Het maligne neuroleptisch syndroom, een literatuuroverzicht

door E. Van Hoof en H. De Cuyper

Samenvatting

Het maligne neuroleptisch syndroom is een relatief onbekende, soms lethale verwikkeling van een behandeling met neuroleptica. Aan de hand van een uitvoerige literatuurstudie wordt een overzicht gegeven van de kliniek en de differentiaal diagnose van dit syndroom. Speciale aandacht wordt besteed aan de centrale versus perifere ontstaanshypothese, terwijl uit de veelheid der betrachte therapieën een bepaalde behandelingsstrategie wordt voorgesteld.

Inleiding

Naar aanleiding van een toenemende interesse in de vakliteratuur wil dit artikel een overzicht geven betreffende het maligne neuroleptisch syndroom (MNS). De publikaties terzake beperken zich meestal tot het rapporteren van gegevens die nagenoeg steeds gebaseerd zijn op dezelfde auteurs, met name Delay, Deniker, Bourgeois en Caroff. Deze bijdrage zal daar in wezen geen uitzondering op zijn. Nochtans wordt in dit artikel beoogd de Angelsaksische en Franse visie omtrent de kliniek en de behandeling van dit syndroom te integreren. Enkel de belangrijkste artikelen werden in de tekst opgenomen.

Definitie en incidentie

Volgens Ginestet e.a (1977) was het Ayd die in 1956 voor het eerst een sterfgeval rapporteerde, te wijten aan een hyperthermie na een chloorpromazinebehandeling. Clark en Lipton (1984) vermelden dat Walker en Preston in 1959 gelijkaardige casussen beschreven hebben. Het waren echter Delay en Deniker (1961, 1965) die de benaming 'le syndrome malin' introduceerden. Ze beschreven het samengaan van drie groepen van verschijnselen, die als een verwikkeling van een neurolepticabehandeling kunnen aangezien worden (Delay en Deniker 1961, 1965, 1968; Gelmers en De Smit 1981):

1. verhoging van de lichaamstemperatuur, zonder dat er een infectie bestaat, geassocieerd met bleekheid, transpiratie en een achteruitgang

van de algemene toestand: het zogenaamd hyperthermie-syndroom (Benoit 1981);

2. optreden van motorische verschijnselen, beginnend met akinesie, soms evoluerend naar stupor. Na enige tijd ontstaat tevens een ernstige spierhypertonie, met bovendien, wisselend in ernst en bij voorkeur ter hoogte van het gelaat, dyskinesieën: het zijn het extrapiramidaal syndroom en de neurovegetatieve verschijnselen (Benoit 1981);

3. dyspnoe en asfyxie, ten gevolge van longoedeem en multipele longinfarcten, in het eindstadium. Caroff (1980) en Gelmers (1981) geven aan dat deze derde groep van verschijnselen niet obligaat aanwezig zou zijn en zij beschouwen deze symptomen eerder als secundaire – vaak fatale – verschijnselen.

De meeste auteurs noemen het syndroom een 'erg zeldzame aandoening' en aanvaarden de schatting, gemaakt door Delay en Deniker, met name 0,5-1%. Enkele andere auteurs (Blum 1980; Bourgeois e.a. 1982; Greenberg en Gujavarty 1985; Abott en Loizou 1986) vermelden sterk variërende cijfers, gaande van 1 geval op 1 miljoen patiënten tot 4%. Er zijn dus geen exacte cijfers beschikbaar, maar mogelijks is dit syndroom veeleer ongekend en niet zo zeldzaam.

Kliniek

1. *Geslacht en leeftijd* – Uit de vakliteratuur blijkt dat mannen vaker een MNS ontwikkelden dan vrouwen. De ratio varieert van 1,6 tot 2,4 (Caroff 1980; Destee e.a. 1981; Kurlan e.a. 1984; Levenson 1985). Hoewel het MNS zich in elke leeftijdsgroep kan voordoen vermeldt Caroff (1980) dat 80% van de patiënten (...) jonger was dan 40 jaar, wat bevestigd wordt door Destee e.a. (1981) en Kurlan e.a. (1984).

2. *Uitlokkende neuroleptica* – Hoewel in principe alle neuroleptica het syndroom kunnen uitlokken, zijn de auteurs (Delay 1968; Bourgeois 1971, 1982; Caroff 1980) het eens dat de meest incisieve het grootste risico inhouden. Men vermeldt in de literatuur: haloperidol, thioproperazine, piperazine fenothiazinen, thiotixeen, maar ook – zij het in mindere mate – levomepromazine, chloorpromazine, sulpiride, benperidol, pimozide en thioridazine. Haloperidol (56-63%) en flufenazinepreparaten (27-30%) zijn hieruit de meest vermelde uitlokkende neuroleptica (Kurlan e.a. 1984; Levenson 1985). Deze studies wijzen er tevens op dat in ongeveer 40% van de casussen de patiënt meerdere neuroleptica nam.

Het syndroom kan zich instellen bij elke dosering en is dus niet alleen een verwikkeling bij hoge doseringen. Het MNS zou meestal optreden bij het begin van een behandeling met neuroleptica. Ook bij een wijziging van neurolepticum en/of doseringsschema kan het syndroom zich instellen. Ten slotte wordt gewezen op het gevaar van

combinaties van neuroleptica met onder andere lithium en MAO-remmers, of met farmaca, die het perifere warmteverlies belemmeren (o.a. anticholinergica).

3. *Latentieperiode* – In de Angelsaksische literatuur (Caroff 1980; Cope en Gregg 1983) vermeldt men dat het syndroom zich vrij plots kan instellen of na een langere (uren tot maanden) latentieperiode kan optreden. In de Franse literatuur (Védrinne, Schott en Chanoit 1967; Benoit 1981; Bourgeois 1971, 1982) opteert men eerder voor een lange latentieperiode. Volgens Smego en Durack (1982) echter lijkt er geen verband te bestaan met de duur van neurolepticagebruik, zowel bij oraal als intramusculair toegediende preparaten.

4. *De prodromale fase* – In tegenstelling tot de Angelsaksische literatuur, die hierover erg vaag blijft en de klinische symptomatologie als een in ernst toenemend continuum ziet, wordt deze fase in de Franstalige literatuur wel beschreven (Védrinne e.a. 1967; Benoit 1981; Bourgeois 1971, 1982). Deze fase omvat een toename van bestaande of het ontstaan van nieuwe bijwerkingen ten gevolge van het ingestelde neurolepticum, en een temperatuurstijging.

- *Neurologische bijwerkingen*. Een toenemende rigiditeit met wisselend mutisme, akinesie en/of cataplexie, soms gepaard met dysartrie en/of dysfagie ten gevolge van hypertoniciteit van de farynxspieren. Ook agitatie en onwillekeurige bewegingen kunnen optreden of in ernst toenemen.
- *Neurovegetatieve bijwerkingen*. Hypersialorhoe, transpiratie of in tegendeel een droge warme huid, tachycardie en een labiele bloeddruk. Hoewel er zich meestal een hypotensieve reactie voordoet, wordt door enkele auteurs (McAllister 1978; Renfordt en Wardin 1985; Rosse en Ciolino 1985) een bloeddrukstijging beschreven, waarbij een verhoogde diastolische druk typisch zou zijn.
- *Temperatuurstijging*. Het betreft een matige temperatuurverhoging (1 à 2°C) die zich 3 à 4 dagen vóór het volledige syndroom zou instellen en op de neurologische en neurovegetatieve bijwerkingen volgt (Védrinne e.a. 1967; Benoit 1981). Voor Bourgeois (1982) en Benoit (1981) is dit symptoom – soms het enig prodromaal teken – het 'alarmsignaal', tenminste als deze stijging 24 uur aanwezig blijft. Deze matige temperatuurverhoging kan evenals de neurologische en neurovegetatieve bijwerkingen een oscillerend verloop tonen gedurende verschillende uren (Védrinne e.a. 1967; Benoit 1981).

5. *Het ingestelde ziektebeeld* – Volgend op de prodromale fase, die enkele uren tot dagen kan duren, treden de volgende symptomen op:

- *de neurologische symptomen* vermeld in de prodromale fase zijn meer uitgesproken en een veralgemeende musculaire hypertonie wordt de regel. Deze verhoogde spiertonus wordt 'en bloc de pierre'

(Védrinne e.a. 1967) of 'lead pipe' (Caroff 1980) genoemd. Daarenboven kan zich een bewustzijnsvermindering van wisselende graad instellen. Ook convulsies kunnen optreden evenals de volgende – minder frequente – symptomen: oculogyre crisissen, opisthotonos, chorea, teken van Babinski en trismus;

- *de neurovegetatieve symptomen* van de prodromale fase nemen in ernst toe, met name een ernstige tachycardie gepaard aan plotse bloeddrukschommelingen, die tot een collaps kunnen leiden. De hypersialorhoe en transpiratie zijn vaak zeer uitgesproken en kunnen een deshydratatie veroorzaken. Er zou ook ter hoogte van de bronchi een verhoogde secretie zijn, die mede de aanleiding kan zijn voor de respiratoire moeilijkheden. Daarnaast kan een urinaire incontinentie optreden en worden in de Franstalige literatuur trofische stoornissen met sterke vermagering ten gevolge van massieve spieratrofie, vermeld;
- *de temperatuurstijging*, tot 40°C en meer, blijft constant hoog.

6. *Verloop* – Eens het syndroom zich instelt, evolueert deze verwikkeling op neurolepticagebruik relatief snel (24-72u). Indien men het MNS niet tijdig diagnostiseert, of foutief interpreteert als een toename van de psychotische desintegratie, zal men de neuroleptica handhaven of zelfs verhogen. Niet herkend en onbehandeld verloopt het syndroom steeds dodelijk, meestal tussen 3 en 30 dagen na het verschijnen van de eerste symptomen. Dit dodelijk verloop kan het gevolg zijn van het falen van volgende systemen:

- *Pulmonaal.* Tachypnoe en dyspnoe, soms evoluerend naar een respiratoire insufficiëntie, treden in wisselende mate op. De hypersecretie ten hoogte van de bronchi, de bewustzijnsdaling en dysfagie verhogen het risico op een aspiratiepneumonie. Daarnaast wordt een tachypnoeïsche hypoventilatie onderhouden door een verminderde thoraxexpansie (Fabre e.a. 1977a; Itoh e.a. 1977).
- *Renaal.* Een acute nierinsufficiëntie kan optreden ten gevolge van de shocktoestand of door de rhabdomyolysis met massieve myoglobinurie (Eiser, Neff & Slifkin 1982; Hermesh, Huberman Radvan & Kott 1984). Hoewel de cijfers over mortaliteit ver uit elkaar liggen (10-52%), wordt steeds gerefereerd aan de studie van Caroff (1980), die een mortaliteit van 20% berekende. Van de casussen die Kurlan e.a. (1984) en Levenson (1985) bijeenbrachten stierven respectievelijk 9/52 (17%) en 8/53 (15%) patiënten aan het MNS. De mortaliteit bij patiënten die een depot-neurolepticum kregen toegediend zou hoger (38-75%) liggen in vergelijking met patiënten, die de neuroleptica per os namen.
- *Cardiovasculair.* Naast de ernstige tachycardie en aritmieen kan de instabiele bloeddruk naar collaps evolueren. Tromboëmbolieën kunnen voorkomen, een zeldzame keer een intravasculaire coagulopathie (Eles, Songer & DiPette 1984; Barkin en Stein 1985).

7. *Technische onderzoekingen* – Er zijn geen pathognomische *laboratoriumgegevens*: de waarden kunnen binnen normale grenzen vallen, doch vaak wordt een leucocytose (15-30.000 c/mm^3) met linksverschuiving van de formule vermeld waarbij een infectieus proces kan worden uitgesloten.

Een stijging van het creatininephosphokinase (CPK) (tot 15.400 IU/L) is eveneens een frequente vaststelling. Het is de cellulaire lyse ter hoogte van de weefsels (rhabdomyolysis van de skeletspier), die voor deze stijging verantwoordelijk is. Met name de musculaire fractie is gestegen, waarschijnlijk door de intense en langdurige musculaire contractuur met een belangrijke destructie van de spiermassa tot gevolg, wat op zijn beurt resulteert in een verhoogde ureumexcretie en myoglobinurie. Anderzijds zou een direct toxisch effect van de neuroleptica op de spier eveneens mogelijk zijn. Dit wordt door spierbiopsies bevestigd (Clark 1984). Ten slotte dient nog gewezen op de mogelijke verhoging van CPK door i.m.-injecties.

Volledigheidshalve vermelden we nog enkele zeldzame abnormale laboratoriumgegevens: de deshydratatie veroorzaakt een verhoogde sedimentatie en elektrolytenstoornissen (o.a. een hyperkaliemie) (Itoh e.a. 1977). Daarenboven merkt men soms een gestegen serumaldolase, SGOT, SGPT, alkalische fosfatasen en LDH, mogelijks ten gevolge van een acute vervetting van de lever, veroorzaakt door de hyperpyrexie.

- Het *EEG* is meestal normaal maar kan een algemene vertraging tonen, suggestief voor een metabole encefalopathie. Een postmortemonderzoek van het centrale zenuwstelsel, met speciale aandacht voor hypothalamus en basale ganglia, kan geen structurele specifieke afwijking aantonen (Smego 1982; Bourgeois 1982).
- Het *lumbaalvocht* toont een klassiek uitzicht en een normale formule.
- Andere technische onderzoekingen (o.a. CT-scan en isotopenscan) worden zelden vermeld en konden nooit een structureel letsel visualiseren (Gibb en Lees 1985; Verhoeven 1985a, b).

Differentiaal-diagnose

1. *Benigne hyperthermie.* Hiermee wordt bedoeld een temperatuurverhoging (tot 38-39°C) bij het instellen van een behandeling met neuroleptica. De stijging van de temperatuur verdwijnt na een zestal dagen, ondanks aanhouden van de neurolepticatherapie (Védrinne e.a. 1967). Men kan deze stijging alleen opmerken door meerdere dagelijkse temperatuurmetingen.

2. *Elk infectieus proces* (Caroff 1980; Benoit 1981; Burke e.a. 1981; Bourgeois e.a. 1981, 1982). Men dient in de eerste plaats elk infectieus proces uit te sluiten, met name dient gelet op tetanus, (post)infectieuse encefalopathie en infectieziekten die gepaard gaan met psychoti-

sche en motorische verschijnselen, zoals tyfus en erysipelas (Gelmers e.a. 1981).

3. *Neurologische aandoeningen* (Caroff 1980; Bourgeois e.a. 1982). Naast de hogergenoemde infectieuze, dienen ook vasculaire, neoplastische en traumatische (akinetisch mutisme, decerebratie, locked-in syndroom en strychnineïntoxicatie) aandoeningen ter hoogte van het centrale zenuwstelsel uitgesloten te worden. Polymyositis, een perifeer collageen-vasculaire aandoening, moet eveneens in de differentiaal-diagnostiek betrokken worden.

4. *Heatstroke of hitteslag* (Bark 1982; Clark 1984). Neuroleptica kunnen de centrale thermoregulatie zodanig beïnvloeden dat patiënten gevoeliger worden voor temperatuurschommelingen in de omgeving. Een hoge omgevingstemperatuur kan in die omstandigheden aanleiding geven tot het ontstaan van een hitteslag. Hitteslag bij patiënten, die om psychiatrische redenen met neuroleptica behandeld worden, gelijkt volgens Bark (1982) sterk op deze bij de algemene populatie, maar er zijn toch enkele verschillen:

- bij de psychiatrische patiënt is de gemiddelde leeftijd van de dodelijke afloop lager dan in de algemene populatie;
- bij de psychiatrische patiënten ziet men bij de dodelijke slachtoffers een geslachtsverhouding van 9 mannen ten opzichte van 1 vrouw, in de algemene populatie is deze verhouding 2 over 1.

De kliniek van de hitteslag lijkt zeer sterk op deze van het MNS: bewustzijnsvermindering, psychomotore onrust, na enkele minuten tot uren gevolgd door convulsies en collaps. Voor Burke e.a. (1982) blijft de differentiaal-diagnose arbitrair, enerzijds berustend op de klinische geschiedenis (hoge omgevingstemperatuur en vochtigheidsgraad en/of bij excessieve agitatie), anderzijds op de afwezigheid van musculaire rigiditeit of exrapiramidale tekenen. Toch vermeldt deze auteur ook gevallen van hitteslag, waarbij onwillekeurige bewegingen en grimassen opgemerkt werden.

5. *Maligne hyperthermie.* Maligne hyperthermie is een vaak lethaal verlopende verwikkeling bij een anaestheticum of een depolariserend spierrelaxans, gebruikt in het kader van een anaesthesie van patiënten. Dit syndroom kan, evenals het MNS, een hyperthermie, rigiditeit en gestegen CPK combineren.

6. *Acute lethale catatonie.* De differentiaal-diagnose met dit ziektebeeld, dat voor het eerst in 1832 door Calmeil (Gibb e.a. 1985) beschreven werd en bekend is als (Stauder 1925) 'akute tödliche Katatonie', is niet eenvoudig. Synoniemen hiervoor zijn: folie musculaire de Kahlbaum, délire aigu, fatal catatonia, acute pernicieuse psychose (Gelmers e.a. 1981; Bourgeois e.a. 1981) en catatone hyperthermie (Kick 1981).

Dit syndroom begint met neurasthene verschijnselen zoals vermoeidheid, prikkelbaarheid, verhoogde emotionaliteit en hoofdpijn, waarna acute psychotische symptomen optreden. Vier tot vijf dagen

later verandert het klinisch beeld in een stuporeuscatatone toestand onder gelijktijdige ontwikkeling van hyperpyrexie. Niet herkend en onbehandeld verloopt dit syndroom dodelijk (Gelmers e.a. 1981). Als behandeling worden neuroleptica toegediend hetgeen de differentiaaldiagnose nog belangrijker maakt. Meltzer (1975), Caroff (1980) en Bourgeois e.a. (1982) menen dat de lethale catatonie een niet specifiek syndroom betreft, dat zowel ten gevolge van metabole als structureel neurologische afwijkingen kan voorkomen, doch meestal het eindstadium is van een uitputtingstoestand. Men zou aldus het MNS als een iatrogene vorm van de lethale catatonie kunnen beschouwen, gemedieerd door neuroleptica.

7. *Centraal anticholinerg syndroom* (Bourgeois e.a. 1981, 1982). Dit syndroom komt onder meer voor bij overdosering van psychotrope farmaca met een uitgesproken anticholinerge werking (b.v. sommige tricyclische antidepressiva, sommige neuroleptica) en antiparkinson middelen. Dit syndroom kenmerkt zich door een hyperthermie, een delirant toestandsbeeld vaak gepaard met agitatie, myoclonieën, convulsies. Daarnaast bestaat een droge huid, mydriase, urineretentie, ileus en cardiale problemen, met name tachycardie, ritmestoornissen, hypotensie en EKG-stoornissen. Het klinisch tableau kan evolueren naar stupor en coma. Dit syndroom zal zich sneller instellen bij bejaarden, die gevoeliger zijn voor anticholinergica.

8. In de literatuur worden nog enkele ziektebeelden (met name delirium tremens, overdosering van bepaalde farmaca, endocrinologische aandoeningen zoals thyroid storm (thyrestoxische crisis), chronische hypoparathyroidie en diabetische ketoacidose) bij de differentiaal-diagnose vermeld (Greenblatt e.a. 1978; Nesemann, Michel & Pollel 1984; Stoudemire & Luther 1984). Deze tonen echter niet altijd de triade van hyperthermie met neurovegetatie en neurologische symptomen.

Etiopathogenese

Hier dienen we een verklaring te zoeken voor de klinische triade van het MNS: neurologische en neurovegetatieve symptomen naast de hyperthermie. In de literatuur vinden we twee grote strekkingen: sommige auteurs situeren het primum movens in het centrale zenuwstelsel (met name een beïnvloeding van de verschillende neurotransmittersystemen), anderen stellen, naar analogie met de maligne hyperthermie, een primair perifere stoornis voor, met name ter hoogte van de skeletspier.

1. *Centrale hypothese*

Neurologische en neurovegetatieve symptomen. De laatste jaren gaat men steeds meer de neuroleptica onderscheiden in functie van hun bindingsspectrum aan bepaalde receptoren, en zal men op grond

daarvan hun klinisch effect trachten te voorspellen. Vanuit enerzijds de relatieve affiniteit van neuroleptica ten opzichte van de verschillende receptoren en anderzijds de verdeling van de receptoren in de hersenstructuren, kunnen we de klinische effecten van de neuroleptica begrijpen (Van Wielink 1983; Richelson 1984).

Hyperthermie. Bij de thermoregulatie, een erg complex en nog niet opgehelderd proces, neemt de hypothalamus een centraal regulerende plaats in (Myers 1984). Vanuit experimenteel onderzoek kon men aantonen dat DA en (voornamelijk) de D_1-receptoren een belangrijke rol spelen bij de thermoregulatie. Bij intraventriculaire injecties van DA of neuroleptica bij het proefdier kon men zowel een hypo- als een hyperthermie zien optreden of het proefdier in een poikilotherme toestand brengen. De factoren die de richting van deze temperatuurveranderingen bepalen, blijven voorlopig onbekend (Bourgeois e.a. 1982, 1982; Burke e.a. 1981; Henderson & Wooton 1981; Toru 1981; Weinberg & Twersky 1983; Clark e.a. 1984; Kurlan e.a. 1984). Naast het dopaminerg neurotransmittersysteem spelen mogelijks andere neurotransmittersystemen ook een rol. Sandyk (1985) wijst erop dat het dopaminerg effect op de centrale thermoregulatie gemedieerd wordt door het endogene opiatensysteem. Andere auteurs (Lew & Tollefson 1983; Severson, Robinson & Simpson 1984; Fricchione 1985) vermelden dat er een evenwicht bestaat tussen het GABA-erg en het dopaminerg systeem, dat bij het MNS verstoord zou zijn, ten gevolge van een GABA-deficiëntie. Dit onevenwicht kan volgens deze auteurs gunstig beïnvloed worden door GABA-mimetische agentia zoals benzodiazepinen. Ook de ECT en zelfs dantroleennatrium zouden via het GABA-erg systeem hun therapeutische werking hebben.

2. *Perifere hypothese* – Door de klinische gelijkenis met de maligne hyperthermie hebben vele auteurs eenzelfde etiopathogenese voor het MNS voorgestaan. Hoewel de ontstaanswijze van de maligne hyperthermie evenmin geheel opgehelderd is, wordt verondersteld dat bij gepredisposeerde personen een veralgemeende defecte membraanregulatie zou bestaan. Onder invloed van bepaalde farmaca ontstaat aldus een controleverlies van de calciumconcentratie over deze membranen, zodat een overvloed van calcium vrijkomt in het cytoplasma. Door dit proces gaat de skeletspier in contractuur waardoor deze haar zuurstofverbruik en lactaatproduktie acuut verhoogt. Resultaat is een verhoogde warmteproduktie, respiratoire en metabole acidosis, spierrigiditeit, sympathische stimulatie en verhoogde cellulaire permeabiliteit. Door dit proces ter hoogte van de skeletspier, maar ook in de andere systemen, kan men de neurologische en neurovegetatieve symptomen alsmede de hyperthermie trachten te verklaren. Bij MNS-patiënten kon men voorlopig nog geen voorbeschikkend spierletsel aantonen, hoewel enkele auteurs de mogelijkheid opperen dat deze anomalie een verworven letsel kan zijn na chronisch gebruik van neuroleptica. De vermeldingen in de literatuur over het rechtstreeks effect

van neuroleptica op de skeletspier zijn fragmentair en niet eensgezind, zeker niet bij klinisch therapeutische doseringen, zodat deze bevinding voorlopig niet kan aangehaald worden als bewijs voor een perifere hypothese (Caroff 1980, 1983; Burke e.a. 1981; Scarlett, Zimmerman & Berkovic 1983; Weinberg e.a. 1983; Downey e.a. 1984).

Ten slotte vermoeden Benoit (1981) en Bourgeois (1981, 1982) dat neuroleptica leucocytaire pyrogenen kunnen vrijmaken, die via hun werking op het serotonine, het noradrenaline en op de prostaglandinen, hyperthermisch werken.

Therapie

De therapie van het MNS blijft tot op heden onzeker en omstreden. Redenen hiervoor zijn onder meer de vraagtekens omtrent de etiopathogenese en de relatieve onbekendheid van het syndroom. Hierdoor worden uiteenlopende therapieën geënt op verschillende ontstaanshypothesen en zijn de ervaringen met een bepaalde behandeling erg beperkt. Overigens kan men zich afvragen of een voorspoedige afloop niet te danken is aan een spontaan herstel, dat gefaciliteerd wordt door afkoelen en toedienen van algemene zorgen (Ayd 1983).

Men neemt aan dat de prognose van het syndroom afhangt van de duur van de hyperthermie (Caroff 1980) en dat afkoelen, samen met algemene zorgen, de temperatuur in 1 à 2 dagen kan doen dalen. Daarom zou een therapie, die een temperatuurdaling realiseert binnen de 24 à 48 uur, een curatief karakter hebben (Goekoop & Carbaat 1982). Clark (1984) onderschrijft deze stelling niet. Hij weerhoudt in zijn overzicht enkel de casussen met een temperatuurstijging tot 40°C of meer, en besluit dat het kleine aantal gevallen waar de temperatuur oploopt tot 41°C en meer, aantoont dat de hyperthermie op zich zelden de hoofdoorzaak is van het overlijden. De dodelijke afloop is volgens de auteur toe te schrijven aan het falen van andere systemen.

Hier volgen nu de verschillende therapieën die we in de literatuur aantroffen:

1. *Ondersteunende behandeling* (Caroff 1980; Gelmers e.a. 1981). Bij vermoeden van een MNS zal men alle psychotrope farmaca staken alsmede alle produkten die de dopamineconcentratie ter hoogte van de synaptische spleet kunnen verminderen. Alle vitale parameters, de vocht- en electrolytenbalans worden gecontroleerd. Hierbij zal men een goede diurese onderhouden en de urine alkaliniseren (Eiser e.a. 1982). Ten slotte dient men de patiënt mechanisch (o.a. ijs) af te koelen (Gibb e.a. 1985). Wanneer deze klinische aanpak geen succes had, heeft men patiënten gecurariseerd en kunstmatig beademd (Morris, McCormick & Reinarz 1980; Bourgeois e.a. 1982). Antibiotica en antipyretica konden nooit het verloop beïnvloeden (Benoit 1981). Evenmin kan dialyse aangewend worden om de neuroleptica uit het lichaam te verwijderen, daar deze sterk aan proteïnen en lipiden gebon-

den zijn (Smego e.a. 1982). Volgens Bismuth, de Rohan-Chabot, Goulon en Raphael (1984) zou met deze ondersteunende behandeling bij 30 tot 50% van de patiënten de dodelijke afloop niet vermeden kunnen worden.

2. *Anticholinergica.* Meestal namen patiënten anticholinergica voor het instellen van dit syndroom, zodat deze zeker niet preventief werken. Daarenboven blijken de curatieve mogelijkheden van deze farmaca nagenoeg onbestaande (Caroff 1980; Bourgeois e.a. 1982; Mueller, Vester & Fermaglich 1983; Zubenko & Pope 1983). Voorts hebben deze preparaten het nadeel dat zij het perifere warmteverlies gaan inhiberen (White 1983; Clark 1984; Kurlan, Hamill & Shoulson 1984). Enkel Gelmers (1981) vermeldt twee casussen met herstel onder anticholinergica.

3. *Benzodiazepinen.* Het gebruik van benzodiazepinen geeft vooral een verbetering van de rigiditeit. Deze verbetering is echter kortstondig (10-30 min.) (Morris e.a. 1980; Scarlett, Zimmerman & Berkovic 1983; Lew & Tollefson 1983; Neppe 1984; Kahn e.a. 1985). Fricchione e.a. (1983) beschrijven evenwel drie casussen met een spectaculair herstel binnen de minuut na inspuiten van lorazepam (2 mg).

4. *Dantroleennatrium.* Vanuit de klinische gelijkenis met de maligne hyperthermie werd ook bij het MNS dantroleennatrium (Dantrium^{R}) gebruikt (Goekoop e.a. 1982, 1983; Goulon e.a. 1983; Bismuth e.a. 1984; Hermesch e.a. 1984; Konikoff e.a. 1984; Lazarus 1984; Szabadi 1984; Kahn e.a. 1985). Dantroleennatrium is een zuiver perifeer werkende inhibitor van de calciumrelease vanuit het sarcoplasmatisch reticulum van de spiercel (Gronert 1980). Het wordt meestal via een nasogastrische tube of intraveneuse weg gegeven, in een dosering van 1 mg/kg tot 3 mg/kg. Boven 10 mg/kg bestaat er gevaar voor hepatische toxiciteit (De Rohan-Chabot e.a. 1982; Goekoop e.a. 1982; Goulon e.a. 1983; Guerin 1982; Scott 1984). De orale dosering varieert van 50 tot 200 mg per dag (Gibb e.a. 1985; Guze & Baxter 1985). De resultaten met dit farmacon zijn bij het MNS wisselend, zowel wat betreft het verdwijnen van de symptomen, als qua snelheid van verbetering. Naast de casussen, waar dantroleennatrium geen klinische verbetering realiseerde (Kurlan e.a. 1984), vermelden Daoudal en Delacour (1982), Bismuth e.a. (1984) en Kahn e.a. (1985) behoudens een verbetering van de extrapiramidale symptomen, een daling van de temperatuur en van de CPK-dosering, die reeds na 1 tot 72 u kan optreden. Giordani e.a. (1985) beschrijven het gunstig effect van een ander spierrelaxans (pridinolmesilaat, Lyseen^{R}).

5. *Farmaca met affiniteit voor het dopaminesysteem.* Verwijzend naar de centrale hypothese werd het effect van farmaca, die op het dopaminesysteem inwerken, onderzocht. *Levodopa gecombineerd met een dopa-decarboxylase inhibitor*: dit preparaat zal de dopamineconcentratie ter hoogte van de synaptische spleet verhogen en de omzetting van levodopa tot dopamine in de periferie remmen. Kurlan e.a.

(1984) en Stoudemire e.a. (1984) vermelden elk één casus met een gunstig effect na respectievelijk 4 u en 72 u.

Amantadine. Deze stof werkt presynaptisch en verhoogt de hoeveelheid beschikbare dopamine in de synaptische spleet. Men stelt tweemaal 100 mg/dag per os voor (McCarron, Boettger & Peck 1982; Amdurski, Radwan Levi & Elizur 1983; Birkhimer en DeVane 1984). McCarron e.a. (1982) en Gangadhar, Desai en Channabasavanna (1984) vermelden een zeer gunstig effect na amper twee dosissen (200 mg). Andere auteurs betwijfelen de curatieve mogelijkheden van amantadine (Granato e.a. 1984; Amdurski e.a. 1983; Reddi 1984b; Birkhimer e.a. 1984; Lazarus 1984).

Bromocriptine. Dit is een farmacon dat de dopamineconcentratie ter hoogte van de postsynaptische membraan verhoogt. Deze stof wordt de laatste jaren vaker gebruikt bij de behandeling van het MNS. Verschillende casussen werden beschreven, meestal met hoopgevende resultaten (Ayd 1983; Dhib-Jalbut e.a. 1983; Granato e.a. 1983; Mueller e.a. 1983; Zubenko e.a. 1983; Azorin e.a. 1984; Duke 1984; Lazarus 1984; Parini e.a. 1984; Verhoeven, Elderson & Westenberg 1985a; Verhoeven & Elderson 1985b). Een dosis van 5 mg viermaal daags zou curatief werken (Birkhimer e.a. 1984); Granato e.a. (1983) gaf zelfs tot 60 mg per dag.

ECT. Een gunstig effect met ECT werd beschreven bij 5 casussen (Powers, Douglas en Waziri 1976; Regenstein, Alpert en Reich 1977; Jessee en Anderson 1983; Liskow 1984). Deze therapie is gebaseerd op de centrale MNS-hypothese. Te noteren valt dat Liskow (1985) bedachtzaamheid vraagt bij het aanwenden van spierrelaxantia, die gebruikt worden voor het toedienen van de ECT. Vanuit de literatuurstudie betreffende de verschillende betrachte therapieën en steunend op de primair centrale hypothese, stellen we een behandelingsplan voor dat in tabel 1 geschematiseerd wordt.

Enkele slotbeschouwingen omtrent de etiopathogenese

Bij de discussie omtrent de centrale versus de perifere hypothese blijft de vraag, waarom bepaalde personen op een gegeven tijdstip een MNS ontwikkelen, nog onbeantwoord. Men gaf wel enkele factoren aan die bevorderend zouden kunnen zijn en deze hebben alle betrekking op een ondermijnde somatische toestand. Volgende factoren worden vermeld: polytrauma, hersenlijden, heelkundig ingrijpen, elektrolytenstoornissen met een gestoorde vochtbalans, diabetes insipidus, borstcarcinoom, stimulerende middelen en alcoholmisbruik (Itoh e.a. 1977; Metzer 1975; Caroff 1980; Smego e.a. 1982; McCarron, Boettger en Peck 1982; Fricchione e.a. 1983; Clark e.a. 1984; Konikoff e.a. 1984; Renfordt en Wardin 1985; Rosse en Ciolino 1985; Tomson 1986; Wang, Aftergood en Carlson 1985). Dit zijn ons inziens alle aspecifieke factoren. Steunend op de centrale dopaminehypothese zou men

Tabel 1: Een voorstel tot behandelingsstrategie voor het maligne neuroleptisch syndroom

1. Stoppen van alle psychofarmaca.
2. Patiënt overbrengen naar een dienst voor intensieve zorgen, waar de vitale parameters goed gecontroleerd kunnen worden, met speciale aandacht voor de elektrolyten- en vochtbalans. Men zal een goede diurese verzekeren en de urine alkaliniseren. Men kan heparine in lage doseringen geven om veneuse trombosen en pulmonaire embolieën te voorkomen bij deze bedlegerige patiënten (Levenson 1985).
3. Men zal de patiënt op mechanische wijze afkoelen (ijs, ventilatie, alcoholcompressen, maagspoeling enz.). Antipyretica hebben geen zin.
4. Bromocriptine (5 mg, 3 tot 6 maal per dag) wordt ingesteld en eventueel opgevoerd tot 60 mg/dag. Gezocht wordt naar een effectieve dosis, die zo gering mogelijk is, daar dit farmacon zelf een psychose kan induceren. Dantroleennatrium (2-4 mg/kg, max. 10 mg/kg) kan onmiddellijk aan bromocriptine geassocieerd worden of sequentieel toegepast wanneer na 24-48 u met bromocriptine alleen geen verbetering opgemerkt werd. Te noteren valt dat dantroleennatrium hepatotoxisch is.
5. Na herstel van het MNS is zeer vaak het psychotisch toestandsbeeld verdwenen. Indien een patiënt psychotisch blijft kan men opnieuw een neurolepticum geven, bij voorkeur een minder incisief. ECT is een mogelijk alternatief (Aizenberg e.a. 1985).

mogelijks iets dichter bij een antwoord kunnen komen. Meerdere studies toonden aan dat een langdurige blokkade van de dopaminereceptoren door neuroleptica een compensatoire verandering in de gevoeligheid van deze receptoren kan geven, met name door toeneming van de receptordensiteit ter hoogte van de postsynaptische membraan (Lozovsky, Saller & Kopin 1983; Sayed en Garrison 1983; Hermesch e.a. 1984; Kinon, Merson & Kane 1984; Koller 1984; Müller-Spahn & Ackenheil 1984; Severson e.a. 1984). Andere auteurs (Chayasirisobhon, Cullis en Veeramasuneni 1983) menen dat receptoren de mogelijkheid bezitten, afhankelijk van de behoeften meer of minder agonisten te binden. Verhoeven en Elderson (1985a, b) wijzen erop dat er ook presynaptische receptoren zijn waaraan de neuroleptica zich binden. Deze presynaptische receptoren verminderen bij stimulatie de DA-afgifte en hebben dus een tegengestelde werking. Volgens dezelfde auteurs zou, bij het ontstaan van een MNS, de overgevoeligheid na toedienen van neuroleptica, presynaptisch sterker zijn dan postsynaptisch.

In de literatuur plaatst men meestal de centrale en de perifere hypothese tegenover elkaar; nagenoeg elke auteur bepaalt tussen deze twee alternatieven zijn keuze. Wij opteren voor een primair centraal aangrijpen, met-secundaire-perifere effecten die het syndroom vervolledigen, en dit om volgende redenen: de neuroleptica werken essentieel ter hoogte van het centrale zenuwstelsel en men heeft tot nog toe geen rechtstreeks effect op de skeletspier kunnen aantonen. De lagere HVA-waarden die men vindt bij MNS zijn een bijkomend argument

ten voordele van de centrale hypothese (Verhoeven 1985a, b). Bovendien willen we de aandacht vestigen op de casussen van MNS, na gebruik of stoppen van farmaca met een vermindering van dopamineconcentratie in de synaptische spleet tot gevolg (Burke e.a. 1981; Friedman e.a. 1985; Henderson e.a. 1981; Seche, Tanda en Mutani 1984; Simpson e.a. 1984; Rosse e.a. 1985; Figa-Talamanca e.a. 1985). De hyperthermie ten slotte is een resultaat van een rechtstreekse beinvloeding van hypothalamus maar ook – en misschien vooral – van de centraal gemedieerde (via het nigrostriataal systeem) verhoogde spieractiviteit, met toename van de warmteproduktie.

Literatuur

Een uitvoerige lijst van alle geraadpleegde artikelen kan bij de eerste auteur opgevraagd worden.

Schrijvers zijn respectievelijk arts-assistent en adjunct-kliniekhoofd, werkzaam in het Universitair Psychiatrisch Centrum 'Salve Mater' te Lovenjoel-bij-Leuven (dir.: prof. dr. G. Buyse). Adres: Antwerpsesteenweg 92, 2550 Kontich (België).