

Nöroleptik Malign Sendrom

Fatih ÖNCÜ*, Aytül HARİRİ**, M. Emin CEYLAN***

ÖZET

Nöroleptik malign sendrom, özellikle nöroleptik tedavi sırasında gözlenen ve 1960'lı yıllardan beri bilinen en önemli komplikasyondur. Nöroleptiklerin yansira antidepresanlar, antikonvülzanlar, antiemetikler ve antiparkinsonien ilaçlarla da NMS gözlenebilir. Bu yazıda, NMS'un gelişimi, ayırıcı tanısı ve tedavisi konusundaki bilgiler, konuyla ilgili literatürler incelenerek tekrar derlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Nöroleptik malign sendrom, nöroleptikler, atipik nöroleptikler, malign hipertermi, lethal katatoni

Düşünen Adam; 1998, 11 (4): 30-35

SUMMARY

Neuroleptic malignant syndrome is the most important complication which has been known since 1960's during antipsychotic treatment. Besides neuroleptics, with antidepressants, anticonvulsants, antiemetic drugs NMS can be observed. This article reviews development, differential diagnosis and treatments of NMS.

Key words: Neuroleptic malignant syndrome, neuroleptics, atypic neuroleptics, malignant hyperthermia, lethal catatonia

GİRİŞ

Nöroleptik malign sendromu (NMS), nöroleptik kullanımı sırasında ortaya çıkan en önemli yan etkilerden biridir. İlk olarak 1960'da Delay ve Deniker tarafından solukluk, yüksek ateş, hareket bozuklukları ve akciğerde anormallikleri içeren, potansiyel olarak ölümcül olan bir sendrom olarak betimlenmiştir (1).

Primer olarak antipsikotiklerle ilişkili olmasına rağmen nadiren antidepresanlar, antikonvülzanlar, antiemetikler ve antiparkinsonianlar gibi diğer ilaçlarla da benzer şekilde klinik bulgular ortaya çıkabilir (1,2).

NMS, nöromusküler, otonomik ve termoregüler denge nin yaygın olarak bozulması veya zorlanması sonucunu geliştir (3).

Belirtileri;

- Ateş
- Rijidite
- CPK (kreatinin fosfokinaz) yüksekliği
- Otonom sinir sistemi (OSS) belirtileri (taşikardi, kan basıncında labilite, taşipne, diaforezis)
- Bilinç değişiklikleri ve
- Lökositozisdir (1).

Caroff ve Mann'in 1980-1987 yılları arasında rapor ettikleri NMS'li 256 vakada; % 98 hipertermi, % 97 kas rijiditesi ve tremor gibi ciddi EPS bulguları, % 95 OSS disfonksiyonu ve % 98 mental değişiklikler (mutizm, delirium, koma) gözlenmiştir (3).

*Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Psikiyatri Servisi

EPİDEMİYOLOJİ

NMS insidansı % 0.02-2.4 arasında değişmektedir (3). Çin'de yedi yıllık bir periyodun üzerinde izlenen 10.000 hastanın 12'sinde (% 0.12) NMS gelişmiştir. Yine benzer şekilde ABD'de yapılan ileriye dönük altı aylık bir çalışmada 495 hastada % 0.2, diğer bir çalışmada da % 1.4 bulunmuştur (1).

Erkek/kadın oranı:2/1, ortalama yaş: 38, preadole-sanlarda risk daha fazla bulunmuştur.

Caroff'un bildirdiğine göre mortalite hızı, 1980'lerden önce % 20 iken, 1980-1986 yılları arasında % 15'e gerilemiştir. En son yapılan ölçümlerde sürvi % 4 olarak bildirilmiştir. NMS'in erken tanınması ve tedavi için hızla yapılan girişimler mortalitesini azaltmıştır (3).

PREDİSPOZAN FAKTÖRLER

1. Nöroleptik dozunun artış hızı
2. Lityum kombinasyonu
3. Dopamin agonistleri ya da antikolinergik ajanların önceden geri çekilmesi
4. Psikomotor ajitasyon
5. Dehidratasyon (özellikle uzun süreli yatak tespitli hastalarda)
6. Komorbit tıbbi veya nörolojik hastalık
7. Önceki NMS hikayesi
8. Vücut ısısının artışı
9. Önceden varolan spesifik psikiyatri hastalık (örneğin affektif hastalık) (3)

Kontrol gruplu yapılan çalışmalarda bulunan potansiyel risk faktörleri de şunlardır;

1. Psikomotor ajitasyon
2. Yüksek doz nöroleptik kullanımı
3. Hızlı dozaj artışı
4. İntramusküler enjeksiyon sayısı (1,3).

Avustralya'da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, NMS'li 25 hastanın kayıtları risk faktörleri açısından taranarak analize tabi tutulmuş ve sonuçta;

- Hastaların NMS gelişmeden önce ajite ve dehidrate olma ihtimalleri daha yüksek bulunmuş,
- Çoğu kez tesbite ihtiyaç olmuş ve
- Hastaneye yatışlarını takiben daha yüksek dozlarda nöroleptik aldıkları görülmüştür (4).

KLİNİK BULGULAR

Sendrom tipik olarak, başlangıç tedavisinin ikinci haftasında veya doz artımında, genellikle 24-72 saat içinde gelişir. % 20 kadarı bir haftayı aşan bir latent periyod sonrası ortaya çıkar (1,3).

Sendromun ana belirtileri;

- Bilinç değişiklikleri
- Hiperpireksi
- Konuşma bozukluğu (sıklıkla mutizm)
- OSS disfonksiyonu ve
- Hareket bozukluğudur.

Bilinç değişiklikleri, komadan konfüzyona kadar değişebilir. Ateş 38.5-42 derece arasında olabilir ve birden yükselebilir. OSS belirtileri, aşırı terleme (di-aforezis), solukluk, taşikardi, üriner retansiyon ve kan basıncında labilite şeklindedir. Hastalarda solunum problemleri olarak taşipne ve hipoventilasyon gelişebilir. Hareket bozuklukları da siktir, özellikle ekstremitelerde rijidite ile tremor belirgindir.

Kurlan ve ark.nın yaptıkları NMS'li 52 hastanın incelenmesinde, distoni, korea ve hipomimi bulunmuştur. Birkaç hastada, buksiyal diskinezi, oküler kriz, opsoklonus ve blefarospazm not etmişlerdir. Özetle akinezi, rijidite ve tremor baskın hareket bozukluklarıdır. Daha nadiren görülen nörolojik belirtiler ise şunlardır: Siyalore, disfaji, fleksör ve ekstansör postür değişiklikleri ile pozitif babinski işareti gibi refleks değişiklikleridir. Levenson, NMS tanısı için şu kriterleri teklif etmiştir;

Majör kriterler

1. Ateş
2. Rijidite
3. CPK (kreatinin fosfokinaz) yüksekliği

Minör kriterler

1. Taşikardi
2. Anormal kan basıncı
3. Taşipne
4. Bilinç değişiklikleri
5. Terleme
6. Lökositozis

3 majör bulgu veya 2 majör+4 minör bulgunun varlığı hastada NMS'un varlığını düşündürür (1).

Laboratuvar bulguları

• CPK yüksekliği: (Normal 140-175 Ü/l) NMS'de 2.000-15.000 Ü/l arasında değişir. İskelet kası hasarını gösterir; ayrıca ajitasyon, travma ve inramusküler enjeksiyonla da yükselir. % 95 hastada yüksek olduğu bildirilmiştir (1,3,5).

Bunlardan başka;

a. Miyokard infarktüsünde (özellikle CPK-MB alt tipi SGOT ve LDH ile birlikte),
b. Kaslarda meydana gelen enfeksiyon, toksik etki, distrofi ve distonide,
c. Potasyum ve fosfor eksikliğinde,
d. SSS'ni etkileyen şok, hipotiroidi, akciğer embolisi, hipertermi ve lityum intoksikasyonu da yükselir (6).

• Lökositozis: 10.000-40.000/ml arasında değişir. % 78 oranında yükseldiği rapor edilmiştir. Periferik yaymada immatür hücreler de görülebilir (1,3).
• Karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik,
• BUN ve kreatinin yüksekliği,
• Proteinüri,
• Myoglobiniüri,
• Hipoksi ve metabolik asidoz,
• Fosfat miktarında azalma (3),
• % 25 hastada sodyum miktarında yükselme (150 mEq/l) ve
• İlginç olarak NMS'li bütün hastalarda serum demiri düşük bulunmuştur (2).

Postmortem çalışmalarda;

• HVA'da azalma
• 5 HIAA'da azalma
• Norepinefrin miktarında yükselme tesbit edilmiştir (3)

KOMPLİKASYONLARI

- Rabdomiyoliz (ağır travmalar, kas yaralanmaları, enfarktüs, alkol alımı, sıcak çarpması ve uzun süre hareketsiz kalma gibi başka durumlarla da görülebilen kas dokusunun akut ve yaygın yıkımıdır. CPK yüksekliği, miyoglobiniüri ve renal yetersizlik esas olarak bu kas yıkımı ile ilişkilidir (1,2,3).
- Renal yetersizlik
- Solunum yetersizliği (pnömoni)
- RDS (respiratuvar distress sendromu)

- DIC (dissemine intravasküler koagülopati)
- Miyokard infarktüsü
- Pulmoner embolizm
- Kısa süreli aralıklı hafıza bozuklukları
- Periferik nöropati
- Hepatik yetersizlik
- Sepsis
- E. coli fasciitisi (1,3).

AYIRICI TANI

Özellikle iki sendrom, klinik olarak NMS ile karışır. Bunlar, malign hipertermi ve lethal katatonidir (1,2,3) (Tablo 1).

Malign hipertermi (MH): İlk olarak 1960'da Denborough ve Lovell tarafından tesbit edilmiştir. İnhalasyon anestetikleri ve depolarize kas gevşeticileri ile oluşur. MH de tıpkı NMS gibi hipertermi, kas rijiditesi ve OSS disregülasyonu triadını içerir. MH, vücut ısısının her 5 dakikada bir 1 santigrat derece olacak şekilde hızlıca yükselmesidir. MH hızlı bir şekilde dakikalar-saatler içinde oluşmasına karşılık, NMS tipik olarak saatler sonra birkaç gün içinde oluşur. Başlangıçtaki farklılık, ilaçların verilmiş şekli, farmakokinetik özellikleri ya da nörojenik (NMS gibi) veya direkt miyojenik (MH gibi) mekanizmaların farklılığından olabilir. MH'nin mortalite hızı % 60-70 iken, son çalışmalarda artan tanıma ve erken girişimlerle, bu hızın % 10-30 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (3).

Lethal katatoni (LC): Prodromal olarak mizaç labilitesi, uykusuzluk ve anoreksiyi takiben şiddetli motor coşkunluk, konfüzyon, halüsinasyon, delüzyon, yiyecek reddi ve ateş ile gider. Bunları kaslarda rijidite, dehidratasyon, ateş, kaşeksi, stupor, koma ve en sonunda ölüm izler. Rijidite LC'de intermittanttır. Oysa NMS'de süreklilik gösterir. Prodromal süre NMS'de daha kısadır. Ayrıca ajitasyon şiddeti LC'de çok fazla, yıkıcı davranış şekli daha yaygındır (1,2).

Nöroleptiklere bağlı katatoni: NMS'den ayırmak oldukça güçtür. Katatonide dişli çark, parkinsonizm, hipersalivasyon, bradikinezi, mutizm, balmumu esnekliği bulunur. Ateş ve OSS bozuklukları NMS'de görülür; ancak yeni çalışmalarda katatonide de % 50 oranında görülebileceği bildirilmiştir (2).

Tablo 1. NMS ayırıcı tanısı (1)

Sendrom	Prodromal belirtileri	Başlangıç	Ateş	Kalp hızı	Kan basıncı	CPK	Deri	Rijidite	Çevre	Diğer	Tedavi
NMS	Mental değişiklikler	Günler	+++	++	+/-	+++	Solukluk Terleme	++++	Hava sıcaklığı artırır?	Hareket bozukluğu	Dantrolen Bromokriptin
LC	Ajıtasyon, duygudurum labilitesi, anoreksi, delüzyon	Günler	+++	++	+/-	++	Siyanoz Yaralanma	+/-	-	Aşırı motor eksitasyon	ACTH EKT
MH	-	Dakikalar	++++	++	+++	++++	-	++++ (trismus)	Genel anestezi	-	Dantrolen
Santral antikolinergik sendrom	-	Saatler	++	-	++	Normal	Ilık, kuru	-	-	Üriner retansiyon, pupillerde dilatasyon	Fizostigmin
Sıcak çarpması	Aşırı egzersiz, mental değişiklik	Saatler	++++	-	++	-	Sıcak, kuru	Flaşk	Çevre sıcaklığı	Nöroleptik riski artırır	Buz banyosu

Tablo 2. Dopamin yolları ve NMS patofizyolojisi arasındaki ilişki (3)

Nigrostriatal dopamin yolağı	Kas rijiditesi, ısı yükselmesinin ortaya çıkması
Hipotalamik dopamin yolağı	Afferent sinyallerin bozulması, vazodilatasyon bozulması, ısı yükselmesinin dağılması
Diensefalospinal dopamin yolağı Retiküler sistem	Otonomik disregülasyon, kas rijiditesi Stupor, mutizm

Tablo 3. NMS tablosunun görüldüğü ilaçlar

Nöroleptikler	Hemen hepsi (atipik nöroleptikler de dahil)
Antidepresanlar	Trisiklik antidepresanlar, MAOI
Antiemetikler	Perfenazin, metoklopramid
Antikonvülzanlar	Karbamazepin (özellikle nöroleptik kombinasyonu ile)
Antiparkinsonien	L-dopa, amantadin (ilaç kesilmesi ile)
Lityum	Nöroleptik kombinasyonu ile

İlaçlar: NMS ile ilişkili ilaçların ya da NMS gibi tablo oluşturan ilaçların sayısı çoğalmaya devam etmektedir. En başta yaygın D2 reseptör antagonisti olan yüksek potensli droglar olmak üzere nöroleptiklerin hepsi NMS oluşturabilir. Sülpirid, loksapin, zyklopentiksol, klozapin ve risperidon dahil bütün nöroleptik kullanımı sırasında NMS görülebilir. Klozapin kullanımı esnasında NMS görülebileceği ve lityum ile kombinasyonunda riskin artacağını bildiren yayınlar vardır (7). 1994 yılında Kanada'da yapılan 135 hastalık bir çalışmada risperidon kullanımı sırasında birkaç NMS vakası bildirilmiştir (8).

Trisiklik antidepresanlar ve MAOI kullanımı sırasında da görülebileceği bildirilmiştir. Son zamanlarda nöroleptik kullanımı esnasında karbamazepin kullanımından da kaçınılması gerektiği rapor edilmiştir. Ayrıca haloperidol kullanırken birlikte lityum vermek gerekiyorsa, NMS açısından dikkatli olmak ge-

reker. Antiemetiklerden perfenazin ve metoklopramidle de görülebileceği bildirilmiştir.

İlginç bir nokta da, Parkinson hastalarının tedavisinde kullanılan dopaminerjik ajanların kesilmesi ile NMS arasındaki ilişkidir. Henderson ve Wotten, leva-dopa kesilmesinden sonra bir hastada NMS rapor etmişlerdir. Yine amantadin tedavisinin kesilmesinden sonra, dopaminerjik tedavide dozaj değişikliklerinden sonra ve dopaminerjik ajanlara motor cevapta kısa dalgalanmalarda NMS gelişebileceği bildirilmiştir (Tablo 3).

Burke ve ark. tarafından, Huntington hastalığının alfa-metiltirozin ve dopamin tüketen bir ajanla (rezerpin) tedavisi esnasında bir NMS epizodu rapor edilmiştir (1,2).

PATOFİZYOLOJİ

NMS'in patofizyolojisini açıklamak için iki hipotez sunulmuştur.

A) NMS, nöroleptikler tarafından özellikle nigrostriatal ve hipotalamik bölgelerdeki santral dopaminerjik reseptör blokajının ani ve yaygın bir şekilde meydana getirilmesidir.

B) MH gibi iskelet-kas metabolizmasında önceden varolan defektin nöroleptiklerce ortaya çıkarılması veya provake edilmesidir (3).

Birçok klinik çalışma, NMS'in patogeneğinde nöroleptiklerce yapılan dopamin reseptör blokajının primer rol oynadığını göstermiştir. Bazal gangliodaki blokaja bağlı olarak ekstrapiramidal kas rijiditesi, hipotalamustaki blokaja bağlı olarak da ısı regülasyonu merkezinde işlev bozukluğu görülür. Nöroleptik-

lere duyarlı kişilerde kas hücrelerinde anormal miktarlarda kalsiyum depolanması söz konusudur. Bundan dolayı kaslarda kontraksiyonla birlikte rijidite gelişir. Sonuçta ateş ve rabdomiyolizis oluşur.

NMS'deki hipertermi, öncelikle hipotalamustaki nöroregülatör mekanizmaların ortadan kalkması ya da bozulmasıyla oluşur. Ayrıca kas rijiditesi de vücut ısısını yükseltir. Bunların sonucu olarak ısı kaybı azalır ancak ısı üretimi artar. Önemli olan merkezi orijinli olan ısı yükselmesidir; çünkü flask paralizi oluşturulan hastalarda ateşi düşürmek mümkün olmamıştır. Buradaki mekanizma ısı regülasyonunda önemli bir yer tutan D1 reseptör blokajıdır. Böylece vazodilatasyon gerçekleşemez ve vücut ısısını kaybedemez⁽²⁾.

Beyindeki dopamin yolları ile NMS patofizyolojisi arasındaki ilişkiler Tablo 2'de gösterilmiştir⁽⁵⁾. Otopsi çalışmalarındaki bulgular nonspesifik ya da normaldir. Horn ve ark. anterior ve lateral hipotalamik nükleus nekrozu bulmuşlardır. Serebellar nöronlarda dejenerasyon gözlenmiştir⁽¹⁾.

TEDAVİ

Bir hastada NMS'den şüphelenildiğinde, nöroleptikler hemen kesilmeli ve hasta destekleyici tedavi için hospitalize edilmelidir^(1,2). Destekleyici tıbbi tedavi, agresif farmakoterapiden daha önemlidir. Hastalar güçlüğüle yuttuklarından aspirasyon pnömonisi oluşabilir ve benzer şekilde dehidratasyon ile elektrolit açığı meydana gelebilir. Hastanın entübasyonu ve hidrasyonu oldukça önemlidir. Hidrasyon renal tubuler nekrozu engellemek için şarttır^(1,9).

Delay ve Deniker tarafından;

- Drogun hemen kesilmesi,
- Antipiretik verilmesi,
- Sıvı verilerek elektrolit balansının sağlanması ve
- Mümkünse antiparkinson tedavisinin başlanması önerilmiştir.

İlk amaç rijiditeyi azaltmaktır. NMS ve MH arasındaki klinik benzerliklerde Dantrolen sodyum kullanımı, kas rijiditesini ve termogenezisi azaltır. Goulon ve ark. dantrolen sodyum kullanımı ile serum CPK'sının normalizasyonun, rijidite ve ateşi azalttığını rapor etmişlerdir⁽¹⁾.

Dantrolen, kalsiyum sekresyonunu azaltır ve iskelet kaslarını gevşetir. 1-2 haftada sonuç alınır. Dantrolen 1 mg/kg İV'yi takiben oral olarak 50-100 mg/g'de dört doza bölünmüş olarak verilir⁽⁹⁾. Diazepam ise GABAerjik agonistik aktivite ile medulla spinaliste primer refleks yolların afferent terminallerinde presinaptik inhibisyon yaparak kas gevşetici etki yaratır⁽²⁾.

NMS patogenezisinde aşırı dopaminerjik blokaj olması düşünüldüğünden, DA agonistleri (amantadin, bromokriptin, L-dopa) kullanılır. Bromokriptin, oral olarak 30-50 mg/g 3-4 dozda verilir. 24-72 saat içinde belirtilerde iyileşme görülmeye başlanır. Amantadin, presinaptik depolardan DA sekresyonunu gerçekleştirerek tedavi edici etkisini gösterir. 200 mg/g 2 dozda verilir. Dantrolen ve bromokriptinin kombine kullanımının daha başarılı olduğu birkaç vaka rapor edilmiştir^(1,2,9).

EKT alternatif tedavi yöntemi olarak yerini almıştır. Davis ve ark. NMS'de EKT'nin yararlılığı üzerinde yaptıkları (1991) bir çalışmada, daha önce olgu sunumu olarak bildirilmiş 734 vakalık literatürü incelemişler ve bunlardan 665'inde NMS epizodu hakkında ayrıntılı bilgi edinmişlerdir. Bu 665 olguda NMS, spesifik droglar veya EKT ile tedavi edilmiş. NMS sırasında spesifik tedavi almayanların % 21'i ölmüş, buna karşılık EKT olanların sadece % 10.3'ü ölmüş. Fakat bu farklılık pek anlamlı bulunmamış. Spesifik drog tedavisi (dantrolen, bromokriptin, amantadin ve/veya L-dopa) gören grupta ise nonspesifik tedavi alanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük mortalite (% 9.7) görülmüş. Ancak tartışmalı olarak kalmıştır.

Birçok yayında, NMS'li hastalarda EKT'nin hem NMS'e hem de alttaki psikiyatrik hastalığa iyi geldiği bildirilmiş; fakat özellikle EKT'nin NMS'de yarar göstermesinde, birlikte nöroleptik uygulanmamış olmasının iyi sonuç verdiği, aksi takdirde yararı olmadığı da vurgulanmıştır⁽¹⁰⁾.

NMS tedavisinde önemli bir nokta da devam eden psikoz için ne yapılacağıdır. Çoğu araştırmacı tablo tamamen düzelinceye kadar bekleyip EKT önerir. Her yeni tedavi ve ilaç değiştirilmesi anında ikinci kez NMS belirtilerinin ortaya çıkma şansı % 20-40'dır. Belirtiler görüldüğünde en az 5 gün ilaç tatili ve

daha düşük potensli ya da daha düşük dozda nöroleptik uygulanır⁽²⁾.

SONUÇ

NMS, psikiyatrik tedavi uygulamalarında karşılaşılabilen, ayırıcı tanısının güçlüğü nedeniyle zaman zaman atlanabilen ve gecikmiş müdahalelerde % 20 ölümle sonuçlanabilen oldukça ciddi bir komplikasyondur. Bu nedenle üzerinde önemle durulması gereken bir konudur.

Özellikle öyküsünde NMS geçirdiğine ilişkin kaydı olan ya da şüphelenildiği bilinen hastalarda ilaçla tedavide çok dikkat edilmeli; nöroleptik mutlaka kullanılması gerekiyorsa daha az potent nöroleptikler ya da daha az risk taşıdığı ileri sürülen atipik nöroleptikler tercih edilmeli; ayrıca doz artışı, kombinasyon (özellikle lityum) konularında karar verirken hastanın durumu özenle ele alınmalıdır. Böyle bir hastanın tedavisi mümkün olduğu ölçülerde hospitalize edilerek ve tüm müdahale şartlarının sağlanabileceği ortamlarda yapılmalıdır. NMS geçirdiği bilinen hastalarda kontrendikasyon yoksa herşeye rağmen EKT tedavisi ilk tercih gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rodnidzky RL, Keyser DL: Neurologic complications of drugs; neuroleptic malignant syndrome. The interface of psychiatry and neurology. *Psychiatric Clin North Am* 2:498-503, 1992.
2. Ceylan ME: Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri. Cilt 1, bölüm IVH: Farmakoterapi-nöroleptik malign sendrom 1993; İstanbul, 742-54.
3. Keck PE, Caroff SN, McElroy SL: Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia: End of a controversy? *J Neuropsychiatry Clin Neurosciences* 7:135-44, 1995.
4. Sachdev P, Mason C, Hadzi-Pavlovic D: Case-control study of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 154:1156-58, 1997.
5. Abay E, Karşın E: Psikiyatride laboratuvar ve tanusal testler: Güleç C, Köroğlu E (eds). *Psikiyatri Temel Kitabı* 1997; Ankara 101.
6. Braun J, Preus R: Klinik kılavuz-Yoğun bakım. Çev. Yelbuz TM, Uyarlama Akın SM. 1994; 558.
7. Meltzer HY: Clozapine. Pattern of efficacy in treatment-resistant schizophrenia: Novel Antipsychotic Drugs. Raven Press, Newyork 1992; 33-46.
8. Davis JM, Janicak PG: Risperidone: A new; novel (and better?) antipsychotic. *Psychiatric Annals* 26:78-87, 1996.
9. Bernstein JG: Handbook of drug therapy in psychiatry. Part I, Chapter 10: Medical Complications of Psychotropic Drug-Neuroleptic Malignant Syndrome, Third edition 1995; 281-86.
10. Davis JM, Janicak PG, Sakkas P, et al: Electroconvulsive therapy in the treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Convulsive Therapy* 2:111-20, 1991.