่ยนแปลง

เป็นได้ทั้งสับสน ซึมลงจนถึงหมดสติ (coma)

อุณหภูมิกายสูง (hyperthermia)

ไข้มักจะสูงกว่า 38 องศาเซลเซียส บางครั้งอาจสูงถึง 41 องศาเซลเซียส

การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติล้มเหลว (autonomic instability)

ทำให้การหายใจไม่สม่ำเสมอ, หัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmia) และความดันโลหิตเปลี่ยนแปลงซึ่งอาจจะสูงมากจนเป็นอันตรายต่อ

สมองและอวัยวะอื่น หรือต่ำจนอยู่ในภาวะ shock จะเห็นได้ว่า NMS เป็นกลุ่มอาการที่มีอาการแสดงหลากหลายและระดับความรุนแรงแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละคน ปัจจุบันการวินิจฉัยจึงใช้ข้อกำหนดของ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition หรือ DSMIV เป็นเกณฑ์ ตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3 DSMIV Criteria for diagnosis of NMS³³

DSMIV Criteria for diagnosis of NMS
<p>A. The development of severe muscle rigidity and elevated temperature associated with the use of antipsychotic medication.</p> <p>B. Two or more of following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diaphoresis • Elevated blood pressure • Tachycardia • Incontinence • Dysphagia • Mutism • Tremor • Changes in the level of consciousness ranging from confusion to coma • Leucocytosis • Laboratory evidence of muscle injury (eg, elevated CK) <p>B. The symptoms in criteria A and B are not due to another substance (eg, phencyclidine), neurologic, or other medical condition (eg, viral encephalitis).</p> <p>C. The symptoms in criteria A and B are not better accounted for by a mental disorder (eg, mood disorder with catatonic features).</p>

เปรียบเทียบกับเกณฑ์ในการวินิจฉัยโดย Levenson's clinical criteria ตามตารางที่ 4

ตารางที่ 4 Levenson's clinical criteria for diagnosis of NMS³⁴

Category	Manifestations
Major	Fever, rigidity, elevated creatinine phosphokinase concentration
Minor	Tachycardia, abnormal arterial pressure, tachycardia, altered consciousness, diaphoresis, leucocytosis

โดยมี 3 อาการจาก major criteria หรือ 2 อาการจาก major criteria รวมกับ 4 อาการจาก minor criteria วิเคราะห์ร่วมกับประวัติโดยเฉพาะประวัติยา

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผลการตรวจที่สำคัญซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วย NMS มีสองประการคือ leucocytosis ซึ่งเซลล์เม็ดเลือดขาวจะสูงได้ตั้งแต่ 10,000/ μ L ถึง 40,000/ μ L โดยมีหรือไม่มี "left shift"³⁵ และค่า CPK สูงขึ้นแสดงถึงการแตกสลายของเซลล์กล้ามเนื้อ (rhabdomyolysis) ค่าของ CPK ที่สูงขึ้นนั้นแปรผันตรงต่อความรุนแรงของอาการและพยากรณ์โรคที่ไม่ดี³⁶

ผลการตรวจทางชีวเคมีอื่นที่พบว่ามีค่าเพิ่มขึ้นได้ คือ LDH, AST, ALT และ alkaline phosphatase³⁷ การทำงานของไตเสื่อมลงจากรhabdomyolysis และ myoglobin ค่าการทำงานของไตจึงมี creatinine clearance ลดลง

ในขณะที่ serum creatinine และ blood urea nitrogen สูงขึ้น ปัสสาวะพบ proteinuria และ myoglobinuria

ความผิดปกติของสารน้ำและเกลือแร่ที่พบได้คือ hypocalcemia เพราะ serum calcium ถูกดึงเข้าสู่กล้ามเนื้อมากขึ้น โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี CPK สูง, hypomagnesemia, hyperosmolarity และ metabolic acidosis

รายที่หมดสติหรือซึม ควรทำการตรวจทางรังสีวิทยาของสมองเช่น CT scan brain หรือ MRI brain ตามความเหมาะสม เพื่อหารอยโรคของสมองที่เกิดจากสาเหตุอื่นหรืออาจพบสมองบวมซึ่งเป็นผลสืบเนื่องจากความผิดปกติทางเมตาบอลิก

การวินิจฉัยแยกโรค

1. Malignant hyperthermia(MH) เป็นภาวะที่อุณหภูมิกายสูงมากจนเป็นอันตราย พบในผู้ป่วยที่ได้รับการวางยาสลบด้วย halothane, isoflurane, sevoflurane และ desflurane รวมทั้งได้รับยาคลายกล้ามเนื้อในขณะผ่าตัด เช่น succinylcholine ส่วนยาสลบชนิดอื่นได้แก่ thiopental, etomidate และ propofol นั้นปลอดภัยพอที่จะให้ได้ในผู้ที่สงสัยว่าจะเกิด malignant hyperthermia อาการและอาการแสดงของ MH โดยรวมคล้ายกับ NMS ดังนั้นประวัติยาจึงเป็นหลักสำคัญที่จะช่วยวินิจฉัยแยก อาการแสดงแรกที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยกำลังจะเกิด MH คือการเกร็งของกล้ามเนื้อ masseter (masseter spasm) ในขณะเริ่มให้

ยา succinylcholine³⁸ อาการระหว่างนำสลบและขณะสลบได้แก่ หายใจเร็ว (tachypnea), หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia), คาร์บอนไดออกไซด์คั่ง, และภาวะเลือดเป็นกรด (acidosis) ต่อมาอุณหภูมิร่างกายสูงขึ้น, เกิด cyanosis, กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง และกล้ามเนื้อแตกสลายตามมา ดังนั้นผลพวงเช่น หัวใจเต้นผิดจังหวะ, โปแทสเซียมในเลือดสูง, ไตวายเฉียบพลันจึงมีได้เช่นเดียวกับ NMS การรักษาจึงต้องหยุดการวางยาสลบทันทีและให้การรักษาระดับประคองตามอาการที่เกิดขึ้น

2. Acute lethal catatonia (ALC) เป็นภาวะฉุกเฉินทางจิตเวช อาการและอาการแสดงคล้ายกับ NMS เพราะมีอุณหภูมิการสูง, การเคลื่อนไหวลดลง, และกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง อย่างไรก็ตามจะต้องมีประวัติพฤติกรรมและอารมณ์ผิดปกตินำมาก่อนสองถึงสามสัปดาห์ก่อนอาการเคลื่อนไหวผิดปกติเช่น กระวนกระวาย, อาละวาด, หรือพูดน้อยลง ซึมเศร้า หรือมีการเคลื่อนไหวเลียนแบบธรรมชาติแต่ไม่มีจุดมุ่งหมายแบบที่พบได้ในลมชัก complex partial seizure เรียกว่า automatism หรืออาจเป็นการเคลื่อนไหวมากผิดปกติที่มีรูปแบบซ้ำๆ (stereotypic pattern) เช่น chorea หรือ dystonia นำมาก่อนก็ได้^{39,40}

นอกจากนี้อาการนำของ ALC ก็คือผู้ป่วยจะอยู่ในท่าใดท่าหนึ่งตลอดเวลา หรือถ้ามีคนจัดท่าให้ก็อยู่ในท่านั้นไปตลอด เรียกว่า waxy flexibility (cerebra flexibilitas) จากนั้นจึงมีอุณหภูมิร่างกายสูง ซึม และหมดสติโดยที่ยังไม่ได้รับยา neuroleptics⁴¹

3. Neuroleptic-induced heatstroke เป็นผลจากการปิดกั้นการทำงานของสารสื่อประสาทโดพามีนในระบบประสาทส่วนกลาง ร่วมกับผลต้านการทำงานของสารสื่อประสาทโคลีนซึ่งทำให้การระบายความร้อนลดลงเพราะเหงื่อออกน้อย พบในผู้สูงอายุ คนที่ได้รับยา neuroleptics ควบคู่กับยา anticholinergic⁴² อยู่ในสภาพอากาศร้อน ออกกำลังกายมากเกินไป ร่วมกับดื่มน้ำน้อยหรือร่างกายอยู่ในสภาวะขาดน้ำ สิ่งที่แตกต่างกันจาก NMS คือภาวะนี้มีชักได้ rigidity ไม่รุนแรง เหงื่อออกมาก และมีการเคลื่อนไหวผิดปกติต่างๆ ร่วมด้วยได้

4. Serotonin syndrome มีโอกาสพบบ่อยในผู้ป่วยที่รักษาโรคซึมเศร้า bipolar affective disorder, obsessive-compulsive disorder, eating disorder with depression, โรคพาร์คินสัน และปวดศีรษะไมเกรน ประกอบด้วยอาการต่างๆ ตามตารางที่ 5⁴³

ตารางที่ 5 Clinical manifestations of the serotonin syndrome

(1) Cognitive and behavioral features: Confusion/disorientation Agitation/irritability Coma/unresponsiveness Anxiety Hallucinations(visual and auditory)
(2) Autonomic features: Hyperthermia Diaphoresis Sinus tachycardia Hypertension Dilated pupils Nausea Flushing
(3) Neuromuscular features: Myoclonus(especially in the legs) Hyperreflexia(in the legs more than the arms) Muscle rigidity Restlessness/hyperactivity Tremor Ataxia Extensor plantar response

ผู้ป่วยมีประวัติได้รับยากลุ่มเซโรโทนิน ไม่มีสาเหตุอื่นเช่นการติดเชื้อ, ความผิดปกติทางเมตาบอลิก หรือได้รับยาทางจิตเวชอื่น ผู้ป่วยจะมีโอกาสเกิด serotonin syndrome ได้มากเมื่อได้รับยาเสริมการทำงานของสารเซโรโทนินร่วมกัน ตั้งแต่สองชนิดขึ้นไป แต่ก็สามารถเกิดในรายที่ได้รับยาเพียงชนิดเดียวและผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาดเช่นกัน ยารักษาโรคซึมเศร้าโดยเฉพาะกลุ่ม

monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), selective and nonselective SSRIs และ TCAs มักเป็นสาเหตุหลัก และพบบ่อยยิ่งขึ้นถ้าหากเป็นผลจากปฏิกริยาระหว่างยาเสริมสารเซโรโทนินและ MAOIs ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีโรคซึมเศร้าร่วมด้วยได้รับยา levodopa, bromocriptine และ selegiline ร่วมกับยาต้านเศร้า fluoxetine มีโอกาสเกิด serotonin syndrome มากเช่นกัน นอกจาก

นี้ยังมียาที่เป็นอนุพันธ์ของฝิ่น ได้แก่ meperidine, dextromethorphan และ tramadol มีฤทธิ์เพิ่มสารเซโรโทนินในระบบประสาทส่วนกลาง สมุนไพรบางชนิดที่ใช้รักษาโรคซึมเศร้าได้ เช่น St. John's Wort, โสม, Brewer's yeast, และ yohimbin มีรายงานการเกิดเพราะมีคุณสมบัติเสริมการทำงานของเซโรโทนิน แม้กลไกทางเภสัชวิทยาจะยังไม่ชัดเจนนัก

ยาที่เพิ่มระดับสารเซโรโทนิน หรือเพิ่มการทำงานของสาร serotonin แบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์

4.1 เพิ่มการสังเคราะห์สารเซโรโทนิน ได้แก่ L-tryptophan

4.2 ลดเมตาบอลิซึมของเซโรโทนิน ได้แก่ phenelzine, selegiline, moclobemide

4.3 เพิ่มการหลั่งสารเซโรโทนิน ได้แก่ amphetamines, cocaine, fenfluramine, reserpine

4.4 ยับยั้งการเก็บกลับสารเซโรโทนิน (serotonin uptake) ได้แก่ tricyclic antidepressants (TCAs), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) ยาอื่นที่มีฤทธิ์ยับยั้งได้เหมือนกันคือ amphetamines, cocaine, dextromethorphan, tramadol, meperidine, venlafaxine (Effexor), clomipramine

4.5 กระตุ้นตัวรับสารเซโรโทนินโดยตรง (direct serotonin receptor agonists) ได้แก่ buspirone, lysergic acid diethylamide (LSD), sumatriptan

4.6 เพิ่มการออกฤทธิ์ของสารเซโรโทนินแบบไม่เฉพาะเจาะจง (nonspecific increase in serotonin activity) ได้แก่ electroconvulsive therapy และ lithium

4.7 กระตุ้นการทำงานของสารโดพามีน ได้แก่ amantadine, bromocriptine, bupropion และ levodopa

การรักษา serotonin syndrome คือหยุดยาที่ได้รับ ให้สารน้ำและแก้ไขความผิดปกติของเกลือแร่ในร่างกาย บางรายต้องรับไว้ในหอผู้ป่วยระยะวิกฤตเพื่อประเมินการทำงานของระบบหายใจและระบบไหลเวียนโลหิตอย่างใกล้ชิด ในรายที่อาการเป็นมาก ให้ยา cyproheptadine คุณสมบัติเป็น first-generation histamine-1 receptor-blocking agent และ nonspecific serotonin antagonist รับประทาน 4-8 มิลลิกรัมต่อครั้ง ให้ซ้ำได้ภายในสองชั่วโมง ยาอื่นที่มีรายงาน ได้แก่ chlorpromazine และ methylsergide benzodiazepines ก็สามารถใช้ได้ มีประโยชน์ทั้งด้านสงบระงับและคลายกล้ามเนื้อ พยากรณ์โรคของ serotonin syndrome ดี อาการของผู้ป่วยจะทุเลาลงภายใน 24 ชั่วโมง

5. Central anticholinergic syndrome อาการเหมือน NMS เพราะผู้ป่วยสับสน ความรู้สึกเปลี่ยนแปลง และอุณหภูมิร่างกายสูง อย่างไรก็ตามจะไม่สูงเท่ากับที่พบใน NMS รวมทั้งไม่มีเหงื่อออกมากเพราะการทำงานของระบบประสาท parasympathetic ที่ควบคุมการหลั่งเหงื่อลดลง อาการอื่นเช่น ม่านตาขยาย ปากแห้ง ปัสสาวะไม่

ออก ก็พบได้เช่นกัน ผู้ป่วยจะไม่มีอาการแข็งเกร็ง และไม่มีอาการแตกสลายของกล้ามเนื้อ

การรักษา⁹

เริ่มจากการวินิจฉัยได้เร็ว และหยุดปัจจัยกระตุ้น มีหลักสามประการได้แก่

- การรักษาแบบประคับประคอง คือให้สารน้ำทดแทน ร่วมกับทำให้ปัสสาวะเป็นด่าง (urine alkalization) ลดอุณหภูมิกายด้วยการประคบเย็น (icepack) หรือผ้าห่มลดอุณหภูมิ (cooling blanket) ช่วยเหลือการหายใจ ประเมินการทำงานของไตและระบบไหลเวียนโลหิต เพราะผู้ป่วยมีปัญหาการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ ล้มเหลว เกิดการหายใจล้มเหลว หัวใจเต้นผิดจังหวะ ช็อคและหัวใจหยุดเต้นได้ ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือปอดอักเสบติดเชื้อ

- การรักษาด้วยยา bromocriptine และ dantrolene ยา bromocriptine มีเฉพาะรูปแบบรับประทานหรือฉีดให้ทางสายให้อาหาร จึงใช้ในรายที่อาการน้อยถึงปานกลาง ถ้าอาการหนักมากนิยมให้ dantrolene ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเพียงอย่างเดียวหรือให้ bromocriptine ร่วมไปด้วยก็ได้ ระยะเวลาในการให้นานอย่างน้อยที่สุดประมาณ 10 วัน เมื่ออาการดีขึ้นแล้วให้

ลดขนาดยาลงอย่างช้าๆ ร่วมกับเจาะติดตามดูค่า CPK และ myoglobin เป็นระยะจนกระทั่งหยุดยา bromocriptine หรือ dantrolene ได้ ส่วนยาทางจิตเวชจะให้หลังจากอาการดีขึ้นแล้ว 2-3 สัปดาห์ ยาสงบระงับและช่วยคลายกล้ามเนื้ออย่าง benzodiazepine ผลการรักษาไม่ชัดเจนและยังมีข้อขัดแย้งถึงแม้ว่าผลในการคลายกล้ามเนื้อจะบรรเทาอาการแข็งเกร็งและอุณหภูมิกายสูงได้ แต่ตัวยา benzodiazepine เองสามารถกระตุ้นให้เกิด NMS ได้ จึงต้องระมัดระวัง

- Electroconvulsive therapy ช่วยบรรเทาอาการอุณหภูมิกายสูงและความรู้สึกที่เปลี่ยนแปลงได้ดี อาการของผู้ป่วยจะดีขึ้นภายใน 6 วัน มีข้อบ่งชี้ในกรณีต่างๆ ได้แก่ NMS ที่อาการหนักและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาภายใน 48 ชั่วโมง^{44,45}, หรือใช้วินิจฉัยแยกโรคระหว่าง NMS กับ ALC เมื่อไม่สามารถแยกจากอาการและอาการแสดงได้ รวมทั้งพิจารณาในผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นจิตเภทและ catatonia⁴⁶

ภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ไตวาย, ลิ้มเลือดออกตันของหลอดเลือดดำ, ระบบหายใจและไหลเวียนโลหิตล้มเหลว นอกจาก NMS ภาวะการเคลื่อนไหวผิดปกติที่เป็นภาวะฉุกเฉินและมาด้วย rigidity แบ่งตามพยาธิสรีรวิทยาได้ตามตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ภาวะฉุกเฉินของการเคลื่อนไหวผิดปกติที่มาด้วย rigidity⁴⁷

Pathophysiology (การเคลื่อนไหวผิดปกติ)	Causes (ยาที่เป็นสาเหตุ)
Drug-induced	Neuroleptic malignant syndrome Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome Serotonin syndrome
Infectious	Tetanus Rabies
Metabolic	Hypocalcemia
Vascular	Spinal arteriovenous malformations
Toxic	Strychnine
Autoimmune	Stiff man syndrome
Inherited	Hyperekplexia Malignant hyperthermia
Psychiatric	Lethal catatonia

การเคลื่อนไหวผิดปกติที่มีอาการแสดงแบบ parkinsonism

Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome เกิดจากการลดขนาดยาหรือหยุดยา dopaminergic อย่างรวดเร็ว นอกจากนี้ยังพบได้ในกรณีของยากลุ่ม nondopaminergic เช่น amantadine, anticholinergics และ COMT inhibitor เช่น tolcapone แต่ไม่มีรายงานใน entacapone อาการของ parkinsonism-hyperpyrexia syndrome คล้ายกับ NMS มาก อาการสามารถเกิดขึ้นภายใน 18 ชั่วโมงจนถึง 7 วันนับ

จากมีการปรับขนาดยา dopaminergic อาการเริ่มต้นจากร่างกายแข็งเกร็งอย่างมากร่วมกับสั่นและเคลื่อนไหวลำบาก มีไข้ ความรู้สติเปลี่ยนแปลงและความผิดปกติในการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ⁴⁸ รักษาด้วยวิธีประคับประคองร่วมกับให้ยา dopaminergic กลับเข้าไป อาการมักจะดีขึ้นภายใน 1 สัปดาห์

Acute secondary parkinsonism

เกิดได้จากสาเหตุหลายประการดังแสดงไว้ในตารางที่ 7⁴⁷

ตารางที่ 7 สาเหตุของภาวะฉุกเฉินในการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบ parkinsonism

Pathophysiology (การเคลื่อนไหวผิดปกติ)	Causes (ยาที่เป็นสาเหตุ)
Vascular and structural	Basal ganglia stroke Midbrain lesions Obstructive hydrocephalus
Infectious	Encephalitis lethargica Other viral encephalitis (Japanese B, Coxsackie, Epsteinbar) Mycoplasma
Drug-induced	Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome Chemotherapy(Cyclophosphamide, high-dose cytosine arabinoside) Amphotericin B
Toxic	Carbon monoxide Methanol Cyanide Organophosphate poisoning MPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)
Metabolic	Central pontine myelinolysis
Inherited	Rapid-onset dystonia-parkinsonism
Psychiatric	Neuroleptic-induced

รักษาตามสาเหตุร่วมการรักษาแบบประคับประคอง ในกรณีของ obstructive hydrocephalus อาจจะต้องพิจารณาผ่าตัดตัดหัวไปอาการมักจะดีขึ้นโดยไม่ต้องให้ยา levodopa แต่ถ้าสาเหตุนั้นทำให้เกิดรอยโรคถาวรที่สมองส่วน basal ganglia โดยเฉพาะบริเวณ globus pallidus มักจะยังมีอาการหลงเหลืออยู่ได้

การเคลื่อนไหวผิดปกติที่มีอาการแสดงแบบ dystonia ที่ควรรู้

Status dystonicus หรืออีกชื่อหนึ่งคือ dystonic storm เป็นภาวะฉุกเฉินของการเคลื่อนไหวผิดปกติที่มีอันตรายถึงชีวิต ผู้ป่วยทั้ง primary และ secondary dystonia สามารถเกิดได้ อาการคือมีการเกร็งต่อเนื่องของกล้ามเนื้อทั่วร่างกายอย่างรุนแรง มักเกิดตามหลังการ

ติดเชื่อ เปลี่ยนยารักษา หรือหลายครั้งที่ไม่ทราบสาเหตุ ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดการหายใจล้มเหลว ปอดอักเสบติดเชื้อจากการสำลัก และไตวายจาก rhabdomyolysis การรักษาโดยให้ยาสงบระบบ ยาคลายกล้ามเนื้อซึ่งต้องปรึกษาขอความช่วยเหลือจากวิสัญญีแพทย์ การรับไว้ในหอผู้ป่วยระยะวิกฤต ใส่ท่อช่วยหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจ จะช่วยบรรเทาอาการรวมทั้งลดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวได้ การให้ยา benzodiazepines แบบรับประทาน, levodopa, benzhexol, tetrabenazine, pimozide, haloperidol, baclofen, propranolol และยากันชักเช่น carbamazepine ไม่ได้ผล^{49,50} อีกวิธีหนึ่งคือรักษาโดยการผ่าตัด ได้แก่ bilateral ventrolateral thalamotomy, unilateral pallidotomy, และ bilateral pallidal stimulation เป็นต้น⁵¹⁻⁵³

Acute dystonic reactions secondary to drugs พบในผู้ช้ายอายุน้อย⁵⁴ อาการแสดงมักจะเป็น focal dystonia สาเหตุเกิดจากยาที่มีรายงานบ่อยที่สุดคือยาทางจิตเวชกลุ่ม neuroleptic และยาต้านอาเจียนที่มีฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของโดพามีน ซึ่งอาการนี้จะแตกต่างกับการเคลื่อนไหวผิดปกติที่มีสาเหตุจากยาในผู้หญิงและผู้สูงอายุที่มักจะเป็น tardive dyskinesia หรือ parkinsonism⁵⁵ โดยทั่วไปสามารถหายได้เองหรือให้ยา benztropine 1-2 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือเข้ากล้ามเนื้อ สามารถให้ซ้ำได้ในอีก 20 นาทีถ้าอาการไม่ดีขึ้น จากนั้นจึงให้ยา anticholinergic แบบรับประทานนาน 4-7 วันแล้วจึงค่อยๆ ลดขนาดยาลงจนหยุดยา⁵⁶

ยาหลายชนิดเป็นสาเหตุของการเคลื่อนไหวผิดปกติได้ สรุปลักษณะการเคลื่อนไหวผิดปกติและยาที่เป็นสาเหตุไว้ตามตารางที่ 8

ตารางที่ 8 การเคลื่อนไหวผิดปกติซึ่งมีสาเหตุจากยา (ดัดแปลงจาก reference 47)

การเคลื่อนไหวผิดปกติ	ยาที่เป็นสาเหตุ
Chorea	พบบ่อย: L-dopa พบไม่บ่อย: phenytoin, carbamazepine, tricyclic antidepressants, estrogen, cocaine, baclofen, trazodone, anticholinergics
Myoclonus	พบบ่อย: SSRIs พบไม่บ่อย: tricyclic antidepressants, lithium, MAO inhibitors, carbamazepine, penicillin and cephalosporin antibiotics, cocaine, opiates, amantadine, L-dopa, bromocriptine

Tremor	พบบ่อย: neuroleptics, valproate, alcohol, sympathomimetics พบไม่บ่อย: opiates, immunosuppressives, hypoglycemic agents, antibiotic and antiviral agents, anticonvulsants, antiarrhythmics, antidepressants, xanthines, corticosteroids, thyroxine, amiodarone
Dystonia	พบบ่อย: neuroleptics, anti-emetics ที่มีฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของโดพามีน, L-dopa พบไม่บ่อย: dopamine agonists, phenytoin, carbamazepine, SSRI and tricyclic antidepressants, cocaine
Parkinsonism	พบบ่อย: neuroleptics, anti-emetics ที่มีฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของโดพามีน พบไม่บ่อย: flunarizine, cinnarizine, tricyclic antidepressant, tacrine, chemotherapeutic agents, carbamazepine, phenytoin, valproate, lamotrigene, MPTP
Tics	พบไม่บ่อยหรือมีรายงาน: carbamazepine, phenytoin, dexamphetamine, methylphenidate, cocaine
Akathisia	พบบ่อย: neuroleptics พบไม่บ่อย: tricyclic antidepressants, SSRIs, calcium channel blockers

การเคลื่อนไหวผิดปกติที่มีอาการแสดงแบบ chorea ที่ควรรู้

Parkinsonian dyskinesia พจนานุกรมทางการแพทย์ใช้คำไทยเพื่อเรียก dyskinesia ว่า “อาการยึกยือด้วยเหตุยา” นั่นคือ dyskinesia ไม่ใช่โรคแต่เป็นภาวะด้านการเคลื่อนไหวผิดปกติ ซึ่งสัมพันธ์กับการรับประทานยาบางชนิดของผู้ป่วย และอาการแสดงของ dyskinesia ก็คือการเคลื่อนไหวแบบ chorea นั่นเอง ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันซึ่งรักษาโดยการรับประทานยา levodopa มาเป็นเวลานาน ในปริมาณมากมีโอกาส

เกิด dopa-induced dyskinesia รวมทั้งการได้รับยา long acting dopamine agonist, เกิดการติดเข็ม, หรือได้รับยา COMT inhibitors^{57,58} รักษาโดยลดขนาดยาลงบ้าง ถ้ามีการติดเข็มรักษาตามเชือกข้อโรค

Acute generalized chorea

การเกิด chorea แบบเฉียบพลันสัมพันธ์กับสาเหตุทั้งพยาธิสภาพในสมองหรือโรคหรือภาวะทางกายอื่นๆ พยาธิสภาพของสมองมีได้ทั้งหมดเลือดในสมองแตกและสมองขาดเลือด ภาวะทางกายที่พบบ่อยคือ hyperglycemia และ hypogly-

cemia สัมพันธ์กับการติดเชื้อและภูมิคุ้มกันเช่น Group A streptococcal infection ที่รู้จักกันคือ Sydenham's chorea, SLE และ antiphospholipid syndrome ดังนั้นการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจทางรังสีวิทยาของสมองจึงมีความสำคัญที่จะช่วยค้นหาสาเหตุ และวางแผนการรักษาอย่างถูกต้อง

Hemichorea-hemiballism⁵⁹

เป็นภาวะที่สามารถพบได้ที่ลูกเห็บเงินและในเวชปฏิบัติ เพราะเกิดแบบฉับพลันก็ได้ หรือค่อยๆเป็นค่อยๆไปในเวลาเป็นสัปดาห์ ผู้ป่วยจะมาด้วยการเคลื่อนไหวผิดปกติที่เป็นลักษณะการเหวี่ยงของแขนและขาแบบไร้ทิศทาง เกิดกับร่างกายซีกใดซีกหนึ่งเท่านั้น (ถ้าการเคลื่อนไหวผิดปกติชนิดนี้เกิดกับแขนหรือขาทั้งสองข้างจะ

เรียกว่า bilateral ballistic movement) ถ้าใช้คำว่า hemiballism แสดงว่าการเคลื่อนไหวผิดปกติอยู่ที่ส่วนต้น (proximal part) ของแขนหรือขา ส่วน hemichorea นั้นวงของการเหวี่ยงสะบัดจะน้อยกว่า เกิดที่ส่วนปลาย (distal part) หรือส่วนต้นของแขนหรือขา บางครั้งการเคลื่อนไหวรุนแรงมากจนแขนและขาของผู้ป่วยได้รับบาดเจ็บจากการกระแทก เป็นแผลถลอก หรือฟกช้ำ เป็นมากเมื่อทำงาน มีกิจกรรม และเครียด หรือนอนไม่หลับ ถ้านอนหลับการเคลื่อนไหวจะลดลงหรืออาจจะหยุดได้ แต่ในทางกลับกัน การเคลื่อนไหวที่แรงสะบัดตลอดเวลาทำให้ผู้ป่วยนอนไม่หลับ รอยโรคของสมองที่สัมพันธ์กับการเคลื่อนไหวชนิดนี้พบบ่อยที่ subthalamic nucleus สาเหตุต่างๆ เป็นดังตารางที่ 9

ตารางที่ 9 สาเหตุของ hemichorea-hemiballism

สาเหตุที่พบบ่อย

Ischemic or hemorrhagic stroke in basal ganglia structures

Nonketotic hyperglycemia

สาเหตุที่พบบ่อยหรือไม่บ่อยหรือเป็นรายงานกรณีศึกษา

Focal lesion in basal ganglia

Neoplastic: metastases, primary central nervous system tumor

Infectious: cryptococcal granuloma, toxoplasmosis, tuberculoma

Vascular: cavernous granuloma, postsurgical complications

Inflammatory: multiple sclerosis

Iatrogenic: subthalamotomy, thalamotomy

Other mass lesions

Cerebellar metastases

Strokes in nonbasal ganglia areas

Subcortical white matter

Middle cerebral artery territory

Immunologic disorders/vasculitis

SLE

Scleroderma

Bechet's disease

Hypoglycemia

Meningitis/encephalitis

Cryptococcal

Tuberculous

Sydenham's chorea

Head injury

Medications

Anticonvulsants

Oral contraceptive

Levodopa

Ibuprofen

จะเห็นว่าเป็นการเคลื่อนไหวผิดปกติอีกชนิดหนึ่งที่มีสาเหตุและรอยโรคในสมองชัดเจน ดังนั้นการรักษาจึงเริ่มต้นด้วยการหาสาเหตุเช่นกัน ผลการตรวจทางค่าทางเคมีในเลือดได้แก่ plasma glucose, creatinine, electrolyte และ thyroid function test และการตรวจทางรังสีวิทยาของสมองจึงควรทำในทุกราย แล้วเริ่มการรักษาตามสาเหตุ การเคลื่อนไหวผิดปกติก็จะทุเลาลง ยกเว้นกรณีที่มีการเคลื่อนไหวรุนแรงมากจนเกิดการบาดเจ็บ ทำงานไม่ได้หรือเหนื่อย (เพราะสะดุดและเหยียงอยู่ตลอดเวลา) สามารถให้ยาสงบระบบกลุ่ม benzodiazepine ร่วมกับยากลุ่ม neuroleptic คือ haloperidol, olanzapine⁶⁰ หรือ tetrabenazine (มีรายงานใช้ในเด็ก)⁶¹ เลือกตัวใดตัวหนึ่ง จะ

ช่วยบรรเทาความรุนแรงของการเคลื่อนไหว ทำให้ผู้ป่วยหลับพักผ่อนได้ดีขึ้น จนกว่าอาการทุเลาลง จึงค่อยๆ ปรับลดปริมาณยาลงจนหยุดยาได้ การพยากรณ์โรคส่วนใหญ่ดี

การเคลื่อนไหวผิดปกติแบบ myoclonus

พบได้บ่อยเช่นเดียวกัน สัมพันธ์กับทั้งยาโรคทางกายเช่น hepatic encephalopathy หรือ chronic renal failure และรอยโรคในสมองที่เป็นแหล่งกำเนิดตามที่กล่าวไว้ในแนวทางในการวินิจฉัย เป็นส่วนหนึ่งของชักด้วยเช่นกัน สาเหตุและยาที่เกี่ยวข้องสรุปไว้ตามตารางที่ 10

ตารางที่ 10 สาเหตุของ myoclonus

Pathophysiology	Causes
Vascular and structural	Brainstem and thalamic infarction
Infective	Focal encephalitis
Drug induced	Serotonergic drugs
	Opiate induced
	Opiate withdrawal
	Lithium
	Tricyclic antidepressants
	Imipenem, cefuroxime
Epilepsia partialis continua	Subdural hemorrhage, cortical sinus thrombosis, anti-Hu paraneoplastic encephalitis

การรักษาตามสาเหตุ และสามารถให้ยา
กลุ่ม benzodiazepines ช่วยบรรเทาอาการได้ใน
กรณีที่เป็นชัก ยากันชักที่ใช้ได้ผลดีคือ sodium
valproate

สรุป

การเคลื่อนไหวผิดปกติเป็นความรู้ึ้นในระดับ
ที่ควรรู้สำหรับแพทย์เวชปฏิบัติ แต่เป็นภาวะที่
สามารถพบได้และหลายกรณีเป็นภาวะฉุกเฉินที่มี
อันตรายเพิ่มอัตราการตายและทุพพลภาพ ดังนั้น
ความรู้ความเข้าใจในแนวทางการวินิจฉัย และรู้จัก
ลักษณะเฉพาะของการเคลื่อนไหวแต่ละแบบจะนำ
มาสู่แนวทางการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการ
รักษาที่ถูกต้องได้

References

1. Frucht SJ, Fahn S. A brief introduction to movement disorders. In: Frucht SJ, Fahn S eds. Movement disorders emergencies: diagnosis and treatment. Totowa, NJ: Humana Press Inc; 2005. p1-7.
2. Marsden CD, Hallett M, Fahn S. The nosology and pathophysiology of myoclonus. In: Marsden CD Fahn S, eds. Movement disorders. London: Butterworths, 1982: 196-248.
3. Caviness JN, Brown P. Myoclonus: current concepts and recent advances. Lancet Neurol 2004; 3: 598-607
4. Delay J, Pichot P, Lempiere T, Blissalde B, Peigne F. Le neuroleptique majeur non phenothiazinique et non reserpinique, l'haloperidol, dans le traitement es psychoses. (A non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses) in French. Ann Med Psychol 1960;18:145-52.
5. Gordon PH, Frucht SJ. Neuroleptic malignant syndrome in advanced Parkinson's disease. Mov Disord 2001;16:960-2.
6. Reeves RR, Mack JE, Torres RA. Neuroleptic malignant syndrome during a change from haloperidol to risperidone. Ann Phamacother 2001;35:698-701.
7. Otani K, Mihara K, Okada M, Kaneko S, Fukushima Y. Crossover reaction between haloperidol and amoxapine for NMS. Br J Psychiatry 1991;159:889.
8. Spivak B, Maline DI, Vered Y, Kozyrev VN, Mester R, Neduva SA, Ravilov RS, Graff E, Weizman A. Prospective evaluation of circulatory levels of catecholamines and serotonin in neuroleptic malignant syndrome. Acta Psychiatr Scand 2000;102:226-30.

9. Bhanushali MJ, Tuite PJ. The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neurol Clin* 2004;22:389-411.
10. Sachdev P, Kruk J, Kneebone M, Kissane D. Clozapine-induced neuroleptic malignant syndrome: review and report of new cases. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:365-71.
11. Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Christodoulou NG, Paplos KG. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* 2002;26:897-902.
12. Webster P, Wijeratne C. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome. *Lancet* 1994;344:1228-9.
13. Raitasuo V, Vataja R, Elomaa E. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome in young patient. *Lancet* 1994;344:1705.
14. Gortney JS, Fagan A, Kissack JC. Neuroleptic malignant syndrome secondary to quetiapine. *Ann Pharmacother* 2009;43:785-91.
15. Ozen ME, Yumru M, Savas HA, Cansel N, Herken H. Neuroleptic malignant syndrome induced by ziprasidone on the second day of treatment. *World J Biol Psychiatry* 2007;8:42-4.
16. Duggal HS. Neuroleptic malignant syndrome precipitated by promethazine and lorazepam. *Aust N Z J Psychiatry* 2001;35:250-1.
17. Aydin N, Anaè E, Cayk-ylý A, Akèay F. Neuroleptic malignant syndrome due to citalopram overdose. *Can J Psychiatry* 2000;45:941-2.
18. Gingrich JA, Rudnick-Levin F, Almeida C, Innes L, Schneier H. Cocaine and catatonia. *Am J Psychiatry* 1998;155:1629.
19. Smidt MH, Collumbien EC. A cocaine-induced variant of the neuroleptic malignant syndrome. A case study. *Tijdschr Psychiatr* 2006;48:399-404.
20. Chong LS, Abbott PM. Neuroleptic malignant syndrome secondary to loxapine. *Br J Psychiatry* 1991;159:572-3.
21. Lasser EC, Lamkin GE. Effects of intrathecal injection of diatrizoate on dopamine receptors. *Acad Radiol* 2002;9:826-9.
22. Gill J, Singh H, Nugent K. Acute lithium intoxication and neuroleptic malignant syndrome. *Pharmacotherapy* 2003;23:811-5.
23. Coffey RJ, Edgar TS, Francisco GE, Graziani V, Meythaler JM, Ridgely PM,

- Sadiq SA, Turner MS. Abrupt withdrawal from intrathecal baclofen: recognition and management of a potentially life-threatening syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:735-41.
24. Turner MR, Gainsborough N. Neuroleptic malignant-like syndrome after abrupt withdrawal of baclofen. *J Psychopharmacol* 2001;15:61-3.
 25. Velamoor VR. NMS complicated by diazepam. *Br J Psychiatry* 1992;160:135-6.
 26. Berardi D, Amore M, Keck PJ, Troia M, Dell'Atti M. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case-control study. *Biol Psychiatry* 1998;44:748-54.
 27. Keck PE Jr, Pope HG Jr, Cohen BM, McElroy SL, Nierenberg AA. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:914-8.
 28. Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Stamouli SS, Christodoulou GN. Toxic interaction between risperidone and clozapine: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:407-9.
 29. Borovicka MC, Bond LC, Gaughan KM. Ziprasidone- and lithium-induced neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother* 2006;40:139-42.
 30. Keck PEJ, Pope HGJ, Cohen BM, McElroy SL, Nierenberg A. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:914-8.
 31. Rosebush P, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1989;146:717-25.
 32. Gurrera R. Diaphoresis and dehydration during neuroleptic malignant syndrome: preliminary findings. *Psychiatry Res* 1996;64:137-45.
 33. Neuroleptic malignant syndrome. In: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994. p. 739-42.
 34. Levenson J. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985;142:1137-45.
 35. Addonizio G, Susman VL, Roth SD. Neuroleptic malignant syndrome: review and analysis of 115 cases. *Biol Psychiatry* 1987;22:1004-20.
 36. Vêdie C, Poinso F, Hemmi F, Rivet B. Major symptoms and differential

- diagnosis of neuroleptic malignant syndrome: three case reports. *Eur Psychiatry* 2000;15:334-7.
37. Gurrera R, Romero J. Enzyme elevations in the neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1993;34:634-40.
 38. Christian A, Ellis F, Halsall P. Is there a relationship between masseteric muscle spasm and malignant hyperpyrexia? *Br J Anaesth* 1989;62:540-4.
 39. Northoff G. Neuroleptic malignant syndrome and catatonia: one entity or two? *Biol Psychiatry* 1996;40:431-3.
 40. Northoff G, Krill W, Wenke J, Travers H, Pflug B. [The subjective experience in catatonia: systematic study of 24 catatonic patients]. *Psychiatr Prax* 1996;23:69-73.
 41. Mann S, Caroff S, Bleier H, Welz W, Kling M, Hayashida M. Lethal catatonia. *Am J Psychiatry* 1986;143:1374-81.
 42. Lazarus A. Differentiating neuroleptic-related heatstroke from neuroleptic malignant syndrome. *Psychosomatics* 1989;30:454-6.
 43. Gordon MF, Leder A. Serotonin syndrome. In: Frucht SJ, Fahn S eds. *Movement disorders emergencies: diagnosis and treatment*. Totowa, NJ: Humana Press Inc; 2005. p175-186.
 44. Caroff S, Mann S, Keck PJ. Specific treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1998;44:378-81.
 45. Scheftner W, Shulman R. Treatment choice in neuroleptic malignant syndrome. *Convuls Ther* 1992;8:267-79.
 46. Trollor J, Sachdev P. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33:650-9.
 47. Kipps CM, Fung VS, Grattan-Smith P, de Moore GM, Morris JG. Movement disorder emergencies. *Mov Disord* 2005;20:322-34.
 48. Ueda M, Hamamoto M, Nagayama H, Otsubo K, Nito C, Miyazaki T, Terashi A, Katayama Y. Susceptibility to neuroleptic malignant syndrome in Parkinson's disease. *Neurology* 1999;52:777-81.
 49. Marsden CD, Marion MH, Quinn N. The treatment of severe dystonia in children and adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1166-73.
 50. Manji H, Howard RS, Miller DH, Hirsch NP, Carr L, Bhatia K, Quinn N, Marsden CD. Status dystonicus: the syndrome and its management. *Brain*

- 1998;121:243-52.
51. Tsukamoto H, Inui K, Taniike M, Nishimoto J, Midorikawa M, Yoshimine T, Kato A, Ikeda T, Hayakawa T, Okada S. A case of Hallervorden-Spatz disease: progressive and intractable dystonia controlled by bilateral thalamotomy. *Brain Dev* 1992;14:269-72.
 52. Justesen CR, Penn RD, Kroin JS, Egel RT. Stereotactic pallidotomy in a child with Hallervorden-Spatz disease. Case report. *J Neurosurg* 1999;90:551-4.
 53. Angelini L, Nardocci N, Estienne M, Conti C, Dones I, Broggi G. Life-threatening dystonia-dyskinesias in a child: successful treatment with bilateral pallidal stimulation. *Mov Disord* 2000;15:1010-2.
 54. van Harten PN, Hoek HW, Kahn RS. Acute dystonia induced by drug treatment. *BMJ* 1999;319:623-6.
 55. Bateman DN, Darling WM, Boys R, Rawlins MD. Extrapyramidal reactions to metoclopramide and prochlorperazine. *Q J Med* 1989;71:307-11.
 56. Casey DE. Neuroleptic-induced acute dystonia. In: Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug-induced movement disorders*. Mt Kisco, NY:Futura publishing Co;1992. p 21-40.
 57. Factor SA, Molho ES. Emergency department presentations of patients with Parkinson's disease. *Am J Emerg Med* 2000;18:209-15.
 58. Kaakkola S. Clinical pharmacology, therapeutic use and potential of COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs* 2000;59:1233-50.
 59. Postuma RB, Lang AE. Hemiballism-hemichorea. In: Frucht SJ, Fahn S eds. *Movement disorders emergencies: diagnosis and treatment*. Totowa, NJ: Humana Press Inc; 2005. p123-134.
 60. Safirstein B, Shulman LM, Weiner WJ. Successful treatment of hemichorea with olanzapine. *Mov Disord* 1999;14:532-3.
 61. Chatterjee A, Frucht SJ. Tetrabenazine in the treatment of severe pediatric chorea. *Mov Disord* 2003;18:703-6.