

Lebensbedrohlicher Überschuss / Serotonin-Syndrom

Von Brigitte M. Gensthaler / Mehr Serotonin für die Nervenzellen: Darauf beruht die Wirkung der meisten Antidepressiva. Doch zu viel Serotonin im zentralen Nervensystem ist toxisch. Ein Serotonin-Syndrom kann tödlich enden.

Gesteigerter Bewegungsdrang, Hitzewallungen und Herzrasen: Dies können Anzeichen des sogenannten Serotonin-Syndroms sein. Wenn im synaptischen Spalt ein Neurotransmitter-Überangebot vorliegt, werden die postsynaptischen serotonergen Rezeptoren überstimuliert und lösen überschießende, toxische Effekte aus.

Zur Erinnerung: Serotonin (5-Hydroxytryptamin) ist ein wichtiger Neurotransmitter im zentralen und peripheren Nervensystem (ZNS), der zahlreiche unterschiedliche Rezeptoren aktiviert. Im ZNS beeinflusst er Aufmerksamkeit, Stimmung und Thermoregulation; in der Peripherie fördert er unter anderem die Magen-Darm-Motilität, die Konstriktion der Koronararterien und der Bronchialmuskulatur sowie die Vasodilatation in Haut und Skelettmuskulatur. Nehmen Blutplättchen (Thrombozyten) den Botenstoff auf, fördert dies die Plättchenaggregation und damit die Blutgerinnung. Alles in allem: Serotonin ist lebenswichtig – in physiologischer Konzentration.

Typische Symptome

Das Serotonin-Syndrom kann in verschiedenen Ausprägungen und bei Menschen jeden Alters auftreten. Die Diagnose wird immer anhand der Symptome und der Medikationshistorie gestellt. Es gibt keinen Laborparameter zur Diagnosesicherung.

Typisch sind kognitive Veränderungen wie Agitiertheit, Unruhe oder Verwirrtheit, Störungen des autonomen Nervensystems wie Schwitzen, Herzrasen (Tachykardie) und Hypertonie sowie neuromuskuläre Hyperaktivität mit Zittern (Tremor), krampfartigen Muskelzuckungen (Myoklonus) und übersteigerten Reflexen (Tabelle 1). Die Körperkerntemperatur steigt an (Hyperthermie). Schwere Formen sind durch ausgeprägte hypertensive Krisen und Tachykardien gekennzeichnet und können zum kardiogenen Schock führen. Lebensbedrohlich sind Hyperthermien über 41 Grad Celsius.

Tabelle 1: Anzeichen eines Serotonin-Syndroms

Störung	Beispiele
mentale Ebene	Ängstlichkeit, Agitiertheit bis zum Delir, Ruhelosigkeit, Verwirrung, Desorientiertheit
autonome Störungen	starkes Schwitzen, Tachykardie, Hyperthermie, Hypertonie, Erbrechen, Durchfall
neuromuskuläre Hyperaktivität	Tremor, Muskelrigidität, Myoklonus, Hyperreflexie

Die Symptome treten innerhalb weniger Stunden nach Einnahme, Dosiserhöhung, Kombination oder Überdosierung von serotonergen Arzneistoffen ein. Die meisten Fälle eines Serotonin-Syndroms werden innerhalb von 24 Stunden nach dem auslösenden Ereignis beobachtet, fast 60 Prozent der Patienten reagieren schon innerhalb von sechs Stunden. Dies ist ein wichtiger Unterschied zum malignen Neuroleptika-Syndrom, das sich mit teilweise ähnlichen Symptomen langsam innerhalb von mehreren Tagen nach Einnahme von Dopamin-Antagonisten ausbildet.

Welche Arzneistoffe sind beteiligt?

Abgesehen von – versehentlichen oder beabsichtigten – Vergiftungen entsteht ein Serotonin-Syndrom als Folge einer ärztlich verordneten oder in Selbstmedikation eingenommenen Medikation. Bekommen die Patienten serotonerge Arzneistoffe in Monotherapie, besteht oft kein Problem. Doch wenn andere Arzneistoffe hinzukommen oder die Dosis eines serotonergen Arzneistoffs erhöht wird, kann das Syndrom entstehen. Der Apotheker sollte daher sorgfältig darauf achten, welche Medikamente ein Patient einnimmt. Doch welche Arzneistoffe beeinflussen die Serotonin-Spiegel überhaupt?

Die Anhebung der Serotonin-Konzentration im synaptischen Spalt der Nervenzellen gehört zum klassischen Wirkmechanismus von Antidepressiva. Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) wie Fluoxetin, Paroxetin und Citalopram gehören ebenso dazu wie die Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI), zum Beispiel Venlafaxin und Duloxetin. Auch Johanniskraut und manche Trizyklika wie Clomipramin und Imipramin haben serotonerge Effekte. Ebenso erhöhen Opioidanalgetika wie Tramadol, Pethidin, Fentanyl und Methadon, der Hustenstiller Dextrometorphan und Antiemetika vom »Setron-Typ« wie Ondansetron und Granisetron die Serotonin-Spiegel (Tabelle 2).

Tabelle 2: Arzneistoffe mit serotonerger Wirkung, nach (3)

Wirkung auf Serotonin	Arzneistoffe (Beispiele)
verstärkte Bildung	Tryptophan
verstärkte Freisetzung	Amphetamine, Cocain, Ecstasy, Levodopa, Mirtazapin, Methadon, Valproinsäure
Hemmung der Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt	SSRI, SNRI, Trizyklika, Johanniskraut, Methadon, Pethidin, Fentanyl, Tramadol, Cocain, Ecstasy, Dextromethorphan, Ondansetron, Granisetron,
Abbau-Hemmung	Tranlylcypromin, Moclobemid, Selegilin, Rasagilin, Linezolid
direkte Agonisten	Buspiron, Ergotalkaloide, Fentanyl, LSD, Triptane
erhöhte Empfindlichkeit postsynaptischer Serotoninrezeptoren	Lithium

Hemmstoffe der Monoaminoxidase (MAO) wie die Antidepressiva Tranlyl-cypromin und Moclobemid sowie die Parkinsonmedikamente Selegilin und Rasagilin blockieren den Serotonin- Abbau. Als reversible MAO-Hemmer wirken zudem das Reserve-Antibiotikum Linezolid und der Farbstoff Methylenblau, der bei Methämoglobinämie eingesetzt wird, warnte die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA im vergangenen Jahr.

Als direkte Serotonin-Agonisten wirken zum Beispiel Mutterkornalkaloide (Ergotamine), das Ergolin-Derivat Bromocriptin und die Rauschdroge LSD. Auch Triptane, die zur Migränetherapie eingesetzt werden, wirken agonistisch. Dagegen erhöht die essenzielle Aminosäure Tryptophan, die als Sedativum im Handel ist, als Biosynthese-Vorstufe von Serotonin dessen Bildung.

Wegen der Gefahr eines Serotonin-Syndroms sind Kombinationen von SSRI, SNRI und MAO-Hemmern kontraindiziert. Auch von der Kombination mit Linezolid oder Methylenblau rät die FDA ab beziehungsweise empfiehlt eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung.

Die Gefahr einer zeitgleichen Einnahme von SSRI oder SNRI und Triptanen wurde dagegen lange überbewertet. Das Risiko wird heute als sehr gering eingeschätzt, teilte die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) kürzlich mit. Wegen der unterschiedlichen Metabolisierung der Triptane dürfte das Risiko für ein Serotonin-Syndrom unter Eletriptan, Naratriptan und Frovatriptan bei gleichzeitiger Einnahme von SSRI oder SNRI am geringsten sein, so die Fachgesellschaft. Dennoch sollten die Patienten sorgfältig ärztlich begleitet werden.

Wie wird das Syndrom behandelt?

Das Absetzen aller serotonergen Wirkstoffe und Maßnahmen zur Normalisierung der Vitalfunktionen gehören zu den wichtigsten Schritten nach der Diagnose eines Serotonin-Syndroms. Benzodiazepine werden zur Sedierung gegeben. Häufig bessert sich ein leichtes Syndrom dann innerhalb von 24 Stunden.

Bei mittelschwer und schwer erkrankten Patienten können Serotonin-Antagonisten wie Cyproheptadin als Antidot gegeben werden. Die autonomen Störungen, zum Beispiel starke Schwankungen des Blutdrucks und Pulsschlags, sind oft schwer zu behandeln. Patienten mit Hyperthermie sind kritisch krank und werden intensivmedizinisch betreut. Antipyretika wie Paracetamol sind fehl am Platz, da die erhöhte Körpertemperatur nicht auf einer veränderten Temperaturregelung im Hypothalamus, sondern auf der massiv erhöhten Muskelaktivität beruht. Besonders kritisch sind Syndrome, die durch serotonerge Wirkstoffe mit langer Wirkdauer oder Halbwertszeit oder mit langlebigen aktiven Metaboliten verursacht werden. Das größte Risiko bergen irreversible MAO-Hemmer, denn es dauert drei bis fünf Tage bis zur Wiederherstellung der vollen Enzymaktivität der Monoaminoxidase. Die Symptomatik kann daher mehrere Tage persistieren. Zu den Stoffen mit langer Halbwertszeit zählen zum Beispiel Fluoxetin (eine Woche) und sein Metabolit Norfluoxetin (bis zu 2,5 Wochen). Das bedeutet, dass ein Serotonin-Syndrom auch mehrere Tage oder Wochen nach Absetzen des SSRI auftreten kann, wenn der Patient ein anderes serotonerges Arzneimittel einnimmt.

In der Beratung sollten Apotheker daran denken, dass Patienten, die ihre Antidepressiva gut vertragen, ein Serotonin-Syndrom entwickeln können, wenn sie zusätzlich ein weiteres serotonerges Medikament bekommen. Dies kann leicht passieren, wenn Patienten wegen diverser Beschwerden mehrere Ärzte konsultieren. Und es gilt natürlich auch für die Selbstmedikation, zum Beispiel mit Johanniskraut-, Dextromethorphan- oder Tryptophan-haltigen Präparaten. Ebenso kann eine Dosiserhöhung zu einem Serotonin-Syndrom führen. /

Literatur

1. Boyer, E. W., Shannon, M., Current Concepts: The Serotonin Syndrome. *New Engl. J. Med.* 352 (2005) 1112-1120.
2. Boyer, E. W., Serotonin-Syndrome. *UpToDate*. Apr. 2012; www.uptodate.com, aufgerufen 09. Aug. 2012.
3. Strobach, D., Klinisch relevante Interaktionen zwischen Analgetika und Psychopharmaka. *Med. Mo. Pharm.* 35 (2012) 245-254.
4. Mitteilung der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DGKM) vom 20. Juni 2012; www.dmkg.de/sites/default/files/PM-Serotonin-Syndrom.pdf.