

NOSOLOGIE

Existe-t-il un lien entre catatonie et syndrome malin des neuroleptiques ?

Are catatonia and neuroleptic malignant syndrome related conditions?

S. Vesperini*, F. Papetti, D. Pringuey

Service hospitalo-universitaire de psychiatrie, hôpital Pasteur, 30, avenue de la Voie-Romaine, 06000 Nice, France

Reçu le 15 août 2008 ; accepté le 10 mars 2009

Disponible sur Internet le 28 août 2009

MOTS CLÉS

Catatonie ;
Syndrome malin des
neuroleptiques ;
Diagnostic
différentiel

KEYWORDS

Catatonias;
Neuroleptic
malignant syndrome;
Differential diagnosis

Résumé Les thématiques de la catatonie et du syndrome malin des neuroleptiques sont à la fois complexes et fascinantes. Beaucoup de controverses et divergences existent à leur égard. Une littérature abondante est disponible sur ces sujets, mais aucune synthèse, dont le but serait de mettre en perspective ces points de désaccord, n'a pour l'instant jamais été réalisée. Le but de cet article est donc de regrouper, clarifier et synthétiser la littérature internationale concernant la problématique du lien entre catatonie et syndrome malin des neuroleptiques. Les résultats obtenus montrent ainsi une première divergence fondamentale, puisque, pour certains auteurs, il s'agit effectivement du même trouble alors que pour d'autres absolument pas. Pourtant, au sein même du premier groupe, les avis divergent encore puisqu'on ne dénombre pas moins de cinq hypothèses différentes concernant la nature du lien. Il est, de plus, important de noter que ces arguments ne sont pas soutenus par une validité scientifique suffisante pour nous permettre de nous prononcer en faveur de l'une ou l'autre position. Il nous apparaît donc que la question du lien entre les deux entités n'est pas encore résolue. Toutes les hypothèses disponibles méritent une attention particulière et constituent l'intérêt de ces deux thèmes. Il nous semblait pourtant important de signifier l'absence de consensus disponible à ce jour concernant le lien les unissant.

© L'Encéphale, Paris, 2009.

Summary

Introduction. – : Catatonia and neuroleptic malignant syndrome are both conditions that can compromise survival and whose successful treatment depends on early diagnosis.

Objective. – Distinguishing between these two conditions is difficult in a clinical setting and is further complicated by diagnostic criteria overlap. Are they both variations of a single disorder or two distinct conditions that happen to share certain characteristics? The goal of this paper is to review the available published data concerning the existence of a link between these two conditions and to specify the nature of the link between them.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : stephanie.vesperini@laposte.net (S. Vesperini).

Method. — We identified relevant articles from the PubMed registry by cross-referencing “catatonia” and “neuroleptic malignant syndrome”. The articles returned were selected according to language (English and French) and publication date (before November 2007).

Results. — Opinions are clearly divided concerning the existence of a link between these two conditions. The most commonly held opinion is that catatonia and neuroleptic malignant syndrome are two entities on the same spectrum. There are, however, no less than five different hypotheses concerning the nature of the link between them: first hypothesis: neuroleptic malignant syndrome is a drug-induced form of catatonia; second hypothesis: neuroleptic malignant syndrome is a drug-induced form of malignant catatonia; third hypothesis: neuroleptic malignant syndrome and malignant catatonia are one and the same; fourth hypothesis: catatonia is a risk factor for neuroleptic malignant syndrome; fifth hypothesis: neuroleptic malignant syndrome is a heterogeneous syndrome that includes both catatonic and non-catatonic responses to antipsychotic drugs. Other research maintains that catatonia and neuroleptic malignant syndrome are two distinct conditions. This point of view has fewer proponents, but benefits from historical, clinical and neurobiological studies that comfort this hypothesis. A careful clinical examination should in theory enable the distinction between these two entities and various neurobiological hypotheses are put forward to explain the differences between them.

Analysis and discussion. — The analysis of the data does not enable the elaboration of a single consensus on the existence of a link between catatonia and neuroleptic malignant syndrome. Additionally, the different hypotheses’ level of scientific proof is insufficient to confirm or reject them. We only have at our disposal isolated case studies or studies with varying diagnostic criteria.

Conclusion. — A review of the literature does not enable us to confirm or invalidate a link between catatonia and neuroleptic malignant syndrome. However, answering this question would have direct consequences, since the suggestion of a link has led to the contraindication of neuroleptics for the treatment of catatonia, which contraindication has been extended on principle to the use of all newer antipsychotic medication. But since the link between catatonia and neuroleptic malignant syndrome has not been established according to scientific criteria, should the contraindication of atypical antipsychotic drugs be maintained in the treatment of catatonia?
© L’Encéphale, Paris, 2009.

Introduction

La catatonie et le syndrome malin des neuroleptiques sont deux troubles graves, pour lesquels le pronostic vital peut être engagé, et dont la reconnaissance précoce est importante afin de mettre en route une prise en charge adéquate.

L’apparition brutale d’une symptomatologie associant troubles de la conscience, rigidité motrice, fièvre, atteinte des fonctions végétatives, survenant après un traitement par neuroleptique, définit le syndrome malin des neuroleptiques. Sa prise en charge comprend, après restauration des fonctions vitales et arrêt du traitement neuroleptique, l’utilisation conjointe d’agoniste dopaminergique et de myorelaxant.

Une altération de la conscience, une rigidité musculaire, un mutisme et un négativisme appartiennent à la symptomatologie de la catatonie. Une atteinte des fonctions végétatives est possible définissant alors la catatonie létale ou maligne. Un traitement par neuroleptiques peut engendrer le syndrome, mais la catatonie peut survenir également en dehors de tout contexte iatrogène. Sa prise en charge repose sur les benzodiazépines, voire l’électroconvulsivothérapie en cas d’échec des benzodiazépines.

Problématique

En pratique, la distinction des deux entités n’est pas toujours aisée. Fréquemment, les sujets répondant au

diagnostic de syndrome malin répondent également au diagnostic de catatonie. La survenue possible d’une catatonie après traitement par neuroleptique fait souvent douter du diagnostic, et la réponse possible du syndrome malin aux benzodiazépines décrite par certains auteurs ajoute à la confusion entre les deux entités.

Le but de cet exposé est de faire la synthèse des données disponibles dans la littérature concernant l’existence d’un lien éventuel entre les deux entités et d’en préciser si possible la nature.

Méthode

Il s’agit d’une revue de littérature réalisée à partir de la base de données PubMed, en utilisant comme mot clé *neuroleptic malignant syndrom* et *catatonia*. Les articles obtenus ont ensuite été sélectionnés en fonction de leur langue d’écriture (anglaise ou française) et de leur date de publication (la dernière date retenue étant fixée à novembre 2007). Les articles étaient ensuite analysés en fonction de leur résumé ou de la pertinence de leur titre. Nous avons également sélectionné, de manière secondaire, certains articles cités dans les bibliographies, et les articles proposés en lien.

Résultats

Parmi l’ensemble des données disponibles dans la littérature, les avis sont nettement partagés entre deux positions

opposées concernant l'existence ou non d'un lien entre les deux entités.

Catatonie et syndrome malin sont deux troubles appartenant au même spectre

Il s'agit du point de vue le plus soutenu et représenté dans la littérature. Cependant, les avis de ses partisans divergent quant à la nature du lien unissant les deux entités, et pas moins de cinq hypothèses ont pu être relevées.

Première hypothèse : *Neuroleptic-induced catatonia*

Le syndrome malin des neuroleptiques serait la forme iatrogène de la catatonie [12,13].

Deuxième hypothèse : *drug-induced hyperthermic catatonia*

Le syndrome malin des neuroleptiques serait la forme iatrogène de la catatonie maligne [20].

Troisième hypothèse

Le syndrome malin des neuroleptiques et la catatonie maligne sont une seule et même entité. Cette hypothèse est celle largement soutenue par Fink et Taylor [8–11] et bien d'autres auteurs [3,17]. Selon eux, le tableau clinique auquel fait référence le syndrome malin des neuroleptiques ne se limiterait pas à une origine iatrogène et aurait été décrit avant l'ère des neuroleptiques. Les deux entités seraient donc identiques.

Quatrième hypothèse

La catatonie est un facteur de risque de syndrome malin des neuroleptiques [4,29]. Elle ne serait cependant pas le seul et d'autres facteurs de risque ont été identifiés parmi lesquels le sexe masculin, le retard mental, les comorbidités somatiques, des antécédents de syndrome malin des neuroleptiques, une déshydratation et un taux de fer sérique bas [1,19].

Cinquième hypothèse

Le syndrome malin des neuroleptiques est un syndrome hétérogène incluant à la fois des réactions catatoniques et des réactions non catatoniques aux antipsychotiques [18]. Ces deux sous-groupes se différencieraient par leur symptomatologie, leur évolution et leurs modalités de traitement. Les deux syndromes ne seraient donc plus une seule et même entité mais deux distinctes pouvant se chevaucher (Tableau 1).

Catatonie et syndrome malin sont deux entités différentes

Il s'agit d'un point de vue plus minoritaire bien que supporté par de nombreux arguments historiques, cliniques, et neurobiologiques. De nos jours, c'est surtout grâce aux travaux de Northoff et al. [23,24] que la catatonie est envisagée comme un syndrome différent du syndrome malin, partageant uniquement certaines similitudes cliniques.

Le point de vue historique

Il nous semble pertinent de commencer par resituer la problématique selon un point de vue historique. C'est en 1874 que la catatonie est décrite pour la première fois par Kalhbaum, insistant alors sur sa composante affective et son évolution cyclique [16]. La première description de la catatonie remonte donc bien avant l'ère des neuroleptiques « découverts » en 1952 par Delay et Deniker. Plus tard, la poursuite de leurs travaux les conduisit à décrire le syndrome malin des neuroleptiques [5].

La description de la catatonie avant l'ère des neuroleptiques exclut donc l'hypothèse d'une origine uniquement iatrogène et rend difficile son rapprochement direct avec le syndrome malin. En outre, l'on sait aujourd'hui que la catatonie est un syndrome que l'on peut rencontrer dans de nombreuses affections psychiatriques, somatiques, toxiques ou médicamenteuses alors que le syndrome malin est par définition de nature iatrogène [25].

Tableau 1 Liens entre catatonie et syndrome malin des neuroleptiques [18].

	Catatonie convertie en syndrome malin	Syndrome catatonico-parkinsonien	Syndrome malin sans catatonie
Symptomatologie	Catatonie préexistante puis syndrome malin seul	Catatonie initialement non présente, puis apparition d'un tableau mixte	Délire Hyperthermie Syndrome extrapyramidal
Évolution chronologique	Catatonie présente Hyperthermie, dysautonomie Changements psychiques, apparition du syndrome extrapyramidal	Apparition brutale des symptômes, sur un ou deux jours, de manière synchrone	État présyndrome malin Syndrome parkinsonien sévère répondant mal aux anticholinergiques, apparition d'éléments confusionnels Fièvre et dysautonomie
Réponse au traitement	La réponse aux benzodiazépines est variable, fonction du caractère léthal ou pas de la catatonie	Bonne réponse aux benzodiazépines	Mauvaise réponse aux benzodiazépines

Tableau 2 Approche clinique différentielle de la catatonie et du syndrome malin des neuroleptiques [24].

Catatonie	Syndrome malin des neuroleptiques
<i>Pôle moteur</i>	
Akinésie de terminaison	Akinésie d'initiation
Anosognosie motrice (absence de conscience de sa posture dans l'espace)	Terminaison du mouvement intacte
Initiation du mouvement intacte	Absence de maintien des postures, absence d'anosognosie motrice
<i>Pôle affectif</i>	
Symptômes émotionnels forts et incontrôlables tels que l'anxiété, et dont le sujet a conscience	Peu de symptômes du registre émotionnel ou d'allure réactionnelle
<i>Pôle comportemental</i>	
Apparition de comportements étranges liés à un défaut d'inhibition	Pas de trouble du comportement lié au syndrome malin
<i>Fonctions végétatives</i>	
Perturbées en cas de catatonie maligne	Toujours perturbées

Une nouvelle approche clinique [24]

La difficulté diagnostique de ses deux entités provient de leurs similitudes cliniques, car il peut exister dans les deux cas un syndrome extrapyramidal associé à une hyperthermie sévère. Fort de ses nombreux travaux d'observation de ses patients catatoniques [23,24], Northoff et al. argumentent pourtant qu'un examen clinique éclairé devrait permettre au clinicien de différencier les deux entités.

Les principaux symptômes cliniques permettant un diagnostic différentiel sont résumés dans le [Tableau 2](#).

Il est aussi intéressant de remarquer que le syndrome malin des neuroleptiques partage des similitudes cliniques non seulement avec la catatonie, mais aussi avec le syndrome sérotoninergique ou l'hyperthermie maligne. Ces entités, parfois regroupées sous le vocable de «syndromes hyperthermiques» [15] en rapport avec leurs manifestations cliniques proches, doivent pourtant être différenciées les unes des autres car les hypothèses physiopathologiques évoquées sont différentes [2,6,14,22,28].

Approche neurobiologique

Hypothèses physiopathologiques «classiques». Concernant le syndrome malin des neuroleptiques, les mécanismes pathogéniques font appel à deux théories différentes, l'hypothèse centrale et l'hypothèse périphérique [15]. Selon la première hypothèse, le blocage des récepteurs D2 par les neuroleptiques au niveau sous-cortical entraînerait une réduction des capacités de lutte contre l'hyperthermie et une thermogénèse accrue par l'hypertonie musculaire [21,26]. La bromocriptine qui est un agoniste D2 est ainsi proposée dans la prise en charge du syndrome malin. En revanche, selon l'hypothèse périphérique, élaborée par analogie avec l'hyperthermie maligne, c'est la libération de calcium dans les fibres musculaires qui entraînerait leur contraction permanente et l'augmentation de la température corporelle [15]. Cette hypothèse est à l'origine de l'utilisation d'un myorelaxant, le dantrolène, dans la prise en charge.

Les hypothèses concernant les mécanismes physiopathologiques de la catatonie sont moins abondantes, et

longtemps divisées entre les partisans d'une origine corticale et ceux en faveur d'une origine sous-corticale [25]. Citons, malgré tout les travaux d'Henri Ey [7] et de Taylor [27] qui décrivent un mécanisme de déséquilibre dopaminergique et de dissociation cortico-sous-corticale.

Apport des travaux de Northoff [24]. Ses travaux sont séduisants car ils reflètent la complexité du lien unissant syndrome malin et catatonie, en tentant d'expliquer à la fois leurs similitudes et leurs différences.

Neurophysiologie du syndrome malin des neuroleptiques.

La genèse du mouvement fait intervenir en premier lieu le système extrapyramidal sous-cortical. Le striatum est un centre fondamental, intégrateur des informations sensorielles, et dont le rôle est d'élaborer des schémas de mouvement. L'information est ensuite envoyée aux autres noyaux gris centraux, puis via le thalamus aux régions corticales, responsables de la partie initiation du mouvement. La destination finale étant le tronc cérébral et la moelle épinière venant réguler l'information motrice et le tonus musculaire. On parle donc de *bottom-up regulation*, c'est-à-dire de régulation d'origine sous-corticale dirigée vers les régions corticales.

Dans cette boucle motrice, la substance noire qui contient des neurones dopaminergiques vient, via la voie nigro-striée, aider le striatum dans son rôle modulateur. Selon Northoff, le syndrome malin des neuroleptiques résulte du blocage dopaminergique au niveau nigro-strié, mais aussi hypothalamique. Cela expliquerait la présence des signes tels que l'akinésie d'initiation, les troubles végétatifs, et les troubles du tonus.

Neurophysiologie de la catatonie. Parmi les informations parvenant au striatum impliquées dans le déclenchement d'un mouvement, il faut noter la présence d'informations à caractère émotionnel. La gestion de ces dernières est dévolue à l'amygdale, l'hippocampe et le cortex orbitofrontal. Cet ensemble communique avec le striatum via deux possibilités : par l'intermédiaire du cortex pariétal postérieur ou via la boucle orbitofrontale qui relie directement le cortex orbitofrontal et le striatum. Cette boucle de régulation orbitofrontale est également appelée

top-down regulation par opposition à la boucle motrice, car l'information est dirigée du cortex vers la région sous-corticale.

Ainsi, l'on comprend comment le système extrapyramidal et le système de gestion des émotions communiquent. Dans cette perspective, la catatonie résulte d'une altération dans la transformation de l'information émotionnelle en information motrice, elle-même résultant d'une déconnexion fonctionnelle dans les circuits impliqués dans la communication entre système orbitofrontal et système extrapyramidal. Autrement dit, le déficit de fonctionnement du cortex orbitofrontal serait l'élément fondamental de la physiopathologie de la catatonie, déficit en théorie déclenché sous l'influence de processus émotionnels négatifs.

En résumé. Selon l'auteur, syndrome malin des neuroleptiques et catatonie sont deux entités proches mais différentes. La catatonie serait un syndrome psychomoteur, lié à une déconnexion fonctionnelle entre le cortex pariétal postérieur et le cortex prémoteur, responsable de défauts de communication entre le système de gestion des émotions et le système extrapyramidal, via la boucle orbitofrontale qui ne fonctionne plus normalement. De plus, le lien entre cortex orbitofrontal et hypothalamus permettrait d'expliquer l'apparition possible d'altération des fonctions végétatives.

En revanche, le syndrome malin des neuroleptiques serait lui un syndrome uniquement moteur, lié aux altérations de la boucle motrice par les neuroleptiques. On retrouve dans la catatonie, une altération de la *top-down regulation*, alors que dans le syndrome malin des neuroleptiques il s'agit d'une altération de la *bottom-up regulation*. De plus, la catatonie serait en rapport avec un dysfonctionnement initial gabaergique, alors dans le syndrome malin des neuroleptiques le blocage dopaminergique serait au premier plan.

Analyse des résultats et discussion

Il n'existe pas de consensus actuellement concernant le lien entre les deux entités

L'analyse de la littérature permet de noter une discordance concernant l'ensemble des hypothèses émises. Au sein même du groupe prônant le lien entre les deux entités, il existe d'importantes divergences concernant la nature de ce lien. Il n'est donc pas possible aujourd'hui de retenir un avis simple et plutôt consensuel sur le sujet.

Validité scientifique des différentes hypothèses

Le niveau de preuve des différentes hypothèses émises n'est pas suffisant, que ce soit pour les confirmer ou les infirmer. Ainsi, l'ensemble de la littérature disponible concerne essentiellement des études de cas soit isolés, soit en petit nombre, et utilise des critères diagnostics différents d'un cas à l'autre. Il serait pourtant indispensable de réunir de véritables arguments scientifiques : études sur de larges échantillons, utilisation des mêmes outils diagnostics reposant sur des critères homogènes, précis et validés, résultats disponibles sur des modèles animaux, et enfin extension

aux nouvelles méthodes diagnostiques telles que l'imagerie fonctionnelle.

Conclusion

L'analyse de la littérature ne nous permet pas de retrouver des arguments suffisants pour nous prononcer sur l'existence ou pas d'un lien entre catatonie et syndrome malin. Même si beaucoup d'auteurs penchent pour l'existence de ce lien, leurs avis divergent concernant sa nature exacte. De plus aujourd'hui, cet avis n'est plus consensuel et d'autres auteurs comme Northoff pensent que les deux entités sont réellement distinctes. En outre, l'absence de preuve scientifique suffisante ne nous permet pas de pencher pour l'une ou l'autre hypothèse.

La réponse à cette interrogation a pourtant une importance directe en ce qui concerne la prise en charge médicamenteuse de la catatonie. En effet, le rapprochement de ces deux entités a entraîné la classique contre-indication des neuroleptiques en cas de catatonie, en ignorant à la fois l'intérêt neurologique potentiel des nouvelles molécules antipsychotiques et leur bénéfice attendu sur la symptomatologie délirante parfois sous-jacente à la catatonie. Si le lien entre les deux entités est aujourd'hui discuté, la contre-indication des antipsychotiques atypiques dans la catatonie doit-elle être également remise en cause ?

Références

- [1] Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, et al. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004;65(12):1722–3.
- [2] Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1112–20.
- [3] Carroll BT, Taylor RE. The nondichotomy between lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(3):235–8.
- [4] Carroll BT, Lee JW. Catatonia is a risk factor for neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 2004;65(12):1722–3.
- [5] Delay J, Pichot P, Lemperière T, et al. Un neuroleptique majeur non phénothiazine et non résérpinique, l'halopéridol, dans le traitement des psychoses. *Ann Med Psychol* 1960;118:145–52.
- [6] Ebadi M, Pfeiffer RF, Murrin LC. Pathogenesis and treatment of neuroleptic malignant syndrome. *General Pharmacol* 1990;21(4):367–86.
- [7] Ey H. Études psychiatriques. Paris: Desclée de Brouwer; 1950.
- [8] Fink M. Neuroleptic malignant syndrome and catatonia: one entity or two? *Biol Psychiatry* 1996;39(1):1–4.
- [9] Fink M. Catatonia: syndrome or schizophrenia subtype? Recognition and treatment. *J Neural Transm* 2001;108(6):637–44.
- [10] Fink M, Taylor MA. Catatonia. A clinician guide to diagnosis and treatment. 1st ed. Cambridge University Press; 2003.
- [11] Fink M, Taylor MA. Catatonia: subtype or syndrome in DSM? *Am J Psychiatry* 2006;163:11.
- [12] Fricchione GL, Cassem NH, Hooberman D, et al. Intravenous lorazepam in neuroleptic-induced catatonia. *J Clin Psychopharmacol* 1983;3(6):338–42.
- [13] Gelenberg AJ, Mandel MR. Catatonic reactions to high-potency neuroleptic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34(8):947–50.
- [14] Gurrera RJ. Is neuroleptic malignant syndrome a neurogenic form of malignant hyperthermia? *Clin Neuropharmacol* 2002;25(4):183–93.
- [15] Hanna J, Danel V, Saviuc P. Hyperthermie du syndrome malin des neuroleptiques, du syndrome sérotoninergique

- ou liée à l'ecstasy: approche thérapeutique. *Reanimation* 2001;10:412–7.
- [16] Kahlbaum KL. La catatonie ou folie tonique [traduction de Viallard A]. *Evol Psychiatr* 1987;52(2):370.
- [17] Koch M, Chandragiri S, Rizvi S, et al. Catatonic signs in neuroleptic malignant syndrome. *Compr Psychiatry* 2000;41(1):73–5.
- [18] Lee JW. Catatonic variants, hyperthermic extrapyramidal reactions, and subtypes of neuroleptic malignant syndrome. *Ann Clin Psychiatry* 2007;19(1):9–16.
- [19] Mann SC, Caroff SN, Keck PE, et al. Neuroleptic malignant syndrome. In: Mann SC, Caroff SN, Keck PE, et al., editors. *Neuroleptic Malignant Syndrome and related conditions*. 2nd ed. Washington, DC: Am Psychiatr Assoc; 2003. p. 1–44.
- [20] Mathews T, Aderibigbe YA. Proposed research diagnostic criteria for neuroleptic malignant syndrome. *Int J Neuropsychopharmacol* 1999;2(2):129–44.
- [21] Mann SC, Caroff SN, Fricchione G, Campbell EC. Central Dopamine Hypoactivity and the Pathogenesis of Neuroleptic Malignant Syndrome. *Psychiatr Ann* 2000;30(5):363–74.
- [22] Miyatake R, Iwahashi K, Matsushita M, et al. No association between the neuroleptic malignant syndrome and mutations in the RYR1 gene associated malignant hyperthermia. *J Neurol Sci* 1996;143(1–2):161–5.
- [23] Northoff G, Wenke J, Krill W, et al. Ball experiments in 32 acute akinetic catatonic patients: deficits of internal initiation and generation of movements. *Mov Disord* 1995;10(5):589–95.
- [24] Northoff G. Catatonia and neuroleptic malignant syndrome: psychopathology and pathophysiology. *J Neural Transm* 2002;109(12):1453–67.
- [25] Pommepuy N, Januel D. La catatonie: resurgence d'un concept. Une revue de la littérature internationale. *Encéphale* 2002;28:481–92.
- [26] Strawn JR, Keck Jr PE, Caroff SN. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Am J Psychiatry* 2007;164(6):870–6.
- [27] Taylor MA. Catatonia: a review of the behavioral neurologic syndrome. *Neuropsychiatr Neuropsychol Behav Neurol* 1990;3:48–72.
- [28] Rosenberg H, Davis M, James D, et al. Malignant Hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:21.
- [29] White DA, Robins AH. Catatonia: harbinger of the neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry* 1991;158:419–21.