

F. Matschiner¹ · A. Berghaus¹ · A. Kober² · H. Henschel² · S. Kluge²

¹ Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten, Gesichts- und Halschirurgie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg · ² Gemeinsames Giftinformationszentrum der Länder Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen

Anticholinerges Syndrom nach postoperativer Dimenhydrinatgabe

Zusammenfassung

Das Auftreten eines anticholinergen Syndroms mit Tachykardie, Bewusstseinsstörung, Verwirrtheit und Halluzinationen nach Gabe therapeutischer Dosen von Arzneimitteln wird in der Literatur selten beschrieben.

An einem Fall werden hier Entwicklung und Verlauf dieses Syndroms nach Dimenhydrinatgabe aufgezeigt. Die Medikation war postoperativ nach Eintritt verschiedener Symptome wie Schwindel und Erbrechen indiziert. Das anticholinerge Syndrom konnte mit Physostigmin erfolgreich behandelt werden.

Schlüsselwörter

Anticholinerges Syndrom · Dimenhydrinat · Physostigmin

Dimenhydrinat ist das Chlortheophyllinsalz von Diphenhydramin, einem H₁-Antihistaminikum der 1. Generation der Ethanolaminklasse mit ausgeprägten sedierenden und antiemetischen Wirkungen. Die Substanz kommt u. a. bei postoperativem Erbrechen zum Einsatz [3, 5, 11].

Dimenhydrinat besteht zu 55% aus Diphenhydramin und 45% aus 8-Chlortheophyllin [2]. Die therapeutischen Dosen liegen bei Erwachsenen bei maximal 400 mg/Tag. Bei Dosen ab 500 mg/Tag können Krämpfe und ab 1300 mg/Tag können lebensbedrohliche Zustände auftreten. Die toxischen Dosen bei Kindern liegen bei Dosen ab 5 mg/kg, Kinder im Alter von 1–6 Jahren können

schon ab 100 mg somnolent und verwirrt sein [1, 13].

Das zentrale anticholinerge Syndrom (ZAS) wurde als zusammenhängender Symptomenkomplex erstmals 1966 von Longo [7] beschrieben und zählt zu den medikamentös induzierten Psychosen. Primär im Zusammenhang mit den klassischen Anticholinergika untersucht, wurden in der Zwischenzeit verschiedene pharmakologische Wirkstoffgruppen identifiziert, die selbst ein ZAS auslösen können bzw. mit seiner Entstehung in Verbindung gebracht werden können [12]. Eine Auswahl findet sich in Tabelle 1.

Ausgelöst durch eine Blockade von zentralen und peripheren Muskarinrezeptoren (ZNS: M₁, Herz: M₂) bzw. ein vermindertes Angebot von Cholin im synaptischen Spalt, kommt es zu unterschiedlichen klinischen Erscheinungen, die in Tabelle 2 zusammengefasst sind [10, 12]. Zur Diagnose eines ZAS werden laut Literatur [12] das Vorliegen von mindestens 1 zentralen und 2 peripheren Symptomen gefordert.

Als Therapie wird in der Literatur allgemein die i.v.-Injektion von 1–2 mg Physostigmin für Erwachsene empfohlen [1, 4].

Tabelle 1

Pharmaka, die ein ZAS auslösen können, bzw. mit seiner Entstehung in Verbindung gebracht werden. (Nach Stemmler et al. 1994)

Belladonnaalkaloide
Antidepressiva
Antipsychotika
Antihistaminika
Anti-Parkinson-Mittel
Inhalations-, Injektions- und Lokalanästhetika
Opioide
Benzodiazepine

Dr. Frank Matschiner
Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Magdeburger Straße 12, 06097 Halle

F. Matschiner · A. Berghaus · A. Kober
H. Henschel · S. Kluge

Anticholinergic syndrome following postoperative administration of dimenhydrinate

Abstract

Appearance of an anticholinergic syndrome after treatment with drugs in therapeutic dosages is seldom reported in the literature.

Based on a case report, the development and course of an anticholinergic syndrome after treatment with dimenhydrinate are described. The drug was given due to different symptoms such as vertigo and vomiting after surgery. The anticholinergic syndrome could successfully be treated with physostigmine.

Keyword

Anticholinergic syndrome · Dimenhydrinate · Physostigmine

Kasuistik

Eine 42-jährige Frau stellte sich wegen einer Schalleitungsschwerhörigkeit von 40 dB rechts mit den typischen Symptomen einer Otosklerose an der Universitäts-HNO-Klinik Halle vor. Die Patientin war nie zuvor operiert worden und hatte nie Medikamente eingenommen. Es bestanden weder Schwindel noch Spontannystagmus.

Nachdem die Indikation zu einer Stapesplastik rechts gestellt war, wurde die Operation in Lokalanästhesie mit insgesamt 8 ml 2%igem Xylocain mit 2 Tropfen Suprarenininjektionslösung durchgeführt. Der Eingriff verlief komplikationslos. Intraoperativ gab die Patientin bereits ein verbessertes Hörvermögen für Umgangssprache an.

Erst postoperativ klagte die Patientin über Schwindel und Übelkeit. Auffällig war ein Spontannystagmus zur linken Seite. Die Behandlung erfolgte mit Dimenhydrinat (Vomex® A für Erwachsene und Schulkinder) 3-mal 1 Zäpfchen. Das entspricht einer Menge von 3-mal 150 mg Dimenhydrinat. Übelkeit und Erbrechen besserten sich innerhalb von Stunden. Die Knochenleitungshörprüfung zeigte keine Veränderung zum präoperativen Befund. Der Spontannystagmus bestand weiter, sodass die Medikation fortgesetzt wurde.

Ab dem 2. Tag der Medikation wurde die Patientin zunehmend schläfriger, wurde tachykard und im Verlauf des 3. postoperativen Tages war sie nicht mehr ansprechbar. Auf Schmerzreize zeigte sie eine verzögerte Reaktion. Zur differentialdiagnostischen Abklärung des som-

nolenten Zustands wurden nach Rücksprache mit dem Giftinformationszentrum Erfurt 5 ml einer 0,04%igen Physostigminsalicylatlösung (Anticholinium®) unter Intubationsbereitschaft verabreicht. Während der i.v.-Gabe öffnete die Patientin spontan die Augen und 1 min nach erfolgter Injektion war sie ansprechbar und kooperativ. Eine Nachinjektion war nicht erforderlich.

Die klinischen Symptome sowie die Reaktion auf Physostigmin sprechen eindrucksvoll für ein ZAS.

Diskussion

Die Diagnose eines ZAS wird dadurch erschwert, dass bei diesem Krankheitsbild Zeichen einer zerebralen Erregung (agitierte Form) als auch Zeichen einer Vigilanzminderung (komatöse Form) vorliegen können. Dies leitet sich aus der Blockade zentraler und peripherer Muskarinrezeptoren und damit aus einem verminderten Angebot von Acetylcholin im synaptischen Spalt mit nachfolgender Beeinträchtigung der neuronalen Informationsübertragung her.

In die differentialdiagnostischen Erwägungen vor Stellung der Diagnose ZAS sind alle organischen, metabolischen und medikamentös induzierten Störungen einzubeziehen, die mit einem Einfluss auf kognitive und psychische Funktionen einhergehen. Eine Übersicht der wichtigsten Differentialdiagnosen des ZAS gibt Tabelle 3 [12]. Die häufigste Erwähnung des ZAS u. a. auch als Differentialdiagnose zu anderen Krankheitsbildern findet sich im Bereich des anesthesiologischen Fachgebiets.

Tabelle 2

Zentrale und periphere Symptome des ZAS. (Nach Stemmler et al. 1994)

Zentrale Symptome des ZAS

Desorientiertheit
Schläfrigkeit
Schwindel
Amnesie
Ataxie
Koma
Halluzinationen
Erregbarkeit
Krämpfe
Störung des Kurzzeitgedächtnisses
Zentrale Hyperpyrexie

Periphere Symptome des ZAS

Tachykardie
Mydriasis
Hyperthermie
Trockene, rote Haut
Sprachschwierigkeiten
Verminderte Schleim- und Schweißsekretion
Harnretention
Reduzierte Magen- und Darmmotorik

Tabelle 3

Wichtige Differenzialdiagnosen des ZAS

Störungen des respiratorischen Systems
 Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushalts
 Psychiatrische Krankheitsbilder
 Schädel-Hirn-Traumata
 Zerebrale Raumforderung

Die Entwicklung eines ZAS nach Gabe therapeutisch üblicher Dosen Dimenhydrinat ist in der Literatur bisher nicht beschrieben. Es finden sich allerdings Hinweise auf die Ausbildung eines ZAS bei einer 61-jährigen Patientin nach Gabe üblicher Dosen Amitriptylins. Bei der Patientin war die Halbwertszeit von Amitriptylin stark erhöht, was mit einer Veränderung des Zytochroms P 450 II D6 in Zusammenhang gebracht wurde [9].

In unserem Fall kann nur die Vermutung eines veränderten Metabolismus von Dimenhydrinat aufgestellt werden. Die Patientin lehnte eine weitere Untersuchung ab. Sie wurde über die Möglichkeit des Wiederauftretens eines ZAS nach Einnahme entsprechender Medikamente aufgeklärt.

Symptome eines ZAS-Syndroms nach Intoxikation mit H₁-Antihistaminika werden mehrfach in der Literatur beschrieben [1, 4, 6, 13]. Im 1. Fall [6] zeigten sich Bewusstseinsstörungen und eine halluzinatorische Psychose nach Einnahme von 1,5 g Diphenhydramin in suizidaler Absicht. Nach Gabe von 2 mg Physostigmin in 4 Einzeldosen normalisierte sich der Zustand der 27-jährigen weiblichen Patienten innerhalb von 2 h.

Im 2. Fall wird von einer 19-jährigen Frau berichtet, die nach Einnahme von

5 g Dimenhydrinat einen Status epilepticus entwickelte und gleichzeitig eine ventrikuläre Arrhythmie zeigte. Der Herzrhythmus konnte bei der Patientin kurzzeitig durch Gabe von Physostigmin normalisiert werden. Ein Multiorganversagen erforderte zusätzlich eine Darmresektion. Nach diesem Eingriff verstarb die Patientin [13].

In der Literatur wird bisher nur 1 Fall von atypischen Veränderungen bei der Biotransformation nach Dimenhydrinat-einnahme berichtet [14]. Dabei wurden autolytische Veränderungen der Hepatozyten an einem 21-jährigen männlichen Patienten nach dem Tod durch Dimenhydrinatüberdosierung in suizidaler Absicht festgestellt.

Fazit für die Praxis

In der HNO-ärztlichen Praxis ist nur sehr selten mit dem Auftreten eines ZAS nach Gabe von Dimenhydrinat (z. B. Vomex) zu rechnen. Trotzdem sollte an die Möglichkeit einer relativen Überdosierung bzw. Kumulation gedacht werden, weil letale Verläufe beschrieben wurden.

Zur Therapie des ZAS wird Physostigmin (Kontraindikationen: Asthma bronchiale, Diabetes und Morbus Parkinson) eingesetzt.

Im Zweifelsfall gibt eine Giftinformationszentrale Auskunft.

Literatur

- Borkenstein M (1978) Physostigmintherapie einer Dimenhydrinatvergiftung im Kindesalter. Paediatr Paediol 13: 4
- Farrell M (1991) Response of life threatening dimenhydrinate intoxication to sodium bicarbonate administration. Clin Tox 29: 527–535
- Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (1996) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Spektrum, Heidelberg Berlin Oxford, S 530
- Furst S, Habscheid W (1993) Akute Intoxikationen bei Patienten einer medizinischen Intensivstation. Dtsch Med Wochenschr 118: 849–885
- Hamid SK, Selby IR, Sikich N, Lerman J (1998) Vomiting after adenotonsillectomy in children: a comparison of ondansetron, dimenhydrinate and placebo. Anesth Analg 86: 496–500
- Lang K, Sigusch H, Müller S (1995) Anticholinerges Syndrom mit halluzinatorischer Psychose nach Diphenhydramin-Intoxikation. Dtsch Med Wochenschr 120: 1695–1698
- Longo VG (1966) Behavior and electroencephalographic effects of atropine and related compounds. Pharmac Rev 18: 965
- Martin B, Howell PR: Physostigmine: going... going... gone? Two cases of central anticholinergic syndrome following anaesthesia and its treatment with Physostigmine. Eur J Anaesthesiol 14: 467–470
- Müller N, Brockmöller J, Roots J (1991) Extremely long plasma half-life of amitriptyline in a woman with the cytochrome P 450 II D6 29/29-hilobase wild-type allele—a slowly reversible interaction with fenoxetine. Ther Drug Monit 13: 533–536
- Pitschner HF, Schulte B, Neuzner J, Wellstein A, Palm D, Schlepper M (1994) Subtypen muskarinischer Rezeptoren – Aspekte einer physiologischen Bedeutung für die Steuerung der Herzfrequenz beim Menschen. Z Kardiol 83: 9–20
- Saur P, Kazmaier S, Buhre W, Neumann P (1996) Die klinische Anwendung von Antiemetika zur Prophylaxe und Therapie der postoperativen Übelkeit und des Erbrechens. Anaesthesiol Reanim 21: 153–158
- Stemmler C, Kampa U, Schlosser GK (1994) Das zentral-anticholinerge Syndrom – eine Übersicht mit Falldarstellung. Anaest Intensivmed 35: 147–153
- Winn RE, McDonnell KP (1993) Fatality secondary to massive overdose of dimenhydrinate. Ann Emerg Med 22: 1481–1484
- Yamamoto K, Yamamoto Y, Matsumoto H et al. (1997) Unusual post mortem autolytic change in the liver: wavy transformation of hepatocytes. Med Sci Law 37: 256–259