

**Diplomarbeit**

**Das Serotoninsyndrom im systematischen Review**  
**Auslöser, Diagnose, Behandlung**

eingereicht von

**Kerstin Julia Klampfer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**  
**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Mag.pharm. Dr.phil. Eckhard Beubler

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Akos Heinemann

Graz, 02.03.2026

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 02.03.2026

Kerstin Klampfer eh.

## Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all jenen bedanken, die mich bei der Verfassung meiner Diplomarbeit begleitet, unterstützt und stets motiviert haben.

An erster Stelle bedanke ich mich bei meinem Betreuer, Herrn Univ.-Prof. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler, für die Begutachtung meiner Arbeit, aber vor allem für dessen Geduld und Expertise!

Auch meinem Zweitbetreuer, Herrn Univ.-Prof. Dr.med.univ. Akos Heinemann, bin ich zu Dank verpflichtet! Mit viel Geduld, Engagement und konstruktiven Anregungen stand er mir in diesem Schaffensprozess zur Seite. Auch für die Begutachtung der Arbeit danke ich Ihm recht herzlich.

Des Weiteren möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie, allen voran meiner Mutter und meinem Stiefvater, bedanken. Sie haben nie aufgehört, an mich zu glauben, erst recht dann, wenn ich selbst am meisten von Zweifeln geplagt war! Ohne ihre bedingungslose Liebe und allgegenwärtige Unterstützung hätte ich all dies nicht geschafft.

Zu guter Letzt möchte ich mich noch bei meinen Freundinnen und Freunden bedanken, die stets an mich geglaubt, mich motiviert, inspiriert und mir Kraft gegeben haben. Besonderen Dank gebührt hier Dr.med.univ. Stefan Roppitsch, der mir vor allem in EDV-spezifischen Fragen eine ungemein große Stütze war, aber auch Dr<sup>in</sup>.med.univ. Marilia Ribeiro Skreinig, die nicht nur eine langjährige Freundin ist, sondern auch ein unersetzbarer Beistand insbesondere dann, wenn es mir schwerfiel, die für die Erstellung dieser Arbeit nötige Orientierung und Kraft zu finden.

# Zusammenfassung

## Einleitung

Das Serotoninsyndrom stellt eine iatrogene Komplikation im klinischen Alltag dar, die durch Interaktion verschiedener Arzneimittel hervorgerufen wird. Da Psychopharmaka nicht die einzige Wirkstoffgruppe mit serotonergen Eigenschaften bilden und in den vergangenen Jahren ein Aufwärtstrend hinsichtlich ihrer Verschreibung und Einnahme beobachtet werden konnte, kann davon ausgegangen werden, dass das Risiko für die Entstehung eines Serotoninsyndroms über die Jahre gestiegen ist. Die steigende Nachfrage nach Psychopharmaka und Schmerzmitteln, aber auch Polypharmazie sowie die unsachgemäße Einnahme diverser Arzneimittel, sei dies nun mangelnder Aufklärung durch Fachpersonal, selbstschädigendem Verhalten, rezeptfreier Verfügbarkeit von Wirkstoffen oder schlichtweg Unwissenheit über die potenziell gefährlichen Wechselwirkungen geschuldet, unterstreichen die Relevanz dieser Arbeit. Obgleich das Serotoninsyndrom lebensbedrohliche Verläufe nehmen kann, weiß ein hoher Prozentsatz des medizinischen Personals nicht einmal um dessen Existenz. Das Serotoninsyndrom ist eine spärlich dokumentierte Entität; das derzeitige Wissen darüber basiert größtenteils auf Beobachtungen, die in Form von Fallberichten dokumentiert wurden. Studien hingegen gibt es nur wenige. Das Ziel dieser Arbeit ist daher, einen gemeinsamen Nenner in der eher uneinheitlichen Fachliteratur zu finden, um daraus schließen zu können, was in Hinblick auf diese Komplikation als gesichert angesehen werden kann. Der Zweck dieses Reviews besteht darin, die häufigsten, aber auch gefährlichsten Arzneimittelinteraktionen, sowie charakteristische Symptome zu ermitteln. Wie kann man das Serotoninsyndrom von dessen wichtigsten Differenzialdiagnosen unterscheiden, und welche Therapie hat sich bewährt? Mithilfe dieser Arbeit soll mehr Bewusstsein dafür geschaffen werden, dass das Serotoninsyndrom eine vermeidbare Komplikation ist, die durch ausreichende Kenntnis von Arzneimittelinteraktionen, einer ausführlichen Anamnese und umsichtiger Verschreibungskultur erst gar nicht eintreten muss.

## **Methoden**

Zur Beantwortung der Forschungsfrage wurde eine systematische Recherche der Literatur in der Datenbank PubMed (MEDLINE) durchgeführt. Gesucht und analysiert wurde in erster Linie Primärliteratur in Form von Studien und Fallberichten. Bei der Literatursuche wurde systematisch zuerst nach dem PICO-Schema vorgegangen. Da durch diese Strategie nur wenig geeignete Literatur gefunden werden konnte, wurde daraufhin auch rückführend gesucht. Das gefundene Material wurde anschließend gezielt auf dessen Eignung geprüft, wodurch die Menge der auszuwertenden Daten weiter eingegrenzt werden konnte.

## **Ergebnisse**

Im Zuge der Literatursuche wurde größtenteils Material in Form von Fallberichten gefunden. Die wenigen randomisierten, kontrollierten Studien, die gefunden wurden, erfolgten am Tiermodell. Aus der Datenanalyse ist zu entnehmen, dass unter den Arzneimitteln, die an der Genese des Serotoninsyndroms beteiligt sein können, die Gruppe der Antidepressiva und Opioide für die höchste Anzahl an Fällen verantwortlich zeichnen. Todesfälle sind eher selten, eine intensivmedizinische Betreuung hingegen ist häufig notwendig, wobei sich ein Großteil der Patient\*innen auch wieder komplett erholt. Die Behandlung mit Cyproheptadin hat sich bewährt, obgleich der Wirkstoff nur selten verfügbar ist. Die Ähnlichkeit und das überlappende Auftreten von Serotoninsyndrom und dem malignen neuroleptischen Syndrom erschweren Diagnose und Therapieregimen. Die Symptome, welche im Rahmen der Datenanalyse am häufigsten dokumentiert wurden, sind Tachykardie, Hyperthermie, Agitation und Diaphoresis. In der Diagnostik kamen die Hunter-Kriterien am öftesten zum Einsatz.

## **Diskussion**

Anhand der Datenanalyse konnten einige Schlüsse gezogen werden, die zur Beantwortung der Kernfragen von großem Nutzen waren. Allerdings fiel die Anzahl der Studien, welche außerdem in ihren Fragestellungen eher heterogen waren und meist nur eine kleine Studienpopulation vorweisen konnten, dürftig aus. Vor allem in Bezug auf die physiologischen Vorgänge im Gehirn ist noch Vieles ungeklärt; diese wurden bislang erst an Tieren untersucht. Um profunde Aussagen treffen zu können, ist weit mehr Forschungsarbeit im Sinne von groß angelegten multizentrischen beziehungsweise

kontrollierten klinischen Studien und/oder Register notwendig. Um zukünftig angemessene Präventionsmaßnahmen, gezielte Diagnostik und vereinheitlichte Therapieempfehlungen gewährleisten zu können, ist eine systematische Forschungsarbeit essenziell. Es gilt, das Bewusstsein in Bezug auf das Serotoninsyndrom und dessen Risiken sowie die interdisziplinäre Zusammenarbeit unter den betreffenden Berufsgruppen zu stärken, um in Zukunft eine höhere Patient\*innensicherheit zu ermöglichen.

# **Abstract**

## **Introduction**

Serotonin syndrome is a potentially life-threatening, iatrogenic condition caused by excessive serotonergic activity, often resulting from drug interactions. Despite rising global use of serotonergic medications—including antidepressants, opioids, and over-the-counter agents—awareness among healthcare professionals remains inadequate, and the syndrome is frequently underdiagnosed. This review aims to revisit current evidence on serotonin syndrome to clarify its clinical presentation, common precipitating drug interactions, diagnostic criteria, and effective management strategies, while highlighting gaps in knowledge and opportunities for prevention.

## **Methods**

A systematic literature search was conducted in PubMed (MEDLINE), prioritizing primary sources such as case reports and clinical studies. Initial searches followed the PICO framework; backward citation tracking was used to supplement findings due to limited high-quality evidence. Retrieved articles were critically appraised for relevance and reliability.

## **Results**

The majority of available data derive from case reports; randomized controlled studies are scarce and largely restricted to animal models. Antidepressants and opioids are the most frequently implicated drug classes. Common clinical features include tachycardia, hyperthermia, agitation, and diaphoresis. The Hunter Criteria were the most widely used diagnostic tool. Cyproheptadine shows therapeutic benefit, though its availability is limited. Differential diagnosis—particularly from neuroleptic malignant syndrome—remains challenging due to overlapping symptoms.

## **Conclusion**

Serotonin syndrome is a preventable condition that demands greater clinical awareness, thorough attention to medication history and interdisciplinary vigilance. High-quality, multicenter clinical studies and/or registers are urgently needed to establish standardized diagnostic and therapeutic guidelines. Enhanced education and cautious prescribing practices are essential for improving patient safety.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärungen .....	1
Abbildungsverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	3
1. Einleitung .....	4
1.1. Definition und Epidemiologie .....	4
1.2. Symptome und Klinik .....	7
1.3. (Patho-)Physiologie.....	10
1.4. Diagnose .....	15
1.5. Therapie.....	24
1.6. Prävention.....	28
2. Material und Methoden .....	30
2.1. Suchstrategien und Auswahl der wissenschaftlichen Arbeiten.....	30
2.2. Datensammlung .....	33
3. Ergebnisse.....	36
3.1. Analyse der Literatur.....	36
3.2. Fallberichte .....	37
3.2.1. Diagnostik.....	37
3.2.2. Symptome .....	39
3.2.3. Arzneimittel als Auslöser.....	41
3.2.4. Komplikationen, Komorbiditäten und weitere Auffälligkeiten .....	52
3.3. Studien.....	55
4. Diskussion .....	64
4.1. Diagnostik.....	65
4.2. Inzidenz .....	66
4.3. Auslöser und beeinflussende Faktoren.....	67
4.4. Behandlungsstrategien, Verlauf, Prognose .....	65
4.5. Limitationen.....	75
4.6. Conclusio und Empfehlungen.....	67
5. Literaturverzeichnis.....	83
6 Anhang .....	95

## Abkürzungen und deren Erklärung

CK	Creatinkinase
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
DIPS	Drug Interaction Propability Scale
EEG	Elektroenzephalographie/Elektroenzephalogramm
FDA	Food and Drug Administration
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
GCS	Glasgow Coma Scale
ICU	Intensive Care Unit
LSD	Lysergsäurediethylamid
MAO	Monoaminoxidase
MDMA	Methylendioxymethylamphetamin
MeSH	Medical Subject Headings
NaSSA	Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PNS	Peripheres Nervensystem
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PSS	Poison Severity Score
RBC	Red Blood Cell Wert
SERT	Serotonintransporter
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor
SRI	Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor
SSRI	Selektiver Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor
ZNS	Zentrales Nervensystem
5-HT	5-Hydroxytryptamin (= Serotonin)

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Serotonin: Biosynthese und Stoffwechsel .....	11
Abb. 2 Suchstrategie und Auswahl der Literatur.....	32
Abb. 3 Subtypen der analysierten Literatur.....	35
Abb. 4 Diagnosekriterien der analysierten Literatur .....	37
Abb. 5 Symptome Serotoninsyndrom.....	41
Abb. 6 Serotonerge Wirkstoffe der analysierten Fallberichte .....	42
Abb. 7 Antidepressiva der analysierten Fallberichte .....	47
Abb. 8 Ergebnisse Datenanalyse Fallberichte .....	58

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Serotonerge Substanzen.....	6
Tab. 2 Symptome – Veränderungen des Bewusstseins .....	7
Tab. 3 Symptome – Neuromuskuläre Exzitation.....	8
Tab. 4 Symptome – Autonome Instabilität.....	8
Tab. 5 Serotoninrezeptoren .....	13
Tab. 6 Pathomechanismen serotonerger Substanzen .....	14
Tab. 7 Sternbach-Kriterien .....	16
Tab. 8 Radomski-Kriterien.....	17
Tab. 9 Hunter-Kriterien.....	18
Tab. 10 Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen Serotoninsyndrom und malignem neuroleptischen Syndrom.....	22
Tab. 11 Differenzialdiagnosen des Serotoninsyndroms .....	24
Tab. 12 Naranjo-Scale – Fragen & Interpretation.....	38
Tab. 13 DIPS.....	38
Tab. 14 Serotonerge Wirkstoffe der Fallberichte - Häufigkeit .....	43
Tab. 15 MeSH-Terms - Suche .....	95-99
Tab. 16 Keywords – Suche und Endergebnis.....	99
Tab. 17 Datenanalyse der Literatur gesamt .....	100-101
Tab. 18 Wirkstoffe gesamt.....	102-104

# 1. Einleitung

Das Serotoninsyndrom ist gemeinhin als potenziell lebensbedrohliche Interaktion verschiedener Arzneimittel bekannt, welche sowohl im Rahmen einer medikamentösen Therapie, als auch durch nicht beabsichtigte Wechselwirkung diverser Pharmaka oder auch infolge einer vorsätzlichen Einnahme herbeigeführt werden kann. (1)

Um diese unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung besser verstehen zu können, sollte man Folgendes beachten:

Das Serotoninsyndrom ist keineswegs als idiopathische Reaktion von Arzneimitteln zu betrachten. Es ist vielmehr ein vorhersehbares Resultat einer Überstimulation serotonerger Rezeptoren sowohl des zentralen, als auch des peripheren Nervensystems. (1)

Des Weiteren bedingt ein Übermaß dieses Neurotransmitters eine regelrechte Anhäufung klinischer Symptome, die in derart unterschiedlicher Ausprägung imponieren, sodass sie von kaum wahrnehmbaren Beschwerden bis hin zu fatalen Verläufen reichen können. (1)

## 1.1. Definition und Epidemiologie

Das Serotoninsyndrom wird weitestgehend als Symptomentrias beschrieben, die Veränderungen des Bewusstseins, neuromuskuläre Auffälligkeiten und eine Übererregung des vegetativen Nervensystems inkludiert. Hierbei sollte jedoch beachtet werden, dass dieses Spektrum an Symptomen von Patient\*in zu Patient\*in in seiner Manifestation stark variieren kann und nicht zwingend alle drei Hauptsymptomenkomplexe in Erscheinung treten müssen. (1) Für medizinisches Fachpersonal besonders fordernd ist der Umstand, dass das Serotoninsyndrom in milder Ausprägung leicht übersehen werden kann. In weiterer Folge kann es durch Erhöhung der Dosis einer Monotherapie oder der Verabreichung eines weiteren serotonerg wirkenden Arzneimittels zu einer erheblichen Verschlechterung des Zustandsbildes mit potenziell fatalem Ausgang kommen. (1,2)

Die Inzidenz des Serotoninsyndroms scheint in direktem Zusammenhang mit der erhöhten Nachfrage an serotonergen Wirkstoffen zu stehen; ungeachtet dessen, ob diese nun durch Polypharmazie, unsachgemäße Arzneimittelgaben oder einem Anstieg psychischer Erkrankungen innerhalb der Gesellschaft und der daraus resultierenden höher frequentierten Verschreibung und Einnahme diverser Psychopharmaka bedingt ist. (1,2)

Im Allgemeinen gilt die Inzidenz dieser medikamentös induzierten Entität als schwer einschätzbar. Die zunehmende Inzidenz wurde durch eine zunehmende Nachfrage an SSRI (Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren) und anderen serotonerg wirkenden Pharmaka in den vergangenen 2-3 Jahrzehnten erklärt. (1,3,4) Es wird davon ausgegangen, dass eine Monotherapie mit einem serotonergen Wirkstoff in therapeutischer Dosierung einen leichten bis mittelschweren Verlauf bedingt, während die Kombination mehrerer Therapeutika ein schweres Serotoninsyndrom verursachen kann. Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass milde Manifestationen des Serotoninsyndroms eine höhere Prävalenz zu verzeichnen haben als die schwerwiegenden Ausprägungen. Das Serotoninsyndrom ist, vor allem in seiner milden Form, eine aufgrund der in eher geringem Ausmaß vorhandenen Literatur gering dokumentierte und diagnostizierte Komplikation.

(2) Man sollte auch bedenken, dass eine präzise epidemiologische Einschätzung bezüglich des Serotoninsyndroms problematisch ist. Die Literatur legt nahe, dass über 85 % der Mediziner\*innen gar nicht um dessen Existenz wissen. Bei etwa 14-16 % der Patient\*innen mit einer Überdosierung an SSRI manifestieren sich für das Serotoninsyndrom typische Symptome. (1) Bemerkenswerterweise gibt es zahlreiche klinische Settings, in denen man diesem Syndrom begegnen kann, und bisher konnte es auch in allen Altersgruppen beobachtet werden. Dennoch kann sich die Diagnosestellung durch mehrere Umstände nicht unwesentlich als schwierig herausstellen:

Einerseits kann es bereits aufgrund der breitgefächerten Ausprägung der Symptome leicht übersehen werden, da viele der körperlichen Beschwerden, welche mit dem Serotoninsyndrom assoziiert werden, erst gar nicht auf eine Arzneimittelinteraktion schließen lassen. Die Symptome können sowohl für Ärzt\*innen, als auch Patient\*innen, kaum wahrnehmbar sein oder einfach nicht mit einer medikamentösen Therapie in Verbindung gebracht werden. Bei Symptomen wie zum Beispiel einer Diarrhoe wird in erster Linie nicht an eine unerwünschte Wechselwirkung serotonerger Arzneimittel gedacht; und bei Agitation, Tachykardie und psychomotorischer Unruhe könnte man eher eine psychiatrische Erkrankung vermuten. (1,2)

Zusätzlich können bei ausschließlicher und strikter Heranziehung der recht geläufigen Hunter-Kriterien (siehe Tab. 9) ein beginnendes, subakutes oder mildes Serotoninsyndrom unbemerkt bleiben. Allgemein erschwert der Umstand, dass sich die drei geläufigsten

Diagnose-Kriterien (Hunter, Sternbach, Radomski) durchaus voneinander unterscheiden, das Stellen einer klaren Diagnose. (2,5,6)

Und wie bereits erwähnt, spielt auch der Umstand, dass ein hoher Prozentsatz an medizinischem Fachpersonal das Syndrom gar nicht kennt, eine nicht zu vernachlässigende Rolle.(1-3)

<b>Serotonerge Substanzen</b>
<b>Antidepressiva:</b> Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer → Citalopram Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer → Venlafaxin Trizyklika → Amitriptylin Dual serotonerge Antidepressiva → Trazodon Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva → Mirtazapin Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer → Bupropion
<b>Opioide:</b> Phenylpiperidin-Opioide → Fentanyl Morphinanaloga → Oxycodon
<b>Monoaminoxidasehemmer:</b> Oxazolidinon-Antibiotika → Linezolid Antiparkinsonika → Rasagilin Farbstoffe → Methylenblau
<b>Triptane</b> → Sumatriptan
<b>Antikonvulsiva</b> → Valproinsäure
<b>Lithium</b>
<b>Dextromethorphan</b>
<b>Antiemetika</b> → Ondansetron
<b>Suchtmittel</b> → Methylendioxyamphetamin
<b>Nahrungsergänzungsmittel</b> → L-Tryptophan
<b>Phytopharmaka</b> → Johanniskraut

Tab. 1 Serotonerge Substanzen (1,7,8)

Als potenzielle Auslöser des Serotoninsyndroms werden zahlreiche Arzneimittelgruppen genannt (siehe Tab. 1): Neben Antidepressiva, allen voran SSRI und Trizyklika, aber auch SNRI (Serotonin- und Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren) und andere Wirkstoffe,

stehen auch einige Opioide, MAO (Monoaminoxidase)-Hemmer, Triptane, Antiemetika, rezeptfreie Hustenmittel (Dextromethorphan) und Antikonvulsiva im Verdacht, diese Komplikation herbeizuführen. Aber auch die individuelle genetische Disposition der Patient\*innen kann das Risiko, ein Serotoninsyndrom zu entwickeln, maßgeblich erhöhen. (7,9) Zahlreiche serotonerg wirkende Medikamente werden über die Leber durch Cytochrom-P450-Enzyme verstoffwechselt. Single-Nukleotid-Polymorphismen in diesen Enzymen beeinflussen die Pharmakokinetik verschiedenster Arzneimittel auch in therapeutischen Dosierungen in nicht unerheblichem Maße.(1,9)

## 1.2. Symptome und Klinik

Wie bereits erwähnt, ist für das Serotoninsyndrom eine Trias neuroexzitatorischer Symptome charakteristisch. Diese drei Symptomenkomplexe werden in Veränderungen des Bewusstseins (siehe Tab. 2), autonome Instabilität (siehe Tab. 4) und neuromuskuläre Übererregung (siehe Tab. 3) unterteilt. Diese Trias kann als Konglomerat einerseits typischer, ja fast pathognomonischer, aber auch unspezifischer Symptome betrachtet werden. Die Symptomentrias kann in mehreren Schweregraden von subklinischen über moderate bis hin zu schweren und lebensbedrohlichen Beschwerden imponieren. Dies macht das rechtzeitige Erkennen eines (noch) milden Serotoninsyndroms auch so bedeutend: Ein mildes Serotoninsyndrom kann sich im Verlauf und ohne Intervention kontinuierlich verschlechtern.(1,2,7)

### Veränderungen des Bewusstseins:

leicht	moderat	schwer
Agitation	Verwirrung	Coma
Schlaflosigkeit	Halluzinationen	
Angst	Desorientiertheit	
Unruhe, Gereiztheit		
Nervosität		
Akathisie		
Hypomanie		

Tab. 2 Symptome – Veränderungen des Bewusstseins (3,7,10)

### Neuromuskuläre Exzitation:

leicht	moderat	schwer
Lebhafte Reflexe	Oculärer Clonus	Tonisch-clonische Krampfanfälle
Nystagmus	Trismus	Rigidität
Tremor	Hyperreflexie	Einschränkung/Aussetzen der Spontanatmung durch muskuläre Rigidität
Induzierbarer Clonus	Myoclonus	
	Ataxie	

Tab. 3 Symptome – Neuromuskuläre Exzitation (3,7,10)

### Autonome Instabilität:

leicht	moderat	schwer
Nausea	Tachykardie	Instabilität des Blutdrucks
Emesis	Tachypnoe	Fieber > 38,5 °C
Diarrhoe	Hypertonie	Exzessives Schwitzen
Mydriasis	Diaphoresis	Schwere Hyperthermie > 40 °C
Schüttelfrost/Zittern	Fieber < 38,5 °C	
	Flush	

Tab. 4 Symptome-Autonome Instabilität (3,7,10)

Die Symptome, welche für das Serotoninsyndrom typisch sind, und wodurch es sich auch gut von diversen Differenzialdiagnosen, allen voran dem malignen neuroleptischen Syndrom, aber auch dem Opioidentzug, abgrenzen lässt, sind Clonus und Hyperreflexie. Sowohl beim Opioidentzug, als auch beim malignen neuroleptischen Syndrom, mit dem das Serotoninsyndrom besonders häufig verwechselt wird, beziehungsweise mit dem es auch fragliche Überlappungen sowie vermeintliches kombiniertes Auftreten geben soll, fehlt die neuromuskuläre Übererregung. (7,11)

Die potenziell lebensbedrohlichen Symptome sind die Hyperthermie, respiratorische Insuffizienz durch Rigidität und/oder Krampfanfälle, und Coma. (3,7,12) Aber auch akutes Nierenversagen, Rhabdomyolyse sowie die DIC (disseminierte intravasale Koagulopathie) gehören zu den Komplikationen, die mehrfach dokumentiert wurden. (1,3,12)

Ein weiteres Charakteristikum des Serotoninsyndroms, welches zumindest im Großteil der Fälle gut zu beobachten ist, ist dessen rasche Entwicklung. Grob abgeschätzt treten nach nur 6 h ab der Ingestion des verantwortlichen Wirkstoffes (dies kann sowohl im Rahmen einer erstmaligen Gabe eines Medikaments, aber auch bei Aufdosierung eines bereits eingenommenen Pharmakons oder einer selbst verschuldeten Überdosis der Fall sein) bei mehr als 60 % der Betroffenen die ersten Beschwerden auf. Nach ungefähr 24 h können bei  $\frac{3}{4}$  der Patient\*innen Symptome beobachtet werden. (1,7)

Allerdings sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass es auch bezüglich der Entwicklungsdauer dieses Krankheitsbildes gewisse Limitationen/Ausnahmen gibt. (7,13-15) Gerade bei älteren Patient\*innen kann ein verzögertes Auftreten der Symptomatik beobachtet werden, welches durch pathophysiologische Vorgänge erklärt werden kann. Bei älteren Patient\*innen nimmt die Dichte der 5-HT<sub>2a</sub>-Rezeptoren (ein Rezeptorsubtyp der 5-Hydroxytryptamin-, sprich Serotoninrezeptoren) pro Dekade um etwa 18 % ab. Auch die Serotoninsynthese im Gehirn verringert sich im Laufe des Lebens. Nicht zu unterschätzen ist auch das Risiko, dass infolge diverser Demenzsymptome sowie des oftmals vorhandenen beeinträchtigten Allgemeinzustandes im Alter beginnende Anzeichen eines Serotoninsyndroms maskiert werden und im Verlauf bis zur unübersehbaren, vollen Ausprägung unentdeckt bleiben. (7,13)

Eine weitere Ursache für eine verzögerte Manifestation stellt zum Beispiel die Einnahme von serotonergen Arzneimitteln mit längerer Halbwertszeit dar. Der SSRI Fluoxetin zeichnet sich durch eine besonders lange Halbwertszeit aus. Dessen aktiver Metabolit Norfluoxetin erreicht nach ungefähr 48 h seine maximale Plasmakonzentration und verfügt über eine Serum-Halbwertszeit von 16 Tagen. (1,3,15-17) Möchte man also beispielsweise von Fluoxetin auf ein anderes Antidepressivum wechseln, sollte man eine gewisse „Wash-Out-Periode“ mit einberechnen (bei Fluoxetin 5 Wochen), damit es nicht zu unerwünschten Interaktionen zwischen neuem und altem Wirkstoff kommt. (3) Eine ausführliche (Fremd-) Anamnese beziehungsweise das Bestreben, eine detaillierte Medikationshistorie in Erfahrung zu bringen, sind essenzielle Maßnahmen zur Prävention und frühzeitigen Diagnose eines Serotoninsyndroms. (13,16,18-20)

### 1.3. (Patho-)Physiologie

Serotonin oder 5-Hydroxytryptamin (5-HT) wird aus seiner Vorstufe, der Aminosäure Tryptophan, synthetisiert. Dabei wird Tryptophan zuerst mittels Hydroxylierung durch das Enzym Tryptophanhydroxylase in 5-Hydroxytryptophan überführt und anschließend via Decarboxylierung durch L-Aminosäure-Decarboxylase, gebildet. (1,7,21) Tryptophan ist eine essenzielle Aminosäure, das bedeutet, dass sie nur über die Nahrung aufgenommen werden kann. Rund 90 % des Serotonins in unserem Körper werden in den enterochromaffinen Zellen des Darmepithels synthetisiert. Da Serotonin nicht gehirngängig ist, wird es auch im zentralen Nervensystem umgesetzt. (7,22,23)

Präsynaptische Neuronen, welche für die Biosynthese und Speicherung von Serotonin verantwortlich zeichnen, befinden sich vorwiegend in den Raphe nuclei an der Medianlinie des Hirnstamms. (1,6,16)

Serotonin beeinflusst als Gewebshormon und Neurotransmitter verschiedenste Vorgänge sowohl zentral, als auch peripher. Neben der Stimmungslage reguliert Serotonin auch die Körperkerntemperatur und den Schlaf-Wach-Rhythmus. Es ist in der Lage, sowohl das Schmerzempfinden, als auch den Appetit zu hemmen. Genauer werden Schlaf-Wach-Rhythmus, Stimmung, Kognition, Appetit, Sexualverhalten und Thermoregulation in den rostralen (vorderen) Raphe nuclei gesteuert. Die Neuronen der kaudalen (hinteren) Raphe nuclei hingegen beeinflussen Nozizeption, Motorik und Muskeltonus. (1,6,7,22) Peripher ist Serotonin an der Regulierung der gastrointestinalen Motilität und der Thrombozytenaggregation, aber auch an der Bronchokonstriktion und der Kontraktion des Uterus beteiligt. Auch der Blutdruck kann durch den Neurotransmitter aufgrund seiner Wirkung auf den Gefäßtonus gesteuert werden. (1,6,7,22)

Nach der Biosynthese im präsynaptischen Neuron (siehe Abb. 1) wird Serotonin so lange in Vesikeln gespeichert, bis es zu einer neuronalen Reizung kommt. Dieser Stimulus initiiert die Freisetzung des Neurotransmitters in den synaptischen Spalt. Serotonin bindet dann an postsynaptische Rezeptoren (siehe Tab. 5), um die Kontinuität der Neurotransmission zu gewährleisten. (1,6,24) Die Funktion des Serotonintransporters SERT besteht darin, den Botenstoff wieder zurück in das Cytoplasma des präsynaptischen Neurons zu befördern. Der Neurotransmitter wird erneut in Vesikeln gespeichert. Schließlich wird Serotonin durch das Enzym Monoaminoxidase (hauptsächlich MAO-a, seltener MAO-b) zu Hydroxyindolessigsäure verstoffwechselt und renal ausgeschieden.

(1,6,7,21) Der Prozess der Wiederaufnahme des Neurotransmitters durch SERT nimmt eine entscheidende Rolle beim Wirkmechanismus der SSRI ein (siehe Tab. 6). Diese Untergruppe der Antidepressiva hemmt die Rückaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt durch gezielte Bindung an das Transporterprotein SERT. Somit bleibt Serotonin im synaptischen Spalt für die Neurotransmission länger verfügbar.(6,7,16)

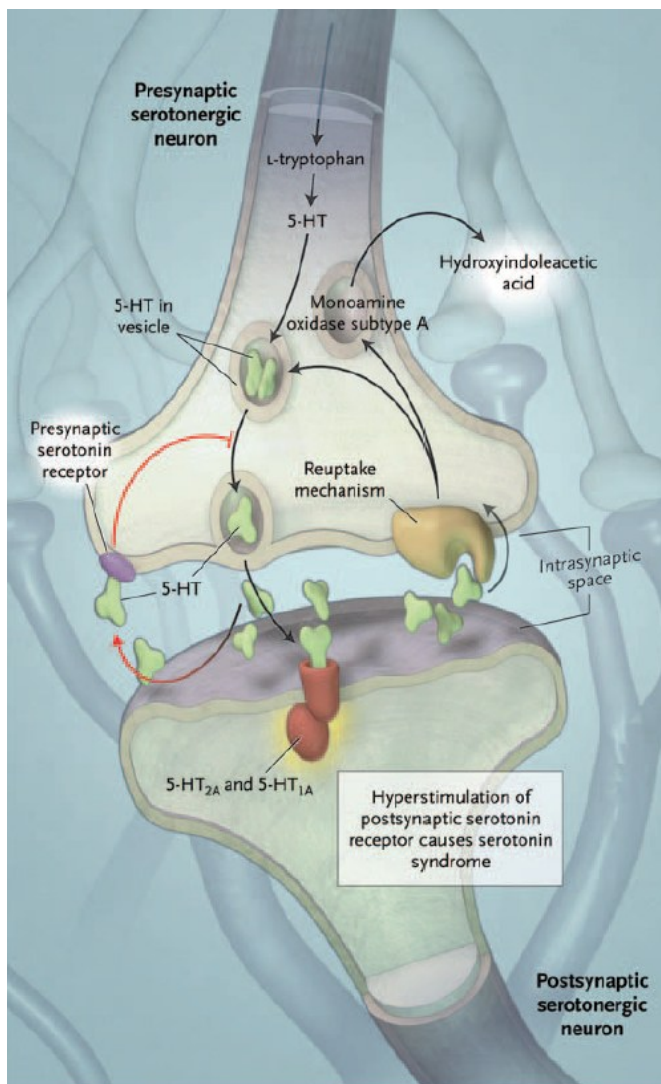


Abb. 1 Serotonin: Biosynthese und Stoffwechsel (Reproduced with permission from Boyer and Shannon (1), Copyright ©Massachusetts Medical Society)

Bezüglich der Serotoninrezeptoren an den prä- und postsynaptischen Neuronen ist Folgendes bekannt: Man unterscheidet zwischen 7 Rezeptorfamilien von 5-HT<sub>1</sub> bis 5-HT<sub>7</sub>, die jeweils mindestens 15 Subtypen aufweisen können (zum Beispiel 5-HT<sub>1a</sub>, 5-HT<sub>1b</sub>, 5-

HT<sub>1c</sub>, ...). (6,7,22) Der Variabilität der Serotoninrezeptoren sowohl in ihrer Funktion, als auch ihre Struktur betreffend, liegen gewisse genetische Gegebenheiten wie etwa Polymorphismen oder Splice-Varianten zugrunde. Bis auf 5-HT<sub>3</sub>, einem nicht-selektiven Kationkanal, sind alle 5-HT-Rezeptoren G-Protein-gekoppelt. Auch im Hinblick auf die Entstehung des Serotoninsyndroms spielen die Rezeptoren eine entscheidende Rolle.

(1,22,25) Es zeigen sich Hinweise darauf, dass das Serotoninsyndrom unter anderem die Folge einer Überstimulation der postsynaptischen Serotoninrezeptoren im zentralen- und peripheren Nervensystem durch Substanzen darstellt, die in der Lage sind, die Menge an Serotonin im synaptischen Spalt zu erhöhen. (26,27)

Die Rezeptoren, welchen in diesem Zusammenhang am meisten Bedeutung beigemessen wird, sind 5-HT<sub>1a</sub> und 5-HT<sub>2a</sub>. (6,7,25) Es wird davon ausgegangen, dass vor allem 5-HT<sub>2a</sub> an der Pathogenese des Serotoninsyndroms beteiligt ist. (1) Vor allem die Hyperthermie, eine der gefährlichsten Symptome des Serotoninsyndroms, scheint über 5-HT<sub>2a</sub> mediiert zu sein. Man konnte tierexperimentell belegen, dass der 5-HT<sub>1a</sub>-Rezeptor eine höhere Affinität für Serotonin bei bereits niedrigen extrazellulären Konzentrationen besitzt. Der 5-HT<sub>2a</sub>-Rezeptor wiederum wird erst bei höheren Serotoninkonzentrationen aktiviert und scheint hauptverantwortlich für die lebensbedrohlichen Ausprägungen des Serotoninsyndroms (extreme neuromuskuläre Überaktivität, schwere autonome Instabilität) zu sein. Eine Überstimulation des 5-HT<sub>1a</sub>-Rezeptors wird mit mildereren Symptomen des Serotoninsyndroms, wie zum Beispiel Hypervigilanz, psychomotorischer Unruhe, Agitation, aber auch Hyperreflexie in Verbindung gebracht. (6,28,29) Abseits dieses Grundkonzepts sollte die Pathophysiologie des Serotoninsyndroms aber auch als dynamisches Modell der Signaltransduktion der eben erwähnten Serotoninrezeptoren verstanden werden. GABA-erge Interneurone bilden ein wichtiges Rückkopplungssystem. Wird diese Rückkopplung gestört, kann auch über diesem Wege ein Serotoninsyndrom getriggert werden. Über 5-HT<sub>2a</sub>-Rezeptoren stimuliert Serotonin GABA-erge Interneurone des dorsalen Raphe-Kerns, die hemmend auf serotonergen Neuronen wirken. Kommt es nun zur Hemmung der 5-HT<sub>2a</sub>-Rezeptoren, beispielsweise durch Antipsychotika der 2. Generation, und einer gleichzeitigen Antagonisierung des Serotonintransporters SERT (durch SSRI) (Wirkmechanismen der Arzneimittel siehe Tab. 6), wirkt das im synaptischen Spalt angesammelte Serotonin nur noch über 5-HT<sub>1a</sub>-Rezeptoren in viel geringerem Ausmaß inhibierend auf die GABA-Interneurone, wodurch die Rückkopplung

ausfällt und die serotonergen Raphe-Neuronen weiter feuern. Dadurch wird noch mehr Serotonin freigesetzt, was schließlich zu einem „Umleiten“ des überschüssigen Botenstoffes auf postsynaptische 5-HT<sub>1a</sub>- und 5-HT<sub>2a</sub>-Rezeptoren führt und in weiterer Folge Bedingungen für ein Serotoninsyndrom schafft. (6,25) Ferner können auch andere Neurotransmitter an der Genese des Serotoninsyndroms beteiligt sein. Neben GABA, das die serotonerge Rückkopplung beeinflusst, kann auch Glutamat durch Serotonin aus den Raphe-Kernen freigesetzt werden und die für das Serotoninsyndrom charakteristische neuronale Übererregung mitbeeinflussen. Auch Dopamin wird, über Serotonin mediiert, aus den Raphe-Kernen sezerniert und scheint an der psychomotorischen Symptomatik wie Agitation oder Akathisie beteiligt zu sein. Die hyperadrenergen, autonomen Ausprägungen des Serotoninsyndroms wie Tachykardie und Hypertonie werden mit der Serotonin-vermittelten Freisetzung von Noradrenalin aus dem Hypothalamus in Verbindung gebracht. (1,6,25,29) Daraus lässt sich schließen, dass die Pathophysiologie des Serotoninsyndroms auf einem Zusammenspiel verschiedener Neurotransmitter beruht. Serotonin nimmt dabei die Funktion des Induktors ein, während andere Neurotransmitter modulierend auf die Ausprägung des Beschwerdebildes wirken. (1,6,25,29).

Serotoninrezeptoren	Rezeptorfunktionen in Assoziation mit dem Serotoninsyndrom
5-HT <sub>1a</sub>	Appetit, Thermoregulation, Depression/Hypoaktivität, Angst/Hyperaktivität, Schlafregulation, neuronale Hemmung
5-HT <sub>1d</sub>	Muskeltonus, Bewegung
5-HT <sub>2a</sub>	Thrombozytenaggregation, Lernprozesse, periphere Vasokonstriktion, neuronale Erregung
5-HT <sub>2b</sub>	Magenkontraktion
5-HT <sub>3</sub>	Angst, Übelkeit, Erbrechen

Tab. 5 Serotoninrezeptoren (8)

Allgemein ist das Serotoninsyndrom als Resultat einer erhöhten serotonergen Aktivität zu verstehen. Die (medikamentöse) Induktion einer gesteigerten Serotoninaktivität kann durch mehrere Mechanismen erfolgen (siehe Tab. 6) (7,8):

- Erhöhte Serotonin-Biosynthese
- Verstärkte Aktivierung der Serotoninrezeptoren
- Blockade des Serotoninabbaus
- Gesteigerte Serotoninfreisetzung
- Hemmung der Wiederaufnahme
- Erhöhung der Sensitivität der Serotoninrezeptoren

(7,8)

<b>Mechanismen</b>	<b>Substanzen</b>
Erhöhte Serotonin-Biosynthese	L-Tryptophan
Verstärkte Aktivierung der Serotoninrezeptoren (Serotoninagonismus)	Triptane noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva: Mirtazapin Lysergsäurediethylamid Morphinanaloga: Oxycodon
Blockade des Serotoninabbaus	Monoaminoxidasehemmer: Linezolid, Rasagilin, Methylenblau, Moclobemid
Gesteigerte Serotoninfreisetzung	Phenylpiperidin-Opioide: Tramadol, Fentanyl Morphinanaloga: Oxycodon Methylenoxyethylamphetamin
Hemmung der Wiederaufnahme	Trizyklika: Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin, Desipramin, Doxepin selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer: Escitalopram, Citalopram, Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin, Fluvoxamin Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer: Venlafaxin, Duloxetin duale serotonerge Antidepressiva: Trazodon Dextromethorphan Phenylpiperidin-Opioide: Tramadol, Fentanyl, Methadon, Meperidin
Erhöhung der Sensitivität der (postsynaptischen) Serotoninrezeptoren	Lithium Buspiron

Tab. 6 Pathomechanismen serotonerger Substanzen (7,8)

## 1.4. Diagnose

Auch die Diagnose des Serotoninsyndroms geht mit einigen Herausforderungen einher. Labordiagnostisch haben Messungen des Serotoninspiegels keinerlei Relevanz, da die Serotoninspiegel in Plasma und Liquor nicht mit den serotonergen Abläufen im zentralen Nervensystem korrelieren. (1,7) Stattdessen muss eine klinische Diagnose auf Basis einer ausführlichen Anamnese und einer genauen Statuierung des\*der Patient\*in erfolgen. Besonderes Augenmerk sollte im Rahmen der Anamnese auf die Einnahme verschreibungspflichtiger-, aber auch rezeptfreier serotonerger Arzneimittel gelegt werden. Auch der Konsum diverser illegaler Substanzen wie zum Beispiel MDMA (Methylenedioxyamphetamin) oder LSD (Lysergsäurediethylamid) sollte erfragt werden. Wurden die Arzneimittel eingenommen wie verordnet? Zu welchem Zeitpunkt wurde mit der medikamentösen Therapie begonnen? Wann traten die ersten Beschwerden auf? Könnten die Symptome mit der Einnahme gewisser Pharmaka zusammenhängen? (1,6,29) Neben der Medikamentenhistorie sollte der\*die Patient\*in auf typische neuromuskuläre Anzeichen untersucht werden. Bei der Beurteilung der Muskeldehnungsreflexe kann auf charakteristische neuromuskuläre Symptome wie Clonus, muskuläre Rigidität oder Hyperreflexie geschlossen werden. Pupillengröße und -reaktion können ebenso aufschlussreich sein wie die Inspektion des Hautkolorits und die abdominelle Auskultation. Ist vermehrte Schweißsekretion zu beobachten? Sind die Schleimhäute trocken und/oder verstärkte Darmgeräusche auszumachen? (1,6)

Im Laufe der Jahre wurden mehrere diagnostische Kriterien formuliert mit der Absicht, die Diagnose des Serotoninsyndroms zu erleichtern. (3) Die ersten diagnostischen Kriterien wurden im Jahr 1991 von Harvey Sternbach veröffentlicht (siehe Tab. 7). (30) Sternbach verglich die Symptome, welche anhand von 38 Fallberichten über Wechselwirkungen zwischen MAO-Hemmern, SSRI und Tryptophan beschrieben wurden, miteinander. Laut Sternbach reichten für die Diagnose des Serotoninsyndroms das Vorhandensein von mindestens 3 der 10 häufigsten Symptome in den von ihm analysierten Fallberichten aus, welche zum Zeitpunkt der erstmaligen Einnahme oder bei Steigerung der Dosierung eines bereits bekannten serotonerger Wirkstoffes zum Vorschein kamen. Außerdem mussten andere Ursachen wie Infektionserkrankungen, Substanzmissbrauch oder Entzugssymptome genauso ausgeschlossen werden wie der Umstand einer neuen, zusätzlichen Gabe von antipsychotischen Arzneimitteln oder die Erhöhung der Dosis eines bereits

eingekommenen Antipsychotikums. (30,31) Da Sternbach die Symptome nach ihrer Häufigkeit in den 38 Fallberichten gewichtet hat, ergab sich eine hohe Sensitivität; die Spezifität jedoch wurde zu wenig berücksichtigt. Aus diesem Grund besteht bei Anwendung der Sternbach-Kriterien das Risiko, falsch positive Diagnosen zu stellen. Da lediglich 3 der 10 Symptome für die Diagnose nach Sternbach erforderlich sind, könnte beispielsweise eine Person mit ausschließlich 3 unspezifischen vegetativen Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost oder Diarrhoe oder 3 unspezifischen neurologischen Beschwerden wie Ataxie, Agitation oder einer Veränderung des Bewusstseins die Diagnosekriterien erfüllen. Symptome, die bei anderen Erkrankungen eher selten auftreten, für das Serotoninsyndrom aber spezifisch sind (allen voran der induzierbare oder spontane generalisierte Clonus), wurden nicht in den Kriterienkatalog aufgenommen. (25,29,31) Andererseits bieten die Sternbach-Kriterien ein „breiter“ aufgestelltes Spektrum an Symptomen an, die zur frühen Erkennung (noch) milderer Ausprägungen des Serotoninsyndroms geeigneter sind als die Hunter-Toxizitätskriterien. (5,25,32)

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Hinzugabe einer serotonergen Substanz oder Dosissteigerung bei einer bestehenden Therapie</b></li> <li>+ <b>mindestens drei der folgenden Symptome:</b> Veränderungen des Bewusstseins, Zittern, Hyperreflexie, Agitation, Tremor, Fieber, Diarrhoe, Clonus, Diaphoresis, Ataxie</li> <li>▪ <b>Ausschluss anderer Ursachen</b></li> <li>▪ <b>KEINE antipsychotische Medikation oder Erhöhung der Dosis vor Auftreten der Symptome</b></li> </ul>
--

Tab. 7 Sternbach-Kriterien (7,31)

Als Harvey Sternbach seine Diagnosekriterien formulierte, wurden die pathophysiologischen Prozesse des Serotoninsyndroms vermehrt an Labortieren erforscht. Leider besteht eine nicht unbedeutende Diskrepanz zwischen dem experimentell induzierten Serotoninsyndrom bei Nagetieren und den Vorgängen im menschlichen Organismus. Die Funktionen der Serotoninrezeptoren von Nagetieren scheinen nicht identisch mit jenen im Menschen zu sein, was natürlich bei vielen wissenschaftlichen Fragestellungen gewisse Limitationen mit sich bringt. (29,30)

Ein weiterer Versuch, die Diagnose des Serotoninsyndroms zu erleichtern und diese Entität zu klassifizieren, kam unter anderem von Radomski (siehe Tab. 8) (33). Radomski studierte weitere 24 Fälle mit jenen von Sternbach und unterteilte diese bezüglich ihres

Schweregrades in milde serotoninbedingte Beschwerden, Serotoninsyndrom in voller Ausprägung, und Serotonintoxizität. Für die Diagnose des Serotoninsyndroms ist laut Radomski das Vorhandensein von 4 Hauptsymptomen oder 3 Hauptsymptomen zusammen mit 2 Nebensymptomen erforderlich. Wie bei Sternbachs Kriterien stellt auch hier die zusätzliche Einnahme eines neuen oder die Dosissteigerung eines bereits bekannten serotonergen Pharmakons eine entscheidende Voraussetzung für die Diagnosestellung dar. (29,33)

<p>▪ <b>Hinzugabe einer serotonergen Substanz zu einer bestehenden Therapie (oder Dosissteigerung)</b>  + <b>mindestens vier der Hauptsymptome</b>  <b>ODER drei der Hauptsymptome mit zwei Nebensymptomen</b></p>
<p><b><u>Veränderungen des Bewusstseins:</u></b></p>
<p>Hauptsymptome: Hypomanie, Verwirrung, Semicoma, Coma</p>
<p>Nebensymptome: Nervosität, Agitation, Schlaflosigkeit</p>
<p><b><u>Neuromuskuläre Exzitation:</u></b></p>
<p>Hauptsymptome: Hyperreflexie, Tremor, Clonus, Rigidity, Zittern</p>
<p>Nebensymptome: Mydriasis, Akathisie, Ataxie</p>
<p><b><u>Autonome Instabilität:</u></b></p>
<p>Hauptsymptome: Fieber, übermäßiges Schwitzen</p>
<p>Nebensymptome: Instabilität des Blutdrucks, Tachykardie, Dyspnoe, Tachypnoe, Diarrhoe</p>
<p>▪ <b>Die Symptome werden NICHT durch eine psychiatrische Erkrankung hervorgerufen, die bereits vor Einnahme der serotonergen Substanz bekannt war</b></p>
<p>▪ <b>KEINE metabolischen, toxischen, infektiösen oder endokrinen Ursachen</b></p>
<p>▪ <b>KEINE antipsychotische Medikation oder Erhöhung der Dosis vor Auftreten der Symptome</b></p>

Tab. 8 Radomski-Kriterien (33,34)

Schließlich wurden die Hunter Toxizitätskriterien (siehe Tab. 9) (31) formuliert, welche sich mit ihrer Spezifität von 97 % und ihrer Sensitivität von 84 % gegenüber allen anderen Modellen durchsetzen konnten. (7) Um die Hunter-Kriterien zu definieren, wurden Fälle

von Überdosierungen mit serotonergen Substanzen untersucht. In diese Studie wurden lediglich Überdosierungen durch SSRI eingeschlossen. Ziel war es, durch genaues Dokumentieren der Symptome in dieser Fallserie einen diagnostischen Algorithmus abzuleiten, durch dessen Anwendung Fälle von Serotoninsyndrom mit klinisch relevanter Ausprägung rechtzeitig erkannt werden sollten. Bezüglich der Spezifität sind die Hunter-Toxizitätskriterien den Sternbach-Kriterien deutlich überlegen (97 % vs. 75 %). Sie gelten als einfacher in ihrer Anwendung und stimmen eher mit einem moderaten bis schweren – also signifikanten – Verlauf eines Serotoninsyndroms überein. (1,7,31) Da die Hunter-Kriterien speziell anhand eines Patientenkollektivs mit Überdosierungen validiert wurden, besteht bei deren Anwendung das Risiko, anfänglich mildere Krankheitsverläufe zu übersehen. Das Serotoninsyndrom kann sich im Verlauf progredient verschlechtern und potenziell lebensbedrohlich werden, weshalb eine möglichst frühe Erkennung von großer Bedeutung ist. (2,5) Auch im Hinblick auf therapeutische Dosierungen, die ebenso ein Serotoninsyndrom induzieren können, weisen die Hunter-Kriterien gewisse Schwächen auf. Die Kriterien nach Hunter messen vor allem der neuromuskulären Exzitation große Bedeutung bei. Dieser Umstand kann jedoch problematisch werden, wenn Patient\*innen - beispielsweise infolge einer Polyneuropathie - die „Kardinalsymptome“ der Hunter-Kriterien, Clonus beziehungsweise Hyperreflexie, nicht präsentieren. Somit geht auch die Anwendung dieses diagnostischen Algorithmus unweigerlich mit Limitationen einher. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass das Serotoninsyndrom trotz einiger nützlicher, erprobter Hilfsmittel nach wie vor eine diagnostische Herausforderung darstellt. (2,5,35)

<p>▪ <b>Hinzugabe einer serotonergen Substanz oder Dosissteigerung bei einer bestehenden Therapie (evtl. auch Überdosis oder Interaktion)</b></p>
<p>+ <b>mindestens einer der folgenden Symptomkomplexe innerhalb eines Zeitraums von fünf Wochen:</b></p>
<p>Clonus (spontan)</p>
<p>Induzierbarer Clonus + Agitation ODER Diaphoresis</p>
<p>Oculärer Clonus + Agitation ODER Diaphoresis</p>
<p>Körpertemperatur &gt; 38 °C + Hypertonus + induzierbarer ODER oculärer Clonus</p>
<p>Hyperreflexie + Tremor</p>

Tab. 9 Hunter-Kriterien (31,36,37)

Neben der Anamnese, einem gewissenhaften (neurologischen) Status und den geläufigsten Diagnosekriterien gibt es noch weitere Variablen, die Aufschluss über das Vorhandensein

eines Serotoninsyndroms geben können. Einige Laborparameter können – wenn auch als unspezifische – Prädiktoren angesehen werden. (1,38) Zum einen lassen sich häufig eine erhöhte Creatinkinase (CK), erhöhte Transaminasen sowie eine Leukozytose neben einem erniedrigten Bicarbonatwert feststellen. Aber auch ein erniedrigter Kohlenstoffdioxidpartialdruck sowie eine gesteigerte Anzahl an Erythrozyten (erhöhter Red Blood Cell Wert, RBC) können beobachtet werden. Laborwertverschiebungen im Rahmen eines Serotoninsyndroms können eine metabolische Azidose zur Folge haben oder in schweren Fällen in einer disseminierten intravasalen Koagulopathie, einer Rhabdomyolyse oder einem akuten Nierenversagen resultieren. (38,39)

Obwohl sich der Serotoninantagonist Cyproheptadin weithin als wirksames Antidot gegen das Serotoninsyndrom bewährt hat, kann er auch im Rahmen der Diagnostik von Nutzen sein. Das Ansprechen von Patient\*innen auf Cyproheptadin im Sinne einer Milderung der Symptome bedingt an sich schon das Bestehen eines Serotoninsyndroms. Jedwedes Ansprechen auf die Gabe von Cyproheptadin in therapeutischer Dosierung innerhalb einer Zeitspanne von 24 h kann als entscheidender diagnostischer Anhaltspunkt für eine bestehende serotonerge Überstimulation verstanden werden. (40)

Da das Serotoninsyndrom auch mit tonisch-clonischen Krampfanfällen einhergehen kann, stellt sich die Frage, wie man dieses Krankheitsbild von anderen neuropsychiatrischen Pathologien mit Krampfgeschehen unterscheiden kann. Die Elektroenzephalographie (EEG) hat sich als verlässliches diagnostisches Hilfsmittel etabliert, welches das Potenzial hat, eine anfängliche Verdachtsdiagnose zu untermauern und diverse Differenzialdiagnosen auszuschließen. Bereits mehrfach wurden pathologische Ableitungen durch ein Serotoninsyndrom dokumentiert, wodurch man es von anderen möglichen Diagnosen wie einer Epilepsie oder dem malignen neuroleptischen Syndrom abgrenzen kann. Da es keine Biomarker gibt und die Bestimmung des Serotoninspiegels obsolet ist, ist die Diagnose des Serotoninsyndroms nach wie vor hauptsächlich eine klinische; doch mithilfe der EEG ist es einfacher, das Serotoninsyndrom von anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen abzugrenzen. (11,41)

Das Serotoninsyndrom kann aufgrund einiger Ähnlichkeiten in der Symptomatik auch mit anderen Erkrankungen verwechselt werden. Basierend auf der Medikamentenhistorie und des Krankheitsverlaufs ist es aber grundsätzlich möglich, die verschiedenen Entitäten voneinander zu unterscheiden. (1) Die Differenzialdiagnose, welche man in diesem

Zusammenhang am ausführlichsten erörtern sollte, ist das maligne neuroleptische Syndrom. Ganz besonders in Situationen, in denen Polypharmazie eine gewichtige Rolle spielt, kann es eine Herausforderung sein, das maligne neuroleptische Syndrom vom Serotoninsyndrom und vice versa voneinander zu unterscheiden (siehe Tab. 10). Serotonin- und Dopaminstoffwechsel im ZNS stehen in Interaktion miteinander, und Antipsychotika, die Arzneimittelgruppe, die hauptsächlich für die Entstehung des malignen neuroleptischen Syndroms verantwortlich zeichnet, verfügen auch über serotonerge Eigenschaften (Antipsychotika der 2. Generation). (25) Aus pathophysiologischer Sicht entsteht das maligne neuroleptische Syndrom infolge einer Blockade der Dopaminrezeptoren durch Dopamin-Antagonisten, beziehungsweise kann auch in diesem Fall eine genetische Prädisposition die Erkrankung durch Funktionsstörung des Dopaminrezeptors D<sub>2</sub> induzieren. (11,42) Die kombinierte Einnahme von serotonergen Arzneimitteln und Antipsychotika ist nicht unüblich, macht es aber umso schwerer, ein mögliches Serotoninsyndrom vom malignen neuroleptischen Syndrom oder umgekehrt zu unterscheiden. Beide Syndrome können überlappend auftreten und ähneln einander im klinischen Erscheinungsbild. (Siehe Tab. 10) Da beide Syndrome potenziell gefährlich sind, auch durch den Umstand, dass die Therapie des malignen neuroleptischen Syndroms das Serotoninsyndrom aggravieren kann, ist es umso wichtiger, die richtige Diagnose zu stellen. (11,42,43) Grundsätzlich gilt, dass sich ein Serotoninsyndrom deutlich schneller manifestiert als ein malignes neuroleptisches Syndrom. Während beim Serotoninsyndrom häufig nach ungefähr 6 h ab der Einnahme des Agens die ersten Anzeichen zu beobachten sind, zeichnet sich das maligne neuroleptische Syndrom durch einen eher schleichenden Beginn aus. Beim Serotoninsyndrom kommt es durch rechtzeitige Intervention für gewöhnlich nach ungefähr 24 h zur Remission, beim malignen neuroleptischen Syndrom kann dies Tage bis Wochen dauern. (7,11) Symptome, die im Rahmen beider Erkrankungen auftreten können, sind Hyperthermie, Diaphoresis, Tremor, Veränderungen des Bewusstseins und Rigor. Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal ist aber die für das maligne neuroleptische Syndrom charakteristische „lead pipe rigidity“, also auf Deutsch eine Rigidität, die der eines Bleirohrs beim Biegen ähnelt (weicher, konstanter Widerstand gegen passive Bewegungen der Extremitäten). (42) Ein weiterer Aspekt ist die Disposition des malignen neuroleptischen Syndroms zur Bradykinesie. (1) Zudem sprechen einige Laborparameter, wie zum Beispiel erhöhte Myoglobin- bzw. besonders hohe

Creatinkinasewerte, eher für ein malignes neuroleptisches Syndrom. Im Falle eines Serotoninsyndroms hingegen, welches ebenfalls erhöhte Creatinkinasewerte aufweisen kann und sich durch gesteigerten Muskeltonus präsentiert, ist die neuromuskuläre Übererregung durch Clonus und Hyperreflexie vor allem in den unteren Extremitäten ausgeprägt. Beide Syndrome zeichnen sich durch Hyperthermie aus, wobei man dem malignen neuroleptischen Syndrom eine noch höhere Körpertemperatur zuschreibt als dem Serotoninsyndrom. Die Veränderungen im Bewusstseinszustand der Patient\*innen äußern sich beim malignen neuroleptischen Syndrom vor allem durch gehemmtes Verhalten im Sinne eines Stupors und/oder Mutismus. Patient\*innen mit Serotoninsyndrom wiederum zeichnen sich vor allem durch Agitation, Verwirrung und leichte Irritabilität aus. (42) Einer der wichtigsten Aspekte zur Unterscheidung des Serotoninsyndroms vom malignen neuroleptischen Syndrom ist die Beteiligung des Gastrointestinaltrakts. Erhöhte Darmgeräusche, Durchfall und Erbrechen zählen zu den verhältnismäßig häufigen Symptomen des Serotoninsyndroms (man beachte, dass 90 % des Serotonins in den enterochromaffinen Zellen gespeichert werden). Dies kann bei Unsicherheit bezüglich der Diagnose der entscheidende Hinweis sein. (11) Auch im Hinblick auf die Therapie sollte Gewissheit darüber bestehen, ob es sich nun um ein Serotoninsyndrom oder ein malignes neuroleptisches Syndrom handelt. Das maligne neuroleptische Syndrom wird unter anderem mit Dantrolen oder Bromocriptin behandelt. Beide Arzneimittel können jedoch – bei Anwendung im Rahmen eines Serotoninsyndroms – eine Exazerbation vor allem durch Hyperthermie herbeiführen. All diese Faktoren gilt es bei Diagnose und Behandlung zu beachten. (11,42)

Parameter	Serotoninsyndrom	Malignes Neuroleptisches Syndrom
<b>Ähnlichkeiten zwischen Serotoninsyndrom und malignem neuroleptischen Syndrom</b>		
Bewusstseinsveränderungen	Beeinträchtigtes Bewusstsein	Beeinträchtigtes Bewusstsein
Körpertemperatur	Hyperthermie	Hyperthermie
Autonome Symptomatik	Autonome Instabilität (Tachykardie, Diaphoresis, Hypertonie)	Autonome Instabilität (Tachykardie, Diaphoresis, Hypertonie)
Reflexe	Hyperreflexie	Hyperreflexie
Labordparameter	Leukozytose, erhöhte Creatinkinase	Leukozytose, erhöhte Creatinkinase
Komplikationen	Rhabdomyolyse, disseminierte intravasale Koagulopathie, Multiorganversagen	Rhabdomyolyse, disseminierte intravasale Koagulopathie, Multiorganversagen
<b>Unterschiede zwischen Serotoninsyndrom und malignem neuroleptischen Syndrom</b>		
Auslösende Medikamente	Serotonerge Substanzen	Dopaminantagonisten (Antipsychotika)
Beginn und Verlauf	Schneller Beginn und rasche Progression	Schleichender Beginn und langsame Progression
Clonus	Vorhanden (spontan, induzierbar, oculär)	Nicht vorhanden
Zittern	Vorhanden	Nicht vorhanden
Pupillengröße	Mydriasis	Normal
Gastrointestinale Symptome	Nausea, Ernesis, Diarrhoe, erhöhte Darmgeräusche	Keine oder nur minimale gastrointestinale Symptome
Verlauf bei Therapie	Rasche Besserung der Symptome (innerhalb von <24 Stunden bis zu einigen Tagen)	Langsame Besserung der Symptome (einige Tage bis zu 2 Wochen)

Tab. 10 Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen Serotoninsyndrom und malignem neuroleptischen Syndrom (11)

Neben dem malignen neuroleptischen Syndrom gibt es noch einige andere Differenzialdiagnosen, mit denen man sich vor der Diagnose eines Serotoninsyndroms auseinandersetzen sollte (siehe Tab. 11). Neben der malignen Hyperthermie und dem anticholinergen Syndrom stellt auch ein Opioidentzug (zumindest, wenn Opiode eingenommen wurden) eine plausible Erklärung für diverse, mit dem Serotoninsyndrom

assoziierte Symptome, dar. Mithilfe der Medikamentenhistorie und einer gründlichen klinischen Untersuchung kann man auch hier gut zwischen den verschiedenen Krankheitsbildern differenzieren. Typisch für das anticholinerge Syndrom sind Anzeichen wie heiße, gerötete, trockene Haut, Harnverhalt, trockene Schleimhäute, Agitation und Mydriasis. Bezüglich dieser Symptome gibt es zwar Überschneidungen mit dem Serotoninsyndrom, entscheidende Unterschiede sind jedoch das Fehlen der neuromuskulären Übererregung sowie der beim Serotoninsyndrom prominenten erhöhten Darmgeräusche. Statt der für das Serotoninsyndrom typischen Diaphoresis kann man beim anticholinergen Syndrom eine deutlich trockene Haut beobachten. (1) Eine gefürchtete Komplikation im Rahmen einer inhalativen Narkose ist die maligne Hyperthermie. Dieses potenziell lebensbedrohliche Zustandsbild zeichnet sich durch Muskelrigidität (ähnlich eines Rigor mortis), fleckige Haut (durch cyanotische und stark durchblutete Areale, die optisch in starkem Kontrast zueinander stehen) metabolische Azidose und, wie der Name bereits vermuten lässt, Hyperthermie aus. Klare Unterscheidungsmerkmale vom Serotoninsyndrom sind jedoch das Fehlen der Hyperreflexie sowie des Myoclonus. Der Umstand, dass die maligne Hyperthermie bei Verabreichung inhalativer Narkotika auftritt, gilt ebenfalls als wichtiges Unterscheidungsmerkmal. (1,18) Auch ein Opioidentzug weist mehrere Gemeinsamkeiten mit dem Serotoninsyndrom auf. Ein diffuser Ganzkörperschmerz ist ein Symptom des Serotoninsyndroms, das langsam immer häufiger in der Literatur Einzug hält und mit den Beschwerden eines Opioidentzugs verglichen werden kann. (2,7) Mydriasis, Diaphoresis, Hypertonie und Tachykardie sind weitere Symptome, die beide Krankheitsbilder manifestieren können. Das bedeutendste Unterscheidungsmerkmal ist hier einmal mehr die neuromuskuläre Exzitation. Bei einem Opioidentzug sind keinerlei Clonus zu beobachten. (7,18) Weitere Differenzialdiagnosen, die gewisse Ähnlichkeiten mit dem Serotoninsyndrom aufweisen, hier aber nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden, um aufzuzeigen, wie schwierig es ist, zwischen Serotoninsyndrom und anderen Diagnosen zu differenzieren, sind Meningitis/Enzephalitis, Hitzschlag, Sepsis, eine thyreotoxische Krise, Präeklampsie in der Schwangerschaft sowie Alkohol-/Benzodiazepinentzug. (16,36)

Differenzialdiagnosen	Symptome
Anticholinergisches Syndrom	Nach Einnahme einer anticholinergen Substanz (z.B. Trizyklika) trockene Haut und Schleimhäute, erweiterte Pulsdruckamplitude, normale Reflexe, kein Clonus, keine gastrointestinale Überaktivität
Maligne Hyperthermie	Nach Applikation eines inhalativen Narkotikums und depolarisierender Muskelrelaxanzien, Hyporeflexie, kein Clonus
Opioid-Intoxikation	Bekannte Opioidaufnahme, Hypotonie, Miosis, Bradykardie, Hypopnoe, Hyporeflexie, Hypothermie
Opioid-Entzug	Absetzen einer Opioid-Therapie oder Einnahme eines Opioidantagonisten, grippeähnliche Symptome, Arthralgien, Gänsehaut, keine Hyperreflexie, kein Clonus

Tab. 11 Differenzialdiagnosen des Serotoninsyndroms (18)

## 1.5. Therapie

Um ein Serotoninsyndrom zu behandeln, sollten in erster Linie die dafür verantwortlichen Arzneimittel abgesetzt werden. In mildereren Fällen kommt es durch Absetzen des serotonergen Wirkstoffes und symptomatischer Therapie für gewöhnlich nach ungefähr 24 h zur vollständigen Rückbildung der Beschwerden. Über das 24-h-Fenster hinaus persistierende Symptome können auch durch Medikamente mit längerer Halbwertszeit (Fluoxetin), aktive Metaboliten oder Präparate mit verzögerter/verlangsamter Wirkstofffreisetzung erklärt werden. In jedem Fall sollte der\*die Patient\*in überwacht und ein\*e Toxikolog\*in zu Rate gezogen werden. (1,7) Die wichtigsten Grundpfeiler der Therapie des Serotoninsyndroms sind das Absetzen der serotonergen Agenzien, die Überwachung der Vitalparameter, unterstützende Maßnahmen wie zum Beispiel das intravenöse Verabreichen von Flüssigkeit, sowie die Gabe von Benzodiazepinen um Bewusstseinsveränderungen wie Agitation, Verwirrung oder Angst entgegenzuwirken. Moderate/mittelschwere Fälle mit steigender Körpertemperatur und kardiorespiratorischer Symptomatik sollten aufgrund der zunehmenden autonomen Instabilität ernst genommen und zeitnah mit Serotoninantagonisten wie etwa Cyproheptadin behandelt werden. Bei fluktuierendem beziehungsweise instabilem Blutdruck und Tachykardie können  $\beta$ -Blocker

(zum Beispiel Esmolol) eingesetzt werden. Sollte sich der Zustand des\*der Patient\*in infolge der neuromuskulären Übererregung, des veränderten Bewusstseins und/oder der autonomen Dysfunktion verschlechtern, ist eine intensivmedizinische Therapie mittels Sedierung, Muskelrelaxation, endotrachealer Intubation und kontrollierter Beatmung notwendig. (1,7) Führen die Bewusstseinsveränderungen zur zunehmenden Eintrübung des\*der Patient\*in, so kann dies in weiterer Folge zum Ausfall der Schutzreflexe führen, weshalb Intubation und Beatmung indiziert sind. Genauso kann die neuromuskuläre Exzitation vor allem durch muskuläre Rigidität die Spontanatmung erschweren, wodurch auch in diesem Fall die endotracheale Intubation und eine Beatmung mit Muskelrelaxation empfohlen werden. Bezüglich der vegetativen Symptomatik kann vor allem die Hyperthermie zu potenziell lebensbedrohlichen Situationen führen. Therapeutische „cooling blankets“ können zur Regulierung der Körpertemperatur von außen verwendet werden. (1,7)

Cyproheptadin ist ein 5-HT<sub>2a</sub>-Antagonist mit antihistaminergen und anticholinergen Eigenschaften, der sich als Antidot des Serotoninsyndroms bewährt hat. Trotzdem gibt es derzeit kein standardisiertes, einheitliches Vorgehen im Falle des Therapieregimes mit Cyproheptadin. Die Dosierungen variieren in der verfügbaren Literatur. Die Wirksamkeit stützt sich hauptsächlich auf Beobachtungen durch Fallberichte und wenige Studien. (7,40) Empfohlen wird für Erwachsene eine Dosis von 12 bis 32 mg innerhalb der ersten 24 h. (1) Bleiben die Symptome dennoch bestehen, sollten nach einer initialen Dosis von 12 mg alle 2 h 2 mg Cyproheptadin verabreicht werden. Die Erhaltungsdosis beträgt 8mg Cyproheptadin alle 6 h. Da Cyproheptadin nur in oraler Darreichungsform verfügbar ist, sollte der\*die betreffende Patient\*in in der Lage sein, zu schlucken. Andererseits konnte das Antidot bereits erfolgreich in gemahlener, pulverisierter Form via Magensonde appliziert werden. (1)

Sollte die perorale Gabe eines Therapeutikums unmöglich sein, kann auch auf Chlorpromazin zurückgegriffen werden. Chlorpromazin blockiert ebenfalls den 5-HT<sub>2a</sub>-Rezeptor und bewirkt dadurch eine Verringerung der Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt. Es ist sowohl peroral, als auch parenteral applizierbar, als Initialdosis werden 12,5 bis 25 mg empfohlen; gefolgt von 25 mg alle 6 h. (7) Chlorpromazin gilt als veraltetes Psychopharmakon, das durch neuere, besser verträgliche Arzneimittel ersetzt wurde. Trotz allem sollte man es in schweren Fällen des Serotoninsyndroms als Wirkstoff

in Betracht ziehen. Zu beachten gilt, dass Chlorpromazin auch ein  $\alpha_2$ -Rezeptor-Antagonist ist. Somit verfügt es über vasodilatatorische Eigenschaften und sollte daher erst zum Einsatz kommen, wenn der\*die Patient\*in ausreichende Flüssigkeitssubstitution erhalten hat und der Blutdruck stabil ist. Weitere Vorsicht ist geboten, wenn vom\*von der Patient\*in Trizyklika oder etwa der SNRI Venlafaxin eingenommen wurden. Arzneimittelinteraktionen dieser Art können Krampfanfälle und Kardiotoxizität nach sich ziehen. (7)

Auch das atypische Antipsychotikum Olanzapin wirft aufgrund seiner antagonistischen Eigenschaften auf den 5-HT<sub>2a</sub>-Rezeptor die Frage auf, ob es nicht auch gewisse therapeutische Funktionen zur Behandlung des Serotoninsyndroms mit sich bringt. Leider ist die Datenlage bezüglich der protektiven Charakteristika von Olanzapin noch zu gering und kontrovers, um sich im Zuge eines Serotoninsyndroms auf dessen vermeintlich therapeutische Eigenschaften verlassen zu können. (1,11,44) Zusätzlich existieren mehrere Fallberichte über ein überlappendes Auftreten von Serotoninsyndrom und malignem neuroleptischen Syndrom. (42,43,45,46) Szenarien dieser Art stellen insofern ein Risiko dar, als dass sie in polypharmazeutischen Settings, in denen serotonerge Arzneimittel mit Dopaminantagonisten (Antipsychotika der 2. Generation verfügen auch über serotonerge Eigenschaften (25) ) kombiniert werden, die Gefahr in sich bergen, die überlappenden Entitäten zu aggravierern. Olanzapin wirkt zwar theoretisch als 5-HT<sub>2a</sub>-Rezeptor-Antagonist dem Serotoninsyndrom entgegen, kann jedoch das maligne neuroleptische Syndrom als Dopaminantagonist eskalieren. Sollte es also Schwierigkeiten geben, beide Syndrome voneinander zu differenzieren, ist Cyproheptadin als Serotoninantagonist den atypischen Antipsychotika gegenüber klar zu bevorzugen. (11)

Das kombinierte Auftreten des Serotoninsyndroms mit dem malignen neuroleptischen Syndrom kann auch aus anderen Gründen fatale Folgen haben: Bromocriptin und Dantrolen - beides Wirkstoffe, die gegen das maligne neuroleptische Syndrom eingesetzt werden - sind imstande, den Verlauf eines bestehenden Serotoninsyndroms nachteilig zu beeinflussen. Durch deren Wirkung auf die Körpertemperatur besteht die Gefahr, massive Hyperthermien mit schlimmstenfalls tödlichem Ausgang zu provozieren. (1,11,47) Obgleich  $\beta$ -Blocker zur Stabilisierung des Herz-Kreislauf-Systems empfohlen sind, sollte die Applikation von Propranolol bestmöglich vermieden werden, da es im Falle der

autonomen Instabilität durch seinen 5-HT<sub>1a</sub>-Antagonismus eher schwer zu steuern ist und Hypotonien bis hin zum kardiogenen Schock herbeiführen kann. (1)

Sofern Benzodiazepine nicht mehr ausreichen, um die neuromuskuläre Übererregung zu kontrollieren, muss mittels Sedierung, Muskelrelaxation und künstlicher Beatmung sichergestellt werden, dass es zu keinem lebensbedrohlichen Verlauf des Serotoninsyndroms durch Hyperthermie und/oder Ausfall der Spontanatmung kommt. Eine Paralyse durch beispielsweise Rocuronium wird dem depolarisierendem Muskelrelaxans Succinylcholin gegenüber vorgezogen, da Letzteres auch Hyperkaliämien, Arrhythmien oder eine Rhabdomyolyse hervorrufen kann. Da die Hyperthermie im Rahmen des Serotoninsyndroms der gesteigerten muskulären Aktivität geschuldet ist, sind Antipyretika wie etwa Paracetamol, welche die Regulierung der Körpertemperatur über den Hypothalamus beeinflussen, wirkungslos. (1,17)

Des Weiteren wurde im Zuge einer klinischen Versuchsreihe an Ratten die therapeutische Wirksamkeit des Benzodiazepins Midazolam mit jener des  $\alpha_2$ -Rezeptor-Agonisten Dexmedetomidin verglichen. Die Stimulation der  $\alpha_2$ -Rezeptoren an den serotonergen präsynaptischen Endköpfchen scheint die Freisetzung des Neurotransmitters in den synaptischen Spalt zu hemmen, wodurch Dexmedetomidin als potenzielles Therapeutikum zur Behandlung des Serotoninsyndroms gehandelt wird. Die Ergebnisse am Tiermodell sind vielversprechend. Da bei Dexmedetomidin im Gegensatz zu Benzodiazepinen keine Gefahr der Atemdepression besteht und eine kürzere Halbwertszeit nach parenteraler Applikation vorliegt, sprechen einige Argumente dafür, dass dieser Wirkstoff leichter zu steuern ist als Benzodiazepine. Die sedierenden und schmerzlindernden Eigenschaften dieser Substanz könnten sich mit geringerer, leichter titrierbarer Dosierung gegen die fest im Therapieregimen des Serotoninsyndroms verankerten Benzodiazepine durchsetzen. Aufgrund der Tatsache, dass dies erst am Tiermodell erprobt wurde, werden weitere Untersuchungen vonnöten sein, um diese Hypothese zu sichern. (48)

## 1.6. Prävention

Das Serotoninsyndrom wird in der Fachliteratur als potenziell lebensbedrohliche, unerwünschte Arzneimittelinteraktion beschrieben, deren Pathogenese sich jedoch vermeiden lässt. (17) Allein die Kenntnis der Arzneimittel, welche ein Serotoninsyndrom

triggern können, sowie die Vermeidung bestimmter Arzneimittelkombinationen stellen wichtige Präventionsmaßnahmen dar. (7) Ein erhöhtes Bewusstsein über die möglichen Auswirkungen der Polypharmazie und eine damit einhergehende Modifizierung der Verschreibungskultur wären weitere entscheidende prophylaktische Maßnahmen. (1) Patient\*innen unter serotonerger Medikation sollten gezielt auf Anzeichen einer serotonergen Überstimulation untersucht werden. (7) Eine effiziente interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Ärzt\*innen und Pflege, das Hinzuziehen von Toxikolog\*innen, Pharmakolog\*innen oder Mitarbeiter\*innen einer Vergiftungsinformationszentrale sowie eine ausführliche Anamnese würden ebenso zum Schutz der Patient\*innen beitragen wie eine individualisierte Pharmakotherapie basierend auf den genetischen Voraussetzungen der Patient\*innen. (1) Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sowohl die Kenntnis über das klinische Erscheinungsbild des Serotoninsyndroms und der auslösenden Wirkstoffe, als auch das Vermeiden von Polypharmazie wichtige Maßnahmen zur Vermeidung eines Serotoninsyndroms sind.

## **2. Material und Methoden**

Ziel dieser Arbeit war es, durch systematisches Screening der vorhandenen Literatur festzustellen, was mittlerweile in Bezug auf das Serotoninsyndrom im weitesten Sinne als gesichert gilt. Hierfür wurden im Rahmen des Erstgesprächs gewisse Rahmenbedingungen für den Suchvorgang festgelegt: Zuerst sollte in einer Zeitspanne von 10 Jahren gesucht werden, wobei diese Zeitspanne in Abhängigkeit von Anzahl und Art der gefundenen Literatur, auch eingeschränkt oder erweitert werden konnte. Es sollte sich dabei um Primärliteratur in Form unterschiedlicher Studienmodelle und Fallberichte handeln, die anschließend analysiert und für unsere Fragestellung herangezogen wurde.

In dieser Arbeit sollte evaluiert werden, welche Aussagen bezüglich des Serotoninsyndroms als gesichert angesehen werden können. Welche Arzneimittel(-kombinationen) bergen ein potenzielles Risiko, Komplikationen in Form eines Serotoninsyndroms zu induzieren? Existieren Wirkstoffkombinationen, die in besonders schwere Verläufe resultieren können? Welche Symptome sind typisch für ein Serotoninsyndrom, und wodurch lässt es sich von diversen Differenzialdiagnosen abgrenzen? Im weiteren Sinne sollte die Hypothese, dass mithilfe der Kenntnis gewisser Arzneimittelinteraktionen und einer gewissenhaften, eine ausführliche Anamnese bedingende Verabreichung von Arzneimitteln das mögliche Auftreten eines Serotoninsyndroms zumindest aus ärztlicher Sicht vermieden werden kann, geprüft werden. Um all diese Fragen zu beantworten, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

### **2.1. Suchstrategien und Auswahl der wissenschaftlichen Arbeiten**

Nach einer intensiven Auseinandersetzung mit dem fachlichen Hintergrund wurde die Suche nach geeigneter Primärliteratur für die systematische Übersichtsarbeit in mehreren Schritten durchgeführt. Zuvor galt es, die Suchkriterien genauer zu definieren. In erster Linie sollte Primärliteratur in Form von Studien herangezogen werden. Genauer wurden in die Suche kontrollierte klinische-, Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien (bestenfalls multizentrisch) sowie - in Anbetracht des bereits im Vorfeld vermuteten Mangels an Ergiebigkeit - Fallberichte eingeschlossen. Des Weiteren wurde zunächst eine Zeitspanne von 10 Jahren festgelegt, die später aus Mangel an für diese Arbeit relevantem Material auf

20 Jahre (2005 bis 2025) erweitert wurde. Außerdem wurden in den Suchvorgang erwachsene Patient\*innen im Alter von 19 bis 79 Jahren inkludiert. Für die systematische Literaturrecherche wurde die Datenbank PubMed herangezogen. Das grundlegende Ziel der Suche wurde mithilfe des PICO-Schemas definiert. Das P in PICO steht abkürzend für den Überbegriff „Population, Patient, Problem“. Damit ist das Patient\*innenkollektiv, welches in den Suchvorgang eingeschlossen wird, gemeint. Wie bereits erwähnt, wurde geschlechtsunabhängig nach adulten Patient\*innen im Alter von 19 bis 79 Jahren gesucht. Dieses Patient\*innenkollektiv konnte dabei sowohl im ambulanten, als auch im klinischen Setting betreut werden. Alle eingeschlossenen Patient\*innen sollten miteinander gemein haben, dass sie serotonerge Substanzen in Form von Antidepressiva, Opioiden, Triptanen, Antiemetika, Linezolid sowie Dextromethorphan und Methylenblau entweder einzeln, oder in Kombination eingenommen oder verabreicht bekommen haben.

Die „Intervention“, das I, steht bei dieser Suche sowohl für die Handhabung der auftretenden Beschwerden vor allem mittels Absetzens der Medikation, als auch für das Notfallmanagement bei Eskalation des klinischen Zustandsbildes.

C, also „Comparison, Control“, sollte die Kontrollintervention einschließen. Im Falle dieser Arbeit entspricht dies der sachgemäßen Verabreichung und die Einnahme der Arzneimittel sowie die Kenntnis und das Beachten der möglichen Wechselwirkungen der einbezogenen Wirkstoffe miteinander.

Bei O für „Outcome“ waren schließlich die möglichen Auswirkungen der Arzneimittelinteraktionen, die Therapie, sowie die Prävention die gesuchten Zielgrößen. Die Fragestellungen, welche Kombinationen an Wirkstoffen besonders gefährlich sind, und wie man eine Progression vermeiden kann, wurden hier ebenso miteinbezogen.

Da es hier zu offensichtlichen Überschneidungen beziehungsweise einer Deckung mit „Intervention“ kommt, wurden diese beiden Kategorien (I und O) bei der Suche als eine Untergruppe zusammengefasst.

Der darauffolgende Schritt umfasste eine ausführliche orientierende Suche in der Datenbank mit Eingabe des Suchbegriffes „serotonin syndrome“. Sinn und Zweck dieser Suche war es, einen groben Überblick über etwaige geeignete Arbeiten und deren in PubMed zugeordneten MeSH-Terms und Keywords zu bekommen. Vorerst wurde eine Zeitspanne von 10 Jahren (2015 bis 2025) für die Literatursuche festgelegt. Da die Ausbeute an brauchbarer Literatur, welche in diesem Jahrzehnt veröffentlicht wurde, nur

sehr bescheiden war, bei der Durchsicht der Referenzen aber auffiel, dass sich diese Arbeiten hauptsächlich auf Veröffentlichungen aus den Jahren davor bezogen, wurde die Suche auf die letzten 20 Jahre (2005 bis 2025) ausgeweitet. Anhand der daraufhin gefundenen Veröffentlichungen wurde eine weitere Suche in der MeSH-Datenbank nach geeigneten Terms vorgenommen, um diese im darauffolgenden Suchdurchgang heranzuziehen. Um das Ausmaß an Ergebnissen für diesen geplanten Suchvorgang einzugrenzen und bestmöglich auf das gewünschte Thema zu spezifizieren, wurden die Filter der Suchmaske in PubMed eingestellt auf Primärliteratur und erwachsene Patient\*innen der vergangenen 20 Jahre. Die hierfür verwendeten MeSH-Terms sind im Anhang in der Tab. 15 genauer zu betrachten. Da diverse MeSH-Terms nicht nur gesucht, sondern auch frei „ausprobiert“ wurden, ergab sich außerdem die Annahme, dass nicht alle der für die Diplomarbeit herangezogenen wissenschaftlichen Arbeiten zur Gänze mit MeSH-Terms indexiert sind. Auf diese These fußend wurde eine weitere Suche nach Schlüsselwörtern im Freitext durchgeführt (siehe Tab. 16 im Anhang). Um besagte Keywords zu finden, musste erst eine Durchsicht der im Rahmen der orientierenden Suche gefundenen Arbeiten erfolgen. Über diesen Weg konnten diverse Schlüsselwörter identifiziert und ausgewählt, sowie einige Keywords anhand der bereits ermittelten MeSH-Terms beziehungsweise durch leichte Abwandlung dieser gebildet und bestimmt werden. Bei der Anzahl der für die weitere Suche verwendeten MeSH-Terms und Keywords bedurfte es einiger Adaptationen, um eine halbwegs vernünftige Trefferanzahl zu erzielen. Aus diesem Grund mussten viele der anfangs gebildeten MeSH-Terms und Keywords verworfen werden, um den Suchvorgang besser eingrenzen zu können. Sobald dieser Schritt in einer zufriedenstellenden Art und Weise erreicht war, konnte mit dem Screening der gefundenen Literatur begonnen werden. Beim Screening wurden zuerst die Titel der gefundenen Arbeiten betrachtet und danach beurteilt, ob sie für die Diplomarbeit relevant seien oder nicht. Somit wurden all jene Arbeiten in diesem Schritt ausgeschlossen, welche basierend auf ihrem Titel nicht für die Diplomarbeit in Frage kamen. Der nächste Schritt bestand darin, alle Abstracts der verbliebenen Primärliteratur zu lesen, um dadurch erneut jene auszusortieren, welche für die Thematik und Fragestellung der Diplomarbeit nicht passend erschienen. Schließlich wurden die dem Auswahlverfahren unterzogenen und übrig gebliebenen wissenschaftlichen Arbeiten vollständig gelesen, um endgültig deren Eignung zu eruieren. Bei jedem dieser Schritte wurde das Material auf etwaige

Ausschlusskriterien geprüft. Von der Analyse ausgeschlossen wurden Arbeiten, die älter als 20 Jahre waren, also vor dem Jahr 2005 veröffentlicht wurden; Literatur, in der das Patient\*innenkollektiv beziehungsweise der\*die Patient\*in jünger als 19 Jahre alt war oder das 80. Lebensjahr überschritt (entspricht 79 Jahre); Studien am Tiermodell (48-50), Literatur, die weder auf Englisch, noch auf Deutsch verfügbar war; sowie wissenschaftliche Arbeiten, die auf den ersten Blick und vor allem aufgrund des Titels vielversprechend zu sein schienen (beispielsweise Publikationen über Interaktionen zwischen verschiedenen Psychopharmaka, Risiken durch SSRI-Einnahme im perioperativen Setting, Arrhythmien bei Überdosis eines Antidepressivums, etc.), sich im Laufe der Analyse aber herausstellte, dass der Kontext zum Serotoninsyndrom nicht gegeben war. Neben der soeben erörterten Suchstrategie wurde außerdem noch eine rückführende Literatursuche als Abgleich durchgeführt. Genauer wurde anhand der Referenzen der wissenschaftlichen Arbeiten, welche bereits bei der orientierenden Suche gefunden wurden, nach Autor\*innen beziehungsweise nach Primärliteratur gesucht, welche für die Diplomarbeit passend erschienen. Auch hier wurde anschließend nach dem bereits erwähnten Schema, orientierend an Titel, Abstract und Volltext das Material einzugrenzen, vorgegangen. In Abbildung 2 wird graphisch veranschaulicht, wie viel Literatur mittels „nach vorne gerichteter“ Suchstrategie, und wie viele wissenschaftliche Arbeiten „rückführend“ ermittelt wurden.

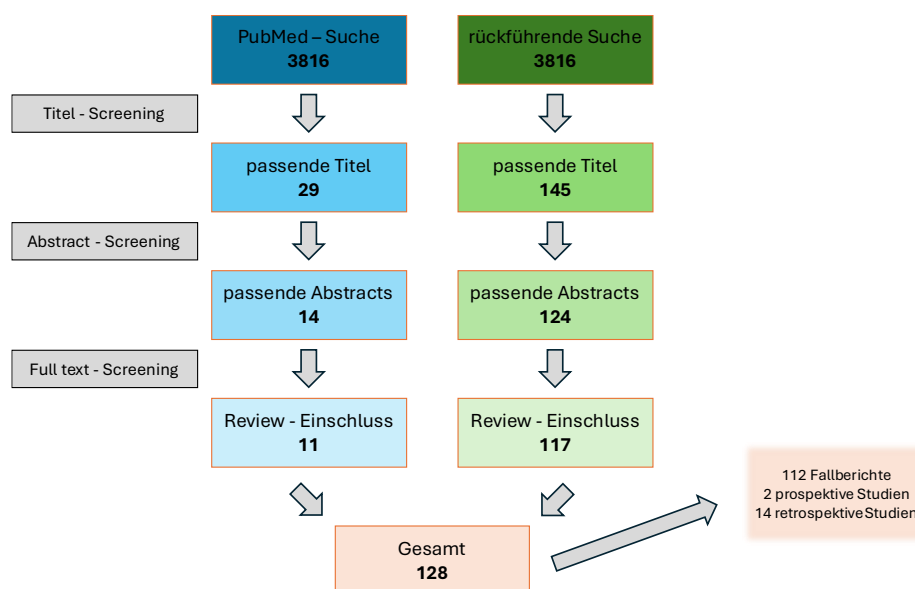


Abb. 2 Suchstrategie und Auswahl der Literatur (eigene Darstellung)

Für die Verwaltung der gefundenen Literatur wurde die Cloud-basierende Literaturverwaltungssoftware *RefWorks®* (*ProQuest LLC, Ann Arbor, MI, USA*) verwendet. Die verschiedenen graphischen Darstellungen in diesem systematischen Review wurden mittels *Microsoft 365 (Office)* (*Microsoft Corporation, Redmont, WA, USA*) erstellt.

## **2.2. Datensammlung**

Die gesamte, im Rahmen des Screenings eingeschlossene Literatur wurde aufmerksam gelesen; es wurden Notizen gemacht und Informationen gesammelt, um mithilfe verschiedener Kenngrößen oder Kategorien systematisch durch Extraktion der Daten Gemeinsamkeiten und Differenzen aufzuzeigen und damit die Kernfragen dieser Arbeit bestmöglich beantworten zu können.

In erster Linie wurde die verwendete Literatur in mehreren Unterkategorien aufgeschlüsselt:

- Prospektive Studien
- Retrospektive Studien
- Fallberichte

Vor allem in Bezug auf die Fallberichte, welche die größte Kategorie der verwendeten Literatur darstellen, ergeben sich anhand der Notizen verschiedene Faktoren, die die einzelnen Fälle miteinander gemein haben und wodurch sich manche Fälle eventuell von anderen abheben.

Die Kenngrößen, die anhand der Fallberichte untersucht wurden, sind:

- Todesfälle durch ein Serotoninsyndrom und die maßgeblich daran beteiligten Wirkstoffe
- Fälle, in denen eine Behandlung auf der Intensivstation notwendig war
- Fälle, in denen sich der\*die Patient\*in komplett erholt hat
- Die Anwendung von Cyproheptadin als Antidot
- Eine Überlappung von Serotoninsyndrom und malignem neuroleptischen Syndrom

- Ein Zusammenhang zwischen Serotoninsyndrom und Tako-Tsubo-Kardiomyopathie
- Serotoninsyndrom im peri-/postoperativen Setting
- Ein Zusammenhang zwischen Serotoninsyndrom und ARDS/Lungenödem
- Ein Zusammenhang zwischen Serotoninsyndrom und posteriorem reversiblen Enzephalopathie-Syndrom (PRES)
- Ein Zusammenhang zwischen Serotoninsyndrom und Morbus Parkinson/peripherer Neuropathie
- Serotoninsyndrom verursacht durch eine Überdosis
- Eine genetische Testung im Rahmen eines Serotoninsyndroms

Die Ergebnisse der für diesen systematischen Review herangezogenen Studien wurden separat interpretiert, da im Grunde jede dieser Arbeiten für sich ganz spezifische Fragestellungen behandelt und verglichen mit den Fallberichten einen bedeutend kleineren Anteil der verwendeten Literatur bilden.

Einen weiteren, großen Block der Datenextraktion stellen die in den Fallberichten erwähnten Wirkstoffe dar, die an der Entstehung des Serotoninsyndroms maßgeblich beteiligt waren. Deren Häufigkeit wurde genauso graphisch veranschaulicht wie jene der beschriebenen, dokumentierten Symptome.

Schließlich wurden in den Fallberichten auch die unterschiedlichen Diagnosekriterien ermittelt und vermerkt, wie häufig diese einerseits zur Anwendung kamen beziehungsweise, ob sie allein oder in Kombination mit mindestens einem weiteren Leitfaden ihren Einsatz fanden.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Analyse der Literatur

Um die Kernfragen dieses Reviews bestmöglich beantworten zu können, wurde die eingeschlossene Literatur auf unterschiedliche Kenngrößen geprüft. An dieser Stelle sollte beachtet werden, dass die Ergebnisse der Analyse zum einen aus den wichtigsten Daten, welche anhand der Fallberichte ermittelt werden konnten, aber auch aus den Erkenntnissen der Studien, bestehen. Die anhand der im Rahmen der Fallberichtsanalyse gewonnenen Daten wurden eigens graphisch dargestellt, um die beim Screening entdeckten Zusammenhänge möglichst gut veranschaulichen zu können. Abbildung 3 zeigt eindrücklich, dass ein Großteil der für diesen Review eingeschlossenen Literatur aus Fallberichten besteht. Den zweitgrößten Anteil bilden retrospektive Studien, gefolgt von zwei prospektiven Beobachtungsstudien.

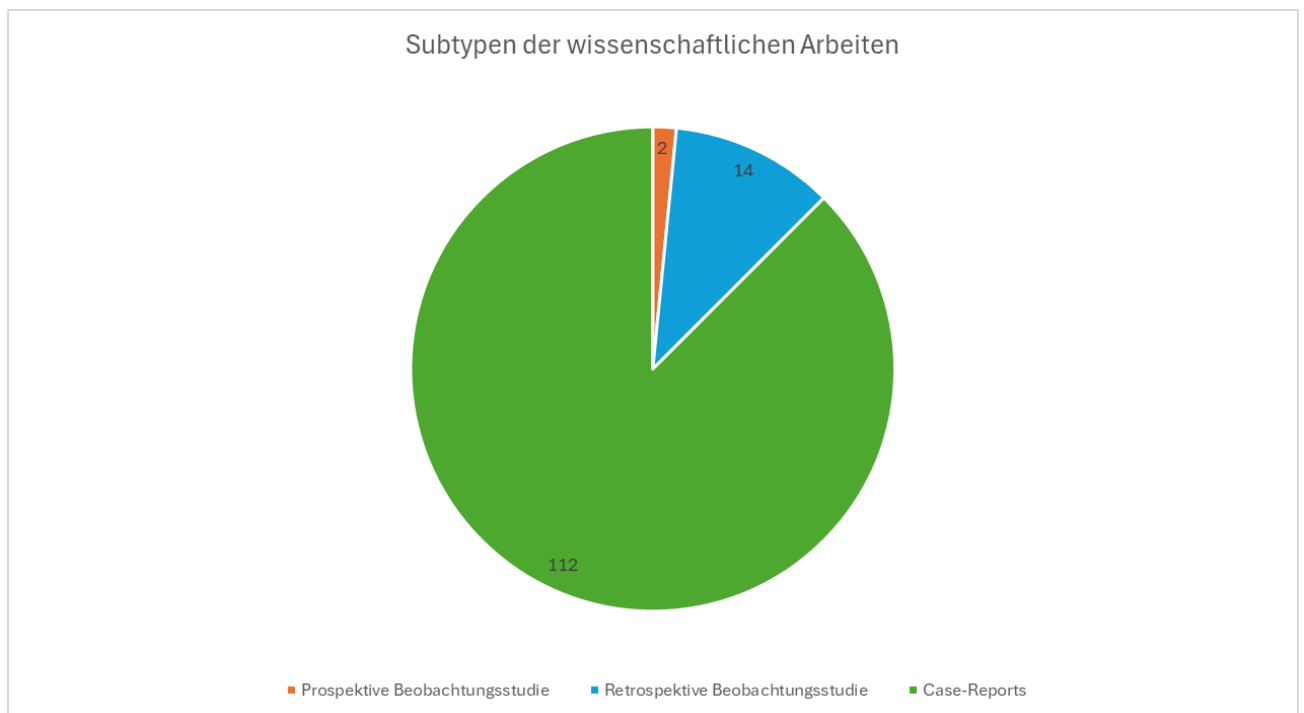


Abb. 3 Subtypen der analysierten Literatur (eigene Darstellung)

## 3.2. Fallberichte

### 3.2.1. Diagnostik

In den Fallberichten wurde häufig darauf eingegangen, wie die Diagnose des Serotoninsyndroms gestellt wurde. Neben den geläufigen Diagnosekriterien (Sternbach, Radomski, Hunter) die auch mehrmals kombiniert wurden (51,52), fanden auch die Naranjo-Skala sowie die DIPS (Drug Interaction Propability Scale) Anwendung. (53,54) Die DIPS dient der Evaluierung von Arzneimittelinteraktionen als mögliche Ursache für unerwünschte Begleiterscheinungen (siehe Tab. 13). (55) Die Naranjo-Skala oder „Adverse Drug Reaction Probability Scale“ ist ein Algorithmus bestehend aus zehn Fragen (siehe Tab.12). Sinn und Zweck dieser Skala ist es, eine standardisierte Beurteilung der möglichen Kausalität zwischen unerwünschten Wechselwirkungen von Arzneimitteln zu ermöglichen. Durch Beantwortung der zehn Fragen ergibt sich ein Zahlenwert, durch den die Wahrscheinlichkeit, ob ein bestimmtes Pharmakon für eine unerwünschte Reaktion verantwortlich ist, abgeschätzt werden kann. (56) In Abbildung 4 wird veranschaulicht, in welchem Ausmaß die verschiedenen Diagnose-Tools genutzt wurden. Dabei wurde bei der Analyse zwischen Hunter-, Sternbach-, Radomski-Kriterien, Hunter- und Sternbach-Kriterien, Verwendung aller 3 Kriterien, Naranjo-Skala, DIPS sowie „Andere“ unterschieden. Kam es zum Beispiel zur Anwendung von einer der 3 Diagnosekriterien und dem Heranziehen der Naranjo-Skala, fiel bei der Zuweisung die Wahl auf die erwartungsgemäß seltener verwendete Naranjo-Skala. (57) Unter „Andere“ wurden jene Fallberichte/Studien zusammengefasst, in denen anhand des Textes nicht klar erörtert werden konnte, welchem Diagnosetool sie sich bedienten, aber auch Fallberichte und Studien, die Toxikolog\*innen, Neurolog\*innen oder anderes Fachpersonal hinzuzogen oder aufgrund ihrer spezifischen Fragestellung keine Diagnosekriterien anwenden mussten. (42,58-60)

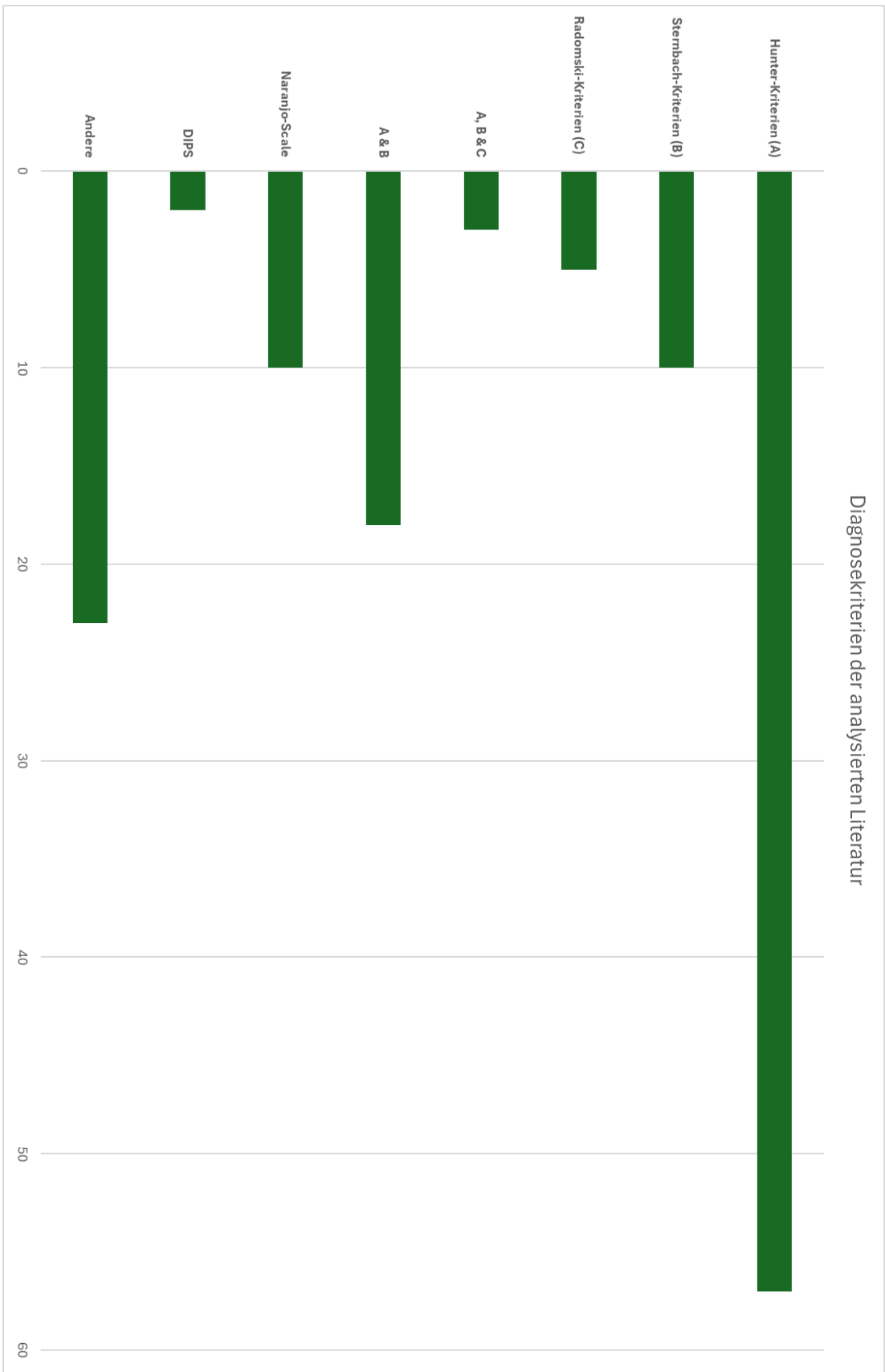


Abb. 4 Diagnosekriterien der analysierten Literatur (eigene Darstellung)

Frage	Ja	Nein	Weiß nicht	Punkte
1. Gab es bereits Berichte über diese Reaktion?	+1	0	0	
2. Tritt die unerwünschte Reaktion nach Einnahme des verdächtigsten Medikaments auf?	+2	-1	0	
3. Verbesserte sich der Zustand, nachdem das Medikament abgesetzt oder ein spezifischer Antagonist gegeben wurde?	+1	0	0	
4. Tritt die Reaktion erneut auf, wenn das Medikament wieder eingenommen wird?	+2	-1	0	
5. Gibt es alternative Ursachen, die die Reaktion erklären könnten?	-1	+2	0	
6. Wurde das Medikament in Blut oder anderen Körperflüssigkeiten in toxischen Konzentrationen nachgewiesen?	+1	0	0	
7. War die Reaktion schwerer, wenn die Dosis erhöht wurde, oder weniger schwer, wenn sie verringert wurde?	+1	0	0	
8. Hatte der*die Patient*in bereits bei einer früheren Exposition eine ähnliche Reaktion auf das gleiche oder ein ähnliches Medikament?	+1	0	0	
9. Wurde die unerwünschte Reaktion durch objektive Befunde bestätigt?	+1	0	0	
Gesamtpunkte:				

Tab. 13 Naranjo-Scale – Fragen & Interpretation (56)

Gesamtpunkte	Interpretation
≥ 9	definitiv
5 - 8	wahrscheinlich
1 - 4	möglich
≤ 0	unwahrscheinlich

Frage	Antwortmöglichkeiten
1. Gibt es bereits Berichte über diese (Arzneimittel-)Interaktion?	Ja / Nein
2. Ist die beobachtete Interaktion mit den bekannten Wechselwirkungen des auslösenden Medikaments konsistent?	Ja / Nein
3. Ist die beobachtete Interaktion mit den bekannten Wechselwirkungen des betroffenen Medikaments konsistent?	Ja / Nein
4. Ist das Ereignis mit dem bekannten Verlauf der Interaktion konsistent?	Ja / Nein
5. Bleibt die Interaktion bestehen, wenn das auslösende Medikament abgesetzt wird und bzgl. des betroffenen Medikaments keine Änderungen vorgenommen werden? (Wenn kein Absetzversuch erfolgt, bitte "Unbekannt" eintragen und Frage 6 überspringen.)	Ja / Nein / Unbekannt
6. Tritt die Interaktion erneut auf, wenn das auslösende Medikament erneut verabreicht wird, während das betroffene Medikament weiterhin eingenommen wird?	Ja / Nein
7. Gibt es plausible alternative Ursachen für das Ereignis?	Ja / Nein
8. Wurde das betroffene Medikament im Blut oder in anderen Körperflüssigkeiten in Konzentrationen nachgewiesen, die mit der postulierten Interaktion vereinbar sind?	Ja / Nein
9. Wurde die Interaktion durch objektive Befunde bestätigt, die mit den Auswirkungen auf das betroffene Medikament übereinstimmen (außer den Konzentrationen aus Frage 8)?	Ja / Nein
10. War die Interaktion stärker, wenn die Dosis des auslösenden Medikaments erhöht wurde, oder schwächer, wenn sie verringert wurde?	Ja / Nein
<b>Wahrscheinlichkeit der Arzneimittelinteraktion:</b>	
höchst wahrscheinlich: > 8 Ja	
wahrscheinlich: 5-8 Ja	
möglich: 2-4 Ja	
zweifelhaft: < 2 Ja	

Tab. 12 DIPS (53)

### 3.2.2. Symptome

Bei Analyse der Symptome, die in den Fallberichten erwähnt wurden, fiel auf, dass die Auswirkungen der autonomen Instabilität besonders oft verzeichnet wurden (siehe Abb. 5). Die am häufigsten beschriebenen Symptome sind Tachykardie, gefolgt von Hyperthermie, Agitation und Diaphoresis. Bemerkenswert ist, dass die für das Serotoninsyndrom charakteristischsten Symptome, Clonus und Hyperreflexie, lediglich im guten Mittelfeld liegen. Gerade die Anzeichen der neuromuskulären Übererregung ermöglichen eine einfachere Unterscheidung des Serotoninsyndroms von anderen Krankheitsbildern, treten aber der Fallberichtsanalyse nach zu urteilen nur mäßig zum Vorschein. (7) Neben den soeben genannten häufigen autonomen Manifestationen können auch andere, deutlich unspezifischere, vegetativ gesteuerte Beschwerden wie etwa Harnverhalt, Harninkontinenz oder diffuse abdominale Schmerzen initial auftreten. (61) Beschwerden dieser Art sind durchaus plausibel, da Serotoninrezeptoren auch an der Regulierung des Miktionsreflexes beteiligt sind. Wie bereits in der Einleitung erörtert, ist die Steuerung der gastrointestinalen Motilität eine der bedeutendsten Funktionen von Serotonin, weshalb es auch nicht verwundert, dass abdominale Beschwerden verschiedenster Art mit dem Serotoninsyndrom einhergehen können. (1,61) Gerade diese Symptome veranlassten laut Literatur Patient\*innen dazu, eine ärztliche Untersuchung in Anspruch zu nehmen; die neuromuskulären Beschwerden, welche die Diagnose mittels Hunter-Kriterien sicherten, traten erst später auf. (61) Auch diffuser Ganzkörperschmerz, Kopfschmerzen, Dysphagie und allgemeine Schwäche scheinen vor allem zu Beginn eines Serotoninsyndroms, in seiner (noch) milden Ausprägung, eine initiale Erscheinungsform der Arzneimittelinteraktion zu sein. (2,62,63)

Darüber hinaus sollte auf ein paar Begrifflichkeiten ausführlicher eingegangen werden: Wie man Abbildung 5 entnehmen kann, werden Krampfanfälle nicht selten mit dem Serotoninsyndrom in Verbindung gebracht. Allerdings wird auf den Begriff „Krampfanfall“ in den Fallberichten größtenteils nicht näher eingegangen. (64)

Elektroenzephalogramme wurden in diesem Zusammenhang bisher nur selten abgeleitet. Es existieren keinerlei Aufzeichnungen über Entladungen, die einer Epilepsie ähneln; es konnte lediglich eine diffuse Verlangsamung als abnormer EEG-Befund dokumentiert werden. Während am Tiermodell tatsächlich eine Steigerung der EEG-Amplitude entsprechend einer Anfallsentladung in schweren Ausprägungen des Serotoninsyndroms

gemessen wurde, so kann man anhand der gegenwärtigen Datenlage beim Menschen keinen kausalen Zusammenhang zwischen dem Serotoninsyndrom und einem Anfallsgeschehen belegen. (64) Es zeigen sich Hinweise darauf, dass die neuromuskuläre Symptomatik (vor allem der Clonus) aufgrund der spastischen Bewegungen fälschlicherweise als Krampfanfall interpretiert wird. Durch Video-EEG-Ableitungen konnte demonstriert werden, dass ein Myoclonus durch spastische Bewegungsmuster durchaus in der Lage ist, einen (epileptischen) Anfall zu imitieren. (64) Dies bedingt wiederum diagnostische Herausforderungen. Um dieser Verunsicherung entgegenzusteuern, empfiehlt sich im Rahmen der Diagnostik bei Verdacht auf ein etwaiges Anfallsgeschehen die Durchführung einer Elektroenzephalographie. (41,64) Auch die Termini „Ocular Flutter“, „horizontal eye movements“ und „Nystagmus“ werden in den Fallberichten nicht genauer definiert, weshalb sie in Abb. 5 zusammengelegt wurden. (37,65,66) Fest in den Hunter-Kriterien verankert ist hingegen der Opsoclonus/oculäre Clonus, in den ein Ocular Flutter übergehen beziehungsweise mit ihm gemeinsam auftreten kann. (31,67) Zudem wird der oculäre Clonus als Differenzialdiagnose des horizontalen Nystagmus angesehen. An dieser Stelle sei auch erwähnt, dass selbst die pathophysiologischen Prozesse des Ocular Flutters noch ungeklärt sind. (67) Dieses Phänomen wurde auch als „Ping Pong“-artiger, umherschweifender Blick in der Literatur beschrieben. (68,69) Der Nystagmus wird außerdem gemeinsam mit dem oculären Clonus dem neuromuskulären Part der Symptomentrias zugeordnet. (7) Der veränderte mentale Status beziehungsweise die Veränderungen des Bewusstseinszustands wurden in den Fallberichten auf vielfältige Art und Weise beschrieben. Neben den sehr häufig dokumentierten Symptomen wie Agitation und Verwirrung wurde mehrfach – auch in Kombination mit den eben genannten Symptomen - allgemein ein „veränderter mentaler Status“ dokumentiert. (13,54,70,71) In vereinzelt Fallberichten wiederum wurde etwas genauer beschrieben, wie sich dieses Beschwerdespektrum präsentieren kann: Vor allem fremdanamnestisch konnten über Angehörige/Bekannte der Betroffenen deutliche Veränderungen in Erfahrung gebracht werden. (72,73) Von Benommenheit, Lethargie und einem auffallend andersartigen Verhalten (zum Beispiel durch ein deutlich weniger mitteilbares Auftreten) bis hin zu Schlaflosigkeit und Aggressivität konnte dieser Symptomenkomplex nur schwer

eingegrenzt werden. Auch die verschiedenen Symptome, die das Bewusstsein betreffen, sind in Abbildung 5 dargestellt. (8,46,52,74)

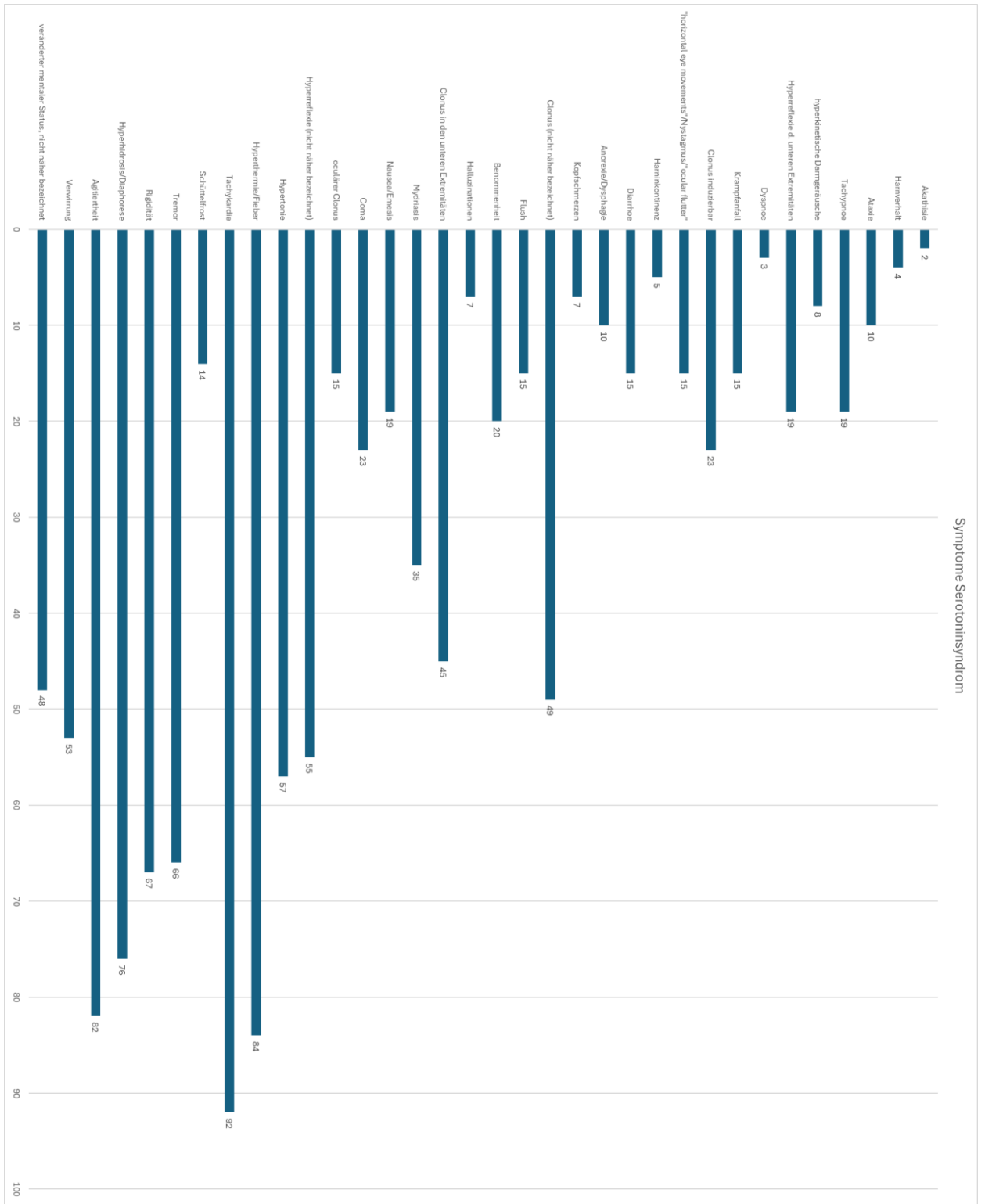


Abb. 5 Symptome Serotoninsyndrom (eigene Darstellung)

### 3.2.3. Arzneimittel als Auslöser

Die Wirkstoffgruppe, die anhand der Fallberichtsauswertung mit Abstand am häufigsten an der Entstehung eines Serotoninsyndroms beteiligt war, sind Antidepressiva, gefolgt von den Opioiden (siehe Abb. 6). Von den insgesamt 112 Fallberichten gab es 18 Berichte von Überdosierungen (siehe Tab. 17 im Anhang sowie Abb. 8). Fünfzehn der 18 Fallberichte hatten zumindest ein Antidepressivum als Agens dokumentiert, und 11 dieser 18 Fallberichte beschrieben Überdosierungen, an denen ein SSRI beteiligt war (siehe Tab. 18 im Anhang). Zwei der Fälle mit Überdosis hatten sogar einen tödlichen Ausgang; einmal verursacht durch Citalopram, und einmal durch Paroxetin. (75,76)

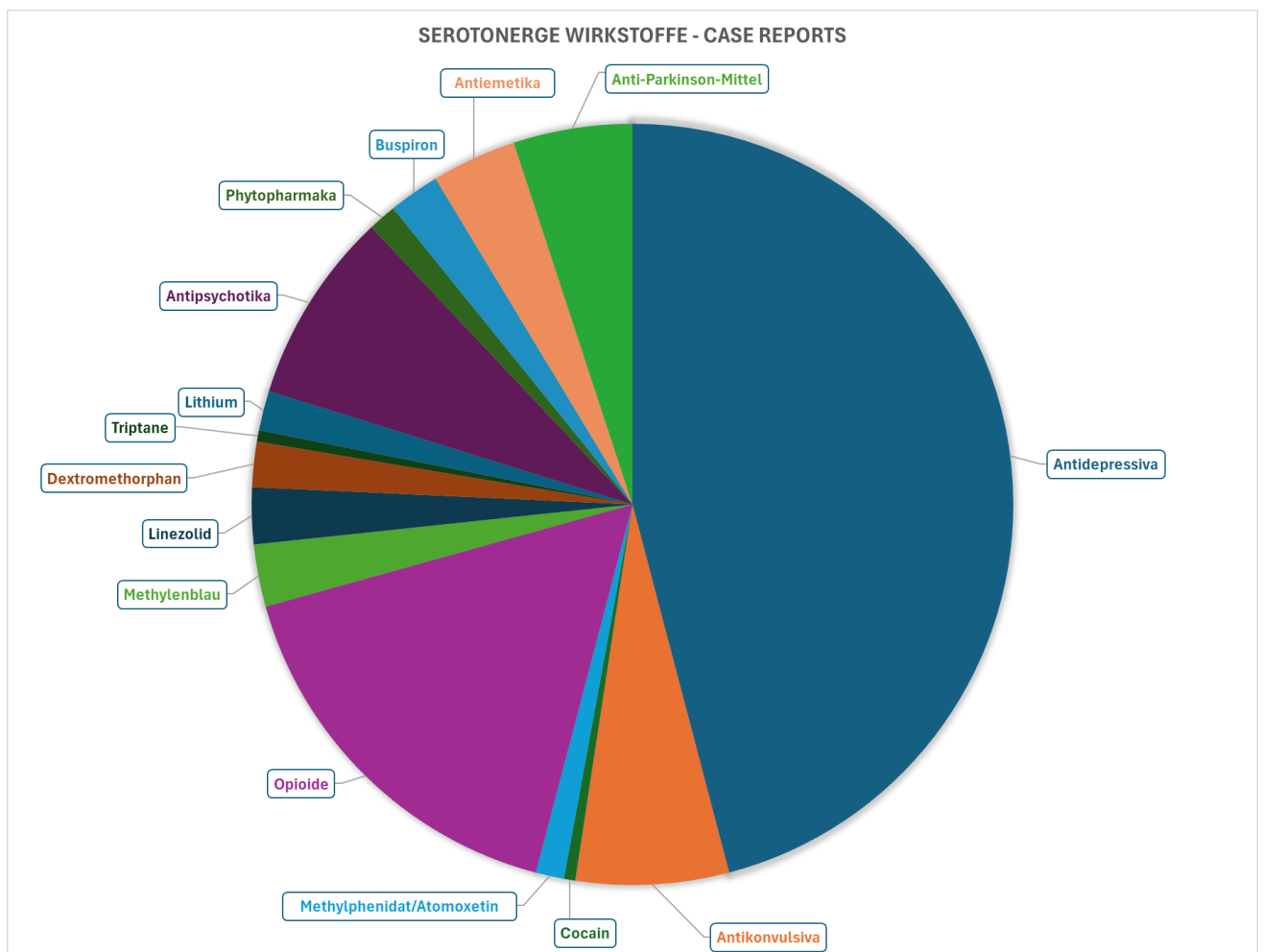


Abb. 6 Serotonerge Wirkstoffe der analysierten Fallberichte (eigene Darstellung)

<b>Antidepressiva</b>	<b>191</b>	<b>Methylphenidat/Atomoxetin</b>	<b>5</b>
Citalopram	13	<b>Opiode</b>	<b>69</b>
Escitalopram	19	Fentanyl	19
Paroxetin	14	Tramadol	20
Fluoxetin	20	Oxycodon	10
Fluvoxamin	2	Hydromorphon	2
Sertralin	20	Dihydrocodein/Codein	5
Mirtazapin	16	Methadon	7
Venlafaxin	26	Morphin	2
Duloxetin	16	Meperidin	4
Trazodon	16	<b>Methylenblau</b>	<b>11</b>
Bupropion	12	<b>Linezolid</b>	<b>10</b>
Vortioxetin	3	<b>Dextromethorphan</b>	<b>8</b>
Tianeptin	2	<b>Triptane</b>	<b>2</b>
Clomipramin	1	Sumatriptan	1
Amitriptylin	9	Rizatriptan	1
Imipramin	1	<b>Lithium</b>	<b>7</b>
Desipramin	1	<b>Antipsychotika</b>	<b>34</b>
<b>Antikonvulsiva</b>	<b>27</b>	Olanzapin	8
Valproinsäure	9	Quetiapin	8
Phenytoin	2	Risperidon	5
Pregabalin	3	Aripiprazol	6
Carbamazepin	2	Clozapin	2
Gabapentin	6	Amisulprid	1
Lamotrigin	5	Lurasidon	4
<b>Antiparkinson-Mittel</b>	<b>21</b>	<b>Phytopharmaka/Nahrungsergänzung</b>	<b>5</b>
Ropinirol	7	<b>Buspiron</b>	<b>9</b>
Rasagilin	3	<b>Antiemetika</b>	<b>15</b>
Carbidopa/Levodopa	9	Metoclopramid	6
Bromocriptin	2	Granisetron	1
<b>Cocain</b>	<b>2</b>	Ondansetron	8

Tab. 14 Serotonerge Wirkstoffe der Fallberichte – Häufigkeit (eigene Darstellung)

## **Antidepressiva**

### **Citalopram:**

Allen voran Citalopram ist bekannt dafür, in hoher Dosis neuro- und kardiotoxische Reaktionen zu provozieren. Neurologisch konnten bei isolierten Citalopram-Überdosierungen unter 600 mg vergleichsweise milde Symptome wie Tremor, Benommenheit oder Schwindel beobachtet werden, während es bei einer Ingestion von mehr als 600 mg in 18 %, sowie bei Einnahmen über 1900 mg in 47 % der anhand einer Vergiftungsinformationszentrale registrierten Intoxikationen zu Krampfanfällen kam. Die kardiotoxische Wirkung von Citalopram manifestiert sich vor allem in Form einer Arrhythmie, einer Erregungsleitungsstörung oder QTc-Verlängerung. Infolge der QTc-Verlängerung wurden bisher auch Torsade de Pointes dokumentiert. Der Mechanismus der

Kardiotoxizität von Citalopram beruht vermutlich auf der Eigenschaft seines Metaboliten Didemethylcitalopram, Kaliumkanäle zu blockieren. (75)

#### Fluoxetin:

Betreffend Fluoxetin ist es besonders wichtig, hervorzuheben, dass es unter allen serotonergen Wirkstoffen die längste Eliminationshalbwertszeit besitzt. Dies hat zur Folge, dass nach Absetzen von Fluoxetin ganze 5 Wochen lang das Risiko besteht, durch Einnahme weiterer serotonerger Substanzen und dessen Wechselwirkung mit dem Metaboliten Norfluoxetin ein Serotoninsyndrom zu entwickeln. (1,17) Auch zeitlich verzögert einsetzende Anzeichen des Serotoninsyndroms, dessen Beginn typischerweise als rasch gilt und nach nur wenigen Stunden erfolgt, sind mit der Einnahme von Fluoxetin assoziiert. (77) Fluoxetin erreicht seine maximale Plasmakonzentration zwischen 6-8 h nach Einnahme und wird über das Enzym CYP2D6 zu Norfluoxetin (mit einer  $T_{max}$  von 48 h) verstoffwechselt, wobei sowohl Fluoxetin als auch dessen Metabolit, als CYP2D6-Inhibitoren angesehen werden. Die Halbwertszeit von Fluoxetin beträgt 4-6 Tage, jene von Norfluoxetin bis zu 16 Tage. (78) Zudem wurde beobachtet, dass Fluoxetin einen verstärkenden Einfluss auf die Wirkung des Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmers Bupropion hat. Wie Fluoxetin ist auch Bupropion als CYP2D6-Hemmer bekannt, weshalb angenommen wird, dass beide Wirkstoffe die Wirkung des jeweils anderen potenzieren. (77)

#### Venlafaxin:

Neben der Gruppe der SSRI haben auch andere Antidepressiva das Potenzial, allein oder in Kombination mit anderen serotonergen Substanzen ein Serotoninsyndrom und auf dessen Basis weitere Pathologien zu verursachen. (3) Venlafaxin ist ein Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (17), der im Zuge der Fallberichtsanalyse insofern ins Auge fällt, da er das serotonerge Agens darstellt, welches anhand der 112 Berichte am häufigsten mit dem Entstehen eines Serotoninsyndroms in Verbindung gebracht und in 2 der insgesamt 5 dokumentierten Fälle mit fatalem Ausgang als serotonerger Wirkstoff genannt wurde. (siehe Tab.14 und 17) In den eingeschlossenen Fallberichten wird erläutert, dass Venlafaxin bereits in niedriger Dosierung ein Serotoninsyndrom auslösen kann. (17,79) Des Weiteren fällt eine mögliche Assoziation des SNRI mit ernsthaften Komplikationen

wie der Rhabdomyolyse und in weiterer Folge dem akuten Nierenversagen auf. Venlafaxin ist in hoher Dosierung in der Lage, Krampfanfälle zu induzieren. Diese führen wiederum zu einem Anstieg der Creatinkinase. Einige Autor\*innen vermuten jedoch einen anderen Pathomechanismus bezüglich der muskulären Toxizität, da ein Anstieg der Creatinkinase durch Venlafaxin unabhängig von einem Anfallsgeschehen beobachtet werden konnte. Dies impliziert, dass die Höhe der Venlafaxin-Dosis mit dem Ausmaß der muskulären Beanspruchung beziehungsweise Verletzung korreliert. Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass zwischen dem SNRI und dem Auftreten einer Rhabdomyolyse ein kausaler Zusammenhang besteht. (63,80) Obgleich in der eingeschlossenen Literatur erwähnt wird, dass die Einnahme von Venlafaxin sogar in therapeutischer Dosierung zu Rhabdomyolyse und akutem Nierenversagen führen kann (63), so bestätigt sich dies anhand der Datenauswertung nur bedingt. In den 112 Fallberichten wurden rund 15 Fälle mit Rhabdomyolyse und akutem Nierenversagen verzeichnet, wobei lediglich 4 davon Venlafaxin als serotonerges Arzneimittel erfasst haben. (Siehe Tab. 17 und 18, Abb. 8)

#### Bupropion:

Auch Bupropion spielte eine wesentliche Rolle in der eingeschlossenen Literatur und deren Analyse. Bupropion ist ein **Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitor (NDRI)** (7) und das einzige von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassene synthetische Kation zur Behandlung schwerer depressiver Episoden, saisonaler Depression sowie zur Raucherentwöhnung. Obwohl es weder die Serotonin-Wiederaufnahme inhibiert noch über eine direkte Stimulierung serotonerger Rezeptoren wirkt, wird es als potenzieller Auslöser des Serotoninsyndroms gehandelt. (26) Die Datenauswertung zeigt, dass Bupropion in 12 der für den Review herangezogenen 112 Fallberichte als Induktor des Serotoninsyndroms vermutet wurde (siehe Tab. 14). Von den 15 Intoxikationen, in denen Antidepressiva beteiligt waren, bestätigten 5 Fälle die Ingestion von Bupropion, wobei der Wirkstoff niemals allein, sondern ausnahmslos in Kombination mit anderen Substanzen eingenommen wurde. (Siehe Tab. 17 und 18) Dieses Ergebnis stimmt mit der Annahme diverser Autor\*innen überein, dass Bupropion hauptsächlich in Kombination mit anderen serotonergen Wirkstoffen, bei Überdosierungen beziehungsweise über Hemmung des Enzyms CYP2D6 die serotonerge Wirkung anderer Arzneimittel verstärkt und dadurch als Kontributor zur Entstehung des Serotoninsyndroms fungiert. Ferner wurde beobachtet,

dass das Kation die Krampfschwelle herabsetzt und mit 2 für das Serotoninsyndrom typischen Symptomen – Agitation und Tachykardie – assoziiert wird. (26,77)

#### Mirtazapin:

Das letzte in diesem Unterkapitel vorgestellte Arzneimittel ist Mirtazapin. Mirtazapin, ein noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum, kurz NaSSA, unterscheidet sich in seinem Wirkmechanismus insofern von anderen serotonergen Substanzen, da es weder die Wiederaufnahme von Serotonin, noch von Noradrenalin hemmt. (81) Stattdessen wirkt es als Antagonist zentraler präsynaptischer  $\alpha_2$ -adrenerger Autorezeptoren und Heterorezeptoren, was zu einer erhöhten Freisetzung von Noradrenalin und indirekt auch von Serotonin führt. (13,82) Zudem hemmt Mirtazapin postsynaptische 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren sowie histaminerge H<sub>1</sub>-Rezeptoren und weist eine moderate Wirkung an peripheren  $\alpha_1$ -adrenergen und muskarinischen Rezeptoren auf. (51,81) Dadurch kommt es zu einer verstärkten 5-HT<sub>1</sub>-vermittelten Transmission, ohne dabei die extrazelluläre Serotoninkonzentration signifikant zu erhöhen. (13,51) Obwohl es eher selten mit dem Serotoninsyndrom in Verbindung gebracht wird, existieren vereinzelte Fallberichte aus der Literatur sowohl unter Monotherapie mit dem NaSSA, als auch in Kombination mit anderen serotonergen Substanzen. (51) Die Auswertung der für den Review herangezogenen Literatur zeigt, dass sich Mirtazapin mit 16 dokumentierten Fällen tatsächlich im Mittelfeld der Antidepressiva einreicht. (Siehe Tab. 14) Zwei der insgesamt 18 Überdosierungen der verwendeten Fallberichte wurden durch Mirtazapin in Kombination mit anderen serotonergen Agenzien verursacht. (Siehe Tab. 17 und 18)

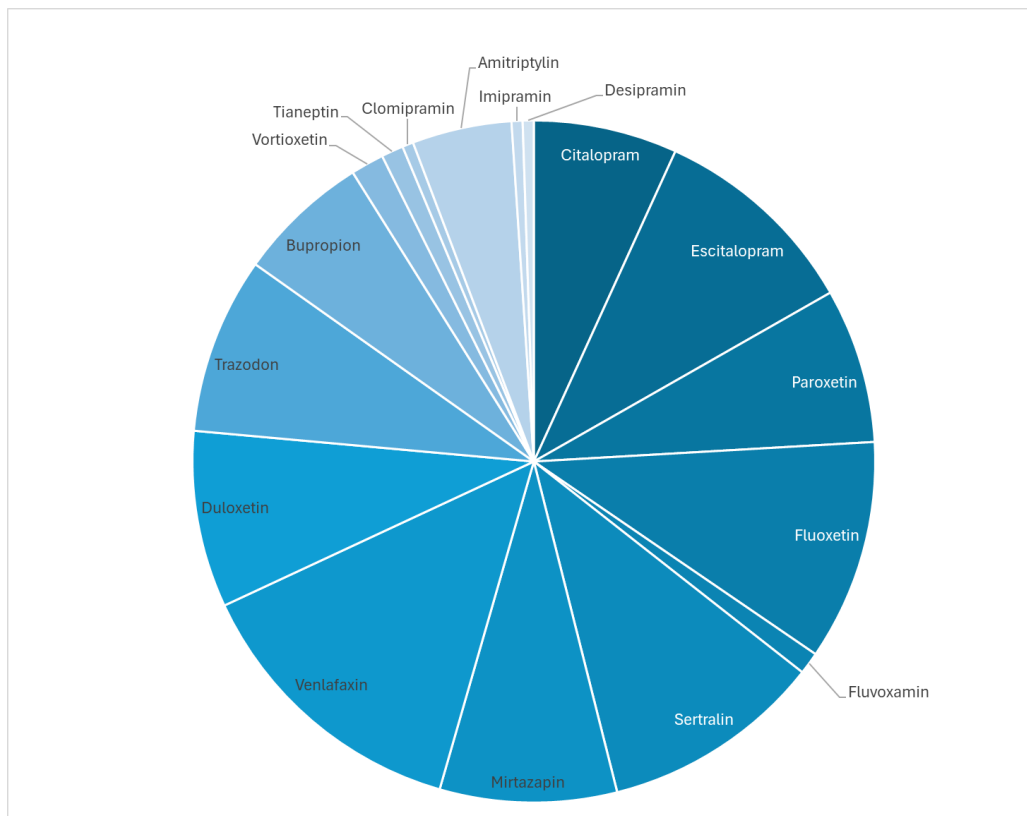


Abb. 7 Antidepressiva der analysierten Fallberichte (eigene Darstellung)

## Opioide

Opioide gelten nach wie vor als unersetzbare Wirkstoffgruppe in der analgetischen Versorgung. Ob zur Behandlung chronischer Schmerzen, im Zuge einer Sedierung in der Notaufnahme oder im peri-/postoperativen Setting – Opioide kommen sowohl im klinischen, als auch im niedergelassenen Bereich in vielfältiger Art zum Einsatz. (18,57,83) Aufgrund ihrer häufigen Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln sind sie imstande, den Serotoninstoffwechsel zu beeinflussen. Die gleichzeitige Einnahme mit anderen serotonergen Substanzen lässt sich durch das Bestehen diverser Komorbiditäten, wie beispielsweise Depressionen bei chronischem Schmerz sowie bei herzchirurgischen Patient\*innen erklären. Als zugrundeliegende Wirkmechanismen werden einerseits eine schwache Hemmung der Serotoninwiederaufnahme und andererseits eine erhöhte Freisetzung des Neurotransmitters in den synaptischen Spalt diskutiert. Letzteres könnte durch die Hemmung GABA-erger präsynaptischer inhibitorischer Neurone auf serotonerge Neurone vermittelt sein. (18,57) Grundsätzlich kann man Opioide in Phenylpiperidine und Morphinanaloga, aber auch hinsichtlich ihrer analgetischen Wirkung in mittelstarke

(Tramadol, Codein, Dihydrocodein), starke (Meperidin/Pethidin, Methadon, Oxycodon) und sehr starke (Fentanyl, Sufentanil) Opioide unterteilen. (7,22) Zu den als serotonerg eingestuften synthetischen Phenylpiperidin-Opioiden zählen Fentanyl, Tramadol, Meperidin und Methadon. Das Antitussivum Dextromethorphan zählt mittlerweile nicht mehr zu den Opioiden, da es sich trotz seiner Ähnlichkeit mit Codein beziehungsweise Morphin in Funktion und Struktur durch seinen Wirkmechanismus mittels Bindung am  $\sigma_1$ -Rezeptor, welcher nicht mehr als Opioidrezeptor angesehen wird, von ihnen unterscheidet. Aus diesem Grund wird Dextromethorphan in dieser Arbeit gesondert angeführt. (7,84) Morphinanaloga wie beispielsweise Oxycodon, Morphin, Hydromorphon, Buprenorphin und Codein erwirken keine signifikante Hemmung der Serotoninwiederaufnahme. Es wird angenommen, dass sie durch eine gesteigerte Transmitterfreisetzung oder andere, bisher noch unbekannte Prozesse, die Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt erhöhen. (7,18) Somit wären Morphinanaloga theoretisch ebenfalls in der Lage, ein Serotoninsyndrom zu verursachen.

#### Fentanyl:

Das Phenylpiperidin-Opioid Fentanyl ist ein synthetischer 5-HT<sub>1a</sub>-Agonist mit sehr starker analgetischer Wirkung durch dessen Bindung an  $\mu$ -Opioidrezeptoren. Es ist ein schwacher Serotoninwiederaufnahmehemmer, bewirkt aber auch eine vermehrte intrasynaptische Freisetzung von Serotonin. In der Literatur werden hauptsächlich Fälle eines Serotoninsyndroms durch Fentanyl beschrieben, wenn es gemeinsam mit anderen serotonergen Arzneimitteln verabreicht wurde. Als Monosubstanz wurde Fentanyl hingegen nur selten als Auslöser eines Serotoninsyndroms vermutet oder genannt. (7,22,85) In den eingeschlossenen Fallberichten wurde Fentanyl 19-mal als ein das Serotoninsyndrom verursachendes Pharmakon genannt und ist nach Tramadol das am häufigsten vermerkte Opioid in der analysierten Literatur. (Siehe Tab. 14) Fentanyl verfügt über eine kurze Wirksamkeit (4 Minuten nach Bolusgabe tritt die maximale Wirkung ein) und ist dadurch ein gut steuerbarer Wirkstoff für die intra- und perioperative Analgesie. (22) Die Fälle, bei denen ein Serotoninsyndrom im peri-/postoperativen Setting beobachtet wurde, geben Fentanyl häufig als (mit-) verantwortliches Arzneimittel an. Von den 15 Fallberichten über die Arzneimittelinteraktion im peri- beziehungsweise postoperativen

Bereich erwähnen 11 Fentanyl als verabreichte serotonerge Substanz. (Siehe Tab. 17 und 18)

#### Tramadol:

Tramadol gilt als mittelstarkes Phenylpiperidin-Opioid, das an die  $\mu$ -,  $\kappa$ - und  $\delta$ -Opioidrezeptoren bindet. Wie Fentanyl wirkt es einerseits über die Serotoninfreisetzung in den synaptischen Spalt, andererseits fungiert es auch als Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahmemhemmer. (7) Über Leberenzyme wird Tramadol zu seinem aktiven Metaboliten verstoffwechselt. Kombiniert mit anderen serotonergen Substanzen, die über eine CYP2D6-hemmende Wirkung verfügen, kann es in weiterer Folge zur Ausbildung eines Serotoninsyndroms kommen. (18,22,86) Auch Fallberichte legen nahe, dass das Opioid sowohl als Monosubstanz, als auch in Kombination mit anderen Pharmaka, ein Serotoninsyndrom triggern kann. Zwischen Depressionen und chronischen Schmerzen besteht eine häufige Komorbidität, welche die entsprechende Voraussetzung für eine unerwünschte Arzneimittelinteraktion bietet. Eine gemeinsame Gabe von Tramadol und Monoaminoxidase-Hemmern gilt sogar als kontraindiziert. (7,18,62,86) Laut Datenanalyse war Tramadol das Opioid, das am häufigsten an der Entstehung eines Serotoninsyndroms beteiligt war. (Siehe Tab. 15)

#### **Monoaminoxidase-Hemmer**

Monoaminoxidase-Hemmer, kurz MAO-Hemmer, sind Substanzen mit der Eigenschaft, die Metabolisierung von Neurotransmittern wie Noradrenalin, Serotonin, aber auch Dopamin, durch das Enzym Monoaminoxidase, zu hemmen. Bei diesem Enzym unterscheidet man zwischen den Subtypen MAO-a und MAO-b. (21,22) Es gibt nun unter den MAO-Hemmern Wirkstoffe, die speziell auf MAO-b-inhibierend wirken (Rasagilin, Selegilin). Sie werden zur Behandlung von Morbus Parkinson verwendet und hemmen zu diesem Zweck den Abbau des Neurotransmitters Dopamin. Moclobemid, welches bei therapieresistenten Depressionen Anwendung findet, ist ein relativ selektiver MAO-Hemmer (ca. 70 % MAO-a-Hemmer, ca. 30 % MAO-b-Hemmer). (7,22)

### Linezolid und Methylenblau:

Das Oxazolidinon-Antibiotikum Linezolid, welches in 10 der eingeschlossenen Fallberichte erwähnt wird (siehe Tab. 14), gilt als schwacher, reversibler und nonselektiver Inhibitor der Monoaminoxidase. (87) Schließlich sei an dieser Stelle noch der Farbstoff Methylenblau erwähnt. Er gilt als starker Hemmer der Monoaminoxidase-a und führt wie die eben genannten Wirkstoffe in Kombination mit anderen serotonergen Substanzen zu gefährlichen Wechselwirkungen, mitunter auch mit tödlichem Ausgang. (47) Die gemeinsame Gabe von MAO- und Serotonin-Rückaufnahme-Hemmern beziehungsweise trizyklischen Antidepressiva ist äußerst riskant. (38) In 11 der 112 Fallberichte – darunter auch ein Todesfall (47) - wird Methylenblau als (mit-)verursachendes Agens erwähnt. (Siehe Tab. 14, 17, 18) Methylenblau kann in der Medizin vielfältig eingesetzt werden. Es dient unter anderem der Behandlung einer Methämoglobinämie oder einer Cyanid-Vergiftung, doch darüber hinaus wird es vor allem im chirurgischen Bereich zu diagnostischen Zwecken als Färbemittel oder im Falle einer Vasoplegie bei Operationen am Herz therapeutisch verwendet. (47,88) Sechs der 11 Fallberichte beschreiben den Einsatz von Methylenblau als Vasopressor, um bei herzchirurgischen Verfahren einer Vasoplegie entgegenzuwirken. (37,57,66,89-91) In den anderen 5 Fallberichten fand es als Färbemittel zur Lokalisation verschiedener anatomischer Strukturen Anwendung (Parathyreoidektomie, Färbung des Ureters bei urologischen Operationen). (47,53,68,88,92) Der im Gegensatz zu den vorhin genannten Wirkstoffen schwache MAO-Hemmer Linezolid kam, da es ja ein Antibiotikum ist, in den Fallberichten stets in Zusammenhang mit einer Infektion zum Einsatz. (8,70) An dieser Stelle sollte das Kombinieren mit anderen serotonergen Arzneimitteln erst nach einer gewissenhaften Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden. (7) In der Literatur finden sich größtenteils Berichte über unerwünschte Reaktionen zwischen Linezolid und anderen serotonergen Agenzien, aber nur wenige über das Reserveantibiotikum als alleiniger Auslöser eines Serotoninsyndroms. (93)

### Triptane:

Triptane sind eine Arzneimittelgruppe, die zur Behandlung von Migräne eingesetzt werden. Ihr Wirkmechanismus beruht hauptsächlich auf deren agonistischen Eigenschaften an 5-HT<sub>1b</sub>- beziehungsweise 5-HT<sub>1d</sub>-Rezeptoren, aber auch eine agonistische

Einflussnahme auf 5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptoren wird vermutet. (7) An den sonst für das Serotoninsyndrom so relevanten 5-HT<sub>1a</sub>- und 5-HT<sub>2a</sub>-Rezeptoren scheinen Triptane in deutlich geringerem Ausmaß zu binden. (94,95) Aufgrund der eben beschriebenen pharmakologischen Vorgänge ist es theoretisch möglich, dass Triptane eine übermäßige serotonerge Reaktion generieren können. Im Jahr 2006 veröffentlichte die FDA eine Warnmeldung bezüglich der gemeinsamen Einnahme von Triptanen mit SSRI beziehungsweise SNRI. Arzneimittelinteraktionen dieser Art seien laut FDA imstande, in ein Serotoninsyndrom mit letalem Ausgang überzugehen. Da diese Warnmeldung sich auf lediglich 29 Fallberichte stützte, argumentierten Autor\*innen, darunter auch die American Headache Society, dass eine Beschränkung der gleichzeitigen Gabe von Triptanen und SSRI/SNRI nicht haltbar sei. Stattdessen wurde zu erhöhter Aufmerksamkeit bezüglich einer potenziellen serotonergen Überaktivität unter der gemeinsamen Verabreichung der genannten Pharmaka geraten. (7,60) Auch die Analyse der eingeschlossenen Fallberichte zeigt, dass Triptane bei der Entstehung des Serotoninsyndroms eine eher untergeordnete Rolle spielen. Lediglich zwei Fallberichte dokumentierten die Einnahme eines Triptans, darunter Sumatriptan und Rizatriptan. (Siehe Tab. 14) Rizatriptan wurde laut Fallbericht in Kombination mit dem SNRI Venlafaxin und dem Opioid Codein eingenommen, Sumatriptan wiederum wurde gemeinsam mit dem Serotoninrückaufnahmeinhibitor Escitalopram, sowie dem NaSSA Mirtazapin und dem Antipsychotikum Aripiprazol kombiniert. (Siehe Tab. 18) Die Literatur enthielt also nur 2 Fälle von moderatem Serotoninsyndrom, in denen jeweils ein Triptan mit einem SSRI und einem SNRI beteiligt war. (96,97)

### **Antiemetika:**

In der Literatur finden sich auch Fälle eines Serotoninsyndroms im Zusammenhang mit Antiemetika. Die antiemetischen Wirkstoffe, die in diesem Review etwas genauer erörtert werden, sind Metoclopramid und Ondan-/Granisetron. Metoclopramid ist in der Lage, die Rückaufnahme von 5-HT aus dem synaptischen Spalt in die präsynaptische Nervenzelle zu inhibieren und kann über diesen Mechanismus ein Serotoninsyndrom auslösen. Zudem wird es hepatisch verstoffwechselt und renal ausgeschieden, weshalb besonders bei Patient\*innen mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz auf die Dosierung des Arzneimittels geachtet werden sollte. Bisher wurde kein Fall eines Serotoninsyndroms dokumentiert, das

durch Metoclopramid allein induziert wurde. (98) Obgleich Metoclopramid nur sporadisch als Induktor für diese Entität genannt wird, sollte beachtet werden, dass der Wirkstoff klinisch sehr breit eingesetzt wird und dadurch ein nicht zu vernachlässigendes Risiko für unerwünschte Arzneimittelinteraktionen darstellt. (82)

Ondansetron und Granisetron, beides Antagonisten des 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Subtyps und dadurch imstande, die intrasynaptische Serotoninkonzentration zu erhöhen, werden für gewöhnlich im onkologischen Setting sowie im perioperativen Bereich eingesetzt, um Übelkeit/Erbrechen im Rahmen der Krebstherapie zu lindern und postoperativer/m Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen. Aufgrund dieses breiten Einsatzgebietes konnten Fälle dokumentiert werden, in denen es in Kombination mit anderen Wirkstoffen, beispielsweise Methylenblau oder Tramadol, zur Entstehung eines Serotoninsyndroms kam. Dass 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten als Monosubstanz ein Serotoninsyndrom hervorrufen können, gilt aus pharmakologischer Sicht jedoch als unwahrscheinlich. (53,99) Die im Rahmen dieses Reviews durchgeführte Analyse der Fallberichte ergab, dass in 15 der 112 Fallberichte Antiemetika in Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln an der Entstehung des Serotoninsyndroms beteiligt waren; darunter 8-mal Ondansetron, 6-mal Metoclopramid, und 1-mal Granisetron. (Siehe Tab. 14)

### **Dextromethorphan:**

Der Umstand, dass auch rezeptfrei erhältliche Arzneimittel zu gefährlichen Interaktionen führen können, untermauert die Relevanz dieses Reviews und die Aufklärungsarbeit, die hinsichtlich des Serotoninsyndroms betrieben werden sollte. Dextromethorphan ist ein Antitussivum, das sowohl als Dopamin- als auch als Serotoninwiederaufnahmehemmer wirkt und über antagonisierende Eigenschaften am NMDA-Rezeptor verfügt. Die antitussive Wirkung erfolgt durch Stimulierung der  $\sigma$ -Rezeptoren, welche mittlerweile nicht mehr zu den Opioid-Rezeptoren gerechnet werden. Dextromethorphan ist Bestandteil verschiedenster rezeptfreier Hustenpräparate (zum Beispiel *Wick MediNait*®) und wird aufgrund seiner euphorisierenden, Halluzinationen hervorrufenden Wirkung (der Metabolit Dextrorphan agiert inhibierend am N-Methyl-d-Aspartat-, kurz NMDA-Rezeptor) mitunter auch in missbräuchlicher Absicht konsumiert. (7,72,100) Das serotonerge Potenzial des Antitussivums lässt sich durch mehrere Mechanismen erklären: Dextromethorphan bindet an den 5-HT<sub>2a</sub>-Rezeptor, welcher maßgeblich eine Rolle an der Genese des

Serotoninsyndroms spielt. Zusätzlich wird die Substanz wie diverse Antidepressiva in der Leber über CYP2D6, einem Isoenzym der Cytochrom-P450-Gruppe, verstoffwechselt. (18,101) Werden nun Dextromethorphan und beispielsweise ein SSRI zugleich eingenommen, kann dies einen synergistischen Effekt hervorrufen, der sich wiederum als Serotoninsyndrom manifestieren kann. Es wird aber auch davon ausgegangen, dass Dextromethorphan mittels Inhibierung des Serotonintransporters SERT die Rückaufnahme des Neurotransmitters in das präsynaptische Neuron verhindert und dadurch eine erhöhte Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt erwirkt. (73,100) Die Datenanalyse ergab, dass Dextromethorphan in 8 der 112 Fallberichte an der Bildung eines Serotoninsyndroms mutmaßlich beteiligt war. (Siehe Tab. 14) Drei der 18 dokumentierten Fälle, die eine Überdosis vermerkten, gaben unter anderem das Antitussivum als verantwortliche Substanz an. (72,81,100)

### **Lithium, Antipsychotika, Antikonvulsiva:**

In der medikamentösen Behandlung affektiver Störungen gilt die pharmakologische Augmentation als gängige Praxis. (102,103) Trotz Etablierung der gemeinsamen Gabe von Antidepressiva und atypischen Antipsychotika sollte beachtet werden, dass vereinzelt Berichte über ein dadurch hervorgerufenes Serotoninsyndrom vorliegen. Es wird vermutet, dass Antipsychotika der 2. Generation antagonistisch auf die 5-HT<sub>2a</sub>- und 5-HT<sub>3a</sub>-Rezeptoren wirken und dadurch selektiv den 5-HT<sub>1a</sub>-Rezeptor stimulieren. Andererseits werden einigen atypischen Antipsychotika auch gewisse therapeutische Eigenschaften bezüglich des Serotoninsyndroms zugeschrieben (wie beispielsweise Olanzapin als potenzielles Therapeutikum bereits in der Einleitung erwähnt wurde). Deren mutmaßliche therapeutische Wirkung bezieht sich auf die antagonistische Funktion der Arzneimittel an den 5-HT<sub>2a</sub>-Rezeptoren. (1,11,17,104) Über Lithium hingegen ist bekannt, dass es die Sensitivität der postsynaptischen Serotoninrezeptoren erhöhen kann. (7) Hinsichtlich des Antikonvulsivums Valproinsäure gibt es auch einige Berichte in der Literatur, die ein Serotoninsyndrom mit der Einnahme von Valproinsäure gemeinsam mit anderen serotonergen Arzneimitteln (zum Beispiel im Rahmen der Phasenprophylaxe) assoziieren. Valproinsäure zeigt seine serotonerge Wirkung auch durch Hemmung der Rückaufnahme von Serotonin, und in der pharmakogenetischen Forschung geht man von Single-Nukleotid-Polymorphismen aus, die für unterschiedliche genetische Varianten der

Isoenzyme des Cytochrom-P450-Systems verantwortlich zeichnen und in weiterer Folge auch für Unterschiede in der Metabolisierung der Valproinsäure sorgen, wodurch wiederum vereinzelt stärkere serotonerge Reaktionen durch das Antiepileptikum erklärt werden können. (9) Die Datenanalyse ergab wie erwartet in Zusammenhang mit atypischen Antipsychotika, Lithium und Antikonvulsiva einige Fälle von Serotoninsyndrom in Kombination mit anderen Arzneimitteln sowie mehrmals ein überlappendes Auftreten von Serotoninsyndrom und malignem neuroleptischen Syndrom. (Siehe Tab. 17 und 18, Abb. 8) In den 112 Fallberichten wurden 34-mal Antipsychotika, 27-mal Antikonvulsiva und Lithium gesondert 7-mal erwähnt. Unter den Antikonvulsiva wurde Valproinsäure am häufigsten dokumentiert, unter den Antipsychotika Quetiapin und Olanzapin (beide Substanzen jeweils 8-mal). (Siehe Tab. 14)

### **3.2.4 Komplikationen, Komorbiditäten und weitere Auffälligkeiten**

Während der Analyse der Fallberichte fielen bezüglich diverser möglicher Komplikationen, die im Zuge eines Serotoninsyndroms auftreten können und bereits in der Einleitung erwähnt wurden, vor allem zwei klinische Entitäten ins Auge, auf die wegen ihres gehäuften Vorkommens in den Fallberichten näher eingegangen wird:

#### Tako-Tsubo-Kardiomyopathie:

Als Tako-Tsubo-Kardiomyopathie bezeichnet man eine stressinduzierte Kardiomyopathie, die sich durch eine reversible, systolische Dysfunktion des linken Ventrikels mit apikaler Ballonierung ohne vorliegende Obstruktion der Koronarien auszeichnet. Obgleich die genaue Ursache beziehungsweise die Pathomechanismen der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie nach wie vor nicht vollständig geklärt sind, legt die Literatur nahe, dass eine Myokardtoxizität, die durch Katecholamine getriggert wird, sowie eine mikrovaskuläre Dysfunktion entscheidende Vorgänge sind. (96) Da der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie ein emotionaler und/oder physischer Stressor vorausgeht, kommt es zur vermehrten Freisetzung von Katecholaminen und dadurch zu einem hyperadrenergen Zustand, welcher wiederum die seltene, aber mehrfach dokumentierte Komorbidität mit dem Serotoninsyndrom erklärt. Die durch serotonerge Arzneimittel verursachte Überstimulation der kardialen Serotoninrezeptoren bewirkt indirekt eine deutlich erhöhte Ausschüttung an Katecholaminen. Auf pathophysiologischer Ebene führt dies zu einer

lokalen Hypokinesie im apikalen Myokard, da der hohe Katecholaminspiegel ein Umschalten der  $\beta_2$ -Adrenozeptoren von einer stimulierenden auf eine antagonistische Signalübertragung bewirkt. Durch diesen Prozess und den Umstand, dass die Dichte der Adrenozeptoren apikal besonders hoch ist, kommt es in den lokalen Muskelzellen durch Calciumüberschuss zur Apoptose der Zellen und folglich zur Nekrose des Gewebes. Dies manifestiert sich laborparametrisch in erhöhten Troponinwerten. (59,96,105) Liegt nun eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie vor, der ein Serotoninsyndrom vorausgeht, sollte diese so lange wie ein akutes Koronarsyndrom behandelt werden (Heparin, Sauerstoffgabe, Acetylsalicylsäure), bis eine Ischämie/Obstruktion als Ursache ausgeschlossen wurde. (59) Sobald die Diagnose gemäß der Mayo-Klinik-Kriterien (Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels, Ausschluss einer Obstruktion der Koronarien, Troponinerhöhung und/oder Auffälligkeiten im EKG; Ausschluss anderer kardialer Erkrankungen) gesichert wurde, erfolgt eine Therapie mit  $\beta$ -Blockern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern beziehungsweise ACE-Hemmern sowie einer etwaigen Antikoagulation für zumindest 12 Monate inklusive Echokardiographie nach 4 Wochen. (59) Die Datenanalyse ergab 4 Fälle von Tako-Tsubo-Kardiomyopathie (siehe Tab. 17/Abb. 8), in denen ein Serotoninsyndrom als Auslöser vermutet wurde, 2 davon hatten sogar einen kardiogenen Schock zur Folge. (96,106) Der gemeinsame Nenner hinsichtlich dieser Fallberichte ist außerdem die Polypharmazie. Von den 4 Betroffenen nahm jede Person mindestens 5 Arzneimittel zu sich, darunter serotonerge Substanzen wie etwa Antidepressiva und Opioiden. (Siehe Tab. 18) (59,96,105,106)

#### Rhabdomyolyse:

Eine weitere Komplikation des Serotoninsyndroms mit dem Potenzial, fatal zu enden, ist die Rhabdomyolyse. Aufgrund der im Zuge des Serotoninsyndroms häufig auftretenden muskulären Rigidität kann es sekundär zur Entstehung einer Rhabdomyolyse, also einer Nekrose der Skelettmuskulatur, kommen. In diesem Zusammenhang sollte auch beachtet werden, dass Rigidität der Muskulatur ein Leitsymptom des malignen neuroleptischen Syndroms ist und somit auch diese Entität eine Rhabdomyolyse induzieren kann. Dieser Umstand stellt nunmehr einen weiteren Faktor in den Raum, welcher die Unterscheidung zwischen Serotoninsyndrom und malignem neuroleptischen Syndrom erschweren kann. (42,80,107) Pathophysiologisch gesehen geht die Rhabdomyolyse aus einer Verletzung der

Muskelzelle hervor, die mit einem Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration einhergeht und so die Destruktion der Zelle weiter vorantreibt. Durch die Auflösung der Plasmamembran gelangen unter Anderem Myoglobin und Kalium in den Blutkreislauf und extrazelluläre Flüssigkeit in die Muskelzelle. (107) Eine Nekrose der Skelettmuskulatur kann durch verschiedene Prozesse getriggert werden, beispielsweise durch Arzneimittel wie in diesem Zusammenhang, aber auch hypoxisch, durch Infektionen, Muskeldystrophien, oder auch traumainduziert und durch körperliche Überbelastung. Das massiv freigesetzte Myoglobin kann zudem zu einer Obstruktion der Nierentubuli beziehungsweise zur Schädigung der Epithelzellen der Tubuli durch das im Häm enthaltene Radikal Eisen führen, weshalb eine Rhabdomyolyse im weiteren Verlauf ein akutes Nierenversagen auslösen kann. (80,107) Des Weiteren kann durch die hohe intrazelluläre Calciumkonzentration der osmotisch bedingte Shift von extrazellulärer Flüssigkeit in die Zelle eine Schwellung der Myozyten provozieren, welche wiederum durch den steigenden lokalen Druck ein Kompartmentsyndrom verursacht und auch über diesem Weg in einem Gewebsuntergang resultiert. Die Intervention zur Vermeidung bleibender Schäden durch das Kompartmentsyndrom ist die Fasziotomie. (80,108) Bei Analyse der Literatur stellte sich heraus, dass eine Serotoninsyndrom induzierte Rhabdomyolyse und in weiterer Folge ein Kompartmentsyndrom 2-mal (80,108) dokumentiert wurden; über akutes Nierenversagen mit anschließender Hämodialyse wurde 5-mal (42,51,63,76,106) berichtet. Insgesamt konnten durch das Screening der Literatur 15 Fälle von Serotoninsyndrom mit Rhabdomyolyse verzeichnet werden. (Siehe Tab.17/Abb. 8)

#### Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES):

Des Weiteren sollte kurz der nicht gesicherte, aber durchaus mögliche Zusammenhang zwischen Serotoninsyndrom und dem posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndrom, kurz PRES, diskutiert werden. Bei PRES handelt es sich um ein klinisch-radiologisches Syndrom, das sich unter anderem in Form eines veränderten Bewusstseins, Kopfschmerzen und Krampfanfällen präsentiert. Entscheidend für die Diagnose sind in MRT und CT darstellbare vasogene Ödeme, die vor allem durch akuten Anstieg des Blutdrucks entstehen. Pathogenetisch lässt sich das PRES vor allem durch eine Störung der Autoregulation des Gehirns und einer Dysfunktion des Endothels erklären. (109,110)

Durch akuten Hypertonus und in weiterer Folge Hyperperfusion durch das Endothel kommt es zu Funktionsstörungen der Blut-Hirn-Schranke und zur Ödembildung im Interstitium. Die Therapie sieht eine Regulierung des Blutdrucks und die Beseitigung des auslösenden Agens (beispielsweise serotonerge Arzneimittel) vor. Das Syndrom kann sich, wie der Name bereits vermuten lässt, zurückbilden. Dies kann sowohl über die Bildgebung als auch durch Besserung der Beschwerden beobachtet werden. (109,110) Da Hypertonie ein häufiges Symptom der für das Serotoninsyndrom charakteristischen autonomen Instabilität ist, könnte ein Serotoninsyndrom theoretisch durch Erhöhung des Tonus innerhalb der zerebralen Gefäße ein PRES triggern. Klinisch sind beide Entitäten eher schwer auseinander zu halten, da sie sich in ihren Symptomen überschneiden und eine Bildgebung via MRT nicht zur Standarddiagnostik bei Verdacht auf ein Serotoninsyndrom gehört. (109,110) Auf Basis der Literaturanalyse konnten zwei Fallberichte über eine mögliche Komorbidität von PRES und Serotoninsyndrom gefunden werden (siehe Tab. 17/Abb. 8); ein weiterer Fallbericht dokumentierte eine durch serotonerge Arzneimittelinteraktionen induzierte Enzephalopathie, die von den Autor\*innen jedoch nicht dezidiert als PRES identifiziert wurde. (109-111) Zusammenfassend könnte das PRES also eine seltene, aber plausible Komplikation des Serotoninsyndroms darstellen, welches sich, dem Serotoninsyndrom entsprechend, durch Absetzen der auslösenden Agenzien und Cyproheptadin-Gabe zurückbildet und aufgrund der heterogenen Klinik des Serotoninsyndroms im Falle eines entsprechenden Beschwerdebildes in Betracht gezogen und durch bildgebende Verfahren abgeklärt werden sollte.

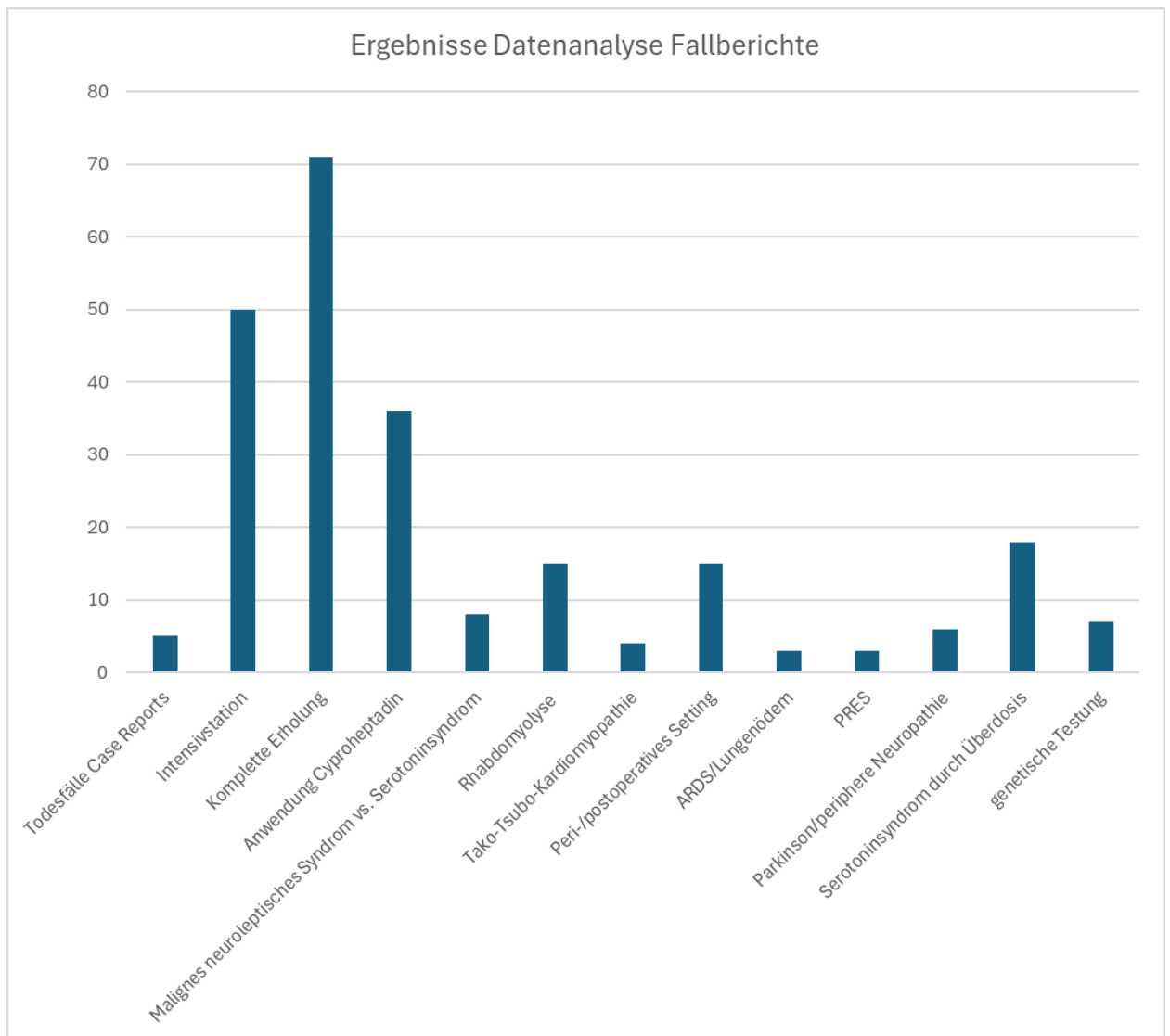


Abb. 8 Ergebnisse Datenanalyse Fallberichte (eigene Darstellung)

### 3.3. Studien

Die für diesen systematischen Review analysierten Studien befassten sich mit unterschiedlichen Fragestellungen zum Serotoninsyndrom. Von einer Arbeit bezüglich Prädiktoren über die häufig gestellte Frage der (medikamentösen) Kontributoren bis hin zum Einfluss einer polypharmazeutischen Ausgangslage auf das Outcome im peri- und postoperativen Setting und Therapiestrategien nach Auftreten der ersten Symptome konnten auch mithilfe dieser Literatur viele Informationen gesammelt werden. Um die Kernfragen dieser Arbeit so gezielt wie möglich zu beantworten, werden in diesem Kapitel sowohl jene Themen-Punkte behandelt, in denen die Ergebnisse der Studien mit den extrahierten Daten aus den Fallberichten übereinstimmen, aber auch auf Beobachtungen,

die nicht in Form von Fallberichten dokumentiert wurden, wird an dieser Stelle eingegangen, um in der Diskussion aus dem Konglomerat an gesammelten Informationen ein Resümee ziehen zu können.

In einer französischen, retrospektiven Studie wurden rund 125 Serotoninsyndrom-Fälle (diese mussten die Hunter-, Sternbach- oder Radomski-Kriterien erfüllen) einer Pharmakovigilanz-Datenbank in Bezug auf die an der Entstehung des Syndroms beteiligten Substanzen sowie deren Wechselwirkungen miteinander untersucht. (3) Dabei konnte festgestellt werden, dass bei rund 84 % der analysierten Fälle ein serotonerges Pharmakon entweder als neue Therapie eingeleitet, die Dosis eines bereits eingenommenen Arzneimittels erhöht wurde oder eine Überdosierung zu verzeichnen war. Anhand der Daten zeigte sich, dass Antidepressiva, allen voran Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (42,1 %), am häufigsten für die Entstehung eines Serotoninsyndroms verantwortlich zeichneten. Abgesehen von der Gruppe der Antidepressiva trugen auch Opioide (14,8 %), hiervon größtenteils Tramadol, in erhöhtem Maße zur Entwicklung des Krankheitsbildes bei. (3) Darüber hinaus ergab die Analyse, dass nicht nur die Interaktionen serotonerger Arzneimittel in der Genese des Serotoninsyndroms von großer Bedeutung sind (59,2 %). Selbst die Verabreichung eines einzelnen Wirkstoffes in therapeutischer Dosierung birgt signifikant (rund 40,8 %) das Risiko, ein Serotoninsyndrom zu verursachen. Dieser Sachverhalt konnte vor allem bei Monotherapie mit Fluoxetin oder Venlafaxin in Standarddosierung beobachtet werden. In 20,8 % der Fälle wurde eine pharmakokinetische Interaktion der Arzneimittel als bedeutsamer Faktor vermutet. (3)

Mit der Fragestellung, ob die Einnahme von, beziehungsweise eine Überdosierung mit Serotonin-Rückaufnahmehemmern das Behandlungsergebnis im Zuge des Notfallmanagements negativ beeinflusst, beschäftigte sich eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2015. (112) Es zeigte sich eine signifikant erhöhte Rate an Krampfanfällen bei jenen Patient\*innen in der Notaufnahme, die Serotonin-Wiederaufnahmehemmer einnahmen. Weiters war bei Patient\*innen unter Serotonin-Wiederaufnahmehemmer-Exposition verglichen mit jenen, die keine Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SRI) zu sich nahmen, häufiger eine mechanische Beatmung erforderlich. Unter Anwendung der Sternbach- und Hunter-Kriterien ergab sich ein signifikant häufigeres Auftreten eines

Serotoninsyndroms bei Patient\*innen mit SRI-Ingestion. (112) Die am häufigsten verzeichneten - für das Serotoninsyndrom charakteristischen – Symptome, waren in der Gruppe der SRI-exponierten Patient\*innen in absteigender Reihenfolge Hyperreflexie, Fieber, Koordinationsschwierigkeiten, Tremor und Myoclonus. Bezüglich der Vitalparameter, EKG-Ableitungen und Störungen des Bewusstseins konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen der SRI-exponierten- und der Kontrollgruppe festgestellt werden. (112) Außerdem ergab die Studie, dass lediglich einer der eingeschlossenen Fälle von den behandelnden Ärzt\*innen als Serotoninsyndrom diagnostiziert wurde. Bei Evaluierung der Daten erfüllten jedoch 20 Patient\*innen (14 %), die Serotonin-Rückaufnahmehemmer einnahmen, zumindest eine der zwei herangezogenen Diagnosekriterien. (112)

Eine andere wissenschaftliche Arbeit befasste sich mit der Fragestellung, ob die Verabreichung von Linezolid bei bestehender Therapie mit SSRI und/oder SNRI eine Erhöhung der Inzidenz des Serotoninsyndroms bewirkt. (113) Es wurden rund 348 Patient\*innen in die Studie eingeschlossen, wobei 261 Proband\*innen unter einer Monotherapie mit Linezolid standen, während 87 Patient\*innen Antidepressiva kombiniert mit Linezolid einnahmen. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz des Serotoninsyndroms zwischen Monotherapie mit dem Antibiotikum und der gemeinsamen Einnahme von Linezolid mit SSRI/SNRI festgestellt werden. Jeweils ein\*e Patient\*in unter Monotherapie sowie eine\*r mit mehreren serotonergen Wirkstoffen erkrankten am Serotoninsyndrom (sie erfüllten beide die Sternbach-Kriterien), erholten sich aber nach Absetzen der Linezolid-Therapie. Außerdem zeigte sich eine grundsätzlich niedrige Inzidenz des Serotoninsyndroms ungeachtet dessen, ob die Patient\*innen nun Linezolid mit oder ohne Antidepressiva erhielten (0,57 %). (113)

Auch das fragliche Potenzial von Fentanyl, vor allem in Kombination mit anderen serotonergen Substanzen, ein Serotoninsyndrom auszulösen, wurde erforscht. (114) Von 112.045 Patient\*innen, welche zum Zeitpunkt ihrer Hospitalisierung serotonerge Arzneimittel zu sich nahmen, erhielten 4.538 (etwa 4%) zusätzlich Fentanyl. Aus diesem Kollektiv wurden durch Anwendung der Hunter-Kriterien retrospektiv 4 Patient\*innen mit einem Serotoninsyndrom diagnostiziert, wobei 3 der 4 Patient\*innen Fentanyl transdermal

erhielten, ein\*e Patient\*in intravenös. Zusätzlich wurden die der Studie zur Verfügung gestellten Krankenakten auf Serotoninsyndrom-Diagnosen, die durch das Personal gestellt wurden, überprüft. Dabei konnten 5 weitere Fälle ermittelt werden, wobei keine\*r dieser Patient\*innen unter Fentanyl-Therapie stand. (114) Die Studie ergab eine deutlich höhere Inzidenz des Serotoninsyndroms unter gleichzeitiger Applikation von Fentanyl mit anderen serotonergen Pharmaka (0,09 % mit Fentanyl vs. 0,005 % ohne Fentanyl), wobei die Inzidenz des Serotoninsyndroms bezogen auf das gesamte Patient\*innenkollektiv gering ausfiel. (114)

Im Rahmen einer amerikanischen Studie wurden 266 Bupropion-Intoxikationen untersucht. (58) Dabei wurde ermittelt, ob Bupropion als Einzelsubstanz in Überdosierung ein Serotoninsyndrom verursachen kann, beziehungsweise welche klinischen Merkmale besonders häufig bei Monointoxikation mit dem NDRI verzeichnet wurden. Die am häufigsten beobachteten Symptome waren in absteigender Reihenfolge Krampfanfälle (47,1 %), Tachykardie (33,9 %), Agitation (31,7 %), Intoxikationspsychosen (20,4 %) sowie die neuromuskuläre Trias aus Tremor, Hyperreflexie und Clonus (19 %). (58) Behandelt wurden die Überdosierungen hauptsächlich symptomatisch beziehungsweise mit Benzodiazepinen (69,2 %); die Diagnose eines Serotoninsyndroms wurde retrospektiv von Toxikolog\*innen bei 13 Patient\*innen der insgesamt 266 eingeschlossenen Fälle gestellt (5,9 %). (58)

Eine andere Studie wiederum lieferte Erkenntnisse bezüglich des möglichen Einflusses von Valproinsäure auf die Serumspiegel des SNRI Venlafaxin und des Trizyklikums Doxepin. (115) Die Serumkonzentrationen der Antidepressiva wurden mit jenen einer merkmals- und dosisgematchten Kontrollgruppe ohne gleichzeitige Gabe von Valproinsäure verglichen (je 16 für Doxepin mit/ohne Valproinsäure sowie je 41 für Venlafaxin mit/ohne Valproinsäure). Im Fall des Trizyklikums konnte eine signifikant erhöhte mittlere dosiskorrigierte Serumkonzentration von Doxepin und dessen Metabolit bei den 16 Patient\*innen mit Valproinsäure ( $2,171 \pm 1,482$  ng/ml/mg) verglichen mit der Kontrollgruppe ohne Valproinsäure ( $0,971 \pm 0,857$  ng/ml/mg;  $P < 0,003$ ) gezeigt werden. (115) Ferner ergab die Studie eine signifikante Korrelation zwischen dem Serumspiegel der Valproinsäure und der dosiskorrigierten Gesamtkonzentration von Doxepin und dessen Metabolit N-Doxepin (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient  $\rho = 0,602$ ;  $P < 0,014$ ). Die

mittlere dosiskorrigierte Serumkonzentration von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin kombiniert mit Valproinsäure hingegen unterschied sich nicht signifikant von jener der Kontrollpatient\*innen ohne Valproinsäure ( $P = 0,089$ ). Stattdessen fiel eine signifikante Differenz in der dosiskorrigierten Serumkonzentration von O-Desmethylvenlafaxin zwischen beiden Gruppen auf ( $1,403 \pm 0,665$  vs.  $1,102 \pm 0,444$ ;  $P < 0,017$ ). (115)

Da das Serotoninsyndrom in den vergangenen zwei Jahrzehnten zunehmend im Setting der Intensivstation beschrieben wurde, versuchte man in einer 2013 publizierten Studie Auslöser, Klinik und Behandlungserfolg der Arzneimittelinteraktion ebendort zu ermitteln. (116) In dieser Studie zeigte sich, dass ein Großteil der Patient\*innen vor ihrer (intensiv-)stationären Aufnahme Antidepressiva, allen voran SSRI und SNRI, einnahmen. Ab Zeitpunkt der Hospitalisierung wurde die medikamentöse Therapie vor allem durch Opioide und Antiemetika ergänzt. Rund 67 % der Patient\*innen erhielten eine Therapie bestehend aus Antidepressiva und Opioiden oder Antiemetika. Ambulant verordnete Medikation wurde in 61 % der Fälle zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, die restlichen 39 % nach Diagnose des Serotoninsyndroms abgesetzt. (116) Von den in die Studie eingeschlossenen Patient\*innen waren 42 % agitiert, 24 % zeigten die für das Serotoninsyndrom charakteristischen neuromuskulären Beschwerden. Laborparametrisch konnte zu 42 % eine Leukozytose festgestellt werden. Die Lebertransaminasen waren bei 33 % der Patient\*innen erhöht und die Serumcreatinin-Werte waren in 24 % der Fälle pathologisch. Erhöhte Creatinkinase-Werte wurden bei 12 von gesamt 26 Patient\*innen, bei denen dieser Wert ermittelt wurde, festgestellt; und 7 von 18 Patient\*innen entwickelten eine Laktatazidose. All diese Parameter wurden innerhalb der ersten 48 h nach Diagnose des Serotoninsyndroms bestimmt. (116) Alle Patient\*innen wurden mit Benzodiazepinen und supportiven Maßnahmen behandelt. Neununddreißig Prozent erhielten Cyproheptadin, während 24 % mit nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien therapiert wurden, um negativen Auswirkungen des Rigors auf die Atmung und der Hyperthermie entgegenzuwirken. Im Durchschnitt verbrachten die Patient\*innen  $6,5 \pm 8,8$  Tage auf der Intensivstation. (116)

Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2024 befasste sich mit der Applikation und Dosierung des Antidots Cyproheptadin bei Patient\*innen, die die Hunter-

Toxizitätskriterien erfüllten. (40) Von den Patient\*innen befanden sich 44 % auf der Intensiv-, 56 % auf der Normalstation. Das Dosierungsschema sah initial 12 mg gefolgt von 2 mg alle 2 h über zumindest 24 h für die Intensivpatient\*innen vor. Auf der Normalstation wurden drei Mal täglich 4 mg Cyproheptadin appliziert. Dabei präsentierten alle Patient\*innen innerhalb der ersten 24 h ab Cyproheptadin-Gabe eine Besserung des Zustandsbildes, wobei weder die Gesamtdosis, noch die Behandlungsdauer uniform waren. (40) Ferner konnte beobachtet werden, dass Tramadol am häufigsten als serotonerges Arzneimittel zum Einsatz kam (39 %, Amitriptylin und Valproinsäure zu jeweils 21 %). Auch in dieser Studie war die Hyperreflexie das am häufigsten dokumentierte Symptom (100 %). (40)

Da ein mildes Serotoninsyndrom stets das Potenzial hat, einen schweren Verlauf zu nehmen, ist eine frühe Erkennung von hoher Priorität. (7) Eine Studie aus dem Jahr 2024 versuchte daher, gewisse Prädiktoren des Syndroms zu ermitteln sowie weitere Erkenntnisse bezüglich Epidemiologie, Risikofaktoren und Klinik zu gewinnen. (38) Die retrospektive Querschnittsstudie analysierte die Fälle von rund 112 Patient\*innen einer Vergiftungsinformationszentrale. Dabei ergab sich, dass 21 (18,8 %) der Patient\*innen mit Überdosis zumindest einer serotonergen Substanz die Hunter-Toxizitätskriterien erfüllten. In dieser Gruppe des Patient\*innenkollektivs fiel das höhere Alter der Proband\*innen auf. Des Weiteren waren mehr als die Hälfte (52,4 %) der Überdosierungen auf suizidale Absichten zurückzuführen. Ein höherer Prozentsatz (66,7 %) der Patient\*innen mit Serotoninsyndrom stand unter Langzeittherapie mit serotonergen Arzneimitteln, und 28,6 % der Intoxikierten konsumierten serotonerge Substanzen zum Zwecke der Rauscherzeugung. (38) Patient\*innen unter Langzeittherapie mit SSRI, Trizyklika, Monoaminoxidasehemmern und Amphetaminen sind laut dieser Publikation besonders gefährdet, ein Serotoninsyndrom zu entwickeln. Ein signifikant erhöhtes Risiko für die Genese eines Serotoninsyndroms zeigte sich bei Kombination folgender Arzneimittel:

- SSRI/Trizyklika und Amphetamine
- SSRI und Tramadol
- SSRI und Dextromethorphan
- SSRI und MDMA
- SSRI und Cannabis

- Trizyklika und MAO-Hemmer
- Trizyklika und Antikonvulsiva

(38)

Ferner konnten einige Labor- und Vitalparameter als signifikante Prädiktoren des Serotoninsyndroms ermittelt werden. Neben dem Poison Severity Score (PSS) präsentierten sich ein erhöhter Puls, ein niedriger Kohlendioxidpartialdruck, niedrige Bicarbonatwerte, ein niedriger GCS- sowie ein erhöhter RBC-Wert als sichere Anzeichen eines bestehenden Serotoninsyndroms. (38) Auch im Krankheitsverlauf fiel auf, dass die durchschnittliche Aufenthaltsdauer im Krankenhaus bei Patient\*innen mit Serotoninsyndrom deutlich länger war. Alle mit Serotoninsyndrom diagnostizierten Patient\*innen dieser Studie wurden auf der Intensivstation behandelt, und alle beatmungspflichtigen beziehungsweise respiratorisch insuffizienten Patient\*innen litten am Serotoninsyndrom. (38)

Speziell die Rolle von Tramadol als potenzieller Auslöser des Serotoninsyndroms wurde im Rahmen einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2010 untersucht. (117) In dieser Kohorte von 158 Tramadol-Intoxikationen (davon 90 durch Tramadol allein), welche die Radomski-Kriterien erfüllten, zeigte sich eine starke Assoziation zwischen Krampfanfällen und Mydriasis ab. Opioid-Intoxikationen gehen üblicherweise mit einer Miosis einher. Bei einigen Patient\*innen mit Tramadol-Überdosis konnte jedoch eine Mydriasis festgestellt werden. (117) Krampfanfälle traten in 15 % der Fälle auf, wobei bezüglich der mittleren Dosis von Tramadol kein signifikanter Unterschied zwischen Patient\*innen mit und ohne Krampfanfall beobachtet werden konnte. Des Weiteren konnte keine statistische Differenz in Bezug auf Alter, Geschlecht, der Dauer des stationären Aufenthalts und dem Auftreten von Krampfanfällen zwischen Patient\*innen mit Polyintoxikation (sprich Tramadol und andere Wirkstoffe) oder jenen mit reiner Tramadol-Überdosierung festgestellt werden. (117) Der Zusammenhang zwischen Mydriasis und Krampfanfällen jedoch blieb sowohl in der gesamten Kohorte (verglichen mit mittelgroßen und miotischen Pupillen) mit einer Odds Ratio von 14,6 (95 %-Konfidenzintervall: 3,7–57,5), als auch unter den Patient\*innen mit Tramadol-Monointoxikation (Odds Ratio von 8,9; 95 %-Konfidenzintervall: 1,9–42,4) signifikant. (117)

In einer 6 Monate langen prospektiven Studie aus dem Jahr 2020 wurde die Prävalenz des Serotoninsyndroms an insgesamt 309 Patient\*innen, die auf einer Intensivstation behandelt wurden, untersucht. (4) Vierundzwanzig dieser Patient\*innen (7,8 %) erfüllten die Hunter-Kriterien. Ein Großteil des Patient\*innenkollektivs mit Serotoninsyndrom (79 %) war älter als 50 Jahre. Die häufigsten Symptome waren:

- Hyperreflexie und Tachykardie zu jeweils 92 %
- Clonus, induzierbar (79 %)
- Fieber und Tremor zu jeweils 75 %
- Rigor (67 %)
- Agitation und Diaphoresis zu jeweils 63 %
- Myoclonus (50 %)

(4)

Von den 24 Patient\*innen mit Serotoninsyndrom hatten 21 (88 %) zumindest eine serotonerge Substanz vor Aufnahme auf der Intensivstation eingenommen. Die Arzneimittel, die besonders häufig vor intensivmedizinischer Behandlung eingenommen wurden, waren das Antiemetikum Ondansetron (58 %), das Opioid Tramadol (38 %) sowie Dextromethorphan als Hustensaft (21 %). Auf der Intensivstation wurden 18 Patient\*innen (75 %) weitere serotonerge Substanzen verabreicht, darunter Ondansetron (58 %), Linezolid (13 %), Tramadol (8 %) sowie Risperidon (4 %). (4) Die am häufigsten gestellten Aufnahmediagnosen waren metabolische Enzephalopathie und exazerbierte COPD mit respiratorischer Insuffizienz (beide 17 %). Die Diagnose eines Serotoninsyndroms wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme kein einziges Mal gestellt. (4) Zum Zeitpunkt der Entlassung wiederum hegte das behandelnde Personal bei allen 24 Patient\*innen den Verdacht eines Serotoninsyndroms, wobei dies bei 14 Patient\*innen (58 %) als Hauptdiagnose und bei 10 Personen (42 %) als ein mit anderen Erkrankungen gemeinsam auftretendes Phänomen interpretiert wurde. Auch in dieser Studie wurde Cyproheptadin nicht standardisiert und in unterschiedlichen Dosierungen verabreicht; alle Patient\*innen wurden mit supportiven Maßnahmen therapiert. (4)

Eine weitere wichtige Fragestellung in diesem Review ist die der Rolle von Triptanen als vermeintliche Auslöser des Serotoninsyndroms. In diesem Kontext legten drei

retrospektive Studien miteinander übereinstimmende Ergebnisse vor. (60,94,95) Demnach sei das Risiko, bei kombinierter Ingestion von Triptanen mit SSRI/SNRI ein Serotoninsyndrom zu entwickeln, vernachlässigbar gering. (95) In einer der drei retrospektiven Studien lag die Inzidenz lediglich zwischen 0 und 4 Fällen pro 10.000 Personenjahre. (95) Ferner konnten Triptane kein einziges Mal als isoliert für ein Serotoninsyndrom verantwortliche Arzneimittel bestätigt werden. Bei Analyse der Fälle einer gemeinsamen Verschreibung von SSRI/SNRI mit Triptanen unter Anwendung der Sternbach- und Hunter-Kriterien konnten lediglich zwei von 19.017 Patient\*innen als glaubhaft an einem Serotoninsyndrom erkrankt identifiziert werden. Trotz Warnung der FDA im Jahr 2006 hat die gleichzeitige Präskription von Triptanen und SSRI/SNRI in der untersuchten Population nicht abgenommen. (95) Laut einer Studie aus dem Jahr 2012 kam es trotz Warnung in der Zeitspanne 2007 bis 2008 sogar zu einem Anstieg der Co-Verschreibungen um 90,1 % (verglichen mit den Daten von 2003 bis 2004). (60) Auch über eine jüngere Studie (2023) kam man zu der Ansicht, dass das Serotoninsyndrom eine äußerst seltene Folge der Einnahme von Serotoninagonisten darstellt. (94) Von 13.400 Verschreibungen eines Migräne-Therapeutikums erfüllte in dieser Studie nur ein Fall die Sternbach-Kriterien. Zwei Fälle eines Serotoninsyndroms konnten in diesem Zusammenhang identifiziert werden, welche sowohl die Sternbach-, als auch die Hunter-Kriterien erfüllten. (94)

Da das Serotoninsyndrom in milder Ausprägung unentdeckt bleiben, fehldiagnostiziert beziehungsweise von anderen, gleichzeitig auftretenden Erkrankungen maskiert werden kann, untersuchte man im Zuge einer indischen Studie retrospektiv Fälle von leicht ausgeprägtem Serotoninsyndrom auf deren Charakteristika. (2) Unter Anwendung der Hunter-Kriterien konnte bei allen in die wissenschaftliche Arbeit eingeschlossenen Patient\*innen die neuromuskulären Symptome Tremor und Hyperreflexie beobachtet werden. Bemerkenswert war jedoch, dass von den Patient\*innen selbst eher unspezifische Beschwerden wie Schwindel (42 %), Ganzkörperschmerz (33 %) und Cephalaea (33 %) als quälende Leitsymptome angegeben wurden. Den Patient\*innen wurden in den 5 Wochen vor ihrer Vorstellung im Krankenhaus serotonerge Arzneimittel verschrieben, wobei zwischen der ersten Einnahme des Wirkstoffes und dem Auftreten der Symptome sehr variabel Zeitspannen von einem Tag bishin zu zwei Wochen vergehen konnten.

Die Laborparameter präsentierten sich bei allen Proband\*innen weitestgehend unauffällig. Ergab sich während der Vorstellung im Krankenhaus der Verdacht eines Serotoninsyndroms, wurde der jeweilige serotonerge Wirkstoff umgehend auf ärztliche Anordnung hin abgesetzt. (2) Knapp 43 % der Patient\*innen zeigten auf Absetzen der Medikation hin einen vollständigen Rückgang der Beschwerden innerhalb einer Woche. Fast 60 % der mit mildem Serotoninsyndrom diagnostizierten Personen wurden mit Cyproheptadin (8 mg 3-mal täglich) behandelt. Dabei trat nach spätestens 14 Tagen eine vollständige Remission ein. Auch in dieser Studie konnten keine Nebenwirkungen durch die Gabe von Cyproheptadin beobachtet werden. (2)

Weil auch Phytopharmaka und dessen Wirkung auf den Serotoninstoffwechsel – wenn auch in geringem Ausmaß – in diesem Review thematisiert werden, wurde eine Studie in der Datenanalyse berücksichtigt, die 51 Fälle unterschiedlicher Wechselwirkungen (darunter auch das Serotoninsyndrom) zwischen Phytopharmaka und Psychopharmaka untersuchte. (118) Dabei machte das Serotoninsyndrom 11,8 % (6 der 51 Fälle) der dokumentierten Arzneimittelinteraktionen aus. In 5 dieser insgesamt 6 Fälle war Ginseng die auslösende pflanzliche Substanz. Ein Fall von Serotoninsyndrom wurde der Interaktion von Bacopa mit Fluoxetin zugeschrieben. Ginseng verursachte die unerwünschte Wechselwirkung 2-mal in Kombination mit Paroxetin und jeweils 1-mal mit Escitalopram, Mirtazapin und Risperidon. (118)

## 4. Diskussion

Ziel dieses systematischen Reviews ist es, Antworten in Bezug auf das Serotoninsyndrom zu finden. Welche Aussagen können als gesichert angesehen werden? Wie hoch ist die Inzidenz? Welche Substanzen, beziehungsweise welche Arzneimittelkombinationen sind besonders risikobehaftet und bedingen einen schweren Verlauf? Welche Medikamente oder Wirkstoffkombinationen lösen das Syndrom besonders häufig aus? Gibt es für das Serotoninsyndrom charakteristische Symptome, existieren Frühwarnzeichen? Wie kann das Serotoninsyndrom von dessen Differenzialdiagnosen abgegrenzt werden? Welche Therapiestrategien haben sich bewährt?

Um diese Fragen bestmöglich beantworten zu können, wurden rund 16 Studien sowie 112 Fallberichte analysiert. Dabei wurde im Vorfeld nach geeigneter Literatur unter folgenden Gesichtspunkten gesucht: Es sollte sich um Primärliteratur (bestenfalls Studien) handeln, die in den vergangenen 20 Jahren (2005 bis 2025) publiziert wurde. Diese Publikationen sollten ein geschlechtsunabhängiges Patient\*innenkollektiv im Alter von 19 bis 79 Jahren einschließen. Diese Patient\*innen sollten serotonerge Substanzen im ambulanten und/oder klinischen Setting zu sich nehmen und/oder appliziert bekommen. Die serotonergen Arzneimittel konnten dabei sowohl als Monosubstanz, als auch polytherapeutisch verabreicht und/oder eingenommen werden. Die analysierte Literatur wurde über die Datenbank PubMed bezogen. Die Literatursuche wurde einerseits anhand des PICO-Schemas definiert, andererseits wurden auch mittels rückführender Suche Veröffentlichungen gesammelt, da die Ausbeute mittels PICO-Schema allein weder quantitativ, noch qualitativ (im engeren Sinne der Thematik entsprechende Literatur) zufriedenstellend ausfiel. Durch die Verwendung von MeSH-Terms und Keywords sollte die Suche gezielt den Kernfragen der systematischen Übersichtsarbeit entsprechend eingegrenzt werden, was, wie eben angedeutet, mittels PICO-Schema nur bedingt umgesetzt werden konnte. Die gesammelten Daten wurden schließlich orientierend an ihrem Titel, dem Abstract sowie dem Volltext auf ihre Eignung überprüft. Wissenschaftliche Arbeiten, die in deutscher und/oder englischer Sprache nicht verfügbar waren, wurden ebenso ausgeschlossen wie Literatur, die vor 2005 publiziert wurde und/oder Patient\*innen einschloss, die jünger als 19 beziehungsweise älter als 79 Jahre alt war. Veröffentlichungen, die beispielsweise anhand des Titels vielversprechend und

geeignet schienen, wurden ausgeschlossen, sobald sich beim Screening von Abstract und Volltext kein Kontext zum Serotoninsyndrom herstellen ließ, die erwähnten Substanzen nicht jenen serotonergen Arzneimitteln entsprachen, welche für diese Arbeit definiert wurden, oder es sich nicht um Primärliteratur handelte. Bei Durchsicht der Literatur fiel rasch auf, dass die Fallberichte gegenüber den in ihrem Evidenzgrad höher einzuordnenden Studien den größten Teil der Datensammlung ausmachten. Studien und Fallberichte wurden im Rahmen der Datenextraktion separat analysiert. Nach intensivem Studium der Fallberichte wurden Kenngrößen festgelegt, die relevant für die Beantwortung der Kernfragen waren und zugleich vermehrt während des Screenings notiert wurden und diverse Gemeinsamkeiten zwischen den Berichten erkennen und in weiterer Folge etwaige Zusammenhänge vermuten ließen. Die Erkenntnisse der Studien wurden einzeln interpretiert, wobei auch hier auf Faktoren wie etwa die angewandten Diagnosekriterien, Arzneimittel-(Interaktionen), die Anwendung von Cyproheptadin, Komplikationen, Setting (ambulant, ICU, peri-/postoperativ), Schweregrad und Verlauf der Erkrankung geachtet wurde.

#### **4.1. Diagnostik**

Anhand der Fallberichtsanalyse konnte hinsichtlich der Diagnosestellung eine klare Präferenz zu den Hunter-Kriterien festgestellt werden. Ähnlich verhält es sich auch bei Durchsicht der eingeschlossenen Studien. Elf der 16 Studien wählten die Hunter-Toxizitätskriterien als Diagnosetool. (2-4,38,40,94,95,112-114,116) Keine der Studien bediente sich der Naranjo-Skala oder der Drug Interaction Propability Scale, welche hingegen in einigen Fallberichten zum Einsatz kamen. (Siehe Tab.17) In zwei Studien wurden Toxikolog\*innen zu Rate gezogen und einmal wurde die gezielte Gabe von Cyproheptadin diagnostisch genutzt. (38,119) Obgleich eine Studie aus dem Jahr 2024 das Ansprechen auf Cyproheptadin im Sinne einer Besserung des Beschwerdebildes als weiteres Diagnosekriterium befürwortet, gibt es diesbezüglich auch Gründe, die dagegen sprechen. (40) In einer arabischen Studie verglich man die Expertise von Toxikolog\*innen, den Einsatz von Cyproheptadin und die Anwendung der Hunter-Kriterien bezüglich ihrer Spezifität und Sensitivität miteinander. (38) Die Diagnosestellung durch Toxikolog\*innen überzeugte durch eine Spezifität von 100 %, zeigte jedoch Mängel in Bezug auf die

Sensitivität (76,2 %). Eine Diagnose rein auf den klinischen Eindruck, den die Patient\*innen hinterlassen, zu stützen, birgt das Risiko falsch negativer Resultate, sprich tatsächlich kranke Patient\*innen könnten fälschlicherweise ausgeschlossen/übersehen werden. Die auf Verabreichung des Antidots fußende Diagnostik wiederum erzielte sowohl im Hinblick auf deren Sensitivität (57,1 %), als auch Spezifität (91,2 %) schlechtere Ergebnisse. (38) Bezüglich Spezifität und Sensitivität stellen die Hunter-Toxizitätskriterien (97 % bzw. 84 %) nach wie vor den Goldstandard unter den bekannten Modellen zur Diagnostik des Serotoninsyndroms. (1,38)

## 4.2. Inzidenz

Ein Aspekt, der bereits in der Einleitung thematisiert wurde, ist die Inzidenz des Serotoninsyndroms. Aufgrund der über die Jahre gestiegenen Nachfrage an Psychopharmaka wurde auf eine steigende Inzidenz des Serotoninsyndroms geschlossen. (1,2) Einige der für diese systematische Übersichtsarbeit herangezogenen Publikationen beschäftigten sich auch mit genau dieser Fragestellung. Die Ergebnisse einer indischen Studie beispielsweise lassen darauf schließen, dass das Serotoninsyndrom bezogen auf intensivmedizinisch behandelte Patient\*innen selten vorkommt. (4) Von 309 Patient\*innen litten lediglich 24 am Serotoninsyndrom. (4) Auch bei 266 Intoxikationen durch Bupropion wurden hiervon nur 13 Fälle eines Serotoninsyndroms diagnostiziert. (58) Ähnlich verhielt es sich bei einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2024 (38). Nur 21 der insgesamt 112 Proband\*innen erfüllten die Hunter-Kriterien. (38) Auch eine etwas ältere, aus dem Jahr 2015 stammende Arbeit, die darüber hinaus auch spezifisch den Einfluss von Fentanyl auf die Entstehung des Serotoninsyndroms untersucht hat, untermauert die vorherigen Erkenntnisse.(114) Genauer veranschaulichte diese retrospektive Studie, dass es bei grundsätzlich niedriger Inzidenz der Arzneimittelwechselwirkung durchaus relevant sein kann, welche Substanzen an dessen Entstehung beteiligt sind. Die Applikation von Fentanyl zusätzlich zu einer bereits bestehenden serotonergen Medikation beispielsweise resultierte in einem Anstieg der Inzidenz verglichen mit Fällen eines Serotoninsyndroms durch serotonerge Pharmaka, die mit dem Opioid keine Wechselwirkung zeigten. (114) Anders verhielt es sich hingegen bei einer Studie zu Linezolid und dessen Wirkung als schwacher Monoaminoxidasehemmer. (113) Ungeachtet dessen, ob Linezolid allein

eingegenommen oder einer bestehenden SSRI/SNRI-Therapie als Medikament hinzugefügt wurde, die Inzidenz blieb niedrig. (113) Der einzige Faktor, der eine höhere Inzidenz als angenommen vermuten lässt, ist die vermeintliche Unterdiagnostizierung des Serotoninsyndroms. Zwei der eingeschlossenen Studien legten anhand ihrer Aufzeichnungen nahe, dass das Serotoninsyndrom nach wie vor eine unterdiagnostizierte und weitestgehend unbekannte Entität im klinischen Alltag darstellt. (4,112) Anhand einer französischen Studie konnte gezeigt werden, dass die behandelnden Ärzt\*innen die Diagnose des Serotoninsyndroms bei lediglich 2 % der SRI-exponierten Patient\*innen der retrospektiven Studie in Betracht gezogen haben. (112) Die Analyse der Krankenakten im Hinblick auf die Symptome ließ jedoch darauf schließen, dass an die 14 % der Patient\*innen unter Einnahme von Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren am Serotoninsyndrom litten. (112) Eine Studie aus dem Jahr 2021 spricht sich ebenfalls für eine Unterdiagnostizierung aus. (4) In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass keine\*r der behandelnden Ärzt\*innen initial im Rahmen der (intensiv-)stationären Aufnahme die Diagnose „Serotoninsyndrom“ gestellt hat. (4) Die oft zitierte Aussage, dass sich rund 85 % der Mediziner\*innen nicht darüber im Klaren sind, dass es diese unerwünschte Arzneimittelwechselwirkung überhaupt gibt, scheint demnach noch immer Gültigkeit zu haben. (1)

### **4.3. Auslöser und beeinflussende Faktoren**

Sowohl die Analyse der Fallberichte (siehe Tab. 14/Abb. 6), als auch das Screening der Studien ergaben, dass Antidepressiva die am häufigsten an der Entstehung eines Serotoninsyndroms beteiligten serotonergen Arzneimittel sind. (3) Einer französischen Studie zufolge ergab sich bei rund 84 % der Erkrankungen am Serotoninsyndrom eine Assoziation mit der Neueinstellung, Dosiserhöhung oder Intoxikation eines serotonergen Pharmakons, wobei Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer mit 42,1 % die größte Wirkstoffgruppe stellten. (3) Neben den Antidepressiva spielten auch Opioide eine entscheidende Rolle. Genauer nahmen 14,8 % der Betroffenen Opioide (vor allem Tramadol) ein. An dieser Stelle sei auch angemerkt, dass zwischen der Anzahl von Fällen, welche durch einen einzelnen Wirkstoff getriggert wurden, und jenen, die infolge einer Wechselwirkung zwischen mindestens zwei Substanzen herrührten, kein großer

Unterschied zu verzeichnen war. Pharmakodynamische Arzneimittelinteraktionen (59,2 % der Fälle) konnten vor allem zwischen Opioiden und SRI beobachtet werden. (3) In 40,8 % der Fälle löste eine einzelne serotonerge Substanz, teilweise sogar in therapeutischer Dosierung, ein Serotoninsyndrom aus. Die Antidepressiva Fluoxetin und Venlafaxin zeichneten sich in dieser Studie dadurch aus, häufig mit einem Serotoninsyndrom in therapeutischer Dosis in Verbindung gebracht zu werden. Darüber hinaus wurde in 20,8 % der Fälle eine pharmakokinetische Komponente vermutet. (3) Auch in einer Studie, die Klinik und Ursachen des Serotoninsyndroms auf der Intensivstation untersuchte, geht man davon aus, dass es insbesondere durch additive serotonerge Medikation auf Intensivstationen zum Auftreten des Serotoninsyndroms kommt. (116) In diesem Zusammenhang konnte beobachtet werden, dass vor allem Antidepressiva die serotonergen Substanzen waren, die bereits vor Aufnahme eingenommen wurden, während Opioide und Antiemetika zusätzlich stationär verordnet wurden. (116) Andere Studienergebnisse legen ebenfalls nahe, dass vor allem durch Hinzugabe des Opioids Fentanyl zu einer bereits bestehenden serotonergen Medikation das Risiko, an einem Serotoninsyndrom zu erkranken, steigt. (114) Auf diese Theorie stützt sich auch eine am Tiermodell durchgeführte Studie. (50) Hier wurden die Auswirkungen einer subkutanen Injektion von Fentanyl in analgetischer Dosierung additiv zu einem 5-HT<sub>1a</sub>-Agonisten an Ratten untersucht. Während die Gruppe an Tieren, der Fentanyl allein appliziert wurde, keine signifikanten Veränderungen zeigte, konnten anhand der Gruppe mit dem serotonergen Agens und der Hinzugabe des Opioids für Ratten typische Verhaltensweisen eines Serotoninsyndroms beobachtet werden. (50) Darüber hinaus wurde eine Gruppe an Tieren mit dem Opioid-Antidot Naloxon vorbehandelt, während einer anderen Gruppe im Vorfeld ein 5-HT<sub>1a</sub>-Antagonist injiziert wurde. Dabei konnte beobachtet werden, dass durch Naloxon die Anzeichen eines Serotoninsyndroms nicht inhibiert wurden, jene Gruppe mit dem 5-HT<sub>1a</sub>-Antagonisten hingegen keinerlei serotonerg vermittelte Verhaltensweisen zeigte. Daraus wurde der Schluss gezogen, dass Fentanyl durch seine die Serotonin-Wiederaufnahme hemmenden Eigenschaften und unabhängig von Opioidrezeptoren in analgetischer Dosis imstande ist, ein Serotoninsyndrom zu triggern. (50) Auch eine Studie aus dem Jahr 2024 legte mit ihren Resultaten nahe, dass das Kombinieren serotonerger Wirkstoffe das Risiko für die Entstehung eines Serotoninsyndroms in signifikantem Ausmaß erhöht. (38) Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Einnahme mehrerer

serotonerger Substanzen ein valider Auslöser des Serotoninsyndroms zu sein scheint, aber auch bei monotherapeutischen Szenarien an diese Diagnose gedacht werden sollte. (38) Bei einer Studie aus dem Jahr 2021 verhielt es sich bezüglich der verantwortlichen Arzneimittel ein wenig anders: Hier lagen bei den häufigsten serotonergen Substanzen vor der Aufnahme die Antidepressiva hinter Ondansetron, Tramadol und Dextromethorphan erst an vierter Stelle. (4) Nach der Aufnahme auf der Intensivstation wurde erneut Ondansetron am häufigsten verordnet, gefolgt von Linezolid und Tramadol. (4) Der Umstand, dass für die prospektive Studie aus 2021 einerseits Intensivpatient\*innen in einem Zeitrahmen von 6 Monaten observiert, für die retrospektive Studie bezüglich des Serotoninsyndroms auf der Intensivstation hingegen Krankenakten in einer Zeitspanne von 5 Jahren verwendet wurden, könnte im Zusammenhang mit den unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Wirkstoffklassen kein unwesentlicher Faktor sein. (4,116) Auch die Tatsache, dass die prospektive Studie an einer Klinik in Indien und die retrospektive Studie in den USA durchgeführt wurde, könnte für das Bestehen gewisser kultureller Einflüsse sprechen. (4,116)

Ein weiterer Risikofaktor, der sowohl in Studien, als auch in mehreren Fallberichten zur Sprache kam, ist das Alter. (4,13,38,69,74,112) Fast 80 % der Patient\*innen, die in der prospektiven Studie aus Indien die Hunter-Kriterien erfüllten, waren älter als 50 Jahre. (4) Auch die Ergebnisse der arabischen Studie sprechen für ein signifikant höheres Durchschnittsalter des Patient\*innenkollektivs. (38) Dies legt nahe, dass ältere Patient\*innen anfälliger für das Entstehen eines Serotoninsyndroms sind. Auch mehrere Fallberichtsautor\*innen erwähnen das Patient\*innenalter im Zusammenhang mit Risikofaktoren beziehungsweise Gesichtspunkten, die es im Falle eines Serotoninsyndroms zu beachten gilt. (13,69,74,120) In einem Fallbericht wurde die Diagnose eines Serotoninsyndroms bei einem 76-jährigen männlichen Patienten mit Morbus Parkinson erläutert, wobei hier vor allem auf die Maskierung der Arzneimittelwechselwirkung durch dessen Vorerkrankung, das komplexe, zunehmend polypharmazeutische Therapieschema sowie auf die grundsätzlich mit dem Alter einhergehenden Komorbiditäten und deren Bedeutung hinsichtlich der Vulnerabilität dieser Patient\*innengruppe eingegangen wurde. (69) Ein anderer Bericht handelte von einer 79-jährigen, multimorbiden Patientin mit zeitlich verzögertem Auftreten der Beschwerden. (13) Diese Verzögerung lässt sich auf (patho-)physiologischer Ebene durch die graduell schwindende 5-HT<sub>2a</sub>-Rezeptordichte, die

mit fortschreitendem Alter einhergeht, erklären. (7,13) Weitere, die Studienpopulation betreffende Risikofaktoren für ein Serotoninsyndrom waren laut einer retrospektiven Publikation die langfristige Einnahme mehrerer serotonerger Substanzen (66,7 %), Suizidalität (52,4 %) sowie Konsum zum Zwecke der Rauscherzeugung (28,6 %). (38) Anhand der Fallberichtsanalyse konnten mehrere Fälle von Überdosierungen, teilweise auch in suizidaler Absicht, verzeichnet werden (siehe Abb. 8/Tab. 17), was zumindest die Suizidalität als Einflussgröße untermauern würde. (12,75,76,78,100,121) Was die Dauer der Polymedikation betrifft, lassen sich weder aus den restlichen Studien, noch aus den Fallberichten konkrete Zahlen generieren, jedoch kann man auf Basis der Arzneimittel und deren Einsatzbereiche/Indikationen vermuten, dass ein nicht zu vernachlässigender Anteil des in dieser Übersichtsarbeit eingeschlossenen Patient\*innenkollektivs aufgrund chronischer Krankheitsbilder unter Dauermedikation stand. Zum Beispiel gehen chronische Schmerzen nicht selten mit Komorbiditäten wie etwa Depressionen einher, was mitunter eine langfristige Medikation mit Antidepressiva und Opioiden impliziert. (7,18,122) Über das Serotoninsyndrom als Konsequenz der Rauscherzeugung konnten nur vereinzelt Informationen gesammelt werden. Eine der retrospektiven Studien erwähnt in diesem Zusammenhang vor allem Amphetamine und MDMA, bei Durchsicht der Fallberichte fanden sich zwei Beschreibungen eines Serotoninsyndroms mittels Suchtverhalten durch Methadon, einmal durch Cocain-Konsum sowie einmal durch missbräuchliche Verwendung von Dextromethorphan. (38,72,87,123,124) Bezüglich jener Substanzen beziehungsweise Arzneimittelkombinationen, welche besonders gefährlich sind und potenziell schwere Verläufe induzieren, konnte im Rahmen dieser Übersichtsarbeit Folgendes in Erfahrung gebracht werden:

Im Rahmen einer Studie aus dem Jahr 2024 kam man zu dem Ergebnis, dass Interaktionen von SSRI mit Tramadol, Amphetaminen, MDMA, Dextromethorphan und Cannabis als hochriskant einzuordnen sind. (38) Auch die Kombination von Trizyklika mit Antikonvulsiva, MAO-Hemmern oder Amphetaminen kann schwere Verläufe eines Serotoninsyndroms nach sich ziehen. (38) MAO-Hemmer wie zum Beispiel Tranlycypromin oder Moclobemid (genauer ein reversibler Inhibitor der Monoaminoxidase-a) zählen wie die trizyklischen Antidepressiva zu den Antidepressiva der ersten und zweiten Generation und werden aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils seltener verschrieben (im Falle von Trizyklika zum Beispiel aufgrund der häufig

auftretenden Gewichtszunahme, anticholinerge Symptome wie Mundtrockenheit, Verlängerung der QT-Zeit) beziehungsweise gar nicht mehr eingesetzt (MAO-Hemmer wie Iproniazid, teilweise Tranylcypromin). (103,116) Ferner wurde auch in einer deutschen Fachzeitschrift (Sekundärliteratur, die in der Analyse nicht inkludiert war) das Risikopotenzial einiger serotonerger Arzneimittelinteraktionen thematisiert. (7) Auch hier wird vor der Verabreichung von Tramadol zusammen mit Antidepressiva gewarnt. Eine Kombination von Tramadol mit MAO-Hemmern ist diesem Artikel zufolge sogar absolut kontraindiziert und sollte unter allen Umständen vermieden werden. Genauso sollte bei der Verabreichung von MAO-Hemmern darauf geachtet werden, diese nicht mit Serotoninwiederaufnahmehemmern zu kombinieren, da diese Kombination in mehr als 50 % zu schwergradigen Formen des Serotoninsyndroms führt. Des Weiteren wurde in dieser Fachzeitschrift auch auf die Rolle von Venlafaxin eingegangen und darauf hingewiesen, dass das Antidepressivum aus der Gruppe der SNRI kombiniert mit serotonergen Analgetika und insbesondere mit Monoaminoxidase-Inhibitoren potenziell schwerste Formen des Serotoninsyndroms induzieren kann. (7) Diese Aussage geht mit der Analyse der Fallberichte konform, in der Venlafaxin im Zusammenhang mit mehreren Todesfällen und schweren Komplikationen ins Auge fiel. (Siehe Tab. 17, 18) (47,63,65) Weiters wird in der Fachzeitschrift bei der Gabe von Linezolid beziehungsweise Mirtazapin mit anderen serotonergen Substanzen zu einer Nutzen-Risiko-Abwägung geraten. (7) Das Antibiotikum betreffend untermauert eine Publikation aus dem Jahr 2017 mit ihren Ergebnissen, die gegen einen signifikanten Einfluss von Linezolid auf die Inzidenz des Serotoninsyndroms und für milde Verläufe sprechen, die Empfehlung der anderen Autor\*innen zum Abwägen zwischen potenziellem Nutzen und Risiko einer Linezolid-Gabe mit anderen serotonergen Arzneimitteln. (113) Auch bei Durchsicht der Fallberichte konnten keinerlei fatale - und überwiegend milde Verläufe verzeichnet werden. (8,55,70,87,93,123,125)

Das serotonerge Potenzial von Mirtazapin hingegen lässt sich schwerer einordnen. Ein 2015 veröffentlichter Fallbericht schildert, wie durch die gemeinsame Gabe von Mirtazapin und Olanzapin Rhabdomyolyse, akutes Nierenversagen und Lungenödem sich als Komplikationen manifestierten. (51) Die restlichen Fallberichte dieses Reviews, in denen Mirtazapin involviert war, präsentierten eher moderate Ausprägungen des Serotoninsyndroms, und auch der Fall mit schwerem Verlauf konnte letztlich die komplette

Erholung der betroffenen Person verzeichnen. (13,17,51,82,124) Trotzdem erscheint die Datenlage zu dem NaSSA und dessen Einfluss auf den Serotoninstoffwechsel gegenwärtig eher widersprüchlich und lässt Raum für offene Fragen. Am Tiermodell beispielsweise konnte demonstriert werden, dass Mirtazapin die Aktivierung von 5-HT<sub>2a</sub>-Rezeptoren vollständig und jene der 5-HT<sub>1a</sub>-Rezeptoren teilweise inhibiert und dadurch eine Antagonisierung der Hyperthermie (eine der gefährlichsten Begleiterscheinungen des Syndroms) erwirken konnte. (49) Aus diesem Grund wurde das Antidepressivum von den Autor\*innen auch als potenzielles Therapeutikum (zumindest gegen die Hyperthermie) vorgeschlagen. (49) Die dadurch implizierte Idee, Mirtazapin nun zur Gänze eine Beteiligung an der Entstehung des Serotoninsyndroms abzusprechen und als Antidot gegen die serotonerg medierte Hyperthermie einzusetzen, sollte jedoch unter Vorbehalt in Betracht gezogen werden. Die Verhaltensweisen, die Nagetiere auf einen Überschuss an Serotonin hin zu zeigen pflegen, unterscheiden sich in vielerlei Hinsicht von den Symptomen bei höheren Säugetieren und jenen des menschlichen Organismus. (29) Die terminologische Gleichsetzung des Serotoninsyndroms beim Menschen und dem „Serotonin Behavioral Syndrom“ der Nagetiere führte in der Vergangenheit zu Fehlinterpretationen bezüglich der Pathophysiologie. Beim Menschen ist die Hyperthermie als schwerwiegende Ausprägung der autonomen Instabilität zu verstehen und hat somit eine hohe klinische Relevanz. Außerdem wird die Hyperthermie bei hohen Serotoninkonzentrationen im menschlichen Körper überwiegend über 5-HT<sub>2a</sub>-Rezeptoren mediiert. Dieser Rezeptor-Subtyp wird durch hohe Konzentrationen des Neurotransmitters stimuliert, während 5-HT<sub>1a</sub>-Rezeptoren Reaktionen bei niedrigeren 5-HT-Konzentrationen vermitteln. Das rodentale „Serotonin Behavioral Syndrome“ wird größtenteils über den 5-HT<sub>1a</sub>-Rezeptor abgewickelt und zeichnet sich durch eine Temperaturregulation aus, die von mehreren Einflussfaktoren abhängig ist. (29) Abhängig von Substanz, der Dosis des jeweiligen Wirkstoffes sowie der Art der Verabreichung kann es bei Nagetieren zum Auftreten einer Hyper- oder Hypothermie kommen. Die Hyperthermie gehört als Symptom nicht obligat zum „Serotonin Behavioral Syndrome“ und gilt in diesem Zusammenhang auch nicht als Indikator eines schweren Verlaufs. Von der Gleichsetzung beider Entitäten sollte daher abgesehen werden. (29)

Im Gegensatz dazu sprechen sowohl die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien, als auch die Sekundärliteratur und die aus dem Screening der Fallberichte gewonnenen Erkenntnisse gegen die Relevanz von Triptanen in der Genese des Serotoninsyndroms. (7,60,94-97) Anhand der Fallberichte konnten nur zwei (moderate) Fälle eines Serotoninsyndroms gefunden werden, bei denen jeweils ein Triptan beteiligt war, und auch die American Headache Society erklärte in einer Stellungnahme, dass eine Limitation der gemeinsamen Verabreichung von Triptanen mit SSRI/SNRI aufgrund der mangelhaften Datenlage seitens der FDA ungerechtfertigt sei. (7,96,97) Die Hauptbefunde dreier in diesem Review eingeschlossenen Studien bestätigen diese Aussage. (60,94,95)

#### **4.4. Behandlungsstrategien, Verlauf, Prognose**

Eine aus dem Jahr 2005 stammende Veröffentlichung über das Serotoninsyndrom empfiehlt als Therapiestrategie das Absetzen der verantwortlichen Arzneimittel gemeinsam mit Supportivmaßnahmen, Applikation von 5-HT<sub>2a</sub>-Antagonisten sowie die medizinische Kontrolle der autonomen Instabilität, allen voran der Hyperthermie, sowie der Agitation. (1) Ebenso spricht sich eine Fachzeitschrift aus dem Jahr 2015 für den schnellstmöglichen Abbruch der Wirkstoffgabe/-einnahme, die Überwachung des\*r Patient\*in, das Hinzuziehen eines\*r Toxikolog\*in sowie in mittelgradigen bis schweren Fällen für eine intensivmedizinische Betreuung mit Stabilisierung der Vitalparameter und etwaiger Applikation von 5-HT<sub>2a</sub>-Antagonisten aus. (7) Im Rahmen des Screenings der 112 Fallberichte konnte festgestellt werden, dass es insgesamt 36-mal zur Anwendung von Cyproheptadin kam, 50-mal eine intensivmedizinische Behandlung vonnöten war, aber auch 71-mal eine Erholung der Patient\*innen ohne Dauerschäden erzielt werden konnte. Außerdem gab es 5 Berichte über einen tödlichen Ausgang. (Siehe Tab. 17/Abb. 8) Anhand einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass mehr als die Hälfte (55,4 %) der Patient\*innen innerhalb der ersten 24 h ab Beginn der Beschwerden die betreffenden Arzneimittel abgesetzt und sich nach spätestens einer Woche größtenteils komplett (86,9 %) erholt haben. (3) In 47,6 % der Fälle waren rein supportive Maßnahmen ausreichend, 25,2 % benötigten Benzodiazepine und 27,2 % der Patient\*innen mussten reanimiert werden. Sechs der insgesamt 125 Patient\*innen starben, wovon 2 Todesfälle auf eine massive Überdosis mit serotonergen Substanzen zurückzuführen sind. Die restlichen 4

Fälle waren mit einer kürzlichen Änderung der Medikation in Form einer Neueinstellung oder einer Dosiserhöhung assoziiert, wobei 3 davon zeitgleich an einer Infektionserkrankung litten. Cyproheptadin kam nicht zum Einsatz. (3) In einer anderen retrospektiven Studie gab es lediglich einen Todesfall, der jedoch nicht mit dem Serotoninsyndrom, sondern der Grunderkrankung der betreffenden Person in Verbindung gebracht wurde. (116) Alle Patient\*innen mit Serotoninsyndrom setzten die Medikation ab, erhielten supportive Maßnahmen und Benzodiazepine. Neununddreißig Prozent erhielten Cyproheptadin. (116) Eine 2024 veröffentlichte Studie über Cyproheptadin präsentierte vielversprechende Ergebnisse. (40) Dabei erhielten sowohl Patient\*innen auf der Intensiv-, als auch auf der Normalstation Cyproheptadin nach einem strikten Dosisschema. Alle Patient\*innen zeigten innerhalb 24 h zumindest eine Besserung der Beschwerden, in einigen Fällen war jedoch bis zum Eintritt der Beschwerdefreiheit eine längere Behandlung mit dem Serotoninantagonisten nötig als bei anderen. Als möglicher Grund wird hierfür die im Zuge einer langjährigen Einnahme von SSRI einhergehende kortikale Übererregung vermutet. (40) In diesem Zusammenhang fällt auf, dass bei jener Studie, die 6 fatale Ausgänge zu verzeichnen hat, kein Cyproheptadin appliziert wurde, was in weiterer Folge die Frage in den Raum stellt, inwieweit man letale Fälle mit dem Antidot verhindern könnte. (3) Die wenigen Fallberichte, die ein Serotoninsyndrom mit tödlichem Ausgang beschrieben haben, zeichneten sich durch folgende Gesichtspunkte aus: Drei der 5 Fälle waren auf eine massive Überdosierung eines serotonergen Agens (einmal Citalopram, einmal Venlafaxin, einmal Paroxetin) zurückzuführen. (65,75,76) Ein Fallbericht schilderte einen fatalen Ausgang infolge der Kombination von Duloxetin mit Rasagilin, bei dem das behandelnde Team Schwierigkeiten hatte, das Serotoninsyndrom durch die Parkinson-Erkrankung der betreffenden Person und der daraus resultierenden Maskierung einiger Symptome als solches zeitnah zu erkennen, beziehungsweise dies nur schwer von einem möglichen malignen neuroleptischen Syndrom abgrenzen konnte. (126) Schließlich gab es auch einen Todesfall, bei dem die Unterdiagnostizierung des Serotoninsyndroms und die Unwissenheit über diese Entität eine schwer zu leugnende Rolle spielte. (47) Eine Applikation von Cyproheptadin erfolgte beim Management der Citalopram-Überdosis. (75) Eine potenzielle Alternative zu Benzodiazepinen, welche nach wie vor einen festen Bestandteil des Therapie-Regimes des Serotoninsyndroms darstellen, könnte die Substanz Dexmedetomidin sein. Im Rahmen einer Versuchsreihe am Tiermodell wurde die

Wirksamkeit von Dexmedetomidin mit jener von Midazolam verglichen. (48) Ausgehend von einem klinischen Fall, bei dem Dexmedetomidin intravenös in der frühen postoperativen Periode erfolgreich zur Behandlung des Serotoninsyndroms eingesetzt wurde, injizierte man einer Gruppe von Ratten, denen im Vorfeld subkutan ein 5-HT<sub>1a</sub>-Agonist verabreicht wurde, Midazolam intraperitoneal, während einer anderen Gruppe an Nagetieren (ebenfalls unter Einfluss des 5-HT<sub>1a</sub>-Agonisten) Dexmedetomidin ebenso intraperitoneal und in äquidierender Dosis gegeben wurde. Dabei kam man zu dem Ergebnis, dass unter Midazolam die im Zuge des „Serotonin Behavioral Syndrome“ oft beobachtete Hyperlokomotion in signifikantem Ausmaß abgeschwächt, die Körpertemperatur und andere typische Verhaltensweisen jedoch nicht ausreichend vom Benzodiazepin beeinflusst wurden. Das  $\alpha_2$ -Sympathomimetikum Dexmedetomidin wiederum wirkte auf alle Parameter abmildernd ein, wodurch die Hypothese, dass es eine effizientere Alternative zu Benzodiazepinen sein könnte, bestätigt wurde. (48)

Benzodiazepine zeichnen sich vor allem durch ihre sedierenden Eigenschaften und folglich deren positiven Effekt auf die Agitation, einem der Hauptsymptome des Serotoninsyndroms, aus. Dexmedetomidin hingegen wirkt über Stimulierung der  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren an den terminalen Axonen der Sezernierung von Serotonin entgegen und verfügt somit über einen spezifischeren Wirkmechanismus. Benzodiazepine eignen sich lediglich zur symptomatischen Behandlung. Cyproheptadin ist in seiner Darreichungsform limitiert, da es nicht intravenös verabreicht werden kann, was gerade in der frühen postoperativen Periode von Vorteil wäre. (48)

#### **4.5. Limitationen**

Natürlich hat diese systematische Übersichtsarbeit auch einige Limitationen vorzuweisen. Bereits im Zuge der rein informellen Recherche fiel auf, dass die Menge an brauchbarer Primärliteratur eher überschaubar ausfallen würde. Dieser erste Eindruck bestätigte sich bei der strategischen Suche. Vor allem die Suche unter Anwendung des PICO-Schemas lieferte nur wenig brauchbares Material. Dieser Umstand könnte durch Mängel an der Definition des Ziels der systematischen Suche beziehungsweise der Auswahl und Zuordnung der MeSH-Terms und Schlüsselwörter erklärt werden. Die Strategie, mittels Durchsicht und Vergleichen der Referenzen verschiedener wissenschaftlicher Arbeiten, die

bei der orientierenden Suche gefunden wurden, eine zunehmende Anzahl an Primärliteratur zu extrahieren, erwies sich zumindest für diese Arbeit als ergiebiger. Nichtsdestotrotz fiel die Anzahl der wissenschaftlich aussagekräftigeren Studien verglichen mit jener der Fallberichte gering aus. Ferner wurden einige dieser Studien nur an einem Standort durchgeführt und/oder verfügten nur über ein kleines Kollektiv an Patient\*innen. Außerdem dominierten retrospektive Studien in ihrer Anzahl (insgesamt 14) klar gegenüber den in der Evidenzklasse höher gereihten prospektiven Studien, von denen nur 2 im Review eingeschlossen wurden. Sowohl bei der Auswahl der Primärliteratur - selbst unter strengem Befolgen der Einschlusskriterien – als auch bei der Zuordnung der gefundenen und eingeschlossenen Publikationen in die Unterkategorien „Studien“ und „Fallberichte“, könnten zusätzlich Selektionsbias eine Rolle gespielt haben. Die Fragestellung, was nun als „Fallserie“ noch zur Kategorie der Fallberichte gehörte oder bereits als retrospektive Studie angesehen werden konnte, war nicht unproblematisch. Zudem war es herausfordernd, auf Basis der zahlreichen Arzneimittelgruppen, die mit dem Serotoninsyndrom in Verbindung gebracht werden, den Fokus inhaltlich auf einige bestimmte Wirkstoffe (Antidepressiva, Opioide, Dextromethorphan, etc.) zu beschränken und andere potenzielle Kontributoren wie diverse Suchtmittel, Nahrungsergänzungsmittel und Phytopharmaka in geringerem Ausmaß zu berücksichtigen. Hierbei den Überblick zu bewahren sowie etwaige Zusammenhänge und Widersprüche zu erkennen erwies sich als äußerst komplexe Aufgabe. Der Umstand, dass das Serotoninsyndrom in den vergangenen Jahrzehnten eher selten Gegenstand der Forschung war, durch dessen unspezifische Symptomatik oftmals unerkannt bleibt, einem Großteil des medizinischen Personals kein Begriff ist und nicht über ein standardisiertes Diagnostik- und Therapieregime verfügt, trägt dazu bei, dass nur schwer klare Aussagen in Bezug auf das Syndrom getroffen werden können. (1-3) Trotz der eben angeführten Limitationen liefert diese systematische Übersichtsarbeit eine umfassende Beschreibung und Analyse des Serotoninsyndroms, die dessen Epidemiologie, Symptomatik, dessen Prädiktoren und Indikatoren, sowie Strategien in Diagnostik und Therapie ausführlich erörtert.

## 4.6. Conclusio und Empfehlungen

Zusammenfassend kann anhand der Ergebnisse davon ausgegangen werden, dass das Serotoninsyndrom als selten dokumentierte, unterdiagnostizierte unerwünschte Arzneimittelinteraktion zu verstehen ist, die potenziell lebensbedrohlich sein kann, sich jedoch bei früher Diagnose und zeitnaher Therapie durch eine gute Prognose auszeichnet. Das Serotoninsyndrom wird hauptsächlich durch Antidepressiva, allen voran selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen serotonergen Substanzen wie beispielsweise Opioiden induziert. Gewisse Arzneimittelkombinationen, aber auch Überdosierungen und Verzögerungen hinsichtlich Diagnose und adäquater Behandlung können einen schweren Verlauf bedingen. Ältere Patient\*innen beziehungsweise Patient\*innen unter Polypharmazie sind besonders gefährdet, ein Serotoninsyndrom zu entwickeln. Die Arzneimittelinteraktion beschränkt sich keineswegs nur auf psychiatrische Patient\*innen. Menschen, die an chronischen Schmerzen leiden, stellen ebenso eine vulnerable Gruppe dar, und auch im peri- und postoperativen Bereich sollte eine ausführliche Anamnese mit besonderem Augenmerk auf die Medikamentenhistorie erfolgen. In der Diagnostik stellen die Hunter-Toxizitätskriterien trotz gewisser Mängel in der Erfassung milder Ausprägungen des Serotoninsyndroms den Goldstandard. (1,38) Bezüglich der Symptomatik hat die neuroexzitatorische Trias nach wie vor Gültigkeit und Relevanz, wobei Diskrepanzen bezüglich der fachlich adäquaten Befundung des Clonus, dem neuromuskulären Leitsymptom, dessen Unterscheidung von Anzeichen der Agitation sowie der Verwechslung mit Krampfanfällen bestehen. (1,29,64) Mehrere Studienergebnisse belegen, dass vor allem die Hyperreflexie das dominierende extrapyramidale Symptom ist, wobei es unter gewissen Umständen wie beispielsweise einer Polyneuropathie auch zur Maskierung eben dieses Symptoms kommen kann. (4,35,40,112) Da die Strategie, sich auf die für das Serotoninsyndrom spezifische neuromuskuläre Übererregung zu berufen, Limitationen mit sich bringt, könnten stattdessen andere Merkmale, zum Beispiel die im Rahmen der Fallberichtsanalyse besonders häufig verzeichnete und als signifikanter Prädiktor geltende Tachykardie, aber auch gastrointestinale Beschwerden wie verstärkte Darmgeräusche (vor allem hilfreich zur Unterscheidung vom malignen neuroleptischen Syndrom) oder Mydriasis (bei Opioidaufnahme) die entscheidenden Hinweise für das Bestehen eines Serotoninsyndroms sein. Laborparameter wie eine erhöhte Creatinkinase-Werte und/oder eine Leukozytose

deuten ebenfalls auf ein Serotoninsyndrom hin. (4,38,40,42,117) Die Therapie des Serotoninsyndroms beschränkt sich größtenteils auf das Absetzen der verantwortlichen Substanzen, dem Setzen unterstützender Maßnahmen, der Gabe von Benzodiazepinen, und in kritischeren Fällen das Verabreichen von Serotoninantagonisten und der Durchführung einer intensivmedizinischen Betreuung.(7) Cyproheptadin erweist sich als effektives und gut verträgliches Antidot, ist aber nur in oraler Darreichungsform verfügbar. Ein standardisiertes Dosierungsschema für den Serotoninantagonisten gibt es nicht. Für eine optimale Prävention sind sowohl eine zeitnahe Diagnose, als auch die Kenntnis der serotonergen Substanzen und der risikobehafteten Arzneimittelinteraktionen essenziell. Im Hinblick auf die Patient\*innen-Sicherheit wäre eine routine- beziehungsweise regelmäßige Untersuchung von Patient\*innen, die serotonerge Arzneimittel zu sich nehmen, auf Anzeichen einer serotonergen Hyperaktivität von Vorteil. (2,7) Des Weiteren wäre vermehrte Forschungsarbeit, vor allem in Form groß angelegter, multizentrischer Studien wünschenswert, um offene Fragen bezüglich der physiologischen Abläufe, insbesondere an den Serotoninrezeptoren, beantworten zu können. Durch vermehrtes Wissen über die Vorgänge bei erhöhter serotonerger Aktivität auf molekularer Ebene wären spezifischere Therapieansätze denkbar. Studien mit großem Patient\*innenkollektiv könnten mehr Informationen über die Symptomatik und den Ablauf der Erkrankung generieren und in weiterer Folge durch eine gezieltere, standardisierte Diagnostik die Früherkennung des Syndroms erleichtern. Im Sinne der Prävention wäre vor allem Aufklärungsarbeit notwendig, um im klinischen Umfeld mehr Bewusstsein für die Existenz des Serotoninsyndroms und die Risiken der Polypharmazie zu schaffen. (18) Ein höheres Maß an Bewusstsein und das Erwerben neuer Erkenntnisse über das Serotoninsyndrom sind von unbestrittener Relevanz, wenn es um die Sicherheit der Patient\*innen und das Angebot risikoarmer Therapieoptionen geht.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Boyer EW, Shannon M. The Serotonin Syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2005 Mar 17;352(11):1112–1120.
2. Prakash S, Patel V, Kakked S, Patel I, Yadav R. Mild serotonin syndrome: A report of 12 cases. *Annals of the Indian Academy of Neurology* 2015 Apr 1;18(2):226–230.
3. Abadie D, Rousseau V, Logerot S, Cottin J, Montastruc J, Montastruc F. Serotonin Syndrome. *Journal of clinical psychopharmacology* 2015 Aug 1;35(4):382–388.
4. Prakash S, Rathore C, Rana K. The prevalence of serotonin syndrome in an intensive care unit: A prospective observational study. *Journal of critical care* 2021 Jun;63:92–97.
5. Werneke U, Jamshidi F, Taylor DM, Ott M. Conundrums in neurology: diagnosing serotonin syndrome – a meta-analysis of cases. *BMC Neurol* 2016 Jul 12;16(1):97.
6. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. *International Journal of Tryptophan Research* 2019;12:117864691.
7. Schenk M, Wirz S. Serotoninsyndrom und medikamentöse Schmerztherapie. *Schmerz* 2015 Apr;29(2):229–251.
8. Shaikh ZS, Krueper S, Malins TJ. Serotonin syndrome: take a closer look at the unwell surgical patient. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2011 Nov;93(8):569–572.
9. Pandya D, Verduzco-Gutierrez M, Tran M. Clinical Relevance of Pharmacogenetics in Serotonin Syndrome. *Case reports in psychiatry* 2020;2020(2020):1–7.
10. Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. *BMJ* 2014 -02-19;348(feb19 6).
11. Prakash S, Lodha D, Rawat KS. Coexistence of serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome: does it exist? *BMJ case reports* 2021 Aug 16;14(8):e241578.
12. Evans CE, Sebastian J. Serotonin syndrome. *Emergency Medicine Journal* 2006 -10-11;24(4).
13. Pearce S, Ahmed N, Varas GM. A Case Study of Delayed Serotonin Syndrome: Lessons Learned. *The Consultant pharmacist* 2009 Jan 1;24(1):64–68.
14. Acharya R, Kafle S, Basnet S, Poudel D, Ghimire S. Delayed onset serotonin syndrome in the setting of polypharmacy. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 2021 Jan 2;11(1):76–78.

15. Little K, Lin CM, Reynolds PM. Delayed Serotonin Syndrome in the Setting of a Mixed Fluoxetine and Serotonin Antagonist Overdose. *The American journal of case reports* 2018 May 25;19:604–607.
16. Talton C. Serotonin Syndrome/Serotonin Toxicity. *Federal Practitioner* 2020 Oct 1;37(Vol 37 No 10):452–459.
17. Dvir Y, Smallwood P. Serotonin syndrome: a complex but easily avoidable condition. *General hospital psychiatry* 2008 May 1;30(3):284–287.
18. Rastogi , Swarm A, Patel A. Case scenario: opioid association with serotonin syndrome: implications to the practitioners. 2011 Dec.
19. Jerjes W, Kopunova R. Evaluating the risk of mild serotonin syndrome in primary care: a retrospective case series of patients with treatment-resistant depression. *AME case reports* 2025;9:34.
20. Orhun N, Ekin U, Mustafa M, Prabhakar L, Leou K. Recognizing serotonin syndrome in the intensive care unit: a case report of serotonin syndrome in a patient taking amitriptyline, buprenorphine, pregabalin, and fentanyl. *AME case reports* 2024;8:97.
21. Horn F, Blaesckhe F. *Biochemie des Menschen. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage* ed. Stuttgart ; New York: Georg Thieme Verlag; 2021.
22. Beubler E. *Kompodium der Pharmakologie*. Wien [u.a.]: Springer; 2006.
23. Koolman J, Röhm K, Wirth J. *Taschenatlas Biochemie des Menschen. 4., vollst. überarb. und erw. Aufl.* ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2009.
24. Nguyen ATN, Fisher RG, Valentine MJ, Kayastha A, Pham HM, Phu AT, et al. Serotonergic Medication Error: A Case Report of Serotonin Syndrome. *Cureus* 2023 -02-11.
25. Poian LR, Chiavegatto S. Serotonin Syndrome: The Role of Pharmacology in Understanding Its Occurrence. *Curēus (Palo Alto, CA)* 2023 May 11;15(5):e38897.
26. Yakhchalian P, Mondegari K, Daneshvar RR. Challenges in the Management of Severe Serotonin Syndrome: A Case Report. *Curēus (Palo Alto, CA)* 2024 Dec 19;16(12):e76012.
27. Hernandez M, Walsh M, Stead T, Quinones A, Ganti L. Serotonin Syndrome in the Emergency Department. *Cureus* 2019 -06-12.
28. Kanova M, Kohout P. Serotonin—Its Synthesis and Roles in the Healthy and the Critically Ill. *International Journal of Molecular Sciences* 2021 May 3;22(9):4837.
29. Isbister GK, Buckley NA. The Pathophysiology of Serotonin Toxicity in Animals and Humans. *Clinical neuropharmacology* 2005 Sep 1;28(5):205–214.

30. Sternbach H. The Serotonin Syndrome. *Am J Psychiatry* 1991;148(6):705–713.
31. Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003 Sep 1;96(9):635–642.
32. Mikkelsen N, Damkier P, Pedersen SA. Serotonin syndrome—A focused review. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 2023 Aug;133(2):124–129.
33. Radomski JW, Dursun SM, Reveley MA, Kutcher SP. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Medical Hypotheses* 2000 Sep 1;55(3):218–224.
34. Jang S, Kwon Y, Chang M. Serotonin syndrome in stroke patients. *Journal of rehabilitation medicine* 2015 Mar 1;47(3):282–285.
35. Prakash S, Gosai F, Brahmabhatt J, Shah C. Serotonin syndrome in patients with peripheral neuropathy: a diagnostic challenge. *General hospital psychiatry* 2014 Jul 1;36(4):450.e9–450.e11.
36. Varma S, Xavier S, Desai S, Ali S. A Case of Serotonin Syndrome Precipitated by Quetiapine in a Middle-Aged Female on Trazodone and Sertraline. *Curēus (Palo Alto, CA)* 2022 Aug 4;14(8):e27668.
37. Schumacher LD, Blumer V, Chaparro SV. Methylene blue–induced serotonin syndrome after left ventricular assist device implantation: A case report and literature review. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2017 Sep;154(3):e39–e43.
38. Sharif AF, Almulhim MNM, Almosabeh HMA, Alshammasy MEA, Aljeshi AMA, Mufti TMA, et al. Predictors of Serotonin Syndrome in Acute Poisoning with 5-Hydroxytryptamine Modulators. *Toxics (Basel)* 2024 Jul 30;12(8):550.
39. Ruiz de Villa A, Jones T, Lleshi A, Macahuachi M, Lamar K, Bazikian Y. Serotonin Toxicity Precipitated by Tramadol in the Setting of Polypharmacy: A Case of Serotonin Syndrome. *Curēus (Palo Alto, CA)* 2021 Nov 30;13(11):e20059.
40. Prakash S, Patel H, Kumar S, Shah CS. Cyproheptadine in serotonin syndrome: A retrospective study. *Journal of family medicine and primary care* 2024 Apr;13(4):1340–1346.
41. Krishnamoorthy T, Knighton J, Merton L. The role of electroencephalography in the diagnosis of serotonin syndrome. *Journal of the Intensive Care Society* 2016 Aug 1;17(3):258–261.
42. Debeljak T, Kores Plesničar B. Distinguishing between Neuroleptic Malignant Syndrome and Serotonin Syndrome in Polypharmacy: An Overview with a Case Report. *Psychiatria Danubina* 2021 Apr 1;33(Suppl 4):1227.

- 43.Maktabi L, Shipman D, Reinert JP. Serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome: A case report of intersecting symptomatology. *The mental health clinician* 2024 Feb;14(1):23–27.
- 44.Little K, Lin CM, Reynolds PM. Delayed Serotonin Syndrome in the Setting of a Mixed Fluoxetine and Serotonin Antagonist Overdose. *Am J Case Rep* 2018 -05-25;19:604.
- 45.Nisijima K. Serotonin syndrome overlapping with neuroleptic malignant syndrome: A case report and approaches for differentially diagnosing the two syndromes. *Asian journal of psychiatry* 2015 Dec 1;18:100–101.
- 46.Dosi R, Ambaliya A, Joshi H, Patell R. Serotonin syndrome versus neuroleptic malignant syndrome: a challenging clinical quandary. *BMJ Case Rep* 2014 Jun 23;2014:bcr2014.
- 47.Top WMC, Gillman PK, de Langen CJ, Kooy A. Fatal methylene blue associated serotonin toxicity. *Netherlands journal of medicine* 2014 Apr;72(3):179.
- 48.Kawano T, Takahashi T, Kaminaga S, Kadono T, Yamanaka D, Iwata H, et al. A comparison of midazolam and dexmedetomidine for the recovery of serotonin syndrome in rats. *J Anesth* 2015 Aug 1;29(4):631–634.
- 49.Shioda K, Nisijima K, Yoshino T, Kato S. Mirtazapine abolishes hyperthermia in an animal model of serotonin syndrome. *Neuroscience Letters* 2010 Oct 4;482(3):216–219.
- 50.Kitamura S, Kawano T, Kaminaga S, Yamanaka D, Tateiwa H, Locatelli FM, et al. Effects of fentanyl on serotonin syndrome-like behaviors in rats. *J Anesth* 2016 Feb 1;30(1):178–182.
- 51.Wu C, Tong S, Ong C, Sung S. Serotonin Syndrome Induced by Combined Use of Mirtazapine and Olanzapine Complicated with Rhabdomyolysis, Acute Renal Failure, and Acute Pulmonary Edema-A Case Report. *Acta neurologica Taiwanica* 2015 Dec;24(4):117–121.
- 52.Liu Y, Yang H, He F, Xu P, Tong H, Liu Y, et al. An atypical case of serotonin syndrome with normal dose of selective serotonin inhibitors: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019 May 1;98(19):e15554.
- 53.Huang W, Li M. Postoperative Serotonin Syndrome Following Administration of Preoperative Intrapulmonary Methylene Blue and Intraoperative Granisetron: A Case Report. *The American journal of case reports* 2022 May 27;23:e936317–5.
- 54.Ailawadhi S, Sung K-, Carlson LA, Baer MR. Serotonin syndrome caused by interaction between citalopram and fentanyl. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2007 Apr;32(2):199–202.

55. Khoury A, Runnstrom M, Ebied A, Penny ES. Linezolid-associated serotonin toxicity after escitalopram discontinuation: concomitant drug considerations. *BMJ Case Rep* 2018 Oct 30;2018:bcr-226597.
56. Whitekus M. Adverse Drug Reactions. 2014; Verfügbar auf: <https://www.robsonforensic.com/articles/adverse-drug-reactions-expert-article>. Zugriff am: 12.11, 2025.
57. Katzianer D, Chism K, Qureshi AM, Watson R, Massey HT, Boyle AJ, et al. Serotonin syndrome following left ventricular assist device implantation: A report and institution-specific strategy for prevention. *Journal of cardiology cases* 2019 Dec 1;20(6):218–220.
58. Murray B, Carpenter J, Dunkley C, Moran TP, Kiernan EA, Rianprakaisang T, et al. Single-Agent Bupropion Exposures: Clinical Characteristics and an Atypical Cause of Serotonin Toxicity. *J Med Toxicol* 2020 Jan 1;16(1):12–16.
59. Lancaster I, Steinhoff J, Mosco-Guzman J, Patel D. Serotonin Syndrome Induced Takotsubo Syndrome. *Case Reports in Cardiology* 2022 Jun 26;2022:1–5.
60. Sclar DA, Robison LM, Castillo LV, Schmidt JM, Bowen KA, Oganov AM, et al. Concomitant Use of Triptan, and SSRI or SNRI After the US Food and Drug Administration Alert on Serotonin Syndrome. *Headache* 2012 Feb;52(2):198–203.
61. Prakash S, Rathore C. Serotonin syndrome presenting as surgical emergency: A report of two cases. *Indian journal of critical care medicine* 2016 Feb 1;20(2):120–122.
62. Rahhal AA, Aljundi AH, Arabi A. Mobitz Type II Atrioventricular Block following Tramadol and Fentanyl in a Patient with Acute Coronary Syndrome and Systolic Heart Failure. 2017.
63. Rajapakse S, Abeynaike L, Wickramaratne T. Venlafaxine-Associated Serotonin Syndrome Causing Severe Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure in a Patient With Idiopathic Parkinson Disease. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2010 - 10;30(5):620.
64. Prakash S, Adroja B, Rathore C. Neuromuscular abnormalities in serotonin syndrome may be mistaken as seizure: A report and literature review. *Neurology India* 2019 Jan 1;67(1):269–271.
65. Sim S, Sun J. Ocular Flutter in the Serotonin Syndrome. *The New England journal of medicine* 2016 Nov 3;375(18):e38.
66. Grubb KJ, Kennedy JLW, Bergin JD, Groves DS, Kern JA. The role of methylene blue in serotonin syndrome following cardiac transplantation: A case report and review of the literature. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2012 Nov 1;144(5):e113–e116.

67. Ocular Flutter. Verfügbar auf: [https://flexikon.doccheck.com/de/Ocular\\_Flutter](https://flexikon.doccheck.com/de/Ocular_Flutter). Zugriff am: 15.11, 2025.
68. Naik A, Rincon-Aznar C. Delayed Recovery from General Anaesthesia: A Post-operative Diagnostic Dilemma and Implications of ICU Management of Serotonin Toxicity. Case report. *Journal of critical care medicine (Universitatea de Medicina si Farmacie din Targu-Mures)* 2015 Oct 1;1(4):174–178.
69. Martins JD, Morais Passos R, Pardal N, Carvoeiro AC, Correia F. Serotonin Syndrome in Parkinson's Disease: Don't Get It Confused by a Tremor. *Curēus (Palo Alto, CA)* 2024 Nov 18;16(11):e73963.
70. Hisham M, Sivakumar M, Nandakumar V, Lakshmikanthcharan S. Linezolid and Rasagiline - A culprit for serotonin syndrome. *Indian journal of pharmacology* 2016;48(1):91–92.
71. Karunatilake H, Buckley NA. Serotonin Syndrome Induced by Fluvoxamine and Oxycodone. *Ann Pharmacother* 2005 -12-20;40(1):155.
72. Bachar R, Majewski JR, Shrack C, El-Khoury A. Acute psychosis and serotonin syndrome in the setting of "Triple-C" overdose: a case report. *J Med Case Reports* 2021 Nov 4;15(1):1–4.
73. Dy P, Arcega V, Ghali W, Wolfe W. Serotonin syndrome caused by drug to drug interaction between escitalopram and dextromethorphan. *BMJ Case Rep* 2017 Aug 7;2017:bcr–221486.
74. Yasui-Furukori N, Nakamura K, Sato Y. Serotonin syndrome induced by the readministration of escitalopram after a short-term interruption in an elderly woman with depression: a case report. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2015 Jan 1;11(default):2505–2507.
75. Kraai EP, Seifert SA. Citalopram Overdose: a Fatal Case. *J Med Toxicol* 2015 Jun 1;11(2):232–236.
76. Inoue F, Okazaki Y, Ichiba T, Kashiwa K, Namera A. Unexpectedly Prolonged Serotonin Syndrome and Fatal Complications Following a Massive Overdose of Paroxetine Controlled-Release. *Cureus* 2023 Dec 17;15(12):e50691.
77. Wagle B, Finn M, Vanipenta NP. A Rare Overlap of Serotonin Syndrome and Status Epilepticus Confirmed on Electroencephalogram. *Curēus (Palo Alto, CA)* 2019 May 15;11(5):e4667.
78. Groot JAN, ten Bokum L, van den Oever HLA. Late presentation of Torsades de Pointes related to fluoxetine following a multiple drug overdose. *J intensive care* 2018 Sep 10;6(1):59–6.

79. Pínel-Ríos FJ, Peñuelas-Calvo I, Cerezo-Ramírez N, Hamad-Cueto O, García-Casares N. Serotonin syndrome induced by a combination of venlafaxine and clomipramine. A case report. *Actas españolas de psiquiatría* 2016 Sep 1;44(5):193.
80. Clarissa Samara V, Warner J. Rare case of severe serotonin syndrome leading to bilateral compartment syndrome. *BMJ Case Rep* 2017 Mar 3;2017:bcr2016218842.
81. Omoto N, Kanzawa Y, Ishimaru N, Kinami S. Serotonin syndrome after an overdose of over-the-counter medicine containing dextromethorphan. *Journal of General and Family Medicine* 2022 Jan;23(1):38–40.
82. Harada T, Shimizu T, Morinaga K, Hirosawa T. Metoclopramide-induced Serotonin Syndrome. *Internal Medicine* 2017 Jan 1;56(6):737–739.
83. Kirschner R, Donovan JW. Serotonin Syndrome Precipitated by Fentanyl During Procedural Sedation. *The Journal of emergency medicine* 2010 May 1;38(4):477–480.
84. Dextromethorphan. Verfügbar auf: <https://flexikon.doccheck.com/de/Dextrometorphan>. Zugriff am: 06.12, 2025.
85. Matsumura N, Nitta Y, Endo T, Kobayashi T, Yoshida S. Serotonin Syndrome Induced by Fentanyl Alone in an Adult Patient After Cardiac Surgery: A Case Report. *Curēus (Palo Alto, CA)* 2024 Jul 18;16(7):e64832.
86. Aminiahdashti H, Shafiee S, Mousavi S, Hajiaghahi G. Tramadol Pill Alone May Cause Serotonin Syndrome. *Chinese medical journal* 2016 Apr 5;129(7):877–878.
87. Mastroianni A, Ravaglia G. Serotonin syndrome due to co-administration of linezolid and methadone. *Le infezioni in medicina* 2017 Sep 1;25(3):263.
88. Francescangeli J, Vaida S, Bonavia AS. Perioperative Diagnosis and Treatment of Serotonin Syndrome Following Administration of Methylene Blue. *The American journal of case reports* 2016 May 23;17:347–351.
89. Haacker L, Maliekal M, Bardsley CEH, Bergren R, Meresh E, Halaris A. Serotonin Syndrome Following Septal Myectomy in Association With Fentanyl and Methylene Blue: A Case Report. *Psychosomatics (Washington, D.C.)* 2018 Sep 1;59(5):512–516.
90. Hencken L, To L, Ly N, Morgan JA. Serotonin Syndrome Following Methylene Blue Administration for Vasoplegic Syndrome. *Journal of cardiac surgery* 2016 Apr;31(4):208–210.
91. Nagy A, Nasir A, Haque M, Judge R, Lee J. Therapeutic cyproheptadine regimen in serotonin syndrome: Complications after cardiovascular surgery. *Clinical case reports* 2023 Jul;11(7):e7720–n/a.

92. Kapadia K, Cheung F, Lee W, Thalappillil R, Florence FB, Kim J. Methylene Blue Causing Serotonin Syndrome Following Cystocele Repair. *Urology case reports* 2016 Nov 1;9(C):15–17.
93. Shouan A, Kumar R, Lal V, Grover S. Linezolid-induced serotonin syndrome. *Industrial psychiatry journal* 2020 Jul 1;29(2):345–348.
94. Blumenfeld A, Tepper SJ, Khanna R, Doty E, Vincent M, Miller SI. Serotonin syndrome in the acute treatment landscape of migraine: the lasmiditan experience. *Frontiers in neurology* 2023 Oct 27;14:1291102.
95. Orlova Y, Rizzoli P, Loder E. Association of Coprescription of Triptan Antimigraine Drugs and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor or Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants With Serotonin Syndrome. *JAMA neurology* 2018 May 1;75(5):566–572.
96. Yazdi V, Cox Z, Patel M, Yazdi B, Chacko P. Cardiogenic Shock Due to Serotonin Syndrome Induced Takotsubo Cardiomyopathy. *Curēus (Palo Alto, CA)* 2023 May 5;15(5):e38595.
97. Milano G, Natta WM, Bello A, Martelli A, Mattioli F. Codeine Precipitating Serotonin Syndrome in a Patient in Therapy with Antidepressant and Triptan. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology* 2017 Aug 31;15(3):292–295.
98. Meegada S, Heda RP, Satapathy S, Verma R. Metoclopramide-induced Serotonin Syndrome. *Curēus (Palo Alto, CA)* 2019 Dec 12;11(12):e6359.
99. Guo MH, Monir RL, Wright A, Holland NP. Case of Serotonin Syndrome Initially Presenting as Diffuse Body Pain. *The American journal of case reports* 2018 Oct 15;19:1227–1231.
100. Kuwana T, Kinoshita K, Mizuochi M, Sato J, Chiba N, Saito T, et al. Administration of Intravenous Lipid Emulsion for Dextromethorphan Poisoning with Serotonin Syndrome: A Case Report. *Journal of personalized medicine* 2024 Feb 24;14(3):242.
101. CYP2D6. Verfügbar auf: [https://flexikon.doccheck.com/de/Cytochrom\\_P450\\_2D6](https://flexikon.doccheck.com/de/Cytochrom_P450_2D6). Zugriff am: 06.12, 2025.
102. Fernández M, Lago L, Alonso MG, Guede A, Benavente JL, Olivares JM. Serotonin syndrome versus neuroleptic malignant syndrome: a case report. *Actas espanolas de psiquiatria* 2018 Mar 1;46(2):68.
103. Rothenhausler H, Taschner K. *Kompendium praktische Psychiatrie und Psychotherapie*. 2. Aufl. ed. Wien: Springer; 2013.

104. Mostel E, Patel S, Wiener BG. A 70-Year-Old Woman Presenting with Confusion and Muscle Spasms Due to Serotonin Syndrome Associated with Paroxetine and Quetiapine Treatment. *The American journal of case reports* 2022 Nov 11;23:e938268–4.
105. Jang SH, Nam J, Lee J, Chang MC. Takotsubo cardiomyopathy associated with serotonin syndrome in a patient with stroke: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019 Mar 1;98(13):e15057.
106. Binder AK, Haydek JP, Parihar S, Modlin CE, Tannu M, Aldredge A, et al. Slow on the Uptake, Progression to Heartbreak. *JIM - high impact case reports* 2020;8:2324709620936832.
107. Rhabdomyolyse. Verfügbar auf: <https://flexikon.doccheck.com/de/Rhabdomyolyse>. Zugriff am: 01.12, 2025.
108. Patel YA, Marzella N. Dietary Supplement–Drug Interaction–Induced Serotonin Syndrome Progressing to Acute Compartment Syndrome. *The American journal of case reports* 2017 Aug 25;18:926–930.
109. Prakash S, Rathore C, Kaushikkumar R. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with serotonin syndrome. *BMJ Case Rep* 2020 Dec 9;13(12):e236450.
110. Malik M, Majeed M, Zand R. Serotonin Syndrome Presenting as a Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Case Reports in Neurology* 2020 Jan 1;12(1):63–68.
111. Thumtecho S, Wainipitapong S, Suteparuk S. Escitalopram, bupropion, lurasidone, lamotrigine and possible vortioxetine overdose presented with serotonin syndrome and diffuse encephalopathy: A case report. *Toxicology reports* 2021 Jan 1;8:1846–1848.
112. Beaune S, Curis E, Casalino E, Juvin P, Mégarbane B. Do Serotonin Reuptake Inhibitors Worsen Outcome of Patients Referred to the Emergency Department for Deliberate Multi-drug Exposure? *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 2015 Apr;116(4):372–377.
113. Karkow DC, Kauer JF, Ernst EJ. Incidence of Serotonin Syndrome With Combined Use of Linezolid and Serotonin Reuptake Inhibitors Compared With Linezolid Monotherapy. *Journal of clinical psychopharmacology* 2017 Oct;37(5):518–523.
114. Gulur P. Incidence of Serotonin Syndrome in Patients Treated with Fentanyl on Serotonergic Agents. *Pain physician* 2015 Jan 1;18;1(1;1):E27–E30.
115. Unterecker S, Reif A, Hempel S, Proft F, Riederer P, Deckert J, et al. Interaction of valproic acid and the antidepressant drugs doxepin and venlafaxine: analysis of therapeutic drug monitoring data under naturalistic conditions. *International clinical psychopharmacology* 2014 Jul;29(4):206–211.

116. Pedavally S, Fugate JE, Rabinstein AA. Serotonin Syndrome in the Intensive Care Unit: Clinical Presentations and Precipitating Medications. *Neurocrit Care* 2014 Aug 1;21(1):108–113.
117. Tashakori A, Afshari R. Tramadol overdose as a cause of serotonin syndrome: a case series. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)* 2010 May 1;48(4):337–341.
118. Woroń J, Siwek M. Unwanted effects of psychotropic drug interactions with medicinal products and diet supplements containing plant extracts. *Psychiatria polska* 2018 Dec 29;52(6):983–996.
119. Murray B, Carpenter J, Dunkley C, Moran TP, Kiernan EA, Rianprakaisang T, et al. Single-Agent Bupropion Exposures: Clinical Characteristics and an Atypical Cause of Serotonin Toxicity. *J Med Toxicol* 2019 -12-10;16(1):12.
120. Acharya R, Kafle S, Basnet S, Poudel D, Ghimire S. Delayed onset serotonin syndrome in the setting of polypharmacy. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 2021 -01-02;11(1):76.
121. Nichols J, Feldhus K. Neurological Insights: Transient Unilateral Relative Afferent Pupillary Defect in the Context of Serotonin Syndrome. *Curēus (Palo Alto, CA)* 2024 Dec 8;16(12):e75321.
122. Lee J, Lauren Franz MPH, Harold W, Goforth. Serotonin Syndrome in a Chronic-Pain Patient Receiving Concurrent Methadone, Ciprofloxacin, and Venlafaxine. 2009.
123. Masbough F, Roshanzamiri S, Rahimi M, Sahraei Z, Evini PET. Serotonin syndrome due to concomitant use of linezolid and methadone. *Clinical case reports* 2022 Nov;10(11):e6341–n/a.
124. Khan A, Lahmar A, Asif H, Haseeb M, Rai K. Serotonin Syndrome Precipitated by the Use of Cocaine and Fentanyl. *Curēus (Palo Alto, CA)* 2022 Mar 3;14(3):e22805.
125. Shah N, Jain A. Serotonin syndrome presenting as pulmonary edema. *Indian journal of pharmacology* 2016;48(1):93–95.
126. Nemet M, Andrijević A, Nedeljkov Đ, Andrić V, Gavrilović S. A Case Report on Serotonin Syndrome in a Patient With Parkinson's Disease: Diagnostic and Management Challenges. *Curēus (Palo Alto, CA)* 2023 Mar 28;15(3):e36780.
127. Adan-Manes J, Novalbos J, López-Rodríguez R, Ayuso-Mateos JL, Abad-Santos F. Lithium and venlafaxine interaction: a case of serotonin syndrome. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2006 Aug;31(4):397–400.
128. Almallouhi E, Rahwan M, Dainton H, Bonilha L. Focal seizure as a manifestation of serotonin syndrome: case report. *Avicenna J Med* 2019 -07;9(03):119.

129. Altman EM, Manos GH. Serotonin Syndrome Associated With Citalopram and Meperidine. *Psychosomatics (Washington, D.C.)* 2007 Jul;48(4):361–363.
130. Boudier-Reveret M, Chang MC. Serotonin syndrome in a patient with chronic pain taking analgesic drugs mistaken for psychogenic nonepileptic seizure: a case report. *Yeungnam University Journal of Medicine* 2021;38(4):371–373.
131. Cameron C. Medicinal Mishap: Serotonin syndrome precipitated by an over-the-counter cold remedy. *Australian prescriber* 2006 Jun 1;29(3):71.
132. De Castro Julve M, Miralles Albors P, Ortonobes Roig S, Vives R, Falgueras L, Gómez-Valent M. Hypertensive crisis following the administration of tedizolid: possible serotonin syndrome. *Eur J Hosp Pharm* 2018 -12-01;27(1):52.
133. Gaffney RR, Schreiber IR. Serotonin Syndrome in a Patient on Trazodone and Duloxetine Who Received Fentanyl following a Percutaneous Liver Biopsy. *Case Reports in Gastroenterology* 2015 May 1;9(2):132–136.
134. Garel N, Greenway KT, Tabbane K, Joobar R. Serotonin syndrome: SSRIs are not the only culprit. *jpn* 2021 -05;46(3):E369.
135. Hammond BG, Straube L, Cobb B. Expectant management of a parturient with serotonin syndrome: A case report. *Obstet Med* 2020 -12-25;15(1):62.
136. Hernandez M, Walsh M, Stead T, Quinones A, Ganti L. Serotonin Syndrome in the Emergency Department. *Curēus (Palo Alto, CA)* 2019 Dec 6;11(12):e6307.
137. Kaicker J, Bostwick J. Co-ingestion of tricyclic antidepressants with selective norepinephrine reuptake inhibitors: Overdose in the emergency department. *Canadian family physician* 2016 Jun;62(6):485–489.
138. Khan S, Saud S, Khan I, Asif M, Ismail O, Salam A, et al. Serotonin Syndrome Presenting with Concomitant Tramadol and Diphenhydramine Use: A Case Report of an Unlikely Side-Effect. *Curēus (Palo Alto, CA)* 2018 Apr 4;10(4):e2421.
139. Khan S, Wennberg B, Witkowska M, Rattin J, Khisty R. An Unexpected Presentation of Serotonin Syndrome in a Patient Receiving ECT. *Case Reports in Psychiatry* 2024 -01;2024(1).
140. Kumai M, Maeda Y, Miura M, Tsuruga K, Yamada T, Takekuma Y, et al. Serotonin Syndrome Developing Immediately after the Initiation of Low-Dose Methadone Therapy: A Case Report. *Case Rep Oncol* 2020 -03-24;13(1):281.
141. Landa E, Wagner S, Makkar A, Liu A, Jung D. An Atypical Presentation of Serotonin Syndrome. *Curēus (Palo Alto, CA)* 2021 Feb 16;13(2):e13377.
142. Li L, Mi Q. Serotonin Syndrome From Duloxetine Monotherapy: A Case Report. *Cureus* 2023 -06-25.

- 143.Lim R, Arshad W. Underlying Serotonin Syndrome, Masked by Community-Acquired Pneumonia and Myocardial Ischemia. *Am J Case Rep* 2020 -06-06;21:e924109.
- 144.Madan R, Platto J, Manoharan SR, Monga V. Serotonin Syndrome with Monotherapy of Low-Dose Sertraline in an Adult Patient with Autism Spectrum Disorder. *Case Reports in Psychiatry* 2023 -06-06;2023:1.
- 145.Monteiro M, Pinheiro NC, Samji V. Serotonin Syndrome: An Emerging Reality in the Emergency Department. *Curēus (Palo Alto, CA)* 2023 Oct 22;15(10):e47470.
- 146.Palimaru I, Guetta M, Cravero C, Fron C, Cohen D, Giannitelli M. Opioid Overdose and Serotonin Syndrome due to Gastric Bezoar in a Woman with Autism and Pica Behaviour. *Case reports in psychiatry* 2021 Dec 14;2021:1–4.
- 147.Prakash S, Adroja B, Parekh H. Serotonin syndrome in patients with headache disorders. *BMJ Case Rep* 2017 Aug 7;2017:bcr–221383.
- 148.Prator BC. Serotonin syndrome. *J Neurosci Nurs* 2006 Apr;38(2):102–105.
- 149.Proudfoot M, Gormley J. Serotonin syndrome: pills, thrills and shoulder aches. *BMJ Case Rep* 2013 Feb 20;2013:bcr2012008314.
- 150.Schindzielorz A. Increased Sensitivity to Serotonin Syndrome in Cerebral Palsy. *Case reports in psychiatry* 2022 Sep 20;2022:1–3.
- 151.Singh MA, Johnson D. Serotonin Syndrome and Dextromethorphan Toxicity Caused by Drug-Drug Interaction Between Fluoxetine and Bupropion-Dextromethorphan. *The journal of clinical psychiatry* 2024 Apr 3;85(2).
- 152.Smischney NJ, Pollard EM, Nookala AU, Olatoye OO. Serotonin Syndrome in the Perioperative Setting. *The American journal of case reports* 2018 Jul 16;19:833–835.
- 153.Sugaya K, Misawa T, Onodera M, Iseki K. Serotonin syndrome treated with cyproheptadine using NPi from a digital pupillometer as a therapeutic indicator: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2024 Apr 12;103(15):e37852.
- 154.Van Oppen JD, Patel N, Tarique A. Hyperkinetic reaction to dihydrocodeine. *BMJ Case Rep* 2020 -01-08;13(1).
- 155.Wang S, Qiu L, Zhou Q, Chen C, Wu J. Serotonin syndrome caused by escitalopram in Parkinson’s disease psychosis: a case report. *BMC Geriatr* 2024 Sep 18;24(1):769–9.
- 156.Wu J, Yu J, Qu K, Yin J, Zhu C, Liu X. Serotonin syndrome caused by a CYP2C19-mediated interaction between low-dose escitalopram and clopidogrel: a case report. *Front Psychiatry* 2023 -10-10;14.
- 157.Zhang P, Austin E, Thompson M, Lin S. Challenges in a large mixed drug overdose patient. *BMJ Case Rep* 2016 Jun 22;2016:bcr2016215554.

## 6. Anhang

#1	"Adult"[Mesh]	8,389,309 results
#2	"Humans"[Mesh]	22,649,104 results
#3	"Female"[Mesh]	10,168,739 results
#4	"Male"[Mesh]	9,859,812 results
#5	"Aged"[Mesh]	3,675,750 results
#6	"Young Adult"[Mesh]	1,122,977 results
#7	"Emergencies"[Mesh]	44,243 results
#8	"Polypharmacy"[Mesh]	7,447 results
#9	"Diagnosis, Differential"[Mesh]	476,185 results
#10	"Middle Aged"[Mesh]	4,999,130 results
#11	"Drug Interactions"[Mesh]	170,989 results
#12	"Intraoperative Complications"[Mesh]	58,925 results
#13	"Drug Therapy, Combination"[Mesh]	368,566 results
#14	"Drug Overdose"[Mesh]	16,131 results
#15	"Postoperative Complications"[Mesh]	648,523 results
#16	"Abnormalities, Drug-Induced"[Mesh]	14,848 results
#17	"Delayed Diagnosis"[Mesh]	9,106 results
#18	"Prescription Drug Misuse"[Mesh]	18,755 results
#19	"Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]	139,454 results
#20	"Diagnostic Errors"[Mesh]	124,727 results
#21	"Physicians"[Mesh]	191,431 results
#22	"Antiemetics"[Mesh]	10,321 results
#23	"Mirtazapine"[Mesh]	1,567 results
#24	"Selective Serotonin Reuptake Inhibitors"[Mesh]	21,804 results
#25	"Antipsychotic Agents"[Mesh]	61,762 results
#26	"Citalopram"[Mesh]	5,471 results
#27	"Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors"[Mesh]	614 results
#28	"Linezolid"[Mesh]	3,957 results
#29	"Amitriptyline"[Mesh]	6,943 results
#30	"Serotonin Agents"[Mesh]	47,715 results
#31	"Tramadol"[Mesh]	3,950 results
#32	"Granisetron"[Mesh]	1,166 results
#33	"Methylene Blue"[Mesh]	12,352 results
#34	"Sertraline"[Mesh]	3,616 results
#35	"Bupropion"[Mesh]	3,490 results
#36	"Dopamine Uptake Inhibitors"[Mesh]	6,393 results
#37	"Fluoxetine"[Mesh]	10,272 results
#38	"Analgesics, Opioid"[Mesh]	66,173 results
#39	"Fentanyl"[Mesh]	18,721 results
#40	"Antitussive Agents"[Mesh]	3,056 results
#41	"Dextromethorphan"[Mesh]	2,037 results
#42	"Paroxetine"[Mesh]	4,265 results

#43	"Quetiapine Fumarate"[Mesh]	3,317 results
#44	"Monoamine Oxidase Inhibitors"[Mesh]	10,783 results
#45	"Codeine"[Mesh]	8,158 results
#46	"Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh]	7,281 results
#47	"Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh]	10,662 results
#48	"Anti-Anxiety Agents"[Mesh]	20,042 results
#49	"Bipolar Disorder/drug therapy"[Mesh]	14,718 results
#50	"Seizures/chemically induced"[Mesh]	16,225 results
#51	"Serotonin Syndrome/chemically induced"[Mesh]	610 results
#52	"Hypertension/chemically induced"[Mesh]	12,686 results
#53	"Neuroleptic Malignant Syndrome/diagnosis"[Mesh]	928 results
#54	"Migraine Disorders/drug therapy"[Mesh]	9,932 results
#55	"Chronic Pain/drug therapy"[Mesh]	6,209 results
#56	"Bacteremia/drug therapy"[Mesh]	8,529 results
#57	"Drug Fever"[Mesh]	6 results
#58	"Myoclonus/chemically induced"[Mesh]	935 results
#59	"Ocular Motility Disorders/chemically induced"[Mesh]	822 results
#60	"Tachycardia/chemically induced"[Mesh]	5,190 results
#61	"Cough/drug therapy"[Mesh]	2,591 results
#62	"Depressive Disorder/drug therapy"[Mesh]	30,224 results
#63	"Psychotic Disorders/drug therapy"[Mesh]	10,612 results
#64	"Anxiety Disorders/drug therapy"[Mesh]	11,460 results
#65	"Hyperhidrosis/chemically induced"[Mesh]	84 results
#66	"Rhabdomyolysis/chemically induced"[Mesh]	2,194 results
#67	"Spasm/chemically induced"[Mesh]	655 results
#68	"Hyperkinesis/chemically induced"[Mesh]	964 results
#69	"Psychomotor Agitation/etiology"[Mesh]	2,507 results
#70	"Dyskinesia, Drug-Induced"[Mesh]	7,551 results
#71	"Hyperthermia, Induced"[Mesh]	41,372 results
#72	"Muscle Rigidity/chemically induced"[Mesh]	415 results
#73	"Akathisia, Drug-Induced"[Mesh]	1,518 results
#74	"Ataxia/chemically induced"[Mesh]	1,483 results
#75	"Coma/chemically induced"[Mesh]	1,880 results
#76	"Diarrhea/chemically induced"[Mesh]	6,068 results
#77	"Tremor/chemically induced"[Mesh]	2,093 results
#78	"Mydriasis/chemically induced"[Mesh]	261 results
#79	"Body Temperature Regulation/drug effects"[Mesh]	6,426 results
#80	<b>Vereinigungsmenge P (#1-#79)</b>	<b>25,091,360 results</b>
#81	"Critical Care/methods"[Mesh]	17,439 results
#82	"Medical History Taking/methods"[Mesh]	2,634 results
#83	"Deep Sedation/methods"[Mesh]	616 results
#84	"Polypharmacy/prevention and control"[Mesh]	11 results
#85	"Diagnostic Errors/prevention and control"[Mesh]	4,251 results
#86	"Monitoring, Physiologic/methods"[Mesh]	64,870 results
#87	"Prescription Drug Misuse/prevention and control"[Mesh]	2,704 results

#88	"Delayed Diagnosis/prevention and control"[Mesh]	453 results
#89	"Acute Disease/therapy"[Mesh]	2,109 results
#90	"Abnormalities, Drug-Induced/diagnosis"[Mesh]	360 results
#91	"Abnormalities, Drug-Induced/drug therapy"[Mesh]	27 results
#92	"Abnormalities, Drug-Induced/therapy"[Mesh]	1,105 results
#93	"Laboratory Critical Values"[Mesh]	36 results
#94	"Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions/drug therapy"[Mesh]	10,435 results
#95	"Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions/prevention and control"[Mesh]	10,710 results
#96	"Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions/therapy"[Mesh]	25,607 results
#97	"Medication Therapy Management/education"[Mesh]	70 results
#98	"Medication Therapy Management/standards"[Mesh]	452 results
#99	"Glasgow Coma Scale"[Mesh]	11,206 results
#100	"Retrospective Studies"[Mesh]	1,280,188 results
#101	"Follow-Up Studies"[Mesh]	711,323 results
#102	"Nonprescription Drugs/standards"[Mesh]	205 results
#103	"Drug Overdose/prevention and control"[Mesh]	2,098 results
#104	"Drug Therapy, Combination/standards"[Mesh]	600 results
#105	"Drug Interactions/physiology"[Mesh]	2,799 results
#106	"Hypnotics and Sedatives/therapeutic use"[Mesh]	20,142 results
#107	"Benzodiazepines/therapeutic use"[Mesh]	36,082 results
#108	"Midazolam/therapeutic use"[Mesh]	5,800 results
#109	"Diazepam/therapeutic use"[Mesh]	8,249 results
#110	"Antihypertensive Agents/therapeutic use"[Mesh]	57,202 results
#111	"Cyproheptadine/therapeutic use"[Mesh]	1,740 results
#112	"Serotonin Antagonists/therapeutic use"[Mesh]	4,413 results
#113	"Anticonvulsants/therapeutic use"[Mesh]	43,485 results
#114	"Serotonin Syndrome/diagnosis"[Mesh]	354 results
#115	"Serotonin Syndrome/drug therapy"[Mesh]	100 results
#116	"Serotonin Syndrome/therapy"[Mesh]	257 results
#117	"Ocular Motility Disorders/diagnosis"[Mesh]	11,985 results
#118	"Ocular Motility Disorders/therapy"[Mesh]	13,014 results
#119	"Tachycardia/therapy"[Mesh]	26,026 results
#120	"Hyperhidrosis/therapy"[Mesh]	2,802 results
#121	"Spasm/therapy"[Mesh]	4,247 results
#122	"Hyperkinesis/therapy"[Mesh]	1,488 results
#123	"Psychomotor Agitation/therapy"[Mesh]	3,205 results
#124	"Dyskinesia, Drug-Induced/diagnosis"[Mesh]	1,170 results
#125	"Dyskinesia, Drug-Induced/therapy"[Mesh]	2,719 results
#126	"Seizures/prevention and control"[Mesh]	4,625 results
#127	"Seizures/therapy"[Mesh]	24,161 results
#128	"Delirium/therapy"[Mesh]	5,109 results
#129	"Delirium/diagnosis"[Mesh]	4,662 results
#130	"Rhabdomyolysis/therapy"[Mesh]	1,257 results
#131	"Myoclonus/therapy"[Mesh]	1,388 results
#132	"Hyperthermia, Induced"[Mesh]	41,372 results

#133	"Muscle Rigidity/therapy"[Mesh]	513 results
#134	"Akathisia, Drug-Induced/diagnosis"[Mesh]	315 results
#135	"Ataxia/therapy"[Mesh]	2,350 results
#136	"Coma/therapy"[Mesh]	2,923 results
#137	"Diarrhea/therapy"[Mesh]	16,278 results
#138	"Tremor/therapy"[Mesh]	2,906 results
#139	"Mydriasis/therapy"[Mesh]	88 results
#140	Vereinigungsmenge I (#81-#139)	2,214,409 results
#141	"Diagnostic Errors/adverse effects"[Mesh]	215 results
#142	"Diagnostic Errors/mortality"[Mesh]	43 results
#143	"Drug Therapy, Combination/adverse effects"[Mesh]	49,582 results
#144	"Drug Therapy, Combination/mortality"[Mesh]	123 results
#145	"Acute Disease/mortality"[Mesh]	245 results
#146	"Drug Overdose/complications"[Mesh]	766 results
#147	"Drug Overdose/mortality"[Mesh]	1,853 results
#148	"Fatal Outcome"[Mesh]	67,353 results
#149	"Intraoperative Complications/chemically induced"[Mesh]	845 results
#150	"Postoperative Complications/chemically induced"[Mesh]	5,048 results
#151	"Prescription Drug Misuse/mortality"[Mesh]	1,889 results
#152	"Delayed Diagnosis/mortality"[Mesh]	85 results
#153	"Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions/complications"[Mesh]	5,115 results
#154	"Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions/mortality"[Mesh]	1,092 results
#155	"Serotonin Syndrome/complications"[Mesh]	49 results
#156	"Serotonin Syndrome/mortality"[Mesh]	10 results
#157	"Seizures/complications"[Mesh]	5,538 results
#158	"Seizures/mortality"[Mesh]	880 results
#159	"Rhabdomyolysis/mortality"[Mesh]	75 results
#160	"Hypertension/complications"[Mesh]	57,344 results
#161	"Myoclonus/complications"[Mesh]	741 results
#162	"Ocular Motility Disorders/complications"[Mesh]	5,636 results
#163	"Tachycardia/complications"[Mesh]	4,999 results
#164	"Hyperhidrosis/complications"[Mesh]	220 results
#165	"Spasm/complications"[Mesh]	966 results
#166	"Hyperkinesis/complications"[Mesh]	272 results
#167	"Psychomotor Agitation/complications"[Mesh]	306 results
#168	"Dyskinesia, Drug-Induced/complications"[Mesh]	317 results
#169	"Delirium/mortality"[Mesh]	335 results
#170	"Muscle Rigidity/complications"[Mesh]	149 results
#171	"Hyperthermia, Induced/mortality"[Mesh]	208 results
#172	"Akathisia, Drug-Induced/complications"[Mesh]	30 results
#173	"Ataxia/complications"[Mesh]	2,580 results
#174	"Diarrhea/complications"[Mesh]	3,345 results
#175	"Tremor/complications"[Mesh]	576 results
#176	"Mydriasis/complications"[Mesh]	36 results
#177	Vereinigungsmenge C (#141-#176)	213,523 results

#178	Schnittmenge P AND I AND C	41,977 results
<b>Ergebnis gefilterte PubMed-Suche mit MeSH-Terms:</b>		
<b>3,227 results</b> mit Filter: Free full text, Full text, Case Reports, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, English, German, Humans, Female, Male, Adult: 19-44 years, Adult: 19+ years, Aged: 65+ years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Young Adult: 19-24 years, from 2005 - 2025		

Tab. 15 MeSH-Terms - Suche

#1	adverse drug effect*[tw]	1,975 results
#2	polypharmacy overdose*[tw]	19 results
#3	medical error*[tw]	21,928 results
#4	serotonergic toxicity[tw]	43 results
#5	pharmacological interactions[tw]	665 results
#6	serotonergic drugs[tw]	538 results
#7	drugs: psychiatry[tw]	56 results
#8	serotonin toxicity syndrome[tw]	5 results
#9	serotonin syndrome and autonomic instability[tw]	2 results
#10	serotonin syndrome (ss)[tw]	156 results
#11	<b>P Vereinigungsmenge</b>	<b>25,418 results</b>
#12	medical history taking [tw]	21,018 results
#13	controlled clinical trial*[tw]	136,499 results
#14	rct[tw]	41,625 results
#15	multicenter stud*[tw]	405,995 results
#16	drug therapy standards[tw]	1,901 results
#17	serotonin antagonists[tw]	15,303 results
#18	sedatives[tw]	37,942 results
#19	<b>I Vereinigungsmenge</b>	<b>646,009 results</b>
#20	Schnittmenge P AND I (Filter 2005-2025)	593 results
#21	<b>#178 OR #20 (Filter 2005-2025)</b>	<b>3,819 results</b>
Endeergebnis der Suche: Vereinigungsmenge der Schnittmengen von MeSH-Suche-Endergebnis (gefiltert) und Keywords-Suche-Endergebnis (gefiltert)		

Tab. 16 Keywords - Suche und Endergebnis



83	Pandya 2020 (9)	Case Report		X		X								X	Hunter-Kriterien (A)
84	Patel 2017 (108)	Case Report		X				X							Naranjo-Scale
85	Pearce 2009 (13)	Case Report			X			X							Naranjo-Scale
86	Pedavally 2013 (116)	retrospektive Studie													Hunter-Kriterien (A)
87	Pinel-Rios 2016 (79)	Case Report			X			X							Sternbach-Kriterien (B)
88	Prakash 2014 (35)	Case Report			X	X								X	A & B
89	Prakash 2015 (2)	retrospektive Studie													Hunter-Kriterien (A)
90	Prakash 2016 (61)	Case Report			X	X									Hunter-Kriterien (A)
91	Prakash 2017 (147)	Case Report			X	X									Hunter-Kriterien (A)
92	Prakash 2019 (64)	Case Report													Hunter-Kriterien (A)
93	Prakash 2020 (109)	Case Report			X	X	X						X		Hunter-Kriterien (A)
94	Prakash 2021 (4)	prospektive Studie													Hunter-Kriterien (A)
95	Prakash 2021 (11)	Case Report			X	X									Hunter-Kriterien (A)
96	Prakash 2024 (40)	retrospektive Studie													Hunter-Kriterien (A)
97	Prator 2006 (148)	Case Report		X	X			X							A & B
98	Proudfoot 2013 (149)	Case Report		X	X										A & B
99	Rahhal 2017 (62)	Case Report		X											Andere
100	Rajapakse 2010 (63)	Case Report		X	X		X	X							Hunter-Kriterien (A)
101	Riou 2011 (18)	Case Report			X										A & B
102	Ruiz de Villa 2021 (39)	Case Report			X										Andere
103	Samara 2017 (80)	Case Report						X							Hunter-Kriterien (A)
104	Schindzielorz 2022 (150)	Case Report		X	X	X								X	Hunter-Kriterien (A)
105	Schumacher 2017 (37)	Case Report			X					X					Hunter-Kriterien (A)
106	Sclar 2012 (60)	retrospektive Studie													Andere
107	Shah 2016 (125)	Case Report		X	X	X						X			Hunter-Kriterien (A)
108	Shaikh 2011 (8)	Case Report		X	X										A & B
109	Sharif 2024 (38)	retrospektive Studie													Hunter-Kriterien (A)
110	Sim 2016 (65)	Case Report	Venlafaxin	X											Andere
111	Singh 2024 (151)	Case Report												X	Andere
112	Smishney 2018 (152)	Case Report			X					X					Hunter-Kriterien (A)
113	Sugaya 2024 (153)	Case Report				X								X	Hunter-Kriterien (A)
114	Tashakori 2010 (117)	prospektive Studie													Radomski-Kriterien (C)
115	Thumtecho 2021 (111)	Case Report		X		X		X			X		X		Sternbach-Kriterien (B)
116	Top 2014 (47)	Case Report	Venlafaxin/Methylenblau	X						X					Hunter-Kriterien (A)
117	Unterecker 2014 (115)	retrospektive Studie													Andere
118	Van Oppen 2020 (154)	Case Report			X										Hunter-Kriterien (A)
119	Varma 2022 (36)	Case Report				X									Hunter-Kriterien (A)
120	Wagle 2019 (77)	Case Report		X		X							X		Hunter-Kriterien (A)
121	Wang 2024 (155)	Case Report											X	X	Hunter-Kriterien (A)
122	Woron 2018 (118)	retrospektive Studie													Andere
123	Wu Chi-Shun 2015 (51)	Case Report		X	X	X		X			X				A, B & C
124	Wu Jianhong 2023 (156)	Case Report					X							X	Hunter-Kriterien (A)
125	Yakhchalian 2024 (26)	Case Report		X										X	Hunter-Kriterien (A)
126	Yasui-Furukori 2015 (74)	Case Report			X										Sternbach-Kriterien (B)
127	Yazdi 2023 (96)	Case Report		X					X						Radomski-Kriterien (C)
128	Zhang 2016 (157)	Case Report		X	X	X								X	Hunter-Kriterien (A)

Todesfälle Case Reports		Intensivstation		Komplette Erholung	Anwendung Cyproheptadin		Malignes neuroleptisches Syndrom vs. Serotoninsyndrom	
5		50		71	36		8	
Rhabdomyolyse	Tako-Tsubo-Kardiomyopathie	Peri-/postoperatives Setting	ARDS/Lungenödem	PRES	Parkinson/periphere Neuropathie	Serotoninsyndrom durch Überdosis	genetische Testung	
15	4	15	3	3	6	18	7	

Tab. 17 Datenanalyse der Literatur gesamt

Nr	Wissenschaftliche Arbeit	Typ	Fall Nr.	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2	Wirkstoff 3	Wirkstoff 4	Wirkstoff 5	Wirkstoff 6	Wirkstoff 7
1	Dosi 2014	Case Report		Valproinsäure	Lithium	Ondansetron				
2	Kirschner 2010	Case Report	I	Sertralin	Fentanyl					
			II	Trazodon	Escitalopram	Gabapentin	Oxycodon	Fentanyl	Morphin	
3	Kraai 2015	Case Report		Citalopram						
4	Little 2018	Case Report		Fluoxetin	Bupropion	Trazodon	Olanzapin	Risperidon		
5	Nisijima 2015	Case Report		Imipramin	Lithium	Metoclopramid				
6	Prakash 2014	Case Report	I	Fluoxetin	Gabapentin	Tramadol	Carbidopa/Levodopa			
			II	Pregabalin	Sertralin	Tramadol				
			III	Sertralin	Tramadol					
			IV	Fluoxetin	Tramadol					
			V	Paroxetin						
7	Prator 2006	Case Report		Tramadol						
8	Proudfoot 2013	Case Report		Fluoxetin	Dihydrocodein/Codein	Valproinsäure				
9	Shaikh 2011	Case Report		Fluoxetin	Linezolid					
10	Sim 2016	Case Report		Venlafaxin						
11	Top 2014	Case Report		Venlafaxin	Methylenblau	Valproinsäure				
12	Altman 2007	Case Report		Citalopram	Meperidin					
13	Acharya 2021	Case Report		Linezolid	Tramadol	Oxycodon	Metoclopramid			
14	Adan-Manes 2006	Case Report		Venlafaxin	Lithium					
15	Ailawadhi 2007	Case Report		Citalopram	Fentanyl					
16	Almallouhi 2019	Case Report		Duloxetin	Dextromethorphan	Aripiprazol	Methylphenidat/Atomoxetin			
17	Aminiahidashti 2016	Case Report		Tramadol						
18	Bachar 2021	Case Report		Dextromethorphan						
19	Binder 2020	Case Report		Cocain	Buspiron	Lamotrigin	Oxycodon			
20	Boudier-Reveret 2021	Case Report		Tramadol	Amitriptylin	Duloxetin	Pregabalin			
21	Cameron 2006	Case Report		Dextromethorphan	Citalopram	Methadon	Gabapentin			
22	Samara 2017	Case Report		Trazodon	Paroxetin	Risperidon	Hydromorphon	Phytopharmaka		
23	De Castro Julve 2018	Case Report		Amitriptylin	Paroxetin	Trazodon	Fentanyl	Linezolid		
24	Debeljak 2021	Case Report		Venlafaxin	Clozapin	Lamotrigin	Amisulprid	Gabapentin		
25	Dvir 2008	Case Report		Fluoxetin	Methadon	Venlafaxin	Olanzapin	Bupropion		
26	Dy 2017	Case Report		Escitalopram	Dextromethorphan					
27	Evans 2006	Case Report		Paroxetin						
28	Fernandez 2018	Case Report		Sertralin	Trazodon					
29	Francescangeli 2016	Case Report		Tramadol	Duloxetin	Trazodon	Fentanyl	Methylenblau		
30	Gaffney 2025	Case Report		Duloxetin	Trazodon	Fentanyl				
31	Garel 2021	Case Report		Escitalopram	Mirtazapin	Tramadol	Phytopharmaka			
32	Groot 2018	Case Report		Fluoxetin	Risperidon					
33	Grover 2021	Case Report		Linezolid						
34	Grubb 2012	Case Report		Escitalopram	Trazodon	Methylenblau				
35	Guo 2018	Case Report		Duloxetin	Tramadol	Ondansetron				
36	Haacker 2021	Case Report		Paroxetin	Bupropion	Fentanyl	Methylenblau	Phytopharmaka		
37	Hammond 2020	Case Report		Sertralin	Buspiron	Lurasidon	Ondansetron	Metoclopramid	Olanzapin	
38	Harada 2017	Case Report		Mirtazapin	Metoclopramid	Aripiprazol	Lamotrigin			
39	Hencken 2016	Case Report		Citalopram	Methylenblau	Meperidin				
40	Hernandez 2019	Case Report		Bupropion	Paroxetin	Tramadol				
41	Hisham 2016	Case Report		Linezolid	Rasagilin	Ropinirol	Carbidopa/Levodopa			
42	Huang 2022	Case Report		Fentanyl	Methylenblau	Granisetron				
43	Inoue 2023	Case Report		Paroxetin	Quetiapin	Aripiprazol	Trazodon			
44	Jang 2015	Case Report	I	Ropinirol	Carbidopa/Levodopa	Methylphenidat/Atomoxetin				
			II	Carbidopa/Levodopa	Ropinirol	Bromocriptin	Methylphenidat/Atomoxetin	Venlafaxin	Tianeptin	
45	Jang 2019	Case Report		Venlafaxin	Ropinirol	Tianeptin	Methylphenidat/Atomoxetin	Carbidopa/Levodopa	Bromocriptin	
46	Jerjes 2024	Case Report	I	Fluoxetin	Venlafaxin					
			II	Sertralin	Duloxetin	Amitriptylin				
			III	Paroxetin	Mirtazapin					
			IV	Citalopram	Vortioxetin	Bupropion				
			V	Escitalopram	Trazodon					

			VI	Sertralin	Mirtazapin					
			VII	Fluoxetin	Venlafaxin	Dihydrocodein/Codein				
			VIII	Escitalopram	Venlafaxin	Phytopharmaka				
			IX	Fluoxetin	Venlafaxin					
			X	Sertralin	Mirtazapin					
			XI	Citalopram	Duloxetin					
			XII	Escitalopram	Venlafaxin	Tramadol				
			XIII	Fluoxetin	Mirtazapin	Carbamazepin				
			XIV	Sertralin	Venlafaxin					
			XV	Citalopram	Duloxetin	Amitriptylin				
			XVI	Escitalopram	Mirtazapin					
			XVII	Fluoxetin	Mirtazapin	Dihydrocodein/Codein				
			XVIII	Sertralin	Venlafaxin					
			XIX	Citalopram	Duloxetin					
			XX	Escitalopram	Mirtazapin					
47	Kaicker 2016	Case Report		Venlafaxin	Amitriptylin					
48	Kapadia 2016	Case Report		Methylenblau	Fentanyl	Ondansetron	Duloxetin	Fluoxetin	Ropinirol	
49	Karunatilake 2005	Case Report		Fluvoxamin	Oxycodon					
50	Katzianer 2019	Case Report		Sertralin	Fentanyl	Methylenblau				
51	Khan Arshan 2022	Case Report		Fentanyl	Mirtazapin	Trazodon	Oxycodon	Cocain		
52	Khan Salman 2018	Case Report		Tramadol						
53	Khan Shahzaib 2024	Case Report		Duloxetin	Buspiron					
54	Khoury 2018	Case Report		Escitalopram	Linezolid	Trazodon				
55	Krishnamoorthy 2016	Case Report		Venlafaxin	Quetiapin					
56	Kumai 2020	Case Report		Duloxetin	Methadon	Oxycodon				
57	Kuwana 2024	Case Report		Dextromethorphan						
58	Lancaster 2022	Case Report		Fluoxetin	Buspiron					
59	Landa 2021	Case Report		Fluoxetin	Escitalopram	Lithium	Olanzapin			
60	Lee 2009	Case Report		Venlafaxin	Metoclopramid	Methadon	Oxycodon	Hydromorphon		
61	Li 2023	Case Report		Duloxetin						
62	Lim 2020	Case Report		Sertralin						
63	Liu Yun 2019	Case Report		Paroxetin	Citalopram	Olanzapin				
64	Madan 2023	Case Report		Sertralin						
65	Maktabi 2024	Case Report		Trazodon	Vortioxetin	Oxycodon	Lurasidon	Gabapentin	Lamotrigin	Carbidopa/Levodopa
66	Malik 2020	Case Report		Venlafaxin	Buspiron					
67	Martins 2024	Case Report		Rasagilin	Buspiron	Carbidopa/Levodopa				
68	Masbough 2022	Case Report		Linezolid	Lithium	Valproinsäure	Methadon			
69	Mastroianni 2017	Case Report		Linezolid	Methadon					
70	Matsumura 2024	Case Report		Fentanyl						
71	Meegada 2019	Case Report		Metoclopramid	Paroxetin	Buspiron				
72	Milano 2017	Case Report		Dihydrocodein/Codein	Venlafaxin	Rizatriptan				
73	Monteiro 2023	Case Report		Venlafaxin	Escitalopram					
74	Mostel 2022	Case Report		Paroxetin	Quetiapin					
75	Nagy 2023	Case Report		Fluoxetin	Bupropion	Methylenblau	Meperidin			
76	Naik 2015	Case Report		Methylenblau	Venlafaxin	Fentanyl	Morphin	Ondansetron		
77	Nemet 2023	Case Report		Duloxetin	Rasagilin	Ropinirol	Carbidopa/Levodopa			
78	Nguyen 2023	Case Report		Sertralin	Duloxetin	Methylphenidat/Atomoxetin				
79	Nichols 2024	Case Report		Sertralin	Buspiron	Aripiprazol				
80	Omoto 2021	Case Report		Mirtazapin	Dextromethorphan					
81	Orhun 2024	Case Report		Fentanyl	Amitriptylin	Pregabalin				
82	Palimaru 2021	Case Report		Tramadol	Sertralin	Valproinsäure				
83	Pandya 2020	Case Report		Valproinsäure	Quetiapin	Venlafaxin	Trazodon			
84	Patel 2017	Case Report		Sertralin	Valproinsäure	Bupropion	Phytopharmaka			
85	Pearce 2009	Case Report		Paroxetin	Mirtazapin					
86	Pinel-Rios 2016	Case Report		Venlafaxin	Clomipramin					
87	Prakash 2017	Case Report	I	Amitriptylin	Tramadol	Lithium				
			II	Amitriptylin	Valproinsäure					
88	Prakash 2016	Case Report	I	Sertralin	Fluoxetin					
			II	Paroxetin	Tramadol	Ondansetron				
89	Prakash 2019	Case Report		Valproinsäure	Ondansetron	Carbamazepin	Phenytoin			

90	Prakash 2020	Case Report		Paroxetin	Amitriptylin					
91	Prakash 2021	Case Report		Escitalopram	Tramadol	Dextromethorphan	Ondansetron	Risperidon		
92	Rahhal 2017	Case Report		Fentanyl	Tramadol					
93	Rajapakse 2010	Case Report		Venlafaxin	Ropinirol	Carbidopa/Levodopa				
94	Riou 2011	Case Report	I	Methadon	Duloxetin	Desipramin				
			II	Fentanyl	Oxycodon	Citalopram	Mirtazapin			
95	Ruiz de Villa 2021	Case Report		Tramadol	Citalopram	Trazodon	Oxycodon			
96	Schindzielorz 2022	Case Report		Lithium	Aripiprazol	Olanzapin	Gabapentin			
97	Schumacher 2017	Case Report		Citalopram	Fentanyl	Methylenblau				
98	Shah 2016	Case Report		Fluoxetin	Sertralin	Fluvoxamin	Fentanyl	Linezolid		
99	Singh 2024	Case Report		Fluoxetin	Bupropion	Dextromethorphan				
100	Smishney 2018	Case Report		Venlafaxin	Fentanyl	Meperidin				
101	Sugaya 2024	Case Report		Mirtazapin	Venlafaxin	Lurasidon				
102	Thumtecho 2021	Case Report		Bupropion	Escitalopram	Vortioxetin	Lamotrigin	Lurasidon		
103	Van Oppen 2020	Case Report		Dihydrocodein/Codein						
104	Varma 2022	Case Report		Sertralin	Trazodon	Quetiapin				
105	Wagle 2019	Case Report		Fluoxetin	Bupropion					
106	Wang 2024	Case Report		Escitalopram	Quetiapin					
107	Wu Chi-Shun 2015	Case Report		Mirtazapin	Olanzapin					
108	Wu Jianhong 2023	Case Report		Escitalopram	Clozapin	Risperidon				
109	Yakhchalian 2024	Case Report		Bupropion	Quetiapin	Buspiron				
110	Yasui-Furukori 2015	Case Report		Escitalopram						
111	Yazdi 2023	Case Report		Mirtazapin	Escitalopram	Sumatriptan	Linezolid	Aripiprazol		
112	Zhang 2016	Case Report		Bupropion	Escitalopram	Olanzapin	Phenytoin	Quetiapin		
113	Prakash 2021	prospektive Studie								
114	Tashakori 2010	prospektive Studie								
115	Unterecker 2014	retrospektive Studie								
116	Gulur 2015	retrospektive Studie								
117	Abadie 2015	retrospektive Studie								
118	Beaune 2014	retrospektive Studie								
119	Blumenfeld 2023	retrospektive Studie								
120	Karkow 2017	retrospektive Studie								
121	Murray 2019	retrospektive Studie								
122	Orlova 2018	retrospektive Studie								
123	Pedavally 2013	retrospektive Studie								
124	Prakash 2024	retrospektive Studie								
125	Prakash 2015	retrospektive Studie								
126	Sclar 2012	retrospektive Studie								
127	Sharif 2024	retrospektive Studie								
128	Woron 2018	retrospektive Studie								

Tab. 18 Wirkstoffe gesamt