

Hypothermie

Gefährliche Kälte durch Neuroleptika

Veränderungen der Körpertemperatur nach Gabe antipsychotisch wirksamer Substanzen werden im klinischen Alltag seit jeher beobachtet. Während Fieber als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) wohlbekannt ist, finden gegenläufige Störungen der Thermoregulation im Sinne einer Erniedrigung der Körpertemperatur weitaus geringere Beachtung. Dabei ist die Antipsychotika-assoziierte Hypothermie eine klinisch hochrelevante, potenziell lebensbedrohliche UAW und könnte bei vielen ungeklärten klinischen Verschlechterungen bei psychiatrischen Patienten eine Rolle spielen.

PETER M. KREUZER, MICHAEL LANDGREBE, MARKUS WITTMANN, RAINER RUPPRECHT UND BERTHOLD LANGGUTH



Die Einnahme von Antipsychotika ist häufiger mit einer erniedrigten Körpertemperatur assoziiert als angenommen wird.

Veränderungen der Körpertemperatur nach Applikation antipsychotisch wirksamer Substanzen werden im klinischen Alltag seit Jahrzehnten beobachtet. Bereits vor der Entdeckung des antipsychotischen Effekts des ersten Neuroleptikums Chlorpromazin im Jahr 1952 war dessen temperatursenkende Wirkung in der Anästhesiologie wohlbekannt. Es wurde gezielt zur Erzeugung eines künstlichen Winterschlafs („hibernation artificielle“) eingesetzt [1]. Andererseits gilt die Hyperthermie als Kardinalsymptom im Rahmen des Malignen neuroleptischen Syndroms. Dieses wurde als schwere und potenziell lebensgefährliche UAW von Delay et al. erstmals als „akinetisches hypertones Syndrom“ im Jahr 1960 beschrieben [2, 3].

Valide Daten über die Inzidenzraten Antipsychotika-assoziiert Hypothermien fehlen bislang. In der Literatur finden sich hauptsächlich Einzelfallberichte und Fallserien. In einem Review aus dem Jahr 2007 auf Basis der WHO-Datenbank wurden bis dato 480 Episoden von Hypothermie nach Antipsychotikagabe erfasst. Im gleichen Zeitraum waren 524 Hyperthermien registriert worden [4]. Diese in der gleichen Größenordnung rangierende Meldehäufigkeit erstaunt zunächst, da sowohl im klinischen Alltag als auch in der Literatur Antipsychotika-assoziierte Hyperthermien wesentlich größere Beachtung finden und der Möglichkeit einer Erniedrigung der Körpertemperatur nach Antipsychotikagabe vergleichsweise wenig Aufmerksamkeit geschenkt wird.

Obwohl Temperaturregulationsstörungen unter Antipsychotika seit Jahrzehnten als bekannt gelten und klinisch als hochrelevant einzustufen sind, ist unser derzeitiges pathophysiologisches Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen dieser Modulation der thermoregulatorischen Prozesse lückenhaft. Festzuhalten ist, dass Hypothermien im Zusammenhang mit der Gabe verschiedenster Antipsychotika mit unterschiedlichen Rezeptorprofilen und sowohl für typische [5] als auch atypische Substanzen [6, 7] beschrieben wurden [4].

Hypothermie

Der Begriff der Hypothermie bezeichnet eine Erniedrigung der Körperkerntemperatur beim Menschen unter 35°C [8, 9].

Es handelt sich um eine potenziell lebensbedrohliche UAW, die für einen Teil der nicht geklärten Todesfälle bei psychiatrischen Patienten mitverantwortlich sein könnte [8, 10]. Häufiger als im Zusammenhang mit Arzneimittelgaben treten Hypothermien jedoch bei Unfällen in niedriger Umgebungstemperatur auf. Entsprechend stammen die meisten Erfahrungen mit akzidentellen Hypothermien aus dem Bereich der Rettungsmedizin (Ski- und Bergunfälle, Tauchsport, etc.). Dabei verläuft die Hypothermie in mehreren Stadien. Zunächst befindet sich die betroffene Person im Abwehrstadium (zwischen 37°C und 34°C Körperkerntemperatur), in welchem es zu Schmerzen, Zittern, subjektivem Kältegefühl und Frieren kommt, aufgrund der Zentralisation des Blutes zeigt sich eine Zyanose. Im weiteren Verlauf sistiert das peripher-muskuläre Zittern, die Betroffenen zeigen sich zunehmend somnolent, die Atmung wird unregelmäßig und flach und die subjektiven Beschwerden nehmen ab.

Klinische Unterschiede?

Antipsychotika-induzierte Hypothermien unterscheiden sich jedoch möglicherweise klinisch von den akzidentiellen Hypothermien aufgrund gestörter thermoregulatorischer Prozesse. So kann bei Antipsychotika-induzierten Hypothermien die periphere Vasokonstriktion oder das Muskelzittern fehlen. Die vitale Gefährdung ergibt sich hauptsächlich durch kardiopulmonale Symptome wie Bradypnoe, Bradykardie, arterielle Hypotonie und Herzrhythmusstörungen.

Physiologie der Thermoregulation

Bei der Körpertemperatur des Menschen handelt es sich um einen engmaschig kontrollierten und regulierten physiologischen Parameter, welcher in weitaus engeren Grenzen gehalten wird als andere vegetative Vitalfunktionen wie Blutdruck oder Herzfrequenz [11]. Die Körperkerntemperatur in Ruhe variiert um etwa 1°C in Abhängigkeit von circadianer Rhythmik, dem Menstruationszyklus sowie der individuellen und situativen Wärmeverteilung im Körper. Bei unterschiedlichen alltäglichen Aktivitäten kommt es zu Temperaturschwankungen um bis zu 3°C im Bereich von etwa 36–39°C [12, 13].

Sensorische Temperaturinformationen werden durch „transiente Rezeptorpotenzial-Ionenkanäle“ (TRP) erfasst. Diese spezialisierten Rezeptoren werden bei bestimmten Temperaturschwellen aktiviert und sind vor allem in sensorischen Neuronen exprimiert. Der TRPV3-Subtyp ist für Wärmeerkennung, der TRPM8-Subtyp besonders für Kälteempfindung verantwortlich [11]. Informationen über die Temperatur der Hautoberfläche, des peripheren Gewebes, der Organe und der sensorischen Axone an sich werden auf verschiedenen Ebenen integriert und erreichen schließlich den Hypothalamus, welcher bei Säugetieren als übergeordnete thermoregulatorische Kontrollinstanz fungiert [11]. Vor allem der ventral-hypothalamischen präoptischen Region (VPOA) kommt dabei entscheidende Bedeutung zu. Einerseits werden hier periphere Informationen bezüglich der Temperatur integriert, andererseits verfügt diese Region auch selbst über thermosensible Rezeptoren [14]. Diese nehmen einen kontinuierlichen Abgleich der Körpertemperatur mit den Sollwerten vor und setzen im Falle von Temperaturdifferenzen regulatorische und kompensatorische Mechanismen in Gang [4, 11]. Dazu zählen im Falle von Unterkühlung autonome Reaktionen wie Veränderungen der Vasomotorik (wie periphere Vasokonstriktion und arteriovenöses Shunting an Fingern und Zehen) sowie peripher-muskuläres Zittern zur Wärmeerzeugung [11]. Ratten mit Läsionen der präoptischen hypothalamischen Region zeigten hypotherme Reaktionen nach Applikation von Antipsychotika [15, 16]. Auch der dorsomediale Hypothalamus (DMH) scheint in die Thermoregulation involviert zu sein [17]. In Tierexperimenten steigerte die Dysinhibition von Neuronen des DMH die Körperkerntemperatur und aktivierte gegenregulatorische Mechanismen des sympathischen Nervensystems [17].

Verbindungsglied Dopaminrezeptoren

Eine wesentliche Rolle in der Aufrechterhaltung der Körpertemperatur spielen dopaminerge D₂-Rezeptoren [18], was wohl die entscheidende Verbindung zur thermoaktiven Wirkung von antipsychotischen Substanzen darstellt. D₁-Rezeptoren scheinen diese Adaptionsvorgänge weiter zu modulieren [18]. Auch sero-

tonerge Mechanismen sind an thermoregulatorischen Prozessen beteiligt. Antipsychotika mit hoher 5HT_{2A}-Rezeptoraffinität (wie Pipamperon oder Risperdal) scheinen vermehrt in Hypothermien involviert zu sein [19]. 55 % der berichteten Fälle sind nach Marum et al. auf atypische Substanzen zurückzuführen [4]. Bei der Interpretation ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese Zahl auf spontanen Meldungen von beobachteten UAW beruht und durch die bekannte Tatsache verzerrt sein könnte, dass es bei neueren Medikamenten zunächst zu einer erhöhten Meldequote von UAW kommt und die Meldequote im Zeitverlauf abnimmt [19].

Multifaktorielle Ursachen

Thermoregulatorische Prozesse sind komplex angelegt und die Mechanismen für individuelle Reaktionen im Sinne von Hyper- und Hypothermie nach Applikation von Dopamin-blockierenden Substanzen bislang nur wenig verstanden [4]. In den meisten Fallberichten zur Antipsychotika-assoziierten Hypothermie liegen keine klar definierbaren monokausalen Zusammenhänge vor, vielmehr handelt es sich am ehesten um ein multifaktorielles Geschehen mit einigen derzeit noch unbekanntem Variablen [19]. Besonders die Tatsache, dass antipsychotische Substanzen sowohl zu Hypo- wie auch zu Hyperthermien führen können, verdeutlicht die Komplexität des menschlichen Thermoregulationssystems [6, 9, 20]. Die Relevanz additiver Faktoren für die Entstehung von Hypothermien wird durch die Beobachtung untermauert, dass diese auch bei guter früherer Ver-

träglichkeit eines Antipsychotikums beobachtet werden können [7, 21].

Risikofaktoren für Antipsychotika-assoziierte Hypothermie

In der Literatur finden sich hauptsächlich kasuistische Darstellungen Antipsychotika-assoziierten Hypothermien bei Patienten mit begleitender hypothyreoter Stoffwechsellage, worauf bereits 1994 hingewiesen wurde [22]. Ein denkbarer Mechanismus ist, dass die durch Thyroxinmangel reduzierte Wärmeproduktion des Körpers durch antipsychotische Substanzen weiter gehemmt wird. Auch hirnstrukturelle Veränderungen sowie Intelligenzminderung stellen offensichtlich einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung einer Hypothermie nach Antipsychotikagabe dar [15, 16].

Dosierung

Das relative Risiko für eine hypotherme Episode scheint in den ersten Tagen nach Ansetzen oder einer Dosissteigerung der antipsychotischen Medikation zuzunehmen [7, 21, 23, 24]. Ein direkte Korrelation zwischen Antipsychotikadosis und Hypothermierisiko wurde hingegen bislang nicht festgestellt [4].

Veränderung der Thermoregulation

Antipsychotika scheinen besonders die körpereigene thermoregulatorische Antwort auf Veränderungen der Umgebungstemperatur zu beeinflussen. In Tierexperimenten führte die Applikation von Antipsychotika bei Raumtemperatur unter 22°C eher zu Hypothermie, blieb bei Umgebungstemperaturen von 29°C

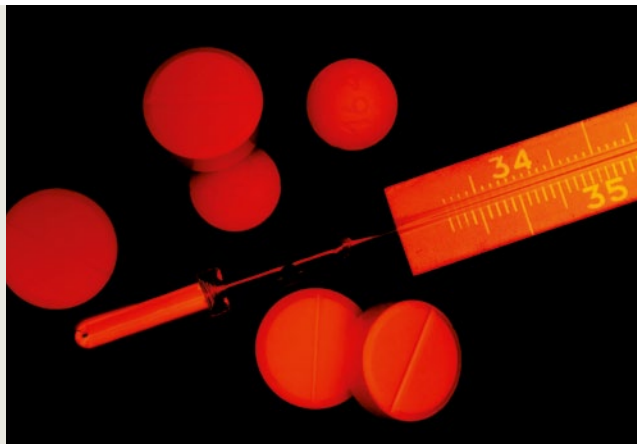
ohne Effekt und führte bei 32°C zu einer Zunahme der Körperkerntemperatur [25, 26]. Entsprechend stellt der Aufenthalt in kühler Umgebung (z. B. klimatisierten Räumen) für Antipsychotika-assoziierte Hypothermien einen weiteren bedeutsamen Risikofaktor dar [8].

Schizophrenie

Schizophrene Patienten scheinen gegenüber anderen Indikationsgruppen für Antipsychotika (Augmentationsbehandlung bei depressiven Patienten, Demenzpatienten etc.) ein höheres Risiko aufzuweisen [4]. Entsprechend finden sich bei schizophrenen Patienten auch Hinweise für eine krankheitsbedingte Störung der Temperaturregulation, unabhängig von der medikamentösen Behandlung [27, 28]. Medikamentös unbehandelte schizophrene Patienten zeigten bei Hitzebelastung sowohl in Ruhe wie unter Bewegung im Vergleich zu gesunden Probanden Störungen der Thermoregulation im Sinne höherer Körperkerntemperatur [28]. Diese Störung ist möglicherweise durch Konzentrationsunterschiede des thermoregulatorischen Neurotensin (NT) bedingt [19]. Dieses Neuropeptid ist im Liquor schizophrener Patienten in der Regel erniedrigt und erreicht Normkonzentrationen unter antipsychotischer medikamentöser Therapie [26]. Schizophrene Patienten weisen zusätzlich eine erschwerte Anpassung an veränderte Umgebungen aufgrund reduzierter Eigen- und Umweltwahrnehmung und bekannter sensorischer Defizite auf (z. B. Anosmie als Prodrom etc.).

Komorbidität und Infektionen

Als weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hypothermie in psychiatrischen Patientenpopulationen wurden nächtliche Enuresis, Epilepsie und sonstige gravierende somatische Komorbiditäten identifiziert [8]. Gerade bei vorliegenden Infektionen kann es im Rahmen einer Sepsis auch zu erniedrigten Körpertemperaturen kommen, was sich in den SIRS (systemic inflammatory response syndrome)-Kriterien niederschlägt [29]. Das Hypothermierisiko nach Applikation von antipsychotischen Substanzen wird durch die Kombination von Antipsychotika mit Betablockern, Benzodiazepinen und anderen Sedativa weiter erhöht [8].



Antipsychotika scheinen die körpereigene thermoregulatorische Antwort auf Veränderungen der Umgebungstemperatur zu beeinflussen.

© Nikolajs Strigins /shutterstock

Als Erklärung könnte neben einem möglichen direkten Kausalzusammenhang die Vermutung herangezogen werden, dass schwerkranke Patienten, welche polypharmakologischer Behandlung bedürfen, aufgrund ihrer Komorbiditäten häufiger von Antipsychotika-assoziierten Hypothermien betroffen sind.

Normalerweise führt die Wahrnehmung einer niedrigen Umgebungstemperatur zu gegenregulatorischen Verhaltensmustern (wärmere Kleidung, zusätzliche Decken etc.). Diese Schutzmaßnahmen auf Verhaltensebene stellen die effektivste Strategie zur Thermoregulation im Tieftemperaturbereich dar [11]. Bei Patienten unter antipsychotischer medikamentöser Therapie kann die Kältewahrnehmung an sich und damit auch die entgegengerichteten Verhaltensmuster entweder krankheitsbedingt oder aufgrund der medikamentös induzierten Apathie und Indifferenz empfindlich gestört sein.

Pharmakologischer Wirkmechanismus

Neben der Modulation dopaminerger Rezeptoren im Hypothalamus ist auch ein Einfluss antipsychotisch wirksamer Substanzen auf die Thermoregulation über die periphere Regulation der Vasomotorik der Hautgefäße denkbar [22].

Besonders Antipsychotika der Phentiazine (wie Promethazin, Chlorpromazin etc. [30]) und Clozapin beeinflussen aufgrund ihrer α -sympatholytischen Wirkung vasomotorische Regulationsprozesse. In einer vor kurzem publizierten Studie wurde versucht, dies als Prädiktor für Therapieresponse bei atypischen Antipsychotika beziehungsweise zur psychopathologischen Objektivierung zu nutzen [27]. Die bei niedriger Umgebungstemperatur über sympathische α -Rezeptoren vermittelte Vasokonstriktion der Hautgefäße zur Drosselung der Wärmeabstrahlung wird gehemmt, womit ein Auskühlen des Körpers gefördert wird. Dieser Mechanismus erklärt sowohl die erschwerte Anpassung antipsychotisch behandelter Patienten an Änderungen der Umgebungstemperatur als auch die erhöhte Hypothermie-Inzidenzrate für Risperidon, welches α 2-adrenerge Rezeptoren blockiert [19, 23]. Risperidon war gemäß eines Reviews aus dem Jahre 2007 bei 27 % der berichteten Antipsychotika-assoziierten Hypothermien involviert [4]. Dies mag auch den

hohen Verordnungszahlen dieses Antipsychotikums geschuldet sein, wobei uns detaillierte Angaben zu weltweiten Verordnungszahlen antipsychotischer Substanzen nicht zugänglich sind.

Thermoregulatorische Prozesse hochgradig speziesabhängig

Tierexperimentelle Arbeiten an Mäusen aus den 1980er-Jahren schlugen sogar einen primär peripheren Wirkmechanismus für Hypothermien nach Antipsychotikagabe vor [31]. Die Autoren hatten zwölf verschiedene Antipsychotika aus fünf unterschiedlichen Substanzklassen sowohl intraperitoneal als auch intrathekal verabreicht. Mit Ausnahme von Benzamiden verursachten alle verwendeten Substanzen bei peripherer Applikation dosisabhängige Erniedrigungen der Rektaltemperatur. Dies war bei intrathekaler Applikation im nicht toxischen Dosisbereich nicht der Fall. Darüber hinaus war in diesem experimentellen Setting der periphere Dopaminagonist Phenylephrine in der Lage, die durch Chlorpromazin und Haloperidol verursachten Hypothermien teilweise zu antagonisieren. Andererseits zeigten andere Untersuchungen an Mäusen eine Hypothermieinduktion nach Applikation von Dopaminagonisten wie Apomorphin und damit gegenteilige Effekte [32].

Diese Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen sind sicherlich mit Vorsicht zu interpretieren, da thermoregulatorische Prozesse hochgradig speziesabhängig sind. Aus diesem Grund gelang es beispielsweise bis dato nicht, ein adäquates Tiermodell für die Hyperthermie im Rahmen eines Malignen Neuroleptischen Syndroms zu etablieren [12]. Ein Grund hierfür scheint zu sein, dass das humane thermo-ekkrine Drüsensystem der Schweißproduktion sowie die Fähigkeit, Wärmeverlust über die Haut zu kontrollieren, einmalig zu sein scheint, was eine direkte Übertragung tierexperimenteller Daten verkompliziert [33].

Therapeutische Empfehlungen bei Hypothermie

Bei Hypothermien unter einer Temperatur von $35,5^{\circ}\text{C}$ wird ein sofortiges Absetzen der antipsychotischen und anticholinergen Medikation empfohlen [34]. Je nach Ausmaß der Hypothermie ist eine

intensivmedizinische Überwachung (zur frühzeitigen symptomatischen Therapie möglicher Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen) sowie die langsame Erwärmung etwa durch Behandlung mit Wärmedecken oder Warm-touch-Gebläsen angebracht.

Fazit

Trotz der häufig beschriebenen Erniedrigung der Körpertemperatur nach Gabe von Antipsychotika findet die dadurch vermittelte Hypothermie als potenzielle UAW im klinischen Alltag weit geringere Beachtung als die Hyperthermie. Nichtsdestotrotz stellt die Antipsychotika-assoziierte Hypothermie eine wichtige Differenzialdiagnose bei deliranter Symptomatik, Sprachstörungen, Koordinationsschwierigkeiten, Ataxie, Bradykardie, EKG-Veränderungen sowie unspezifischer Erschöpfungssymptomatik dar [9]. Eine Literaturübersicht zeigt, dass Antipsychotika bei individueller Disposition und in Kombination mit unabhängigen Risikofaktoren wie Umgebungstemperatur, somatischer Begleiterkrankung, endokrinen Störungen oder organischer ZNS-Verschädigung sowohl zu Hypo- wie auch zu Hyperthermie führen können. Ursächlich erscheint hierfür ein komplexes Zusammenspiel dopaminerger Regulationsmechanismen im ventralen Hypothalamus mit Veränderungen der Thermoregulation im Bereich der Vasomotorik von Hautgefäßen.

Eine aufmerksame Beobachtung der Entwicklung der Körpertemperatur mit Thermometern, welche auch im Niedrigtemperaturbereich zuverlässig funktionieren, ist daher essenziell, selbst wenn die entsprechende Substanz in der Vergangenheit gut toleriert wurde. □

LITERATUR

unter springermedizin.de/neurotransmitter

Dr. med. Peter M. Kreuzer (Korrespondenz)

PD Dr. med. Michael Landgrebe

Dr. med. Markus Wittmann

Prof. Dr. med Rainer Rupprecht

PD Dr. med. Berthold Langguth

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum

Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg

E-Mail: peter.kreuzer@medbo.de

LITERATUR

1. Lopez-Munoz, F., et al., History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry*, 2005. 17(3): p. 113-35.
2. Delay, J., et al., [A non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses]. *Ann Med Psychol (Paris)*, 1960. 118(1): p. 145-52.
3. Khaldi, S., et al., [Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotics: a brief review]. *Encephale*, 2008. 34(6): p. 618-24.
4. van Marum, R.J., et al., Hypothermia following antipsychotic drug use. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007. 63(6): p. 627-31.
5. Harada, H., et al., A schizophrenic patient who developed extreme hypothermia after an increase in the dose of haloperidol: a case report. *Jpn J Psychiatry Neurol*, 1994. 48(3): p. 595-8.
6. Schwaninger, M., et al., Hypothermia induced by atypical neuroleptics. *Clin Neuropharmacol*, 1998. 21(6): p. 344-6.
7. Kreuzer, P., et al., [Hypothermia under olanzapine treatment : Clinical case series and review of current literature.]. *Nervenarzt*, 2011.
8. Young, D.M., Risk factors for hypothermia in psychiatric patients. *Ann Clin Psychiatry*, 1996. 8(2): p. 93-7.
9. Blass, D.M. and M. Chuen, Olanzapine-associated hypothermia. *Psychosomatics*, 2004. 45(2): p. 135-9.
10. Mehtonen, O.P., et al., A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand*, 1991. 84(1): p. 58-64.
11. Sessler, D.I., Thermoregulatory defense mechanisms. *Crit Care Med*, 2009. 37(7 Suppl): p. S203-10.
12. Gillman, P.K., Neuroleptic malignant syndrome: mechanisms, interactions, and causality. *Mov Disord*. 25(12): p. 1780-90.
13. Kiyatkin, E.A., Brain hyperthermia as physiological and pathological phenomena. *Brain Res Brain Res Rev*, 2005. 50(1): p. 27-56.
14. Boulant, J.A., Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clin Infect Dis*, 2000. 31 Suppl 5: p. S157-61.
15. Chai, C.Y. and M.T. Lin, The enhancement of chlorpromazine-induced hypothermia by lesions in the anterior hypothalamus. *Br J Pharmacol*, 1977. 61(1): p. 77-82.
16. de la Cruz, F., Hypothermia elicited by haloperidol in rats with hypothalamic lesions. *Exp Neurol*, 1988. 99(1): p. 234-8.
17. Dimicco, J.A. and D.V. Zaretsky, The dorsomedial hypothalamus: a new player in thermoregulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007. 292(1): p. R47-63.
18. Barros, R.C., L.G. Branco, and E.C. Carnio, Evidence for thermoregulation by dopamine D1 and D2 receptors in the anteroventral preoptic region during normoxia and hypoxia. *Brain Res*, 2004. 1030(2): p. 165-71.
19. Oerther, S. and S. Ahlenius, Atypical antipsychotics and dopamine D(1) receptor agonism: an in vivo experimental study using core temperature measurements in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000. 292(2): p. 731-6.
20. Dilsaver, S.C., Effects of neuroleptics on body temperature. *J Clin Psychiatry*, 1988. 49(2): p. 78-9.
21. Kreuzer, P., et al., Hypothermia Associated With Antipsychotic Drug Use: A Clinical Case Series and Review of Current Literature. *J Clin Pharmacol*, 2011.
22. Maier, U., J.M. Aigner, and H.E. Klein, [Hypothermia caused by neuroleptics. 2 case reports and review of the literature]. *Nervenarzt*, 1994. 65(7): p. 488-91.
23. van Marum, R.J., S. Jansen, and H.H. Ponssen, [Antipsychotic medication as a cause of deep hypothermia]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2003. 147(25): p. 1201-4.
24. Kreuzer, P., et al., A Case of Severe Hypothermia Following Single-Dose Administration of Olanzapine: A Case Report. *J Clin Pharmacol*, 2011.
25. Lin, M.T., et al., Haloperidol produces hypothermic effects in rats. *Experientia*, 1979. 35(11): p. 1469-70.
26. Sharma, R.P., et al., CSF neurotensin concentrations and antipsychotic treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, 1997. 154(7): p. 1019-21.
27. Blessing, E., et al., Atypical antipsychotics cause an acute increase in cutaneous hand blood flow in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Aust N Z J Psychiatry*, 2011. 45(8): p. 646-53.
28. Shiloh, R., et al., Abnormal thermoregulation in drug-free male schizophrenia patients. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2001. 11(4): p. 285-8.
29. Vandijck, D., J.M. Decruyenaere, and S.I. Blot, The value of sepsis definitions in daily ICU-practice. *Acta Clin Belg*, 2006. 61(5): p. 220-6.
30. Eikenboom, H.C., et al., [Hypothermia during use of pipamperone]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 1997. 141(6): p. 301-3.
31. Boschi, G., N. Launay, and R. Rips, Neuroleptic-induced hypothermia in mice: lack of evidence for a central mechanism. *Br J Pharmacol*, 1987. 90(4): p. 745-51.
32. Schelkunov, E.L., Action of neuroleptics and antidepressants on the hypothermia produced by dopaminomimetics apomorphine and pibedil in mice. *J Neural Transm*, 1980. 47(4): p. 307-12.
33. Folk, G.E., Jr. and H.A. Semken, Jr., The evolution of sweat glands. *Int J Biometeorol*, 1991. 35(3): p. 180-6.
34. Loffler, S., et al., [Recurrent dysregulation of body temperature during antipsychotic pharmacotherapy]. *Psychiatr Prax*, 2008. 35(2): p. 91-3.