

# Maligne neurolepticasyndroom: een complexe diagnose en behandeling

J.A. VAN WAARDE, E.G.J. ZANDBERGEN, B. VERWEY

**SAMENVATTING** Een patiënt met een bipolaire stoornis en parkinsonisme ontwikkelt, na afbouw van diverse geneesmiddelen – waaronder anticholinergica – en na toedienen van antipsychotica, een maligne neurolepticasyndroom. De diagnose werd aanvankelijk gemist. Als eerste keuze werd behandeld met lorazepam intraveneus, maar deze behandeling faalde waarna elektroconvulsietherapie gegeven werd. Het gecompliceerde beloop van het maligne neurolepticasyndroom en van de elektroconvulsietherapie worden beschreven. Na de elektroconvulsietherapie bleek lorazepam alsnog opmerkelijk effectief.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)8, 549-555]

**TREFWOORDEN** elektroconvulsietherapie, maligne neurolepticasyndroom

Het maligne neurolepticasyndroom (MNS) is een zeldzame, maar potentieel letaal verlopende verstoring van de cerebrale functies die leidt tot hyperthermie, spierrigiditeit, delirium, autonome disregulatie en metabole ontregeling, en die is geassocieerd met het gebruik van dopamineantagonisten. Gurrera (1999) beschrijft de hypothese dat er bij MNS een verstoring ontstaat in de inhiberende functies vanuit de frontale cortex, beïnvloed door warmtesensoren in de hypothalamus, en leidend tot sympathische hyperactiviteit met een ongecoördineerde, excessieve stimulatie van eindorganen van het autonome sympathische zenuwstelsel. Extreme psychische stress (verandering van de frontalecortexfunctie) of dopaminereceptor-antagonisten (blokkade dopaminerge hypothalamospinale banen) zouden zo het evenwicht in het sympathische zenuwstelsel kunnen verstoren (Gurrera 1999).

MNS treedt op bij ongeveer 0,2% van de patiënten die (her)starten met antipsychotica (Mann e.a. 2003). Waarschijnlijke risicofactoren zijn een eerdere MNS-periode, dehydratie, agitatie, dose-

ring en toedieningsvorm van medicatie. Ten aanzien van medicatie is een verhoogd risico op MNS beschreven bij verandering van een middel, bij discontinueren, herstarten, en bij snelle toediening van verhoogde doseringen (met name intramusculair) van antipsychotica beschreven (Mann e.a. 2003). In ongecompliceerde gevallen duurt het syndroom meestal 7-10 dagen, waarbij de behandeling primair bestaat uit het staken van het uitlokkende middel, met daarnaast het bewaken van de vitale functies en het voorkómen van complicaties (Mann e.a. 2003). Zijn deze maatregelen onvoldoende, dan is lorazepam i.v. de eerste keus, en moet bij een levensbedreigend toestandsbeeld of bij uitblijven van verbetering onverwijld elektroconvulsietherapie (ECT) worden toegepast (Fink & Taylor 2003). Benzodiazepinen hebben, waarschijnlijk vanwege hun inhiberende werking onder meer op het niveau van de basale ganglia en de motorische cortex, een gunstig effect (Fink & Taylor 2003).

De volgende ziektegeschiedenis illustreert het ontstaan, het beloop en de gecompliceerde behandeling van een MNS.

## GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 57-jarige man, kon al jaren nauwelijks functioneren vanwege traagheid in denken en spreken, naast diverse lichamelijke klachten. Hij werd op de PAAZ opgenomen voor psychiatrische en neurologische screening en voor sanering van de polyfarmacie. Hij was vanaf zijn 40ste levensjaar bekend met een bipolaire-I-stoornis en kwam sindsdien regelmatig voor controle op de polikliniek. In zijn jeugd was sprake geweest van affectieve verwaarlozing. Hij had tot zijn 33ste levensjaar als vrachtwagenchauffeur gewerkt, hij was getrouwd en had 3 kinderen. Sinds zijn 48ste had hij parkinsonisme, dat werd verklaard door jarenlang antipsychoticagebruik. Hij werd daarvoor behandeld met biperideen. Daarnaast had hij een irritable bowel syndrome (spastisch colon) en een door lithium geïnduceerde hypothyreoïdie.

Bij opname sprak patiënt traag, monotoon en dysartrisch, maar hij was zeer breedspakig. Hij beschreef een normale stemming en geen psychotische symptomen. Zijn medicatielijst (zie tabel 1) bleek in de loop der jaren opgebouwd en nooit geëvalueerd. Bij lichamenlijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden behoudens een irregulaire pols. Neurologisch onderzoek toonde een trage ooglidslag, een schuifelende gang met verminderd meebewegen van de armen, rigiditeit en een licht tandradfenomeen aan beide armen, en fasciculaties aan de benen. Laboratoriumonderzoek leverde

een adequate lithiumspiegel op en een te lage carbamazepinespiegel, en behoudens een lichte anemie en leukocytose verder geen afwijkingen. Het electrocardiogram toonde een sinusritme met ventriculaire extrasystolen. Op een MRI-hersenscan werd, evenals zeven jaar daarvoor, een matige centrale en corticale atrofie gezien, links meer uitgesproken, zonder aanwijzingen voor infarctring.

Na een observatieperiode van enkele dagen werd een afbouwschema doorgevoerd van achtereenvolgens de carbamazepine, loperamide, rofecoxib, lansoprazol, paracetamol, codeïne en atenolol. De biperideen werd gehalveerd. Ter bevordering van de mobiliteit kreeg patiënt fysiotherapie. Hij voelde zich psychisch stabiel en de door hem gevreesde defecatieproblemen na afbouw van de medicatie ontstonden niet. De mobiliteit verbeterde en het spreken werd minder monotoon en breedspakig. Na een weekendverlof (dag 11 van opname) zei zijn echtgenote dat ze in jaren niet meer zo'n fijn contact hadden gehad. Patiënt klaagde echter over slechter slapen. In het verleden leidde dit meestal snel tot manische decompensatie. Daarom werd de dosulepine gestaakt en kreeg hij ter profylaxe olanzapine voor de nacht.

Enkele dagen later was hij warrig, gedesoriënteerd in tijd en plaats en verslechterde het slapen ondanks 20 mg olanzapine. Hij meende dat berichten op de televisie voor hem bestemd waren. Differentiaaldiagnostisch werd aan een delirant

TABEL 1 Medicatielijst van de beschreven patiënt (die een maligne neurolepticasyndroom ontwikkelde) bij opname ter psychiatrische en neurologische screening en sanering van de polyfarmacie

Geneesmiddel	Dosering	Sinds wanneer
Lithiumcarbonaat	1 dd 600 mg	14 jaar
Carbamazepine	1 dd 100 mg	4 jaar
Dosulepine	1 dd 75 mg	9 jaar
Oxazepam	1 dd 10 mg	5 jaar
Flurazepam	1 dd 30 mg	8 jaar
Biperideen	4 dd 4 mg	14 jaar
Levothyroxine	1 dd 0,05 mg	6 jaar
Atenolol	1 dd 25 mg	onbekend
Paracetamol/codeïne	3 dd 500/20 mg	onbekend
Loperamide	3 dd 2 mg	8 jaar
Lansoprazol	1 dd 30 mg	onbekend
Rofecoxib	1 dd 25 mg	onbekend

beeld gedacht op basis van dehydratie als gevolg van de hoge zomerse buitentemperatuur, retentieblaas, onttrekking van medicatie, lever- en galwegproblematiek in verband met licht gestegen leverfunctiewaarden, en/of een bovenste luchtweginfectie in verband met iets verhoogd leukocytenaantal. Ook werd gedacht aan Lyme-ziekte omdat patiënt 2 maanden voor opname gebeten zou zijn door een teek. Er werd uitgebreide diagnostiek ingezet. Een lithiumintoxicatie werd daarbij uitgesloten, de echografie van de bovenbuik was niet afwijkend, de X-thorax toonde geen infiltraten, en banale bloedkweken, hepatitis-B en Borrelia-Burgdorferi-serologie waren negatief. De biperideen werd gestaakt in verband met het ongunstige anticholinergische effect op het delirium. Eenmalig kreeg patiënt zuclopentixol in plaats van olanzapine, omdat zijn echtgenote hiervan bij eerdere verwarde periodes gunstig effect had gezien. Omdat hierop de rigiditeit toenam,

werden zowel zuclopentixol als olanzapine niet meer gegeven. Omdat een lage dosis clozapine effectief kan zijn bij een door medicatie geïnduceerde psychose bij de ziekte van Parkinson en nageenog geen extrapiramidale bijwerkingen heeft (Parkinson Study Group 1999), werd met clozapine 1 dd 6,25 mg getracht de hallucinaties en wanen te bestrijden. Wegens de verdenking op een bovenste luchtweginfectie werd gestart met amoxicilline/clavulaanzuur.

Het beeld leek gedurende twee dagen te verbeteren. Tijdens een gesprek was patiënt adequaat en normaal gestemd. Echter, de rigiditeit nam de volgende dagen verder toe, er ontstond koorts tot 38,5°C en het creatinefosfokinase in het bloed steeg. Na uitsluiting van andere oorzaken werd nu een MNS het meest waarschijnlijk geacht (dag 23 van de opname). Clozapine en lithiumcarbonaat werden gestaakt. Gezien het snel verslechterende beeld werd patiënt overgeplaatst naar de medium

TABEL 2 Temperatuur en laboratoriumwaarden en momenten van elektroconvulsie therapie tijdens opname van de beschreven patiënt die een maligne neurolepticasyndroom ontwikkelde

Dag van opname	ECT	ECT-dosis (mC)	Temperatuur	Leuko-cytenaantal ( $\times 10^9$ )	Creatinekinase (U/l)	ALAT (U/l)	Gamma-GT (U/l)
1	-		36,5	11,5	-	28	115
18	-		37,7	13,1	-	74	175
20	-		39,0	13,2	64	78	162
21	-		38,2	14,3	467	90	188
22	-		38,8	-	849	114	249
23	-		38,2	15,9	1968	151	151
24	-		38,4	14,8	796	152	292
28	1	151,2	38,2	13,6	370	149	292
30	3	302,4	37,9	14,2	257	-	-
32	5	352,8	37,0	12,7	119	275	212
34	7	352,8	38,5	-	112	262	202
36	9	378,0	38,4	11,8	65	278	200
39	12	478,8	37,2	11,2	-	-	-
43	14	504,0	38,2	-	-	197	124
47	16	504,0	37,1	-	-	199	113
53	-		36,9	9,4	-	127	100
56	-		37,3	7,2	-	76	74
59	-		37,2	-	-	59	56
76	-		36,5	8,8	12	51	35

ECT = elektroconvulsie therapie

mC = millicoulomb

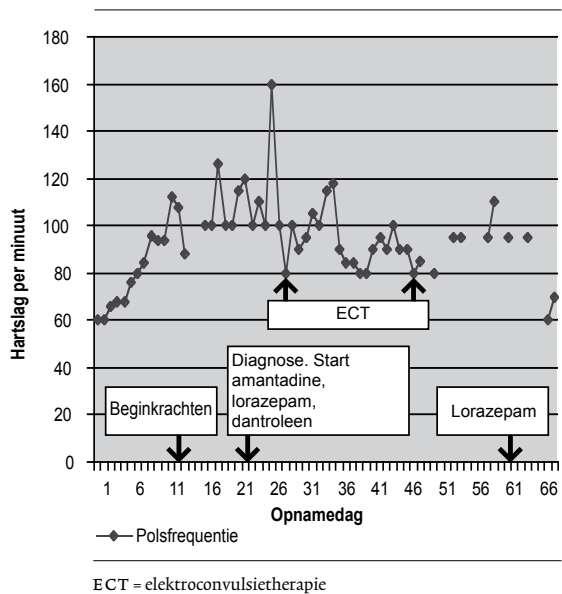
ALAT = alanine-aminotransferase

gamma-GT = gammaglutamyltranspeptidase

care afdeling voor bewaking van de vitale functies. Hij zweette profuus, was koortsig, had tachycardie en hypertensie en had een zuurstofsaturatie van 92%. In verband met de rigiditeit werd gestart met amantadine 3 dd 100 mg oraal, dantroleen 60 mg capsules en lorazepam 3 dd 1 mg intraveneus.

In de navolgende dagen ging patiënt verder achteruit en verloor het bewustzijn. In tabel 2 staan het temperatuurverloop en de laboratoriumwaarden vermeld. Figuur 1 toont het beloop vanaf de dag van opname van de polsfrequentie.

FIGUUR 1 Beloop van de polsfrequentie van de beschreven patiënt die een maligne neurolepticasyndroom ontwikkelde



Nadat ook een atriumflutter met een hartfrequentie van 175/minuut was ontstaan en het medicamenteuze beleid niet effectief bleek, werd besloten tot spoed-ECT. Er werd gestart met dagelijks bilaterale ECT na intraveneuze voorbehandeling met 0,5 mg atropine, 16 mg etomidat als anestheticum, en 60 mg succinylcholine als spierverslapper. De amantadine, lorazepam en dantroleen werden gestaakt. Intraveneuze vochttoediening met 5% glucose en sondevoeding werden gecontinueerd. De ECT's verliepen aanvankelijk ongecompliceerd. Met een stimulus van 151,8 millicoulomb (mC) was de motorische insultduur boven de 30 seconden. De rigiditeit en lichaamstemperatuur daal-

den. Andere complicaties dienden zich echter aan. Patiënt ontwikkelde een hypernatriëmie (bij polyurie na het staken van het lithium) en kreeg een geïnfecteerde decubituswond op de stuit. Bij de 12de ECT – zonder voorbehandeling met atropine in verband met een sinustachycardie van 120/minuut – had hij een asystolie van 5 seconden welke na kortdurende hartmassage verdween. Overigens kon patiënt na deze ECT voor de eerste keer kortdurend spreken. Overwogen werd de ECT te staken, maar omdat adequaat contact nog steeds onmogelijk was, werd de ECT om de dag gecontinueerd. De ECT-dosering was inmiddels geleidelijk opgehoogd naar 504 mC, waarmee de motorische insultduur boven de 30 seconden was. Het klinische beeld bleef wisselen en patiënt sprak niet. Er was wel oogcontact en hij kon gerichte opdrachten uitvoeren. 's Nachts deed patiënt echter geen oog dicht. Bij hernieuwd bloedonderzoek was het natrium genormaliseerd. De leverfuncties bleven verhoogd, maar verbeterden wel. Met een CT-scan van de hersenen werden nieuwe afwijkingen (zoals infarcering in het spraakgebied) uitgesloten. Een EEG toonde een beeld dat paste bij verhoogde activering mogelijk ten gevolge van angst, maar geen non-convulsieve status epilepticus zoals wel na ECT is beschreven (Abrams 1997). Op een X-thorax werd een infiltraat gezien en patiënt kreeg een antibioticumkuur met gunstig resultaat op de koorts. Na de 16de ECT had patiënt gedurende enkele seconden een ventrikeltachycardie met cyanose, herstellend na een hartstomp. In verband met het risico van meer ritmestoornissen werd de ECT gestaakt. De rigiditeit was sterk verbeterd, de decubituswond herstelde zich en patiënt kon oraal voedsel en vocht tot zich nemen. Het klinische beeld bleef passen bij een delirium en er was nauwelijks communicatie met de patiënt mogelijk.

Na enkele dagen ontwikkelde patiënt een dwangstand van het hoofd, passend bij katatonie. Hij was daarbij angstig en onrustig. Hierop kreeg hij 1 mg lorazepam intraveneus toegediend. Na een kwartier was er een zeer opmerkelijke verbetering: patiënt was helder, aanspreekbaar en adequaat. Hij kon zich niets van de afgelopen weken

herinneren, maar hij wist waar hij was en herkende de psychiater. De lorazepam werd intraveneus gecontinueerd in een dosering van 4 dd 1 mg. Het dag-nachtritme herstelde zich. Patiënt werd overgeplaatst naar de afdeling neurologie voor verdere revalidatie. Ter profylaxe van de bipolaire stoornis kreeg patiënt valproïnezuur, dat aanvankelijk intraveneus werd toegediend. Opmerkelijk was dat zodra de dosis lorazepam werd verminderd (door sneuvelen van het infuus) de klinische toestand (zowel qua rigiditeit als cognitief functioneren) achteruit ging. Uiteindelijk werd de dosis lorazepam verhoogd tot 4 dd 2,5 mg oraal. Patiënt bleef – bij een helder bewustzijn – cognitieve stoornissen houden met desoriëntatie en geheugenproblemen, verhoogde afleidbaarheid, en hij meende stemmen te horen en camera's te zien. Hij beschreef zijn stemming als somber, en hij dacht dat zijn vrouw was overleden en dat het nooit meer goed zou komen. Een psychotisch depressief toestandbeeld in het kader van de bipolaire stoornis leek aannemelijk, en patiënt werd teruggeplaatst naar de PAAZ.

Er werd besloten geen antipsychotica te geven vanwege de kans op recidief van het MNS. Patiënt kon met een rollator weer zelfstandig lopen en was zo goed als ADL-zelfstandig (algemene dagelijkse levensverrichtingen). Patiënt bleef echter fors gehandicapt door toename van orofaciale dyskinesieën en persisterende rigiditeit. Getracht werd – ondanks het risico van toename van de psychose – het parkinsonisme te verbeteren met levodopa. Hierop werd de patiënt echter toenemend angstig en achterdochtig, waarop de levodopa weer werd gestaakt. Besloten werd lithiumcarbonaat te hervatten in de hoop dat dit zowel de stemming als de psychotische kenmerken zou verbeteren. Na enkele weken behandeling bij een adequate lithiumspiegel verbeterde de stemming en kon patiënt na maanden weer eens met weekendverlof gaan. Uiteindelijk ging patiënt na 8 maanden met uitgebreide thuiszorg in een redelijke conditie – vergelijkbaar met voorheen, maar met minder medicatie – met ontslag.

## BESPREKING

In de beschreven casus ontwikkelt een patiënt met een bekende bipolaire stoornis en parkinsonisme korte tijd na het afbouwen van diverse geneesmiddelen – waaronder een forse dosering anticholinergica – en het toedienen van antipsychotica een klinisch beeld passend bij MNS. Een eenduidige oorzaak voor het MNS is door de diverse beïnvloedende factoren niet aan te wijzen. In eerste instantie werd gedacht aan een delirium op basis van de diverse onderliggende somatische problemen. Er waren ook diverse risicofactoren voor MNS aanwezig: dehydratie, agitatie, een beschadigd brein met een suboptimale centrale dopaminerge activiteit en de aanwezigheid van een stemmingsstoornis (waarbij, zoals ook bij schizofrenie en organische hersenstoornissen, de kans op MNS hoger zou zijn) (Mann e.a. 2003).

Volgens de huidige inzichten is het intraveneus toedienen van lorazepam de eerste keus bij katatonie met extreme rigiditeit en verdenking op MNS (Fink & Taylor 2003). Bij deze patiënt werd dit aanvankelijk niet gedaan, omdat de toename van de rigiditeit geweten werd aan het staken van de biperideen. Pas nadat op klinische gronden de waarschijnlijkheidsdiagnose MNS werd gesteld, kreeg patiënt lorazepam, amantadine en dantroleen. De dosis lorazepam werd niet verder opgehoogd, wat wellicht een gemiste kans is geweest. De behandeling bestond verder uit bewaking van de vitale functies en behandeling van de elektrolytenstoornis, decubitusontwikkeling, longinfectie en de hartritmestoornis. In verband met de verslechterende toestand werd besloten tot spoed-ECT, welke aanvankelijk dagelijks bilateraal werd toegediend en vervolgens om de dag. De levensbedreigende toestand verdween, de rigiditeit verbeterde aanmerkelijk en de temperatuur en laboratoriumwaarden normaliseerden. Echter, na staken van de ECT in verband met diverse complicaties keerde de katatonie terug. Vervolgens was lorazepam intraveneus opmerkelijk effectief. Fink & Taylor (2003) adviseren bij katatonie (MNS beschouwen zij als een vorm van 'maligne katatonie')

de benzodiazepine-challenge-test. Een verbetering van katatonieverschijnselen na intraveneus toegediende lorazepam (1-2 mg beoordeeld na 10 minuten) voorspelt een positieve respons op verdere intraveneuze behandeling bij 90% van de patiënten. Dit bleek ook bij onze patiënt het geval. Indien een positief resultaat van de benzodiazepine-challenge uitblijft, adviseren de auteurs de voorbereidingen voor ECT (laboratoriumonderzoek, ECG, consult anesthesioloog, informed-consent-procedure meestal met de vertegenwoordigers) in gang te zetten. Als dan ook na enkele dagen hoge intraveneuze dosis benzodiazepinen geen verbetering is opgetreden, kan direct met ECT worden begonnen. Overigens is beschreven dat ná ECT lorazepam in dezelfde of zelfs lagere dosering wél effectief was in tegenstelling tot daarvoor (Petrides e.a. 1997).

De indicatiestelling voor dagelijkse ECT en de beslissing om de frequentie af te bouwen waren gebaseerd op klinische ervaring. Behandeling van MNS met ECT is niet wetenschappelijk onderbouwd. De casuïstiek beschrijft dagelijks, om de dag, of zelfs meerdere ECT's binnen één sessie (Abrams 1997). Fink & Taylor (2003) adviseren bij een katatoniestupor, manische opwindning of een zogenaamde *delirious mania* dagelijks bitemporale ECT totdat de symptomen substantieel minder zijn, waarna tweewekelijkse ECT. Om een hogere insultdrempel – veroorzaakt door de gegeven benzodiazepinen – te overbruggen kan 0,5 mg flumazenil (een benzodiazepineantagonist) vlak voor de ECT intraveneus gegeven worden.

## CONCLUSIE

Wij hebben gemeend wederom 'slechts' een ziektegeschiedenis toe te voegen aan de literatuur over MNS. Het bestuderen van het beloop van iedere patiënt blijft leerzaam. In dit geval werd aanvankelijk de diagnose gemist. Achteraf bleek de polsfrequentie al in een eerder stadium, voordat de patiënt klachten uitte, afwijkend geworden als teken van autonome hyperactiviteit (zie figuur 1). Soms kunnen episodische tachycardie en verhoog-

de diastolische bloeddruk voorafgaan aan koorts als het eerste verschijnsel van MNS (Gurrera 1999). Dit wijst op het belang van het nauwgezet volgen van deze simpele klinische parameters. Verder is in deze gevalsbeschrijving opmerkelijk dat er tijdens de actieve fase van het MNS cardiale ritmestoornissen ontstonden, zonder dat er voorafgaande aan de ziekteperiode en na herstel ervan relevante ECG-afwijkingen aanwezig waren.

Ten slotte is deze casus zowel een illustratie van de mogelijk levensreddende effecten van ECT als van de potentieel levensbedreigende bijeffecten van deze behandeling, bij een somatisch gecompromitteerde patiënt. De les achteraf is dat grote voorzichtigheid moet worden betracht bij het afbouwen en toevoegen van medicatie bij dergelijk gecompliceerde patiënten met jarenlange polyfarmacie.

## LITERATUUR

- Abrams, R. (1997). *Electroconvulsive therapy* (3de druk). New York: Oxford University Press.
- Fink, M., & Taylor, A.T. (2003). *Catatonia. A clinician's guide to diagnosis and treatment* (1ste druk). Cambridge: Cambridge University Press.
- Gurrera, R.J. (1999). Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 156, 169-180.
- Mann, S.C., Caroff, S.N., Keck, P.E., e.a. (2003). *Neuroleptic malignant syndrome and related condition* (2de druk). Washington: American Psychiatric Publishing.
- Parkinson Study Group. (1999). Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 340, 757-763.
- Petrides, G., Divadeenam, K.M., Bush, G., e.a. (1997). Synergism of lorazepam and electroconvulsive therapy in the treatment of catatonia. *Biological Psychiatry*, 42, 375-381.

AUTEURS

J.A. VAN WAARDE is psychiater en werkzaam op de afdeling psychiatrie van het Ziekenhuis Rijnstate te Arnhem.

B.VERWEY is psychiater en werkzaam op de afdeling psychiatrie in het Ziekenhuis Rijnstate te Arnhem.

E.G.J. ZANDBERGEN is neuroloog en werkzaam op de afdeling neurologie van het Ziekenhuis Rijnstate te Arnhem.

Correspondentieadres: J.A. van Waarde, Ziekenhuis Rijnstate, Postbus 9555, 6800 TA Arnhem.

E-mail: jvanwaarde@alysis.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 28-6-2004.

SUMMARY

Neuroleptic malignant syndrome: complex diagnosis and treatment – J.A. van Waarde, E.G.J. Zandbergen, B. Verwey –

*After various types of drugs – including anticholinergics and antipsychotics – used to treat a patient with bipolar disorder and parkinsonism had been gradually phased out, the patient developed neuroleptic malignant syndrome; initially doctors failed to diagnose the syndrome. The treatment of choice was lorazepam administered intravenously, but when this proved unsuccessful the patient was given electroconvulsive therapy. The complicated course of neuroleptic malignant syndrome and of electroconvulsive therapy is described. Following the electroconvulsive therapy lorazepam was found to be remarkably effective.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)8, 549-555]

KEY WORDS    electroconvulsive therapy, neuroleptic malignant syndrome