

# Ervaringen met dantroleen, bromocriptine en elektroshock bij de behandeling van het Neuroleptisch Maligne Syndroom

door J.G. Goekoop

## Samenvatting

De casusbeschrijvingen van de drie meest effectieve therapeutische maatregelen met betrekking tot het neuroleptisch maligne syndroom (NMS) zijn met elkaar vergeleken. Het snelste herstel is gevonden na intraveneuze behandeling met dantroleen en na elektroshock (ECT). Patiënten met een NMS kunnen een verhoogd risico lopen ten aanzien van cardiovasculaire complicaties tijdens ECT. Daarom lijkt dantroleen bij dreigende hyperpyrexie het middel van eerste keuze te zijn.

Omdat bromocriptine bij minstens vijftig procent van de patiënten effectief is, kan dit middel worden gebruikt bij een minder ernstig NMS of wanneer dantroleen onvoldoende werkzaam is.

Een verbetering van de kwaliteit en vergelijkbaarheid van gevalsbeschrijvingen kan worden bereikt door een gedetailleerde weergave van het verloop van de temperatuur en autonome symptomen, zoals hypertensie en tachycardie. ECT kan worden gebruikt voor de behandeling van de psychose na herstel van het NMS.

## Inleiding

Het neuroleptisch maligne syndroom (NMS), dat het eerst door Delay en Deniker (1968) werd beschreven, is tot de jaren tachtig als een zeer zeldzame bijwerking van neuroleptica beschouwd. Recent epidemiologisch onderzoek wijst echter op een onverwacht hoge incidentie van 1,4% per behandelde patiënt per jaar (Pope e.a. 1986a). Redenen voor die aanvankelijke onderschatting zijn moeilijk te geven. Eén van de factoren kan zijn geweest dat men de symptomen heeft gerekend tot die van een Heat Stroke of van de in syndromaal opzicht niet van NMS onderscheidbare acute lethale katatonie (ALK).

Hoe het ook zij, sinds de publikaties van Meltzer (1973), Caroff (1980) en Henderson en Wooten (1981) is meer aandacht ontstaan voor de mogelijke rol van neuroleptica met betrekking tot een potentieel lethaal verlopende stoornis, gekenmerkt door symptomen in een viertal gebieden [Kurlan e.a. 1984 en Pope e.a. 1986a]: hyperthermie, extrapiramidale stoornissen (waaronder rigiditeit, hyperkinesieën en

katatonie), autonome stoornissen en veranderingen van het bewustzijn. De symptomen treden over het algemeen op binnen één tot tien dagen na het begin van een neuroleptische behandeling (Shalev en Munitz 1986) en de stoornis heeft zonder specifieke therapie een mortaliteit van  $\pm 20\%$  (Pearlman 1986). Omdat het bijna niet meer voorkomt dat opgewonden psychotische patiënten geen neurolepticum krijgen en de syndromale overeenkomst met de ALK zeer groot is, neemt men aan dat in de acute fase van een psychose de differentiaaldiagnose tussen ALK en het NMS een onmogelijke opgave is zolang niet meer over de pathofysiologie bekend is.

De belangrijkste overblijvende differentiaaldiagnostische overwegingen betreffen een maligne hyperthermie ten gevolge van anaesthesie (MH, voornamelijk van belang in de anaesthesiologie) en stoornissen die met behulp van laboratoriumbepalingen kunnen worden geconfirmeerd, zoals encephalitis, tetanus, thyreotoxische crisis, toxisch infectieuze shock, en geneesmiddelenintoxicaties. Hoezeer deze differentiaaldiagnostiek in verband met een optimale patiëntenzorg van belang is, wanneer eenmaal aan een NMS wordt gedacht, verdient deze stoornis een hoge plaats op de rangorde wegens het hoge mortaliteitsrisico bij uitblijven van gerichte maatregelen. Om deze zelfde reden is het noodzakelijk dat de psychiater een zorgvuldig beleid voert met betrekking tot observatie, laboratoriumbepalingen en behandeling, en dat hij ook na overname van de patiënt door een intensieve care-afdeling nog bij het klinisch overleg betrokken blijft.

Tot  $\pm$  de jaren tachtig werd de zogenaamde conservatieve behandeling toegepast, bestaande uit herstel van de water- en zouthuishouding, koeling en het stoppen van de neuroleptische behandeling. Sinds kort echter zijn effecten van actieve therapeutische ingrepen gerapporteerd, waardoor een aanzienlijke afname van het mortaliteitsrisico mogelijk is. Het aantal publikaties over het NMS is sinds die tijd sterk toegenomen. Een recent overzichtsartikel (Pearlman 1986) vermeldt totaal 320 gepubliceerde gevallen, waarvan 171 vanaf 1980. De mortaliteit vóór 1980 wordt hierin op 22% geschat. Na 1984 is de mortaliteit in de gepubliceerde gevallen gedaald tot 4%. Ongetwijfeld geeft dit laatste cijfer een geflatteerd beeld, omdat het aantrekkelijk is succesvolle behandelingen te rapporteren. Desalniettemin is het mogelijk op basis van een vergelijking van de gevallen die gepubliceerd zijn, conclusies te trekken met betrekking tot de meest effectieve behandelingsvormen.

De actieve therapeutische ingrepen zijn geïnspireerd door een drietal verschillende pathofysiologische hypothesen. Het betrof denkbeelden omtrent:

- a. een verhoogde prikkelbaarheid van de skeletspieren zoals bij de maligne hyperthermie ten gevolge van anaesthesie (Meltzer 1973);

- b. een deficiënte dopaminerge prikkeloverdracht in het centraal zenuwstelsel (Henderson en Wooten 1981); en
- c. een soortgelijke ontregeling van het zenuwstelsel als bij de ALK (Snock e.a. 1982 en Jesse en Anderson 1983).

De recente ervaringen tonen aan dat in deze drie richtingen de behandeling met respectievelijk dantroleen, bromocriptine of elektroshock (ECT) betere resultaten geeft dan bij voorbeeld met curare en valium, amantadine en anticholinerge anti-Parkinsonmiddelen of amobarbital (Shalev en Munitz 1986 en Pearlman 1986). De overzichtsartikelen zijn tot nu toe vooral op een algemene inventarisatie en vergelijking van gegevens gericht. Het is de bedoeling om in dit artikel gedetailleerde gegevens te verschaffen omtrent de effectiviteit van dantroleen, bromocriptine en elektroshock. Op grond van de uitkomsten van deze retrospectieve vergelijkingen zal een schema voor de behandeling van het NMS worden voorgesteld.

### **Resultaten van behandeling met dantroleen**

De veronderstelling dat dantroleen zou kunnen worden gebruikt voor de behandeling van het NMS is het gevolg van de syndromale overeenkomsten tussen het NMS en de maligne hyperthermie in de anaesthesie (MH) (Meltzer 1973). MH is een genetisch bepaalde zeldzame reactie op depolariserende anaesthetica, die enkele minuten of uren na de toediening ervan kan optreden en onbehandeld een hoge mortaliteit heeft. De stoornis is gekenmerkt door rigiditeit van de spieren, snel stijgende temperatuur, onstabiliteit van het cardiovasculaire systeem en tachypnoe, en wordt beschouwd als het gevolg van een farmacogeen geïnduceerd hypermetabolisme. Bij patiënten met vatbaarheid voor MH bestaat op het niveau van de skeletspier een verminderd vermogen om calcium aan het sarcoplasmatisch reticulum te binden of een verhoogde permeabiliteit van het sarcolemma voor calciumionen (Verburg 1984). Dantroleen vermindert de calciuminflux of de concentratie van vrij intracellulair calcium (Ward e.a. 1986) en remt daardoor het overmatig spiermetabolisme en de verhoogde contractiliteit af.

Bij patiënten met een NMS is in navolging van het onderzoek bij MH de contractiliteit van de spier na behandeling met depolariserende anaesthetica en met een neurolepticum bepaald. Bij sommige van deze patiënten zijn aanwijzingen gevonden dat op het niveau van de spier een verhoging van de contractiliteit optreedt (Heimann-Patterson e.a. 1985). Tot nu toe is niet duidelijk hoever in deze gevallen de overeenkomst tussen het NMS en de MH reikt.

De resultaten van de behandeling van het NMS met dantroleen moeten voorlopig onafhankelijk van bovengenoemde pathofysiologische beschouwingen worden beoordeeld. Immers, dantroleen vermindert de contractiliteit van de skeletspier bij een grote variatie aan

stoornissen van de spier en is bovendien effectief bij Heat Stroke (Ward e.a. 1986).

Tot op het moment van het schrijven van dit artikel waren 28 publicaties over de behandeling met dantroleen bekend. Twee casussen zijn tweemaal gepubliceerd (resp. Goulon e.a. 1983; Bismuth e.a. 1984; Pelonero e.a. 1985; Levenson 1985) en één casus driemaal (Goulon e.a. 1983; De Rohan Chabot e.a. 1982; Bismuth e.a. 1984). Vier patiënten zijn tegelijkertijd ook met bromocriptine behandeld (Greenberg en Gorelick 1986; Rosse en Ciolino 1985; Levenson 1985; Bond 1984). In één publikatie is op onduidelijke wijze melding gemaakt van behandeling met dantroleen en/of bromocriptine (Heimann-Patterson e.a. 1985). Tabel 1 toont klinische gegevens van de resterende 28 gevalsbeschrijvingen. Vijftien maal is een intraveneuze behandeling beschreven, elf maal een orale en tweemaal werd de toedieningsvorm niet vermeld. De effectiviteit van een farmacon moet worden afgezet tegen de snelheid van het herstel onder invloed van een conservatieve behandelingsmethode. De meest beperkte doelstelling van de behandeling met dantroleen is het voorkomen van complicaties ten gevolge van hyperthermie. Het gebruik van de temperatuurdaling als maat voor de effectiviteit van de behandeling is dan ook een geschikte methode.

Omdat onder invloed van een adequate koelingsmethode, waarbij ook acetaminofeen wordt gebruikt, een zeer sterke temperatuurdaling mogelijk is van bij voorbeeld  $41.9-38.3^{\circ}\text{C}/12 \text{ uur} = 0.3^{\circ}\text{C}/\text{uur}$  (Janati en Webb 1986), is het nodig voor de beantwoording van de vraag of dantroleen een effectief middel is, een streng criterium aan te leggen. Een daling van meer dan  $0.3^{\circ}\text{C}$  per uur zal daarom worden aangehouden. Van de vijftien beschrijvingen van een intraveneuze behandeling met dantroleen is in vier gevallen de geconstateerde verbetering vaag aangegeven. Van de elf overige gevallen is het temperatuurverloop voldoende nauwkeurig beschreven. Bij zes patiënten (tabel 1: 2, 4, 7, 23, 26, 28) trad een temperatuurdaling van meer dan  $0.3^{\circ}\text{C}/\text{uur}$  op. In twee gevallen (16, 20) was de daling  $\pm 0.2^{\circ}\text{C}/\text{uur}$  en bij drie patiënten (21, 22, 25) werd binnen één tot drie dagen geen effect geconstateerd. De normalisering van de temperatuur voltrok zich zes maal binnen één tot vier uur en twee maal binnen twaalf uur. Deze snelle effecten werden bereikt met doseringen tussen 1,25 mg/kg en 6 mg/kg.

Bij de drie patiënten die niet reageerden op intraveneuze behandeling werden gangbare aanvangsdoseringen toegepast van  $\pm 1$  à  $2 \text{ mg/kg}$ , maar werd de behandeling met dantroleen niet direct voortgezet toen geen onmiddellijke daling van de temperatuur was gemeten. Eén van deze patiënten reageerde onmiddellijk op intraveneus natriumnitroprusside ( $3$  à  $4 \mu\text{g/kg min.}$ ) met tensiedaling, vasodilatatie en afname van de temperatuur.

Voor de behandeling van het NMS is echter meer nodig dan alleen daling van de temperatuur. Omdat de stoornissen van het bewustzijn

| No. | Leeftijd/gesl. | Dosis en toedieningsvorm | Temperatuurdaling °C/tijd                      | Hersel van rigiditeit /tijd            | Auteur(s)                     |
|-----|----------------|--------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------|
| 1   | 41             | m                        | 300 mg in 24 uur; p.o.                         | ?                                      | Delacour e.a. (1981)          |
| 2   | 67             | v                        | 1,5 mg/kg; i.v.                                | 41.9-38.2 /1 uur                       | Boles e.a. (1982)             |
| 3   | 18             | m                        | 2x200 mg in 4 uur; p.o.                        | 41.4-37.2 /12 uur                      | De Rohan Chabot e.a. (1982)   |
| 4   | 28             | v                        | 1,25 mg/kg; i.v.                               | 38.6-37.4 /2 uur                       | Goekoop en Carbaat (1982)     |
| 5   | 25             | m                        | 4x50 mg in 24 uur; p.o.                        | 37.6-37.0 /6 uur?                      | Coonse e.a. (1982)            |
| 6   | 21             | m                        | 300 mg in 24 uur; p.o.                         | 39.0-37.3 /2 dagen                     | Pera e.a. (1982)              |
| 7   | 33             | m                        | 4x0,8 mg/kg in 24 uur; i.v.                    | 40.0-38 /12 uur                        | Granato e.a. (1983)           |
| 8   | 56             | m                        | 2x50 mg in 24 uur; p.o.                        | 39.0-37.4 /2 dagen                     | May e.a. (1983)               |
| 9   | 21             | m                        | 600 mg éénmalig; p.o.                          | 40.0-38.0 /12 uur                      | Goulon e.a. (1983)            |
| 10  | 29             | m                        | ?                                              | 41.3-?                                 | Sherman e.a. (1983)           |
| 11  | 20?            | v                        | ?, i.v.                                        | 42.0-?                                 | Yasukawa e.a. (1983)          |
| 12  | ?              | ?                        | 300 mg in 24 uur; p.o.                         |                                        | Kimsey e.a. (1983)            |
| 13  | ?              | ?                        | 300 mg in 24 uur; p.o.                         |                                        | Kimsey e.a. (1983)            |
| 14  | 22             | v                        | 2x50 mg in 2 uur; p.o.                         | 38.3 geen effect na 7 dagen            | Bond (1984)                   |
| 15  | 50             | m                        | 10 mg/kg; ?                                    | 41.7 geen effect na 14 dagen           | Simpson en Davis (1984)       |
| 16  | 31             | m                        | 2 mg/kg gevolgd door 6 mg/kg; i.v.             | 40.0-37.2 /12 uur                      | Bismuth e.a. (1984)           |
| 17  | 36             | v                        | 3 mg/kg gevolgd door 3x2 mg/kg in 24 uur; i.v. | 40.0-?                                 | Downey e.a. (1984)            |
| 18  | 58             | v                        | 25 mg + iedere dag 25 mg mecr; p.o.            | 40.0-32.7(?) /6 dagen                  | Konikoff e.a. (1984)          |
| 19  | 45             | v                        | 4x50 mg; i.v.                                  |                                        | Greenberg en Gujivarty (1985) |
| 20  | 64             | m                        | 1,5 mg/kg; i.v.                                | 38.5-37.6 /5 uur                       | Khan e.a. (1985)              |
| 21  | 32             | m                        | 4x100 mg in 24 uur; i.v.                       | 40.0 geen effect na 1 dag              | Levenson (1985)               |
| 22  | 42             | v                        | 2x60 mg in 48 uur; i.v.                        | 38.3 geen effect na 2 dagen            | Levenson (1985)               |
| 23  | 2 1/2          | v                        | 5 mg/kg in 75'; i.v.                           | 41.9-38.2 /4 uur                       | Klein e.a. (1985)             |
| 24  | 11 mnd.        | m                        | 12 mg/kg in 24 uur; i.v.                       | 38.3-?                                 | Klein e.a. (1985)             |
| 25  | 51             | m                        | 4x150 mg in 24 uur; i.v.                       | 40.5 geen effect na 3 dagen            | Blue e.a. (1986)              |
| 26  | 23             | m                        | 240 mg in 30'; i.v.                            | 38.7-36.5 /3 uur (en 39.8-38.0 /2 uur) | Schulte-Sasse e.a. (1986)     |
| 27  | 38             | m                        | 5 mg/kg in 24 uur; p.o.                        | 38.7-?                                 | Gede e.a. (1986)              |
| 28  | 23             | v                        | 3 mg/kg in 24 uur; i.v.                        | 40.1-38.2 /4 uur                       | Woodcock (1986)               |

en de spierrigiditeit niet gemakkelijk gekwantificeerd kunnen worden, is de beschrijving van het herstel daarvan niet erg nauwkeurig. Uit zes beschrijvingen van de acht gevallen met snelle daling van de temperatuur na dantroleen i.v. blijkt dat slechts tweemaal samen met de temperatuur de rigiditeit afnam (20, 28). In vier andere gevallen is sprake van 'verder herstel' na twee dagen (2) en herstel van de rigiditeit na drie tot vier dagen (4, 7, 26).

In het licht van de behoefte om de effectiviteit van farmacotherapie te objectiveren is het opvallend dat in de publikaties de beschrijving van het verloop van de autonome stoornissen zo goed als afwezig is. Omdat tachycardie vaak aan de hyperthermie voorafgaat, het meest beschreven vegetatieve symptoom is (Kurlan e.a. 1984) en de kwantificering ervan geen enkel probleem oplevert, moet dit kenmerk in principe zeer bruikbaar zijn. De twee keer dat het verloop van de pols na intraveneus dantroleen wel is beschreven ging het om zeer snelle normalisering van respectievelijk één en drie uur (26, 20).

Van de elf orale behandelingen met dantroleen is in vijf gevallen het temperatuurverloop voldoende beschreven. Eénmaal is geen effect waargenomen bij een dosering van 2 dd 50 mg (14). Met dezelfde dosering werd een andere keer de zeer langzame temperatuuurdaling van  $0.03^{\circ}\text{C}/\text{uur}$  bereikt (8). Eenzelfde resultaat is gevonden na behandeling met 300 mg, verspreid over 24 uur (6). Betere effecten zijn geresulteerd uit orale doseringen van 9 en 10 mg/kg:  $0.35^{\circ}\text{C}/\text{uur}$  en  $0.16^{\circ}\text{C}/\text{uur}$  (3 en 9). Aangenomen dat het bij één casus van een psychotische man met de ziekte van Parkinson en een 'NMS' na onttrekking van anti-Parkinsonmiddelen (15) om een orale behandeling van 10 mg/kg is gegaan, moet worden geconcludeerd dat deze hoge orale dosering niet in alle gevallen voldoende is of dat dantroleen bij deze etiologie niet geïndiceerd is. In de overige casusbeschrijvingen van orale behandelingen wordt steeds gemeld dat het NMS herstelde.

Over het algemeen kan uit de tot nu toe beschikbare ervaringen worden geconcludeerd dat dantroleen een effectief middel kan zijn voor de behandeling van de hyperthermie van een NMS. De intraveneuze toedieningsvorm is bij een dosis van 1,25 tot 6 mg/kg waarschijnlijk effectiever dan orale behandeling met 10 mg/kg.

Onvoldoende effectiviteit kan het gevolg zijn van te lage dosering of van een stoornis van de warmteafgifte ten gevolge van vasoconstrictie. Of de vasoconstrictie en andere vegetatieve verschijnselen bij het NMS eveneens voor dantroleen gevoelig zijn, is onvoldoende onderzocht. Met betrekking tot andere symptomen zoals bewustzijnsstoornissen en rigiditeit moet worden geconcludeerd dat het herstel daarvan vaak pas dagen na de normalisering van de temperatuur optreedt. Na de effectieve bestrijding van de hyperthermie met intraveneus dantroleen wordt de behandeling oraal gecontinueerd. Eénmaal is de orale behandeling afgebroken omdat met een maximale dosis van 10 mg/kg op langere termijn de bloedspiegel niet op voldoende hoogte kon wor-

den gehandhaafd (26). Het afbreken van een gecombineerde orale behandeling met dantroleen en bromocriptine op grond van leverfunctietesten is beschreven in één publikatie (Levenson 1985).

Een dodelijke complicatie van het NMS, ondanks adequate behandeling van de hyperthermie, is tweemaal voorgekomen (11 en 23). In beide gevallen was er vooraf aan de behandeling met dantroleen een hyperpyrexie met circulatoire collaps aanwezig en ontwikkelden zich een rhabdomyolyse en een irrevesibele nierinsufficiëntie.

### De effectiviteit van bromocriptine

De behandeling met anti-Parkinsonmiddelen is een voor de hand liggende maatregel gezien het parkinsonisme dat tijdens de stoornis optreedt. Bovendien kan de anti-dopaminerge effectiviteit van een neurolepticum zowel via het extrapiramidale systeem als via de hypothalamus tot een verhoging van de thermogenese leiden en kan een dopaminerge behandeling zo'n ontregeling opheffen (Lin e.a. 1982).

Uit de overzichten van gevalbeschrijvingen (Shalev en Munitz 1986 en Pearlman 1986) blijkt dat de pogingen om met anticholinerge middelen het NMS te behandelen tot nu toe niet erg succesvol zijn geweest. Van de dopaminerge stoffen zijn met bromocriptine de beste resultaten tweegebracht. Daarom volgt hier een nadere bespreking van de gepubliceerde gevallen.

Voor het schrijven van dit artikel waren 20 casussen van een behandeling met uitsluitend bromocriptine beschikbaar (zie tabel 2). Negen maal was het tijdsverloop van de temperatuurdaling vast te stellen. Bij zes van deze negen patiënten was sprake van een temperatuur hoger dan 38°C. In twee van die zes gevallen (tabel 2: 10, 16) was het effect van bromocriptine op de temperatuur niet van betekenis ( $\pm 0.01^\circ\text{C}/\text{uur}$ , samenhangend met een duur van het herstel van  $\pm$  één week). In tegenstelling tot de hieronder te beschrijven effectievere behandelingen werd éénmaal begonnen met de zeer lage aanvangsdosis van 2,5 mg en was de andere behandeling intramusculair uitgevoerd. Bij de vier resterende gevallen (17, 18, 19, 20) werden temperatuurdalingen bereikt van  $0.02^\circ\text{C}/\text{uur}$  tot  $0.09^\circ\text{C}/\text{uur}$ , samenvallend met een duur van het herstel van het NMS van drie dagen tot één dag. De aanvangsdosering was in deze gevallen twee tot drie maal 2,5 mg; dosisverhoging vond op niet duidelijk beschreven wijze plaats tot 15 à 45 mg per dag. In vergelijking met de effecten van dantroleen op de hyperthermie zijn dit geen indrukwekkende cijfers. Van grotere betekenis kan dan ook wellicht het effect van bromocriptine op de overige symptomen van het NMS zijn.

Een al genoemd probleem bij de beoordeling van veranderingen van het bewustzijn en de rigiditeit is dat deze symptomen moeilijk kwantificeerbaar zijn. Herstel van het bewustzijn is vier keer afzonderlijk vermeld, de bijbehorende duur was 32 uur (2), twee dagen (12), vier da-



Table 2. Klinische gegevens van de behandeling van het NMS met bromocriptine

| No. | Leeftijd/<br>gesl. | Dosering/dag      | Normalisering van de<br>temperatuur/tijd | Afname van de<br>rigiditeit   | Herstel van<br>bloeddruk          | Auteur(s)                     |
|-----|--------------------|-------------------|------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| 1   | 49 m               | 3x5 mg            | 38.1(?)                                  | 2 uur                         | 2 dagen                           | Mueller e.a. (1983)           |
| 2   | 48 m               | 3x2,5 mg          | 37.9-37.0                                | 32 uur                        | 32 uur                            | Dhib-Jalbut e.a. (1983)       |
| 3   | 24 m               | 3x5 mg            | 37.7-36.7<br>(oraal)                     | 6 uur                         | 2 dagen                           | Zubenko en Pope (1983)        |
| 4   | 50 m               | 3x10 mg           | 38.2                                     |                               | 2 dagen                           | Azorin e.a. (1984)            |
| 5   | 30 m               | 3x5 mg            | 38.5                                     |                               | 2 dagen                           | Duke (1984)                   |
| 6   | 38 v               | 3x5 mg            | 40.0                                     | 3 uur                         | 2 dagen                           | Parini e.a. (1984)            |
| 7   | 30 v               | 3x2,5 mg→3x5 mg   | ?                                        | 3 dagen                       | diastolisch 100 mg<br>Hg, 3 dagen | Greenberg en Gujavarty (1985) |
| 8   | 26 m               | 3x2,5 mg→3x7,5 mg | 38.8                                     | geen effect na<br>3 dagen     |                                   | Greenberg en Gujavarty (1985) |
| 9   | 51 v               | 3x5 mg→4x5 mg     | 37.7 geen<br>effect na<br>14 dagen       | geen effect na<br>14 dagen    |                                   | Lazarus (1985)                |
| 10  | 17 m               | 2,5 mg→4x5 mg     | 39.0-37.                                 | 14 dagen                      |                                   | Verhoeven e.a. (1985)         |
| 11  | 24 m               | ?                 | 40.0                                     |                               |                                   | Greenberg en Gorelick (1986)  |
| 12  | 43 v               | 3x5 mg            | 37.7                                     | 5 dagen                       | 2 dagen                           | Rampertaap (1986)             |
| 13  | 49 m               | 3x5 mg            | 35.7-37                                  | 2 dagen                       |                                   | Rampertaap (1986)             |
| 14  | 28 m               | 3x5 mg→4x10 mg    | 42.2(?)                                  | 4 dagen                       | 4 dagen                           | Rampertaap (1986)             |
| 15  | 28 v               | 5 mg→10 mg        |                                          |                               |                                   | Rothke en Busch (1986)        |
| 16  | 40 v               | 10 mg (i.m.)      | 41.0-<38.0                               | 8 dagen                       |                                   | Di Stasi (1986)               |
| 17  | 59 m               | 2x2,5 mg→3x15 mg  | 38.3-37                                  | 3 weken                       |                                   | Janati (1986)                 |
| 18  | 62 m               | 3x5 mg→3x15 mg    | 38.9-37.2                                |                               | 'snel'                            | Janati (1986)                 |
| 19  | 46 m               | 2x2,5 mg→7,5 mg   | 40.6-37.2                                | 1 dag (na 10 dagen<br>geheel) |                                   | Janati (1986)                 |
| 20  | 69 m               | 3x2,5 mg→3x5 mg   | 40.6-37.2                                | 1 dag (lang daarna<br>geheel) |                                   | Janati (1986)                 |



gen (14) en twee weken (10). Het ontbreekt aan vergelijkingsmateriaal om te beoordelen of het om een vermelding van een snel herstel gaat in de eerste twee gevallen of van een langzaam herstel in alle vier.

Het herstel van extrapiramidale stoornissen is 15 maal in samenhang met de behandeling met bromocriptine beschreven. Ervan uitgaande dat een spontaan herstel van een NMS na toediening van een kortwerkend neurolepticum vier tot veertig dagen duurt (Shalev 1986), kunnen de resultaten als volgt worden geordend: een snellere afname van de rigiditeit in de orde van uren (1, 6, 3) en dagen (19, 20, 2, 13, 7) is bij 50% van de gevallen opgetreden. De interpretatie van deze gegevens is echter moeilijk omdat de grens tussen NMS en parkinsonisme er niet aan kan worden afgelezen.

Hoewel de snelste effecten onder invloed van bromocriptine na een aanvangsdosis van 3 x 5 mg zijn gevonden (1, 6), blijkt over het algemeen het verschil in effectiviteit nauwelijks met een verschil in de aanvangsdosering samen te hangen (meestal 2 x 2,5 mg tot 3 x 5 mg dd.). Of de patiënt een kortwerkend medicament danwel een depotmedicatie (3, 13) kreeg was evenmin van belang.

Effecten op de autonome symptomen zouden in principe beter geobjectiveerd kunnen worden dan de veranderingen van de spieractiviteit en de grens tussen NMS en parkinsonisme beter kunnen markeren. Een afwijkende diastolische druk is acht keer beschreven: herstel van hypertensie trad op na 32 uur (2) en twee dagen (1, 3, 4, 6) van autonome instabiliteit in twee en vier dagen (12, 14), en een daling van de diastolische druk tot 100 mm Hg vond plaats na drie dagen (7). Driemaal werd afzonderlijk verslag gedaan van het polsverloop. Normalisering trad op na 32 uur (2) en twee dagen (5, 13). Het algemeen beeld dat hieruit naar voren komt is een herstelduur van de vegetatieve veranderingen in de orde van twee dagen en soms één week. Een aantal malen wordt aangegeven dat de diastolische druk wat later herstelt dan de eerste verbeteringen van de stoornissen in het extrapiramidale systeem (3, 6), éénmaal herstellen autonome symptomen eerder (12).

Wat betreft mogelijke complicaties moet worden vermeld dat slechts éénmaal de behandeling moest worden beëindigd als gevolg van een maniforme reactie (7).

Omdat het herstel na deze orale dopaminerge behandeling over het algemeen in de orde van dagen tot stand komt, is het de moeite waard een recente ervaring met intraveneus dopamine hydrochloride (50 mg) te vermelden: in één uur tijd normaliseerden de temperatuur en de rigiditeit en werd een aanzienlijke afname van tachypnoe en tachycardie bereikt (Ungvari 1987).

### **Ervaringen met elektroshock**

De behandeling van hypertherme stoornissen met behulp van ECT is in de psychiatrie geïntroduceerd voordat de neuroleptica op grote

schaal werden toegepast (Arnold 1953). Het ging in die tijd om de behandeling van de ALK. In een recent overzichtsartikel (Mann e.a. 1986) worden als kenmerkende symptomen van ALK genoemd: katonie hyperactiviteit of stupor, hoge temperatuur, veranderd bewustzijn en autonome instabiliteit. De stoornis wordt beschouwd als het gevolg van extreme cerebrale disregulatie in het beloop van een acute meestal affectieve psychotische stoornis. Zonder adequate behandeling is de mortaliteit zeer hoog. Sinds de publikatie van Meltzer (1973), waarin op de syndromale overeenkomst tussen de ALK en het NMS werd gewezen, zijn de volgende veronderstellingen met betrekking tot de pathofysiologie van beide stoornissen geformuleerd. De eerste is dat de spontaan optredende ALK is verdwenen en dat een geheel nieuwe iatrogene stoornis NMS daarvoor in de plaats is gekomen. Een tweede veronderstelling is dat sinds de introductie van neuroleptica onder de naam NMS zowel de spontane als de iatrogene stoornissen schuilgaan. De derde houdt in dat steeds één en dezelfde spontane stoornis aanwezig is, maar dat die na de komst van de neuroleptica gehuld is in een parkinsonistische versluiering. Volgens een vierde veronderstelling is lethale katonie één syndroom, dat zowel psychogeen als iatrogeen kan worden geluxeerd (Mann e.a. 1986). Anders gezegd, het zou gaan om één gemeenschappelijke pathofysiologie (Frichione 1985). Het is uiteindelijk op grond van deze hypothese dat de ECT bij het NMS is toegepast. Voorop stond vanzelfsprekend de verwachting van een therapeutisch effect. Omdat er onvoldoende pathofysiologische kennis bestaat omtrent eventuele verschillen tussen het NMS en de ALK en ECT zeer goed een specifieke werking ten aanzien van verschillende cerebrale ontregelingen zou kunnen hebben, kunnen de resultaten van de behandeling niet voor de toetsing van één van deze veronderstellingen worden gebruikt.

De behandeling wordt over het algemeen als zeer effectief beschouwd. De resultaten bij negen patiënten, die niet tevens eerder met dantroleen of bromocriptine waren behandeld, zijn als volgt. In drie gevallen werd een zeer snelle daling van de temperatuur gemeld, variërend van 1,6°C/uur tot 0,24°C/uur in twee en twaalf uur (Powers e.a. 1976; Jessee en Anderson 1983). In twee beschrijvingen wordt van een onmiddellijke of dramatische verbetering na de eerste behandeling gesproken (Snoek e.a. 1982; Hermesh e.a. 1986). Bij een zesde patiënt trad 36 uur na de eerste behandeling normalisering van temperatuur en pols op. Een korte hartaritmie werd tussen de eerste en de tweede behandeling waargenomen (Lazarus 1986). Na deze snelle verbeteringen werd nog drie tot negen maal een elektroshock uitgevoerd. De shocks werden anders dan in het schema van Arnold meestal ongeveer éénmaal per dag toegepast.

Er zijn ook resistentere gevallen en complicaties beschreven. Eénmaal begon het herstel pas na twaalf elektroshockbehandelingen (Frances en Susman 1986), in twee andere gevallen trad geen snelle

verbetering op en ontstond een hartfibrillatie of een hartstilstand bij de zesde elektroshockbehandeling. De hartfibrillatie resulteerde in decerebratie (Regestein e.a. 1977; Hughes 1986).

### Conclusie

De intraveneuze toediening van dantroleen (1,25-5 mg/kg/dag) leidt in de meeste gevallen tot een snellere afname van de temperatuur dan met de conservatieve koelingsmethode alleen kan worden bereikt. Elektroshocktherapie kan een soortgelijke verbetering opleveren. Het is echter de vraag of gezien de effecten van ECT op de oxygenatie (Swindells en Simpson 1987), de bloeddruk en hartactie deze behandeling bij het NMS, dat vaak al met een lage  $pO_2$  en een ontregeling van vegetatieve aard samengaat, verantwoord is. De twee cardiale complicaties die tot nu toe met ECT zijn opgetreden, suggereren dat patiënten met een NMS een verhoogd risico lopen met betrekking tot cardiovasculaire complicaties ten gevolge van ECT.

Bromocriptine (aanvangsdosis minimal 2 à 3 x 2,5 mg) kan het herstel eveneens bespoedigen, zij het wat de temperatuur betreft niet in dezelfde mate als dantroleen of ECT. De snelste effecten zijn geassocieerd met een aanvangsdosis van 3 x 5 mg. Afname van de rigiditeit kan echter variëren van drie tot zes uur tot één à twee weken ongeacht de dosering. Mogelijk speelt hierbij een rol dat op grond van een beoordeling van rigiditeit de overgang van NMS naar parkinsonisme niet goed mogelijk is. Om die reden is het wellicht verstandiger het herstel van de temperatuur en de autonome ontregeling als maat te hanteren. Meer gegevens met betrekking tot het verloop van de temperatuur, pols en bloeddruk zijn nodig om met grotere nauwkeurigheid uitspraken te doen over de snelheid van een volledig herstel van een NMS. De intraveneuze behandeling met anti-Parkinsonmiddelen biedt wellicht betere mogelijkheden dan de orale therapie met bromocriptine.

### Voorstel voor een behandelingsschema

In de inleiding werd al vermeld dat conservatieve maatregelen als stoppen met de neuroleptische behandeling, koeling en herstellen van de water- en zouthuishouding noodzakelijk zijn. Hier moet nog aan worden toegevoegd dat de acute onttrekking van een dopaminerg anti-Parkinsonmiddel absoluut gecontraïndiceerd is omdat alleen al daarvoor een NMS kan worden geluxeed (Friedman e.a. 1985). De verdere therapeutische activiteiten kunnen worden verdeeld in drie fasen: (1) de acute farmacotherapie van het NMS, (2) de vervolgbehandeling van het NMS, (3) de behandeling van de psychose na herstel van het NMS.

Op grond van de tot nu toe beschikbare gegevens en ervan uitgaande dat de kostbare behandeling met dantroleen alleen geïndiceerd is bij dreigende hyperpyrexie, kan het volgende schema worden opgesteld:

### *De acute farmacotherapie van het NMS.*

1. Indien de temperatuur niet gestegen is tot boven 39,5°C: bromocriptine 3 x 5 mg p.o. (eventueel kan iedere dag 5 mg aan de dosis worden toegevoegd; over de effectiviteit hiervan is echter niets bekend).

2. Indien de temperatuur boven 39,5°C stijgt of onder invloed van bromocriptine binnen twee dagen geen herstel van temperatuur en autonome symptomen optreedt: dantroleen i.v., aanvangsdosis 2 à 3 mg/kg. Een flacon, bestemd voor de oplossing van dantroleennatrium in 60 ml gedestilleerd water, bevat 20 mg dantroleen in droge vorm, 3 g mannitol en zoveel NaOH als nodig is om een pH van 9,5 te bereiken. De eerste 6 à 8 x 60 ml oplossing, benodigd voor  $\pm 2$  mg/kg bij een gewicht van 60-80 kg, moeten snel worden geïnfundeerd. De intraveneuze behandeling wordt daarna voortgezet met een maximum van 10 mg/kg per 24 uur totdat de temperatuur voldoende is gedaald.

3. Wanneer de warmteafgifte ten gevolge van de vasoconstrictie die vaak bij een NMS optreedt geblokkeerd is, kan afremming van de warmteproductie met behulp van bromocriptine of dantroleen onvoldoende effect hebben. Vasodilatatie kan dan worden bewerkstelligd door gebruik van natriumnitroprusside (Blue e.a. 1986). Te intensieve koeling kan ook één van de oorzaken van overmatige vasoconstrictie zijn. Daarom wordt koeling met een spray van 15°C aanbevolen (Khogali en Weiner 1980).

*Vervolg behandeling van het NMS.* Na daling van de temperatuur onder invloed van behandeling met uitsluitend dantroleen, wordt de behandeling met deze stof oraal voortgezet (dosis 4 x 50 mg tot 4 x 100 mg). Indien de temperatuur, autonome symptomen of rigiditeit onvoldoende herstellen, wordt de behandeling uitgebreid met bromocriptine.

Na herstel van het NMS onder invloed van bromocriptine, al of niet in combinatie met dantroleen, wordt de behandeling voortgezet totdat alle parkinsonistische verschijnselen zijn verdwenen.

Gedurende de acute en de vervolgbehandeling worden de volgende gegevens geregistreerd: temperatuur, pols, ademhaling, spiertonus, CPK, lactaat, myoglobine in urine en plasma; bloeddruk en ECG; leverfunctie. Daarnaast wordt op de aanwezigheid van stollingsstoornissen of onvoldoende diurese gecontroleerd en worden deze zonodig symptomatisch behandeld. Bij dreigende hyperpyrexie worden ook de bloedgaswaarden bepaald. De behandeling met dantroleen moet op een intensive care-afdeling worden uitgevoerd. Afhankelijk van de laboratoriumfaciliteiten kan de acute behandeling met bromocriptine in een algemeen psychiatrisch ziekenhuis plaatsvinden.

*Behandeling van de psychose na herstel van het NMS.* Hoewel na een volledig herstel van het NMS niet altijd een recidief hoeft op te treden wanneer de neuroleptische behandeling opnieuw wordt ingesteld, is een neuroleptische onderhoudsbehandeling vanzelfsprekend niet het eerste waaraan moet worden gedacht. Vaak gaat het om een affec-

tieve stoornis en is lithium geïndiceerd. Is de intensiteit van de opwindingsstoestand echter zo hoog dat niet kan worden volstaan met het instellen van lithium, omdat het effect pas op zijn vroegst na één week merkbaar is, dan kan, mits er geen vegetatieve met name cardiale stoornis aanwezig is, met ECT een snel herstel van de psychose worden bereikt. In verband met de mogelijkheid dat in sommige gevallen een soortgelijk mechanisme als bij MH een rol speelt, wordt aangeraden daarbij niet-depolariserende stoffen te gebruiken zoals atracurium en thiopental (Liskow 1985).

Indien de patiënt onvoldoende hersteld is van vegetatieve ontregelingen, zou gedurende enige tijd alleen nog met sederende benzodiazepines een periode van angstige spanning overbrugd kunnen worden. Voor een onderhoudsbehandeling van een affectieve stoornis is deze maatregel natuurlijk niet afdoende, zodat het verstandig lijkt in dat geval tegelijk met lithium te beginnen.

Omtrent de preventie of behandeling van psychotische stoornissen bij patiënten die na een NMS niet op lithium reageren, is onvoldoende bekend. Wanneer het niet om een recidiverende depressie met psychotische kenmerken gaat, is het gebruik van een neurolepticum niet te vermijden.

Geadviseerd wordt een ander type neurolepticum te kiezen, maar wat 'typen met een laag risico' zijn is nog niet voldoende duidelijk. In ieder geval blijkt clozapine de stof die door praktische afwezigheid van extrapyramidale bijwerkingen is gekarakteriseerd, niet van het NMS-risico gevrijwaard te zijn (Sayers en Amsler 1977; Pope e.a. 1986b). Haloperidol is eenmaal zonder succes vervangen door tiapride (Hermesh e.a. 1984). Dit was aanleiding voor de auteurs van deze casusbeschrijving te veronderstellen dat specifieke D<sub>2</sub>-receptorblokkerende stoffen een hoger risico zouden kunnen hebben. Deze veronderstelling zou kunnen impliceren dat stoffen met een verhoogd D<sub>1</sub>-antagonisme zoals cisclopenthixol en flupenthixol minder risico opleveren. De frequentie waarin deze thioxanthenen bij het NMS worden genoemd blijkt inderdaad zeer laag te zijn (Pearlman 1986). Zonder kennis van de gebruikscijfers is over de betekenis hiervan echter niets te zeggen. Alleen door een prospectief epidemiologisch onderzoek zal de vraag naar het risico van de verschillende neuroleptica kunnen worden beantwoord. Aan het opnieuw instellen van een neuroleptische therapie kan alleen de praktische maatregel worden verbonden van een verscherpte aandacht voor de eerste tekenen van een NMS.

## Literatuur

- Arnold, O.H. (1953), Behandlungsergebnisse bei der akuten tödlichen Katatonie. *Wiener Medizinischer Wochenschrift*, 103, 91-94.
- Azorin, J.M., M. Bouchacourt, T. Lavergue en S. Giudicelli (1984), Syndrome malin des Neuroleptiques Efficacité de la bromocriptine. *La Presse Médicale*, 13, 1702.

- Bismuth, C., P. De Rohan-Chabot, M. Goulon en J.C. Raphael (1984), Dantrolene – A new therapeutic approach to the neuroleptic malignant syndrome. *Acta Neurologica Scandinavica*, 70 (suppl. 100), 193-198.
- Blue, M.G., S.M. Schneider, S. Noro en D.S. Fraley (1986), Successful treatment of neuroleptic malignant syndrome with sodium nitroprusside. *Annals of Internal Medicine*, 104, 56-57.
- Boles, J.M., B. Lecan, P. Mialon, Y. Pennec en M. Garre (1982), Hyperthermie maligne des neuroleptiques. Guérison rapide par le dantrolène. *La Nouvelle Presse Médicale*, 11, 674.
- Bond, W.S. (1984), Detection and management of the neuroleptic malignant syndrome. *Clinical Pharmacy*, 3, 302-307.
- Caroff, S.N. (1980), The Neuroleptic Malignant Syndrome. *Journal of Clinical Psychiatry*, 41, 79-83.
- Coons, D.J., F.J. Hillman en R.W. Marshall (1982), Treatment of Neuroleptic Malignant Syndrome with Dantrolene Sodium: a case report. *American Journal of Psychiatry*, 139, 944-945.
- Delacour, J.L., P. Daoudal, J.L. Chapoutot en B. Rocq (1981), Traitement du syndrome malin des neuroleptiques par le dantrolène. *La Nouvelle Presse Médicale*, 10, 3572-3573.
- Delay, J., en P. Deniker (1968), Drug-induced extrapyramidal syndromes. In: P.J. Vinken en G.W. Bruyn (red.), *Handbook of clinical neurology*. Vol. 6. *Diseases of the basal ganglia*. Amsterdam, p. 248-266.
- De Rohan-Chabot, P., D. Elkharrat, F. Conso, Ch. Bismuth en M. Goulon (1982), Syndrome malin des neuroleptiques. Action bénéfique du dantrolène sur l'hyperthermie et la rigidité musculaire. *La nouvelle Presse Médicale*, 11, 1067-1069.
- Dhib-Jalbut, S., R. Hesselbrock, Th. Brott en D. Silbergeld (1983), Treatment of the Neuroleptic Malignant Syndrome with Bromocriptine. *Journal of the American Medical Association*, 250, 484-485.
- Di Stasi, V. (1986), La sindrome di ipertermia maligna da neurolettici. *Clinica Terapeutica*, 118, 449-452.
- Downey, G.P., M. Rosenberg, S. Caroff, S. Beck, H. Rosenberg, J.C. Gerber, T.D. Heiman-Patterson en M.D. Aronson (1984), Neuroleptic Malignant Syndrome. Patient with unique clinical and physiological features. *American Journal of Medicine*, 77, 338-341.
- Duke, M. (1984), Neuroleptic malignant syndrome. *Medical Journal of Australia*, 141, 198-199.
- Frances, A., en V.S. Susman (1986), Managing an acutely manic 17-year-old girl with Neuroleptic Malignant Syndrome. *Hospital and Community Psychiatry*, 37, 771-772 (+ 788).
- Fricchione, G.L. (1985), Neuroleptic Catatonia and its relationship to psychogenic catatonia. *Biological Psychiatry*, 20, 304-315.
- Friedman, J.H., S.S. Feinberg en R.G. Feldman (1985), A neuroleptic malignant-like syndrome due to Levodopa therapy withdrawal. *Journal of the American Medical Association*, 254, 2792-2795.
- Ged, E., R. Perrotin, R. Lanotte en G. Ginies (1986), Traitement du Delirium tremens par le tiapride et syndrome malin des neuroleptiques. *La Presse Médicale*, 15, 1047-1048.
- Goekoop, J.G., en P.A.Th. Carbaat (1982), Treatment of neuroleptic malignant syndrome with dantrolene. *The Lancet*, july 3, 49-50.
- Goulon, M., P. De Rohan-Chabot, D. Elkharrat, Ph. Gajdos, C. Bismuth en F.

- Conso (1983), Beneficial effects of dantrolene in the treatment of neuroleptic malignant syndrome; a report of two cases. *Neurology*, 33, 516-518.
- Granato, J.E., B.J. Stern, A. Ringel, A.H. Karim, A. Krumholz, J. Coyle en S. Adler (1983), Neuroleptic Malignant Syndrome: successful treatment with Dantrolene and Bromocriptine. *Annals of Neurology*, 14, 89-90.
- Greenberg, L.B., en K. Gujavarty (1985), The neuroleptic malignant syndrome: review and report of three cases. *Comprehensive Psychiatry*, 26, 63-70.
- Greenberg, M.S., en P.B. Gorelick (1986), Rigidity and fever in two psychotic patients. *Hospital Practice*, 21, 171-174.
- Heimann-Patterson, T.D., H. Rosenberg, S. Caroff, J.E. Fletcher en A.J. Tahmouh (1985), Malignant neuroleptic syndrome with Positive Contracture test. *Neurology*, 35 (suppl. 1), p. 253.
- Henderson, V.W., en G.F. Wooten (1981), Neuroleptic malignant syndrome: a pathogenetic role for dopamine receptor blockade? *Neurology*, 31, 132-137.
- Hermesh, H., M. Huberman, H. Radvan en E. Kott (1984), Recurrent Neuroleptic Malignant Syndrome due to Tiapride and Haloperidol: the Possible Role of D-2 Dopamine Receptors. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 172, 692-695.
- Hermesh, H., A. Shalev, A. Weizman en D. Aizenberg (1986), Neuroleptic malignant syndrome. *British Journal of Psychiatry*, 149, 384-385.
- Hughes, J.R. (1986), ECT during and after the Neuroleptic Malignant Syndrome: case report. *Journal of Clinical Psychiatry*, 47, 42-43.
- Janati, A., en T. Webb (1986), Successful treatment of Neuroleptic Malignant Syndrome with Bromocriptine. *South Medical Journal*, 79, 1567-1571.
- Jessee, S.S., en J.F. Anderson (1983), ECT in the Neuroleptic Malignant Syndrome: case report. *Journal of Clinical Psychiatry*, 44, 186-188.
- Khan, A., J.H. Jaffe, W.H. Nelson en B. Morrison (1985), Resolution of neuroleptic malignant syndrome with dantrolene sodium: case report. *Journal of Clinical Psychiatry*, 46, 244-246.
- Kohgali, M., en J.S. Weiner (1980), Heat stroke: report on 18 cases. *The Lancet*, 9, 276-278.
- Kimsey, B.R., J.T. Gibbs, R.S. Glen, J.R. Markette en E. Kostea (1983), The neuroleptic malignant syndrome. *Texas Medicine*, 79, 54-55.
- Klein, S.K., M.W. Levinson en J.L. Blumer (1985), Accidental chlorpromazine ingestion as a cause of neuroleptic malignant syndrome in children. *Journal of Pediatrics*, 107, 970-973.
- Konikoff, F., A. Kuritzky, Y. Jerushalmi en E. Theodot (1984), Neuroleptic malignant syndrome induced by a single injection of haloperidol. *British Medical Journal*, 289, 1228-1229.
- Kurlan, R., R. Hamill en I. Shoulson (1985), Neuroleptic Malignant Syndrome. *Clinical Neuropharmacology*, Vol. 7. Raven Press, New York, p. 109-120.
- Lazarus, A. (1985), Neuroleptic Malignant Syndrome and Mantadine withdrawal. *American Journal of Psychiatry*, 142, 142.
- Lazarus, A. (1986), Treatment of Neuroleptic Malignant Syndrome with Electroconvulsive Therapy. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 174, 47-49.
- Levenson, J.L. (1985), Neuroleptic Malignant Syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 142, 1137-1145.
- Lin, M.T., A. Chandra, B.L. Tsay en Y.F. Chern (1982), Hypothalamic and striatal dopamine receptor activation inhibits heat production in the rat. *American Journal of Physiology*, 242, R471-481.



- Liskow, B.I. (1985), Relationship between neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. *American Journal of Psychiatry*, 142, 390.
- Mann, S.C., S.N. Caroff, H.R. Bleier, W.K.R. Welz, M.A. Kling en M. Hayashida (1986), Lethal Catatonia. *American Journal of Psychiatry*, 143, 1374-1318.
- May, D.C., S.W. Morris, R.M. Stewart, B.J. Fenton en F.A. Gaffney (1983), Neuroleptic Malignant Syndrome Response tot Dantrolene Sodium. *Annals of Internal Medicine*, 98, 183-184.
- Meltzer, H.Y. (1973), Rigidity, Hyperpyrexia and Coma following Fluphenazine Enanthate. *Psychopharmacologia (Berl.)*, 29, 337-346.
- Mueller, P.S., J.W. Vester en J. Fermaglich (1983), Neuroleptic Malignant Syndrome. Successful treatment with Bromocriptine. *Journal of the American Medical Association*, 249, 386-388.
- Parini, M., F. Archambeaud-Mouveroux, D. Vincent, P. Papapietro en A. Dallet (1984), Association d'une crise aigue thyrotoxique et d'un syndrome malin des neuroleptiques. Efficacité de la bromocriptine. *La Presse Médicale*, 13, 1902.
- Pearlman, Ch.A. (1986), Neuroleptic Malignant Syndrome: a review of the literature. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 6, 257-273.
- Pelonero, A.L., J.L. Levenson en J.J. Silverman (1985), Neuroleptic therapy following neuroleptic malignant syndrome. *Psychosomatics*, 26, 946-947.
- Pera, J., M. Decoux, M. Guyon en M. Sage (1982), Réflexions sur le syndrome malin des neuroleptiques. *La Nouvelle Presse Médicale*, 11, 2230.
- Pope, H.G., P.E. Keck en S.L. McElroy (1986a), Frequency and presentation of Neuroleptic Malignant Syndrome in a large psychiatric hospital. *American Journal of Psychiatry*, 143a, 1227-1233.
- Pope, H.G., J.O. Cole, P.T. Choras en C.E. Fulwiller (1986b), Apparent neuroleptic malignant syndrome with Clozapine and lithium. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 174, 493-495.
- Powers, P., T.S. Douglass en R. Waziri (1976), Hyperpyrexia in catatonic states. *Diseases of the Nervous System*, 37, 359-361.
- Rampertaap, M.P. (1986), Neuroleptic Malignant Syndrome. *Southern Medical Journal*, 79, 331-336.
- Regestein, Q.R., J.S. Alpert en P. Reich (1977), Sudden Catatonic Stupor with disastrous outcome. *Journal of the American Medical Association*, 238, 618-620.
- Rosse, R., en Ch. Ciolino (1985), Dopamine agonists and neuroleptic malignant syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 142, 270-271.
- Roth, S., en D. Bush (1986), Neuropsychological sequelae of neuroleptic malignant syndrome. *Biological Psychiatry*, 21, 838-841.
- Sayers, A.C., en H.A. Amsler (1977), Clozapine. In: *Pharmacological and biochemical properties of drug substances*, Vol. 1. Publ.: M.E. Goldberg. Amer. Pharmaceut. Ass., Acad. Pharmaceut. Sciences, p. 1-31.
- Schulte-Sasse, U., K. Komar en H.J. Eberlein (1985), Dantrolen in der Behandlung lebensbedrohlicher psychiatrischer Krankheitsbilder. *Deutscher Medizinischer Wochenschrift*, 110, 457-461.
- Shalev, A., en H. Munitz (1986), The neuroleptic malignant syndrome: agent and host interaction. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 73, 337-347.
- Sherman, Ch.B., F. Hashimoto en E.J. Davidson (1983), Gasproducing Escherichia Coli Fasciitis in a patient with the Neuroleptic Malignant Syndrome. *Journal of the American Medical Association*, 250, 361.
- Simpson, D.L., en G.C. Davis (1984) Case report of Neuroleptic Malignant Syn-

- drome Associated with withdrawal from Amantadine. *American Journal of Psychiatry*, 141, 796-797.
- Snook, J.W., R.H. Van den Hoofdakker en R. Haaxma (1982), Het 'maligne' neuroleptische syndroom. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 126, 74-75.
- Swindells and Simpson (1987), Oxygen saturation during electroconvulsive therapy. *British Journal of Psychiatry*, 150, 695-697.
- Ungvari, G.A. (1987), Treatment of Neuroleptic Malignant Syndrome with Dopamine Hydrochloride: a case report. *Pharmacopsychiatry*, 20, 120-121.
- Verburg, M.P. (1984), *Malignant Hyperthermia. The anesthesia induced disease*. Proefschrift, RU Nijmegen.
- Verhoeven, W.M., A. Elderson en H.G. Westenberg (1985), Neuroleptic Malignant Syndrome. Successful treatment with Bromocriptine. *Biological Psychiatry*, 20, 680-684.
- Ward, A., M.O. Chaffman en E.M. Sorkin (1986), Dantrolene. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in malignant hyperthermia, the neuroleptic malignant syndrome and an update of its use in muscle spasticity. *Drugs*, 32, 130-168.
- Woodcock, R. (1986), Neuroleptic Malignant Syndrome. *Journal of Emergency Nursing*, 12, 305-307.
- Yasukawa, M., Y. Hatakeyama, K. Yasukawa en S. Chiba (1983), A case of Neuroleptic Malignant Syndrome with myoglobinuria. *Japanese Journal of Anesthesiology*, 32, 876-882.
- Zubenko, G. en H.G. Pope (1983), Management of a case of Neuroleptic Malignant Syndrome with Bromocriptine. *American Journal of Psychiatry*, 140, 1619-1620.

Schrijver is als psychiater en opleider inrichtingspsychiatrie verbonden aan het Psychiatrisch Ziekenhuis Endegeest. Werkadres: Endegeesterstraatweg 5, 2342 AJ Oegstgeest.

Het artikel werd geaccepteerd voor publikatie op 20-8-'87.