

Anaesthesiologie 2023 · 72:157–165
<https://doi.org/10.1007/s00101-023-01256-6>
 Angenommen: 29. Dezember 2022
 Online publiziert: 17. Februar 2023
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2023



Zentrales anticholinerges, malignes neuroleptisches und Serotoninsyndrom

Wichtige Differenzialdiagnosen bei postoperativen Bewusstseinsstörungen

Tobias Hölle¹ · Jan C. Purrucker² · Benedict Morath³ · Markus A. Weigand¹ · Felix C. F. Schmitt¹

¹Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

²Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

³Krankenhausapotheke, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

In diesem Beitrag

- Einführung
- **Zentrales anticholinerges Syndrom**
Hintergrund • Klinische Zeichen • Therapie
- **Serotoninsyndrom**
Hintergrund • Klinische Zeichen • Therapie
- **Malignes neuroleptisches Syndrom**
Hintergrund und klinische Zeichen • Therapie

Zusammenfassung

Bewusstseinsstörungen sind nach Allgemeinanästhesien ein häufiges Phänomen. Neben den klassischen Ursachen (z. B. Überhang von sedierenden Medikamenten) kann eine Bewusstseinsstörung auch eine unerwünschte Reaktion auf ein Medikament sein. Viele Medikamente in der Anästhesie können diese auslösen. Alkaloide wie das Atropin können z. B. ein zentrales anticholinerges Syndrom (ZAS) auslösen, Opioide das Auftreten eines Serotoninsyndroms (SeS) begünstigen, und die Gabe eines Neuroleptikums kann zu einem malignen neuroleptischen Syndrom (MNS) führen. Diese 3 Syndrome sind aufgrund ihrer individuell sehr heterogenen Symptomatik nur schwer zu diagnostizieren. Gemeinsame Symptome wie Bewusstseinsstörung, Tachykardie, Hypertonie und Fieber erschweren die Unterscheidung zwischen den Syndromen zudem. Das klinische Spektrum kann von milden bis hin zu lebensgefährlichen Verläufen reichen. Je nach Ausprägung kann sich die Therapie auf das Absetzen des Auslösers und eine klinische Überwachung begrenzen, oder es kann eine spezifische Therapie erforderlich sein. Als spezielle Therapien werden für das ZAS Physostigmin, für das SeS Cyproheptadin und für das MNS Dantrolen empfohlen.

Schlüsselwörter

Allgemeinanästhesie · Somnolenz · Verzögerte Aufwachreaktion nach Anästhesie · Medikamenteninteraktionen · Unerwünschte Wirkungen

In der Anästhesie wird eine Vielzahl unterschiedlichster Medikamente verwendet. In seltenen Fällen kann die Interaktion mit anderen Medikamenten oder eine Prädisposition zu einer unerwünschten Nebenwirkung führen. Führend sind oftmals vegetative Symptome und Bewusstseinsstörungen. Die 3 wichtigsten Krankheitsbilder in Bezug auf die Anästhesie bzw. die perioperative Versorgung von Patienten sind das zentrale anticholinerges Syndrom (ZAS), das Serotoninsyndrom (SeS) und das maligne neuroleptische Syndrom (MNS).

Einführung

Eine verzögerte Aufwachreaktion liegt vor bei einem Patienten, der 30–60 min nach dem Ende der Anästhesie noch keine adäquate Reaktion auf Stimulation zeigt [9]. Wie häufig es zu einer verzögerten Aufwachreaktion kommt, ist aufgrund von fehlenden Kennzahlen bis heute nicht hinreichend geklärt. Eine Untersuchung kam aber zu dem Ergebnis, dass dies bei bis zu 9 % der Patienten der Fall sein könnte [43]. Die Ursachen für diese Störung können vielfältig sein, wobei die häufigste ein



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Gemeinsamkeiten und Unterschiede des zentralen anticholinergen, des Serotonin- und des malignen neuroleptischen Syndroms [13, 42]			
	Zentrales anticholinerges Syndrom	Serotoninsyndrom	Malignes neuroleptisches Syndrom
Auslöser	Anticholinerge Medikamente – Atropin/Scopolamin – Neuroleptika – H ₁ - und H ₂ -Blocker – Lachgas/Inhalationsanästhetika – Opioide – Antidepressiva	Serotonerge Medikamente – Antidepressiva (SSRI, SNRI, TCA, MAOH) – Opioide (v. a. Pethidin, Tramadol) – Antiemetika (Ondansetron, Granisetron, MCP) – Linezolid – Methylenblau	Dopaminantagonistische Medikamente – Neuroleptika (atypische weniger als klassische) – Prokinetika (MCP/Domperidon) – Lithium – Fraglich Carbamazepin
Beginn	Innerhalb von 1–2 h	Innerhalb 6–24 h	Innerhalb von Tagen/Wochen
Gemeinsame Symptome	Bewusstseinsstörungen, Tachykardie, Hypertonie, Fieber		
Unterscheidende Symptome	Trockene Haut Abgeschwächte bis aufgehobene Darmgeräusche Geringe Speichelsekretion Harnentleerungsstörung Normale Reflexe	Schwitzen Klonus Hyperreflexie Übermäßige Darmgeräusche Diarrhö Tremor	Schwitzen Rigor CK-Erhöhung Bradykinesie Bradyreflexie Keine muskuläre Übererregbarkeit
Wichtige Differenzialdiagnosen	Maligne Hyperthermie, Sepsis, Elektrolytstörung, Medikamentenüberhang, akute zerebrovaskuläre Erkrankungen, Hypoxie, Hyperkapnie, Blutzuckerentgleisung		
Medikamentöse Therapie	2 mg (0,04 mg/kgKG) Physostigmin über 5 min Repetitionsdosis in gleicher Menge nach frühestens 30–40 min	12 mg Cyproheptadin p.o. anschließend 2 mg alle 2 h (max. 32 mg/Tag bzw. 0,5 mg/kgKG und Tag)	25–120 mg Dantrolen (1–2,5 mg/kgKG bis max. 10 mg/kgKG und Tag)
CK Kreatinkinase, MAOH Monoaminoxidasehemmer, MCP Metoclopramid, SNRI Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmememmer, SSRI selektive Serotonin-Wiederaufnahmememmer, TCA trizyklische Antidepressiva			

Überhang an sedierenden Medikamenten ist [40]. Auch weitere Differenzialdiagnosen sollten bedacht werden, wie z. B. Elektrolytstörungen, Blutzuckerentgleisungen, Infektionen, zerebrale Ischämien/Blutungen oder eine Hyperkapnie. Andere Ursachen wie eine dissoziative Konversionsstörung oder auch Reaktionen auf Medikamente sind aufgrund der heterogenen Symptomatik oft schwierig zu erkennen. Gerade die 3 in der Anästhesie wichtigsten Syndrome, ZAS, SeS und MNS, weisen klinisch teilweise große Überschneidungen auf und machen eine Abgrenzung somit anspruchsvoll (■ Tab. 1). Darüber hinaus stellen die geringe Inzidenz und die heterogene Symptomatik weitere Herausforderungen bezüglich der Diagnose und Therapie dieser Syndrome in der klinischen Praxis dar. Die geringe Inzidenz erklärt auch die schlechte Studienlage zur Therapie dieser Krankheitsbilder. So sind für das SeS und das MNS keine prospektiven Vergleichsstudien zur Therapie bekannt und zum ZAS nur wenige, die teilweise bereits über 20 Jahre alt sind [8, 15, 20, 34, 41]. Die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien basieren daher oftmals auf experimentellen Daten, Fallberichten und Expertenkonsens.

Zentrales anticholinerges Syndrom

Hintergrund

Das ZAS wurde erstmals 1966 von Longo et al. im Zusammenhang mit Desorientierung, Agitation, Ataxie, Halluzination und Koma nach Atropingabe beschrieben [27]. Ursächlich für das ZAS ist ein Acetylcholin(ACh)-Mangel im synaptischen Spalt der muskarinergen ACh-Rezeptoren. Von den 5 muskarinergen Rezeptoren ist nur der M₁-Rezeptor, der auch ausschließlich im Zentralnervensystem vorkommt, mit einem Delir assoziiert [7]. Der Mangel an ACh im synaptischen Spalt kann verschiedene Ursachen haben, wobei die direkte Hemmung durch Tropanalkaloide wie Atropin, Scopolamin oder Pflanzengifte (z. B. Engelstropfpete und Stechapfel) zu den häufigsten zählt. Diese Alkaloide wirken als direkte Antagonisten an den muskarinergen Rezeptoren und können die Aktivität des M₁-Rezeptors inhibieren. Auch das Parasympatholytikum Pirenzepin weist eine starke Affinität zum M₁-Rezeptor auf. Andere Medikamente wie z. B. Antihistaminika, trizyklische Antidepressiva (TCA), Antipsychotika und das M.-Parkinson-Medikament Amantadin können über eine unspezifische Hemmung zu einer verrin-

gerten Aktivität führen und haben anticholinerge Effekte, die insbesondere bei älteren Patienten häufig arzneimittelbezogene Probleme auslösen können [28]. Neben der Hemmung des Rezeptors können andere häufig genutzte Medikamente oder deren Metaboliten auch eine geringere Freisetzung von ACh bedingen. Opioide, Benzodiazepine und Inhalationsanästhetika, aber auch Substanzen wie z. B. Cannabinoide oder Alkohol, können die ACh-Konzentration im synaptischen Spalt reduzieren [21]. Ein Vitamin-B₁-Mangel hingegen kann durch eine geringere ACh-Synthese mit einem Mangel einhergehen [11].

Klinische Zeichen

Krankheitszeichen, die durch den ACh-Mangel ausgelöst werden, können in periphere und zentrale Symptome eingeteilt werden, je nachdem, ob die auslösende Substanz die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann oder nicht. Periphere Symptome lassen sich durch eine geringere parasympathische Aktivität erklären und beinhalten eine geringere Speichel- und Schweißsekretion, Tachykardie und eine Mydriasis. Die geringe Schweißproduktion, zusammen mit einer erhöhten

Schweregrad	Symptome
0	Ruhig, kooperativ
1	Agitation, Gereiztheit, zittrig
2	Zeitweise desorientiert, verwirrt, motorische Unruhe, Halluzinationen
3	Unverständliche Sprache, starke motorische Unruhe/Agitation, bedarf ggf. einer Fixierung des Patienten
4	Krampfanfälle, Koma

Zentrale Symptome	Periphere Symptome
Agitation/Unruhe	Mydriasis/Lichtscheuheit
Hyperpyrexie	Verringerte Peristaltik
Anisokorie	Verringerte Schweiß-/Speichelproduktion
Amnesie	Gerötete Haut
Delir/Koma	Herzrhythmusstörungen/Tachykardie
Halluzinationen	Harnretention
Krampfanfälle	

Wärmeproduktion, kann sich trocken und warmer Haut bis hin zu Fieber äußern. Auch wenn Temperaturerhöhungen ebenso beim SeS und MNS vorkommen, ist die warme und insbesondere trockene Haut ein sehr wichtiges differenzialdiagnostisches Kriterium, denn sowohl beim SeS als auch beim MNS schwitzen die Patienten mitunter sehr stark. Die geringere Darmmotilität geht mit abgeschwächten bis aufgehobenen Darmgeräuschen einher, in seltenen Fällen bis hin zum paralytischen Ileus. Ein ACh-Mangel an der Blase kann Miktionsstörungen und eine Überlaufblase auslösen. Bei schwerem ZAS können zudem kardiale Symptome mit Tachykardie oder Herzrhythmusstörungen auftreten. Maßgeblich für das ZAS sind jedoch die ZNS-Symptome, die zusätzlich den individuellen Schweregrad beschreiben. Ein mildes ZAS zeigt lediglich geringe neurologische Symptome wie Unruhe, Gereiztheit und gestörtes Sehvermögen [8]. Bei zunehmender Schwere kommt es von Halluzinationen, Verwirrung, Gereiztheit und motorischer Unruhe bis hin zu Krampfanfällen oder Koma (■ Tab. 2; [8]).

Ein ZAS wird in der Mehrzahl der Fälle erst nach der Extubation festgestellt, wenn periphere anticholinerge Symptome nur schwach oder gar nicht vorhanden sind. Als mögliche Ursache für die unterschiedlichen zentralen und peripheren Symptome werden eine höhere Rezeptorempfindlich-

keit und ein längerer Verbleib von antagonistischen Wirkstoffen am M₁-Rezeptor vermutet. Weiterhin sind für die zentrale anticholinerge Wirkung der Medikamente noch Risikofaktoren wie das Alter, Vorerkrankungen und die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke relevant. Eine Studie an gesunden Probanden konnte eine hohe interindividuelle Schwankung der resultierenden Symptome auf die Gabe eines anticholinergen Medikaments zeigen [18]. Die Entwicklung eines ZAS ist neben den pharmakologischen Eigenschaften des anticholinergen Medikaments auch von den individuellen Risikofaktoren abhängig. Für die klinische Diagnose des ZAS müssen entweder ein zentrales und zwei periphere Symptome vorliegen (■ Tab. 3), oder die Symptome müssen sich durch die Gabe von Physostigmin bessern.

Therapie

Eine prospektive Studie von Link et al. bestimmte die Inzidenz des ZAS nach einer Allgemeinanästhesie [26]. Es wurden 962 Patienten 30 und 50 min nach dem Ende der Anästhesie untersucht. Zum Ausschluss anderer Ursachen wurden eine Blutgasanalyse durchgeführt sowie Naloxon und das nicht zentral wirksame Pyridostigmin verabreicht, um einen Überhang von Opioiden oder nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien auszuschließen. Wenn

1 h nach dem Anästhesieende weiterhin Symptome bestanden, erfolgte zusätzlich die Gabe von 0,03 mg/kgKG (maximal 2 mg) Physostigmin. Die Diagnose ZAS wurde gestellt, wenn 15 min nach der Physostigmingabe ein Rückgang der zentralen Symptome eingetreten war. Die Inzidenz wurde in dieser Studie mit 1,9% angegeben und findet sich im unteren Bereich anderer Publikationen, die eine sehr variable Inzidenz zwischen 1 und 40% nach Anästhesie angeben [31]. In der Studie von Link et al. erhielten alle Patienten, bei denen später auch ein ZAS diagnostiziert wurde, intraoperativ Atropin und Lachgas, ein Großteil zusätzlich Pethidin und Promethazin und damit mehrere potenziell anticholinerge Medikamente.

Bei Patienten ab dem Schweregrad 2 ist die Therapie der Wahl Physostigmin. Physostigmin ist ein tertiäres Amin, das im Gegensatz zu den quaternären Aminen wie Pyridostigmin und Neostigmin, die Blut-Hirn-Schranke durchdringen kann. Physostigmin ist ein Bestandteil der Kalabarbohne, auch Gottesurteilsbohne genannt, und wurde früher von dem Volk der Efik in Westafrika im Rahmen von „Gottesurteilen“ verwendet. Die Angeklagten wurden als unschuldig angesehen, wenn sie die Einnahme der Kalabarbohne und die folgende cholinerge Krise überlebten. Im Jahr 1864 wurde erstmals der Wirkstoff Physostigmin aus der Bohne isoliert und der therapeutische Effekt bei Atropinintoxikationen von Gefangenen beschrieben [33]. Physostigmin verteilt sich sehr schnell im Körper und besitzt eine Halbwertszeit von nur ca. 22 min [19]. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Antidotwirkung bereits 3–15 min nach der Gabe eintrat (im Mittel nach 5,8 min; [20]). Die Gabe von 2 mg (0,04 mg/kgKG) Physostigmin über 5 min hat eine gute Wirksamkeit und führte im Großteil der Fälle zu einer klinischen Besserung (ca. 90%) des Delirs als auch der Agitation [11]. Patienten nach erfolgreicher Therapie sollten jedoch länger im Überwachungsbereich verbleiben, da eine wiederholte Gabe notwendig werden kann [11]. Die Repetitionsdosis erfolgt in der gleichen (ursprünglichen) Dosis von 2 mg (0,04 mg/kgKG) frühestens 30–40 min nach der ersten Gabe. Bei der Verabreichung von Physostig-

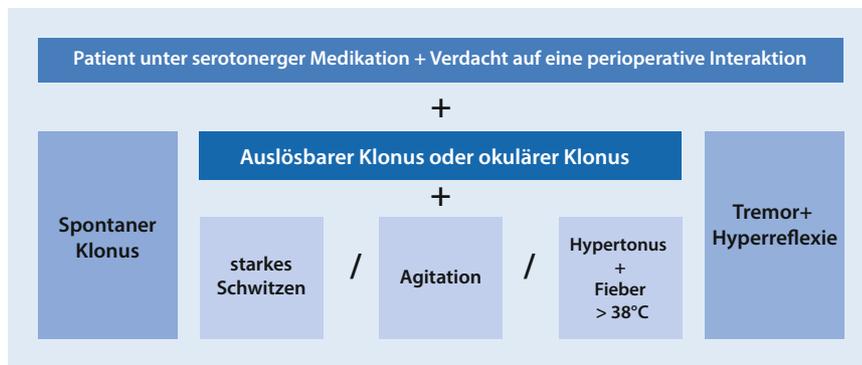


Abb. 1 ▲ Diagnose des Serotoninsyndroms (Hunter-Kriterien). (Nach Dunkley et al. [12])

min müssen aber auch neurologische und kardiale Nebenwirkungen berücksichtigt werden, weshalb antagonisierte Patienten zunächst weiterüberwacht (EKG, pulsoxy-metrisch gemessene Sauerstoffsättigung [S_pO_2], Blutdruck) werden sollten. Eine Aktivierung nikotinerger ACh-Rezeptoren im Hippocampus kann direkt krampffördernd wirken und gleichzeitig die prokonvulsive Wirkung anderer Medikamente potenzieren. Die Inzidenz von epileptischen Anfällen nach Physostigminanwendung wird in einer Untersuchung mit 0,65 % angegeben [3]. Eine weitere Komplikation stellen Bradyarrhythmien dar; diese können gehäuft im Zusammenhang mit der Einnahme von anderen zentral wirksamen Medikamenten auftreten. Patienten mit TCA-Intoxikationen können sich klinisch mit dem Bild eines ZAS präsentieren. In der Vergangenheit entwickelten sich nach der Gabe von Physostigmin bei diesen Patienten gehäuft lebensgefährliche Bradyarrhythmien, sodass in diesen Fällen besondere Vorsicht geboten ist [37]. Andere cholinerge Wirkungen wie Muskelschwäche, Hypersekretion oder Bronchospasmus können zudem bei Patienten mit eingeschränkten Schutzreflexen zu respiratorischen Problemen führen.

Alternative Therapien erzielen beim ZAS oftmals wenig Wirkung und können allenfalls supportiv bei leichten Symptomen erwogen werden. Beispielhaft sollen Benzodiazepine genannt sein, die ansonsten häufig bei agitierten Patienten eingesetzt werden, allerdings beim ZAS nur bei einem knappen Viertel der Patienten eine Besserung der Unruhe bewirkten [41]. Dies ist darin begründet, dass Benzodiazepine die Ursache in diesem Fall nicht beheben und sogar selbst Auslöser

des ZAS sein können oder zumindest die Symptomatik aggravieren. Als alternative Therapie kann bei milden Symptomen in Verbindung mit einer Agitation Droperidol in Erwägung gezogen werden. Es zeigt im Vergleich zu anderen Neuroleptika eine geringere Krampfhäufigkeit und nur sehr selten eine QT-Verlängerung, dennoch können auch hier Nebenwirkungen wie Verwirrtheit auftreten, was den Einsatz infrage stellt. Insbesondere bei Patienten mit schweren zentralen Symptomen bleibt Physostigmin das Mittel der Wahl.

Serotoninsyndrom

Hintergrund

Während in der Anästhesie Medikamente, die ein ZAS begünstigen, immer seltener eingesetzt werden, steigt die Zahl der Patienten, die mit Antidepressiva vorbehandelt werden, insbesondere den selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), stetig an. Im Jahr 2020 wurden in Deutschland 1682 Mio. Tagesdosen eines Antidepressivums verordnet, im Jahr 2011 waren es dagegen noch 1255 Mio. Tagesdosen [29]. Mit wachsender Zahl der Patienten, die serotonerge Medikamente zu sich nehmen, steigt auch das Risiko für ein SeS. Das SeS wird durch eine erhöhte Serotoninkonzentration im Gehirn ausgelöst. Für die toxischen neurologischen Symptome ist v. a. die übermäßige Aktivierung der $5-HT_{1A}$ - und $5-HT_{2A}$ -Rezeptoren ursächlich [10]. Der $5-HT_{2A}$ -Rezeptor ist einer der wichtigsten exzitatorischen Serotoninrezeptoren und wird auch für die Wirkung von D-Lysergsäurediethylamid (LSD) und Psilocybin, dem Wirkstoff psyche-

delischer Pilze, verantwortlich gemacht [32]. Auch wenn anzunehmen ist, dass die Inzidenz des SeS seit der Erstbeschreibung in den 1950er-Jahren bis heute zugenommen hat, gibt es nur wenige belastbare Untersuchungen bezüglich der Häufigkeit nach Allgemeinanästhesien. Einen Indikator für die Häufigkeit kann lediglich die Meldung von Nebenwirkungen der „post-market surveillance“ von SSRI geben. Bei dieser Medikamentengruppe wird das SeS mit einer Häufigkeit von 4 Fällen/10.000 Patientenmonate angegeben [5]. Eine aktuelle Untersuchung von Patienten auf einer internistischen Intensivstation zeigte, dass 7,8 % dieser Patienten die Diagnosekriterien eines SeS erfüllten ([35]; ▣ Abb. 1).

Auslöser des SeS ist meist die Kombination von 2 oder mehreren serotonerger wirkenden Medikamenten, selten kann eine Dosissteigerung zu einem SeS führen. 3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin (MDMA), Ecstasy und Tramadol gehören zu den Substanzen, die in der alleinigen Anwendung ein SeS auslösen können. Während SSRI, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und TCA ein vergleichsweise niedriges Risiko für SeS haben, gehen Monoaminoxidasehemmer (MAOH), MDMA und Linezolid, insbesondere in Kombination, mit einem deutlich erhöhten Risiko für ein SeS einher [5]. Zusätzlich wirken viele perioperativ eingesetzte Medikamente serotonerger, wie z. B. Setrone (Ondansetron/Granisetron), Ketamin oder Methylenblau, aber v. a. auch Opiode. Pharmakologische Studien zeigten, dass manche Opiode wie Pethidin, Tramadol und Methadon, als Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wirken, ebenso Dextromethorphan [5]. Andere phenanthrenbasierende Opiode wie Morphin, Codein, Hydrocodon und Oxycodon zeigten im Tiermodell keine hemmende Wirkung, obwohl auch bei diesen Wirkstoffen das Auftreten eines SeS berichtet ist, allerdings seltener als beispielsweise bei Tramadol [5]. Fentanyl hemmt ebenfalls die Serotoninwiederaufnahme und ist nach Tramadol das häufigste Opioid, das in einen Zusammenhang mit dem SeS gebracht wurde. Für Remifentanyl sind ebenfalls Fallberichte eines SeS im Rahmen der Anästhesie beschrieben [22]. Ob und welchen Einfluss Sufentanil auf die

	Vormedikation / Patientenanamnese		
	Niedriges Risiko <i>Keine serotonerge Medikation</i>	Mittleres Risiko <i>SSRI, SNRI, TCA</i>	Hohes Risiko <i>MAOH, Linezolid, MDMA, SeS-Anamnese</i>
Opioide mit niedrigem Risiko <i>Morphin, Codein, Remifentanyl, Alfentanil, Buprenorphin, Hydromorphone, (Sufentanyl)</i>	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung	Mögliche, aber seltene Interaktion
Opioide mit mittlerem Risiko <i>Fentanyl, Oxycodon, Methadon</i>	Keine Einschränkung	Mögliche, aber seltene Interaktion	Erhöhe Achtsamkeit, Kontraindikation bei manchen Patienten gegeben
Opioide mit hohem Risiko <i>Tramadol, Pethidin</i>	Keine Einschränkung	Erhöhe Achtsamkeit, Kontraindikation bei manchen Patienten gegeben	Kontraindiziert

Abb. 2 ▲ Risikomatrix für das Serotoninsyndrom. *SSRI* Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, *SNRI* Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, *TCA* trizyklische Antidepressiva, *MAOH* Monoaminoxidasehemmer, *SeS-Anamnese* Serotoninsyndrom in der Anamnese. (aus Baldo und Rose [5])

Serotoninwiederaufnahme hat, ist noch nicht bekannt (■ **Abb. 2**).

Da MAOH der ersten Generation eine irreversible Hemmung verursachen und eine Wirkdauer bis zu 14 Tagen hatten [5], wurden diese in der Vergangenheit präoperativ regelhaft abgesetzt. Die MAOH der neueren Generationen wie Moclobemid wirken selektiv und reversibel und haben so nur noch eine Wirkdauer von 16–24 h [5]. Ein routinemäßiges Absetzen dieser neuen MAOH wird daher nicht mehr empfohlen; bei Medikamenten der älteren Generation ist die Umstellung auf ein Präparat mit kurzer Wirkdauer ratsam [14]. Bei diesen Patienten ist jedoch die Kontraindikation von Tramadol und Pethidin zu berücksichtigen. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und TCA sollen ebenfalls nur noch nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung abgesetzt werden. Dabei muss bedacht werden, dass das rasche Absetzen zu Entzugssymptomen führen kann und manche Medikamente teilweise eine lange Wirkdauer aufweisen [14]. Aktive Metaboliten des Fluoxetins können beispielsweise bis zu 14 Tage wirksam sein, Metaboliten des Amitriptylins bis zu 80 h.

Klinische Zeichen

Die klassischen Symptome eines SeS bestehen aus der Trias neuromuskuläre Übererregbarkeit, hyperaktives autonomes Nervensystem und Bewusstseinsstörung. Für die Diagnose des SeS wird nach den Hunter-Kriterien [12] zusätzlich zur Einnahme einer serotonergen Substanz mindestens ein neuromuskuläres Symptom gefordert, wobei das Vorhandensein eines spontanen Klonus oder eines Tremors mit Hyperreflexie für die Diagnose ausreicht. Wenn es sich lediglich um einen auslösbaren Klonus handelt oder der Klonus lediglich auf die Augen beschränkt ist, werden zusätzlich Kriterien des autonomen Nervensystems oder des Bewusstseins gefordert (■ **Tab. 4**; [12]). Gerade im perioperativen Bereich sollte bei Fieber, Tachykardie, Kreislaufinstabilität und Bewusstseinsstörungen jedoch auch immer an eine mögliche maligne Hyperthermie (MH) als Differenzialdiagnose gedacht werden.

Therapie

Die Therapie des SeS erfolgt primär symptomatisch. Bei jedem SeS sollte die Gabe

der serotonergen Substanzen rechtzeitig beendet oder, soweit möglich, auf Substanzen mit niedrigerem serotonerger Potenzial umgestellt werden. Für alle Medikamente sind lediglich Fallberichte oder tierexperimentelle Daten veröffentlicht, dagegen sind Studiendaten zum Vergleich oder zur Wirksamkeit derzeit nicht verfügbar. Zur Therapie der Agitation können Benzodiazepine verwendet werden, und es sollte eine adäquate Flüssigkeitszufuhr sichergestellt werden. Bei Aggravation der Symptome kann die Gabe eines Serotoninantagonisten erfolgen. Es soll aber darauf hingewiesen sein, dass die Gabe von Serotoninantagonisten lediglich in Fallberichten untersucht wurde; die Therapie der Wahl ist Cyproheptadin (Peritol®), ein Serotonin- und Histaminantagonist [15]. Zu beachten ist, dass Cyproheptadin nur als orale Formulierung verfügbar ist, also ggf. bei bewusstseinsgetrübten Patienten über eine Magensonde verabreicht werden muss und es für diese Indikation in Deutschland keine Zulassung besitzt. Für die Therapie des SeS werden 12 mg Cyproheptadin p.o. empfohlen und anschließend 2 mg alle 2 h bis zur Besserung der Symptome (max. Tagesdosis 32 mg bzw. 0,5 mg/kgKG; [6]). Nach der Besserung der Symptome wird eine Erhaltungsdosis von 8 mg alle 6 h empfohlen. International wurden auch Therapien mit weiteren Serotoninantagonisten wie Chlorpromazin oder Ketanserin beschrieben [23]. Beide Medikamente haben den Vorteil, dass auch eine i.m.- (Chlorpromazin) oder i.v.-Verabreichungsform (Ketanserin) verfügbar ist, jedoch sind sie nur über internationale Apotheken, und nicht in Deutschland, erhältlich. Die langen Importzeiten machen eine Anwendung im klinischen Notfall fast unmöglich.

Bei milden Symptomen und kreislaufstabilen Patienten wurde Propranolol aufgrund seiner serotoninantagonistischen Wirkung empfohlen [23]. Da es beim SeS rasch zu Kreislaufveränderungen kommen kann, wird inzwischen speziell bei hämodynamisch instabilen Patienten die Verwendung von kurz wirksamen β -Blockern wie Esmolol empfohlen [6]. Von der Gabe von Hydralazin ist abzuraten, da es über die Hemmung der MAO selbst den Serotoninspiegel erhöhen kann. Ab einer Körpertemperatur von 38,5°C, ge-

Tab. 4 Symptome und Therapie des Serotoninsyndroms, differenziert nach Schweregrad. (Mod. nach Baldo und Rose [42])

Schweregrad	Neuromuskulär	Autonomes Nervensystem	Bewusstseinsstörung	Therapie
Mild	Hyperreflexie Tremor Myoklonus	Tachykardie Vermehrtes Schwitzen Mydriasis	Unruhe Schlafstörung Angst	Absetzen der serotonergen Medikation Supportive Therapie (Flüssigkeit)
Moderat	Spontaner Klonus Opsoklonus	Hypertonus Fieber (<40°C) Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen	Agitation	<i>Therapie der milden Form plus</i> – Cyproheptadin (12 mg p.o.) – Ggf. Sedierung (Benzodiazepine, ggf. Dexmedetomidin) – Kontrolle der Tachykardie mit β-Blocker – Kontrolle des Hypertonus mit kurz wirksamen Antihypertensiva – Ggf. kühlen
Schwer	Rigor Atembeschwerden Tonisch-klonische Krampfanfälle	Blutdruckschwankungen Schweres Fieber (>40°C)	Koma Delir Verwirrtheit	<i>Therapie der moderaten Form plus</i> – Intubation und Relaxierung (Fieber durch Muskelaktivität) – Ggf. Kreislaufunterstützung mit Katecholaminen (primär Noradrenalin)

Tab. 5 Diagnostische Haupt- und Nebenkriterien für das maligne neuroleptische Syndrom. (Gurrera et al. [17])

Kategorie	Symptom
Hauptkriterien	Fieber, Rigor, CK-Erhöhung
Nebenkriterien	Tachykardie, Blutdruckschwankung, Tachypnoe, Bewusstseinsstörung, Schwitzen, Leukozytose
CK Kreatinkinase	

meinsam mit einer Hypertonie und Rigor, spricht man von einer Serotoninkrise, einem lebensgefährlichen Krankheitsbild.

Die autonome Dysregulation kann zu raschen Herzfrequenz- und Blutdruckschwankungen führen. Eine Hypotonie sollte mit Flüssigkeitssubstitution und ggf. Katecholaminen (Noradrenalin) behandelt werden. Bei Patienten, die MAOH einnehmen, ist besondere Vorsicht geboten, da diese den Abbau der Katecholamine beeinflussen können. Wirkung und Wirkdauer von Katecholaminen sind bei diesen Patienten nicht abschätzbar. Bei Patienten im Alter über 65 Jahren mit starken hämodynamischen Schwankungen kann statt der Gabe eines Benzodiazepins auch die Gabe von Dexmedetomidin (0,7–1,4 µg/kgKG und h) erwogen werden, da Letzteres in tierexperimentellen Studien einen Vorteil gegenüber Midazolam zeigte [25].

Das Fieber bei SeS entsteht primär durch vermehrte Muskelaktivität, weshalb sich Antipyretika wie Paracetamol in der Therapie des Fiebers als unwirksam erwiesen haben. Die primäre Behandlung des Fiebers beschränkt sich auf Kühlung und Sedierung, um die Muskelaktivität zu senken. Bei einer Serotoninkrise kann es durch die überschießende Muskelaktivität zu Atembeschwerden durch Muskelkontraktionen sowie zu einer Rhabdomyolyse

mit Acidose und disseminierter intravasaler Koagulation kommen. Patienten in einer Serotoninkrise sollten deshalb intubiert und mit nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien relaxiert werden. Depolarisierende Muskelrelaxanzien sollten vermieden werden, da sie die Gefahr der Hyperkaliämie im Rahmen der Rhabdomyolyse verstärken können. Dantrolen hat bei der Therapie einer Hyperthermie im Rahmen des SeS dagegen keinen Vorteil gezeigt. Flüssigkeitsverluste durch Fieber, besonders bei Rhabdomyolyse, sollten konsequent ausgeglichen werden, um ein akutes Nierenversagen zu verhindern.

Malignes neuroleptisches Syndrom

Hintergrund und klinische Zeichen

Das Auftreten eines MNS wurde erstmals 1956 beschrieben [4] und präsentiert sich oftmals mit sehr unterschiedlichen klinischen Zeichen, häufig jedoch mit den 3 Hauptsymptomen Fieber (>38,5°C), Rigor und einer erhöhten Kreatinphosphokinasekonzentration (>4Fache des Referenzwerts). Für die Diagnose eines MNS muss die Einnahme eines neuroleptischen Medikaments vorliegen, und alle 3 Hauptkriterien müssen erfüllt sein. Sind

nur 2 der Hauptsymptome erfüllt, müssen 4 Nebenkriterien zutreffen (■ Tab. 5; [17]).

Die 3 Hauptkriterien spiegeln sich in der wichtigsten Differenzialdiagnose der MH wider. Nicht nur die klinischen Symptome des MNS ähneln der MH, es wurde auch ein gemeinsamer zugrunde liegender Pathomechanismus postuliert. Die Untersuchungen bei Patienten nach MNS auf eine mögliche Prädisposition zur MH zeigten unterschiedliche Ergebnisse. Bei Muskelbiopsien konnte, je nach Untersuchung, bei 0–71 % der Patienten eine Prädisposition zur MH nachgewiesen werden [1]. Es handelte sich jedoch um kleine Studienpopulationen, und somit bleibt eine gemeinsame Pathophysiologie umstritten.

Das MNS hat durch die COVID-19-Pandemie erneut an Bedeutung gewonnen. Während der Pandemie wurden Fälle von MNS bei COVID-19-Patienten berichtet, ohne weitere neuroleptische Medikation [24]. Ein Zusammenhang zwischen den neurologischen Symptomen von COVID-19 oder dem antiviralen Medikament Favipiravir wurde postuliert [36]. Generell gilt ein Dopaminmangel, speziell die Blockade der D₂-Rezeptoren, als Verursacher des MNS [34]. Zu den auslösenden Substanzen zählen v.a. klassische Neuroleptika, jedoch können auch atypische Neuroleptika mit geringer D₂-Aktivität ein MNS hervorrufen. Neben den Wirkstoffen an sich sind verschiedene andere Einflussfaktoren des Auftretens von MNS beschrieben. Formulierungen mit Depotwirkungen oder die i.v.-Gabe sowie eine schnelle Dosissteigerung erhöhen die Gefahr des Auftretens eines MNS. Geringe und gleich bleibende orale Dosierungen verringern die Gefahr,

Infobox 1

Praxistipps

- Wichtig bei der präoperativen Visite: risikoreiche Medikamente nach Möglichkeit absetzen/umstellen,
 - Fragen nach früherem Auftreten der Syndrome bei der präoperativen Visite
 - Prämedikation mit anticholinergen Medikamenten (Atropin/Scopolamin) vermeiden
 - Ältere lang wirksame Monoaminoxidasehemmer (teilweise 14 Tage Wirkdauer) auf neuere kurz wirksame umstellen (z. B. Moclobemid)
 - Risikoabwägung bei trizyklischen Antidepressiva (TCA), selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) bzw. Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SSNRI) zwischen Entzugssymptomatik und Serotoninsyndrom (SeS), ggf. beim Absetzen die langen Halbwertszeiten beachten (Fluoxetin 4 bis 6 Tage, Amitriptylin 10–28 h, aktive Metaboliten bis zu 80 h)
- Gabe von Dopaminerge M.-Parkinson-Medikamenten nach Möglichkeit fort- und postoperativ weiterführen. Gabe von bekannten Auslösern bei Risikopatienten vermeiden (Atropin, Tramadol, Pethidin)
- Bei Verdacht auf Medikamentenreaktion Basismaßnahmen durchführen: Exposition beenden, Patient in Überwachungsbereich verlegen, auf Flüssigkeitszufuhr achten, ggf. sedieren
- Maligne Hyperthermie als Differenzialdiagnose in Erwägung ziehen
- Bei schwerem Verlauf Antidot in Erwägung ziehen. Nötigenfalls Patienten intubieren, sedieren und relaxieren
- Mögliches Wiederauftreten nach initialer Besserung bedenken
- Ausstellen eines Anästhesieausweises mit Angaben von verdächtigem Auslöser, Symptomen und Therapie bedenken

jedoch sind auch hier Fälle in der Literatur beschrieben. Die gleichzeitige Gabe mehrerer Medikamente, insbesondere von Lithium kann die Auftretenswahrscheinlichkeit erhöhen. Ein besonderes Augenmerk sollte im perioperativen Setting zusätzlich auf Antidepressiva (TCA, SSRI o. Ä.) und Prokinetika (Domperidon, Metoclopramid) gelegt werden; diese können ebenfalls ein MNS verursachen. Rasche Medikationsänderungen im perioperativen Setting und weitere Faktoren wie Flüssigkeitsmangel, operativer Stress und Hitzeexposition können das Auftreten eines MNS begünstigen [16].

Die Inzidenz im perioperativen Setting ist nicht untersucht; die Prävalenz bei Patienten mit Anwendung von neuroleptischen Medikamenten wird aber mit 0,02–2,44 % [2] und die Mortalität mit 5,6–11 % angegeben [30]. Es handelt sich also um ein seltenes, aber lebensbedrohliches Syndrom.

Therapie

Neben den Symptomen gibt es auch bei der Therapie des MNS einige Überschneidungen zur MH. Primäre Maßnahmen bei vorliegendem MNS sind das Absetzen der (vermuteten) auslösenden Substanz und eine individuelle supportive Therapie. Die supportive Therapie besteht vornehmlich in einer Fiebersenkung, medikamentös und physikalisch sowie in Form liberaler

Flüssigkeitssubstitution zur Verhinderung eines Nierenschadens durch die Rhabdomyolyse. Bei ausgeprägter Rhabdomyolyse kann eine Alkalisierung des Urins erwogen werden, und es sollte eine regelmäßige Kontrolle der Elektrolyte erfolgen. Ebenfalls hat sich eine prophylaktische Thromboseprophylaxe als vorteilhaft erwiesen. Die medikamentöse Therapie der Wahl besteht seit der Erstbeschreibung in der Verabreichung von 25–120 mg Dantrolen (alternativ 1–2,5 mg/kgKG bis maximal 10 mg/kgKG und Tag; [34]). Dantrolen führt bereits nach wenigen Minuten zu einer Abnahme des Rigors, der Herzfrequenz, der Atemfrequenz und des Fiebers. Aufgrund der hepatotoxischen Wirkung ist bei Patienten mit einer Leberschädigung jedoch besondere Vorsicht geboten. Alternativ kann Bromocriptin (5–20 mg/Tag),

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

ein D₂-Dopamin-Agonist, verabreicht werden [34]. Im Gegensatz zu dem schnell wirkenden Dantrolen zeigt sich die klinische Besserung erst nach einem Tag, und zusätzlich ist Bromocriptin nur als orale Medikation verfügbar. Bei der Verwendung von Bromocriptin sollte darauf geachtet werden, dass es zu Hypotensionen kommen kann und das Medikament am Ende der Therapie nur langsam ausgeschlichen werden sollte, um ein erneutes Aggravieren des MNS zu verhindern. Andere einzeln eingesetzte Medikamente wie Benzodiazepine und Amantadin sind aktuell ohne klaren Wirkungshinweis, lediglich die Elektrokrampftherapie erzielte neben der klassischen Therapie positive Effekte auf die MNS [39].

Das maligne L-Dopa-Entzugssyndrom ähnelt klinisch dem MNS, tritt jedoch auf, wenn die dopaminerge Medikation akut abgesetzt wird [38]. Im Gegensatz zum MNS ist Amantadin beim malignen L-Dopa-Entzugssyndrom („neuroleptic malignant-like syndrome“/„Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome“) indiziert. Bei diesen Patienten sollte die Medikation wieder begonnen und ggf. die Gabe von Amantadin erwogen werden [38].

Fazit für die Praxis

- Sowohl das zentrale anticholinerge (ZAS) als auch das maligne neuroleptische (MNS) und das Serotoninsyndrom (SeS) sind seltene Ursachen für perioperative Bewusstseinsstörungen und dürften, mit der Ausnahme des SeS, in der Häufigkeit eher abnehmen.
- Medikamentengaben in der Anästhesie, aber auch vorbestehende Dauermedikationen tragen zu ihrer Entstehung bei. Die Syndrome können bei korrekter Medikation auftreten oder aber erst in Kombination mit anderen Medikamenten zu toxischen Nebenwirkungen führen.
- In der präoperativen Visite sollte das Risiko für diese seltenen Syndrome abgeschätzt werden, um risikoreiche Kombinationen bei der Anästhesie zu vermeiden oder ggf. auf weniger starke Auslöser zurückgreifen.
- Eine klare Abgrenzung und schnelle Therapie sind bei diesen potenziell lebensgefährlichen Syndromen besonders relevant.

Central anticholinergic, neuroleptic malignant and serotonin syndromes. Important differential diagnoses in postoperative impairment of consciousness

Impaired consciousness is a frequent phenomenon after general anesthesia. In addition to the classical causes (e.g., overhang of sedatives), an impairment of consciousness can also be an adverse side effect of drugs. Many drugs used in anesthesia can trigger these symptoms. Alkaloids, such as atropine can trigger a central anticholinergic syndrome, opioids can promote the occurrence of serotonin syndrome and the administration of a neuroleptic can lead to neuroleptic malignant syndrome. These three syndromes are difficult to diagnose due to the individually very heterogeneous symptoms. Mutual symptoms, such as impaired consciousness, tachycardia, hypertension and fever further complicate the differentiation between the syndromes; however, more individual symptoms, such as sweating, muscle tension or bowel sounds can be helpful in distinguishing these syndromes. The time from the trigger event can also help to differentiate the syndromes. The central anticholinergic syndrome is the fastest to appear, usually taking just a few of hours from trigger to clinical signs, serotonin syndrome takes several hours up to 1 day to show and neuroleptic malignant syndrome usually takes days. The clinical symptoms can range from mild to life-threatening. Generally, mild cases are treated with discontinuation of the trigger and extended observation. More severe cases can require specific antidotes. The specific treatment recommended for central anticholinergic syndrome is physostigmine with an initial dose of 2 mg (0.04 mg/kg body weight, BW) administered over 5 min. For serotonin syndrome an initial dose of 12 mg cyproheptadine followed by 2 mg every 2 h is recommended (maximum 32 mg/day or 0.5 mg/kgBW day⁻¹) but this medication is only available in Germany as an oral formulation. For neuroleptic malignant syndrome 25–120 mg dantrolene (1–2.5 mg/kgBW maximum 10 mg/kgBW day⁻¹) is the recommended treatment.

Keywords

General anesthesia · Somnolence · Delayed awakening, post-anesthesia · Drug interactions · Adverse effects

Korrespondenzadresse



PD Dr. med. Felix C. F. Schmitt, MHBA DESAIC

Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 420, 69120 Heidelberg, Deutschland
felix.schmitt@med.uni-heidelberg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Hölle, J.C. Purrucker, B. Morath, M.A. Weigand und F.C.F. Schmitt geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R (2000) Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anaesth* 85:129–135
2. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoynne K, Sidhom T (2004) Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 65:464–470
3. Arens AM, Kearney T (2019) Adverse effects of physostigmine. *J Med Toxicol* 15:184–191
4. Ayd FJ (1956) Fatal hyperpyrexia during chlorpromazine therapy. *J Clin Exp Psychopathol* 17:189
5. Baldo BA, Rose MA (2020) The anaesthetist, opioid analgesic drugs, and serotonin toxicity: a mechanistic and clinical review. *Br J Anaesth* 124:44–62

6. Bartakke A, Corredor C, van Rensburg A (2020) Serotonin syndrome in the perioperative period. *BJA Educ* 20:10–17
7. Brann MR, Jørgensen HB, Burstein ES, Spalding TA, Ellis J, Jones SV, Hill-Eubanks D (1993) Studies of the pharmacology, localization, and structure of muscarinic acetylcholine receptors. *Ann NY Acad Sci* 707:225–236
8. Burns MJ, Linden CH, Graudins A, Brown RM, Fletcher KE (2000) A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. *Ann Emerg Med* 35:374–381
9. Cascella M, Bimonte S, Di Napoli R (2020) Delayed emergence from anesthesia: what we know and how we act. *Local Reg Anesth* 13:195–206
10. Cooper JM, Newby DA, Whyte IM, Carter G, Jones AL, Isbister GK (2014) Serotonin toxicity from antidepressant overdose and its association with the T102C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor. *Pharmacogenomics J* 14:390–394
11. Dawson AH, Buckley NA (2016) Pharmacological management of anticholinergic delirium—theory, evidence and practice. *Br J Clin Pharmacol* 81:516–524
12. Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM (2003) The Hunter serotonin toxicity criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *Qjm* 96:635–642
13. Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A (2019) The serotonin syndrome: from molecular mechanisms to clinical practice. *Int J Mol Sci* 20(9):2288. <https://doi.org/10.3390/ijms20092288>
14. Geldner G, Karst J, Wappler F, Zwissler B, Kalbe P, Obertacke U, Schwenk W, Pauschinger M (2017) Präoperative Evaluation erwachsener Patienten vor elektiven, nicht herz-thoraxchirurgischen Eingriffen. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 52:446–462
15. Gillman PK (1999) The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol* 13:100–109
16. Gragnani A, Cezillo MVB, Oliveira AF, Ferreira LM (2015) Neuroleptic malignant syndrome in trauma patient. *Burns* 41:1147–1151
17. Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A, Carroll BT, DeRoos F, Francis A, Frucht S, Gupta S, Levenson JL, Mahmood A, Mann SC, Policastro MA, Rosebush PI, Rosenberg H, Sachdev PS, Troller JN, Velamoor VR, Watson CB, Wilkinson JR (2011) An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method. *J Clin Psychiatry* 72:1222–1228
18. Guthrie SK, Manzey L, Scott D, Giordani B, Tandon R (2000) Comparison of central and peripheral pharmacologic effects of biperiden and trihexyphenidyl in human volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 20:77–83
19. Hartvig P, Wiklund L, Lindström B (1986) Pharmacokinetics of physostigmine after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration in surgical patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 30:177–182
20. Holzgrafe RE, Vondrell JJ, Mintz SM (1973) Reversal of postoperative reactions to scopolamine with physostigmine. *Anesth Analg* 52:921–925
21. Hsieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK (2008) Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63:764–772
22. Ibarra AJ (2018) Serotonin syndrome in the post-anesthesia care unit after remifentanyl infusion and ondansetron: a case report and literature review. *J Anesth Intens Care Med* 5(3):555663. <https://doi.org/10.19080/JAICM.2018.05.555663>
23. Jones D, Story DA (2005) Serotonin syndrome and the anaesthetist. *Anaesth Intensive Care* 33:181–187
24. Kajani R, Apramian A, Vega A, Ubhayakar N, Xu P, Liu A (2020) Neuroleptic malignant syndrome in a COVID-19 patient. *Brain Behav Immun* 88:28–29
25. Kawano T, Takahashi T, Kaminaga S, Kadono T, Yamanaka D, Iwata H, Eguchi S, Yokoyama M (2015) A comparison of midazolam and dexmedetomidine for the recovery of serotonin syndrome in rats. *J Anesth* 29:631–634
26. Link J, Papadopoulos G, Dopjans D, Guggenmoos-Holzmann I, Eyrich K (1997) Distinct central anticholinergic syndrome following general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 14:15–23
27. Longo VG (1966) Behavioral and electroencephalographic effects of atropine and related compounds. *Pharmacol Rev* 18:965–996
28. López-Álvarez J, Sevilla-Llewellyn-Jones J, Agüera-Ortiz L (2019) Anticholinergic drugs in geriatric psychopharmacology. *Front Neurosci* 13:1309
29. Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R (Hrsg) (2022) *Arzneiverordnungs-Report 2021*. Springer, Berlin, Heidelberg
30. Modi S, Dharaia D, Schultz L, Varelas P (2016) Neuroleptic malignant syndrome: complications, outcomes, and mortality. *Neurocrit Care* 24:97–103
31. Moos DD (2007) Central anticholinergic syndrome: a case report. *J Perianesth Nurs* 22:309–321
32. Nichols DE (2016) Psychedelics. *Pharmacol Rev* 68:264–355
33. Nickalls RW, Nickalls EA (1988) The first use of physostigmine in the treatment of atropine poisoning. A translation of Kleinwachter's paper entitled „Observations on the effect of Calabar bean extract as an antidote to atropine poisoning“. *Anaesthesia* 43:776–779
34. Pileggi DJ, Cook AM (2016) Neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother* 50:973–981
35. Prakash S, Rathore C, Rana K (2021) The prevalence of serotonin syndrome in an intensive care unit: a prospective observational study. *J Crit Care* 63:92–97
36. Soh M, Hifumi T, Isokawa S, Shimizu M, Otani N, Ishimatsu S (2020) Neuroleptic malignant syndrome in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med* 38:2243.e1–2243.e3
37. Suchard JR (2003) Assessing physostigmine's contraindication in cyclic antidepressant ingestions. *J Emerg Med* 25:185–191
38. Tao M, Li J, Wang X, Tian X (2021) Malignant syndromes: current advances. *Expert Opin Drug Saf* 20:1075–1085
39. Troller JN, Sachdev PS (1999) Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry* 33:650–659
40. Tzabazis A, Miller C, Dobrow MF, Zheng K, Brock-Utne JG (2015) Delayed emergence after anesthesia. *J Clin Anesth* 27:353–360
41. Wang GS, Baker K, Ng P, Janis GC, Leonard J, Mistry RD, Heard K (2021) A randomized trial comparing physostigmine vs lorazepam for treatment of antimuscarinic (anticholinergic) toxidrome. *Clin Toxicol (Phila)* 59:698–704
42. Wang RZ, Vashista V, Kaur S, Houchens NW (2016) Serotonin syndrome: preventing, recognizing, and treating it. *Cleve Clin J Med* 83:810–817
43. Zelcer J, Wells DG (1987) Anaesthetic-related recovery room complications. *Anaesth Intensive Care* 15:168–174

MED UPDATE SEMINARE

2023

Anästhesie Update 2023

14. Anästhesie-Intensiv-Update-Seminar
11.–12. November 2023
 Wiesbaden und Livestream

Wiss. Leitung:

Prof. Dr. Grietje Beck, Mannheim
 Dr. Karin Becke-Jakob, Nürnberg
 Prof. Dr. Winfried Meißner, Jena
 Prof. Dr. Kai Zacharowski, Frankfurt

Unter der Schirmherrschaft der BDA

www.anaesthesie-update.com

Auskunft für alle Update-Seminare:

med update GmbH
www.med-update.com
 Tel.: 0611 - 736580
info@med-update.com

