



Serotoninergt syndrom – flera allvarliga fall med denna ofta förbisedda diagnos

Serotoninergt syndrom är ett symptomkomplex orsakat av farmakoterapi eller överdosering med serotoninergt aktiva substanser.

Vanliga symtom är förvirring, tremor, svettning, feber, hjärtklappning och hyperreflexi. Vid allvarliga fall ses medvetandesänkning, dilaterade och ofta ljusstela pupiller, positiv Babinski, muskelrigiditet samt hypertermi.

Hörnstenarna i handläggningen utgörs av tidigt igenkännande, utsättande av utlösande preparat, optimal symptomatisk behandling och i vissa fall specifik serotoninhämning.

Prognosen är i regel god, med regress av symtomen inom 1–2 dygn, trots att den akuta symtombilden ofta är illavarslande. Komplikationer som rabdomyolys och DIC (disseminerad intravasal koagulation) förekommer dock, och flera dödsfall har rapporterats.

Antalet läkemedel vars verkningsmekanism är att förhöja serotoninnivåerna i det centrala nervsystemet har ökat påtagligt under det senaste decenniet. Främst rör det sig om antidepressiva preparat, men även några mediciner mot migrän, övervikt, rökning, Parkinsons sjukdom samt vissa missbruksmedel har sådana egenskaper. Vanligen uppkommer symtomen vid serotoninergt syndrom (SS) efter att två eller flera serotoninaktiva medel kombinerats, men många fallbeskrivningar finns också där syndromet utvecklats efter monoterapi (1) (Fakta 1). En majoritet av alla rapporterade fall hos vuxna har inträffat i samband med en nyligen justerad farmakoterapi, men hos barn och ungdomar har SS ofta rapporterats efter överdosering (2).

Många fallrapporter och sammanfattande artiklar om SS har publicerats i psykiatriska tidskrifter (4–10), vilket rimligen bidragit till att oproportionellt få av de hundratals beskrivna fallen berört allvarliga och intensivvårdskrävande överdoseringar. Detta har i sin tur inneburit att man tidigare underskattade komplikationsriskerna och dödligheten vid SS samt att man i de först uppställda diagnoskriterierna (4) inte inkluderade allvarliga, men typiska, symtom som trismus, ge-

Jonas Höjer

jonas.hojer@apoteket.se

Mark Personne

Ann-Sofi Skagius

Giftinformationscentralen
SE-171 76 Stockholm

Ola Hansson

MIVA

Södersjukhuset
Stockholm
SE-118 83

Höjer J, Personne M, Skagius A-S, Hansson O.

Serotonin syndrome.

Several cases with this often overlooked diagnosis.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1660–3

During the recent decade an increasing number of inquiries concerning cases of overdoses exhibiting typical signs of the serotonin syndrome have been recorded at the Swedish Poisons Information Centre. Four of these cases are presented together with a review of the literature. All patients had overdosed moclobemide and in one case this was the only drug taken. The other patients had ingested moclobemide together with citalopram (2 cases) and clomipramine (1 case). Moreover, other serotonergic pharmaceuticals as sertraline and sumatriptan were simultaneously ingested in one case and buspirone in another. Three of the cases had hyperthermia, $> 40^{\circ}\text{C}$ and the same number showed pronounced muscle rigidity, coma and mydriasis. Other severe signs and symptoms upon admission included positive Babinski and trismus in two cases each and seizures in one. All patients received mechanical ventilation. Two were treated with dantrolene sodium and one of them was given cyproheptadine as well. One patient received cyproheptadine treatment alone and another prolonged muscle relaxation. Three patients had a typical short clinical course, whereas one patient developed rhabdomyolysis, DIC and arrhythmias. All patients fully recovered.

Artikkelen er tidligere publisert i *Läkertidningen* 2002; 99: 2054–60

nerell muskelrigiditet och kramper (3). Vidare har detta sannolikt bidragit till att invärtesmedicinare och intensivvårdare ofta har en begränsad kännedom om syndromet. Här har vi sammanfattat fyra av de intensivvårdskrävande förgiftningsfall med typiskt SS som Giftinformationscentralen fått förfrågningar om under de senaste åren.

Fall 1

En 33-årig kvinna ringde sjukvårdsupplysningen kl 05.50 efter att en timme tidigare ha intoxikerat sig med alkohol och ett oklart antal tabletter. Tomma förpackningar och anamnes talade för intag av tiordiazin (Mallorol), sertralin (Zoloft), citalopram (Cipramil), moklobemid (Aurorix) och sumatriptan (Imigran, max 2 tabletter). Vid ambulansens ankomst hade hon kräcks och var trött men talbar. Pulsen var 70/min och det systoliska blodtrycket 80 mm Hg.

Vid ankomsten till MIVA kl 06.45 var patienten medvetlös och hade snarkande andning. Blodtrycket var 135/60. Pupillerna var dilaterade men reagerade på ljus. Man noterade förhöjd muskeltonus i käkmuskulaturen. Temperaturen var 36°C och EKG var, förutom en lätt förlängd QT-tid, normalt. Blodprover tagna vid ankomsten inkluderade bl a lever-, blod- och elektrolytstatus samt blodsocker och artärblodgaser. Värdena var normala, bortsett från att S-etanol var 36 mmol/l , att B-LPK och B-glukos var lätt förhöjda samt att det fanns tecken på viss hypoventilation.

Under de närmaste timmarna utvecklade patienten en kraftigt ökad generell muskelrigiditet och trismus. Vid 12-tiden hade patienten hög feber, nära 42°C . Även andningen försämrades successivt, varför man intuberade patienten och påbörjade ventilatorbehandling. Klockan 14 gavs behandling med dantrolennatrium (licenspreparat), och efter att halva bolusdosen infunderats noterades en tydligt avtagande muskelrigiditet. Drygt två timmar efter påbörjad dantrolenbehandling hade febern sjunkit till 39°C . Nya blodprover visade stigande S-CK- och S-myoglobinvärden, som vid rabdomyolys, varför man intensifierade vätsketillförseln och alkaliserade urinen.

Under det andra och tredje vårddygnet gavs sedering med bensodiazepiner och fortsatt ventilatorbehandling. Muskelrigiditeten var borta och kroppstemperaturen pendlade mellan 37°C och 38°C . Dantrolentillförseln avslutades efter 16 timmars behandling, och i samband med detta gavs en engångsdos med serotoninantagonisten cyproheptadin, 4 mg, via ventrikelsond. Laboratorieproverna visade en bild förenlig med rabdomyolys och DIC (disseminerad intravasal koagulation): S-CK $> 500\text{ }\mu\text{kat/l}$, S-myoglobin $> 3\text{ }000\text{ }\mu\text{g/l}$, P-antitrombin III var

63 procent, P-fibrinogen 2,4 g/l, B-TPK var som lägst $33 \times 109/l$ och INR maximalt 1,76. S-CRP var aldrig högre än 38 mg/l och S-kreatinin var normalt.

Trettioåtta timmar efter ankomsten visade arytmiovervakningen en lång episod med snabb, breddökad takykardi, sannolikt ventrikeltakykardi, som vek spontant. Under cirka ett dygn efter arytmin noterades diafragmala ST-höjningar på EKG, varför nitroglycerin gavs. Akut utredning med koronarangiografi och upprepad ekokardiografi var helt utan anmärkning. Hjärtmuskelenzymerna var obedömbare på grund av rabdomyolysen.

På det fjärde vård dygnet kunde patienten extuberas. Därefter skedde en stadig förbättring. Efter nio dygn på intensivsen var patienten kliniskt och laboratoriemässigt återställd och EKG helt normaliserat.

Fall 2

En 20-årig man överdoserade en ökad mängd citalopram och moklobemid tillsammans med whisky. Hans föräldrar fann honom i bostaden åtta timmar senare allmänpåverkad, svettig och med krampliknande ryckningar i käkar och ben.

På akutmottagningen strax före midnatt var patienten kontaktbar men hade talsvårigheter på grund av toniska kramper i tuggmuskulaturen. Man noterade också maximalt vidgade ljusstela pupiller, generellt ökad muskeltonus, stegrade senreflexer, tremor samt positiv Babinski bilateralt. Puls var 80/min, blodtrycket 110/80 mm Hg och temperaturen 37,8 °C. Patienten lades in på IVA. Blodgasanalyser visade stigande pCO_2 och sjunkande pO_2 , vilket bedömdes bero på ofri luftväg sekundärt till den uttalade trismusbenägenheten.

Man sövde patienten med propofol och påbörjade ventilatorbehandling. Under de nästföljande 32 timmarna hölls patienten lätt sederad, och under denna period kvarstod muskelrigiditeten, subfebriliteten och de dilaterade pupillerna. Cirkulationen var dock stabil. Man kunde därefter extubera komplikationsfritt. I samband med detta gavs behandling med cyproheptadin (Periactin 8 mg) via ventrikelsonden.

Cirka 90 minuter efter att cyproheptadinet givits förbättrades neurologstatus påtagligt och pupillerna normaliserades. Senare samma dag kunde patienten överföras till vårdavdelning.

Fall 3

En 39-årig kvinna tog i suicidsyfte under natten en mycket stor överdos av moklobemid (100 tabletter à 100 mg). Maken fann henne oväckbar vid åttatiden på morgonen och noterade då att hon hade krampliknande muskelryckningar i hela kroppen.

Vid ankomsten till sjukhuset strax efteråt var kvinnan okontaktbar samt uppvisade

Fakta 1

De vanligaste utlösande substanserna

Substanser	Substanser
Serotoninerg verkningsmekanism	MAO-hämmare, t ex moklobemid
Hämning av serotoninmetabolismen	SSRI, TCA och vissa andra antidepressiva medel, t ex venlafaxin, sibutramin
Återupptagshämning	amfetamin, ecstasy, kokain
Ökad frisättning och återupptagshämning	buspiron, LSD, sumatriptan
Direkt stimulering av receptorer	litium (3)
Ökad receptorkänslighet (?)	bromokriptin, bupropion, levodopa
Dopaminagonister med serotoninaktivitet	

böjkramp i de övre extremiteterna och sträckkramp i de nedre. Vidare noterades hypertermi, 42,7 °C. Puls var 100/min och blodtrycket 170/80 mm Hg.

Patienten intubades omedelbart och kopplades till ventilator. Hon behandlades med bensodiazepiner intravenöst mot kramperna och dantrolennatrium mot hypertermi. Febern sjönk därefter successivt och cirkulationen stabiliserades. Patienten hade dock upprepade krampanfall som upphörde först vid 19-tiden, då hon började visa tecken på att vakna.

Ett drygt dygn senare kunde man extubera komplikationsfritt. Patienten var helt vaken och adekvat då hon skrevs ut från intensivsen efter två dygn.

Fall 4

En 29-årig man inkom på larm kl 03 efter att fyra timmar tidigare ha intagit alkohol samt totalt ca 45 tabletter, inkluderande moklobemid, klomipramin (Anafranil) och buspiron (Buspar). Det var okänt hur många av varje sort och vilka styrkor. Klockan 02 hade han väckt sambon, som tillkallat ambulans.

Vid ankomsten var patienten djupt medvetslös och hade stora ljusstela pupiller. Vidare noterades en generellt ökad muskeltonus, fötterna i spetsfotställning, huvudet vridet åt sidan med uttalad rigiditet i halsmuskulaturen samt med små ryckningar

i hela kroppen. Babinski var misstänkt positiv på höger sida. Puls var 92/min och det systoliska blodtrycket 120 mm Hg. Artärblodgaser påvisade en måttlig kombinerad metabolisk och respiratorisk acidosis.

Patienten intubades, ventrikelsköldes samt gavs medicinskt kol på akutrummet och överfördes sedan till IVA där han kopplades till ventilator. Sedvanliga ankomstprover var normala förutom att S-etanol var 37 mmol/l. Kroppstemperaturen var förhöjd och steg snabbt upp mot 41 °C. På intensivvårdsavdelningen vidtogs avkylande åtgärder. Dessutom inleddes sedering med propofol liksom generell muskelrelaxation med pankuron. Dessa åtgärder fortsatte under större delen av första vård dygnet. Sex timmar efter ankomsten till IVA var temperaturen åter nere omkring 38 °C. Upprepad provtagnings visade en övergående lätt förhöjning av S-CK, maximalt 20 µkat/l, och S-myoglobin, maximalt 560 µg/l.

Under det andra vård dygnet utsattes all sedering, varvid patienten successivt vaknade upp och kunde extuberas. Två dygn efter tablettintaget var han fullt kontaktbar och överfördes i ett gott allmäntillstånd till psykiatrisk vårdavdelning.

Oftast snabb symtomdebut

Symtomkomplexet vid SS utgörs av en kombination av autonoma, neuromuskulära

Fakta 2

Symtom och fynd vid serotoninergt syndrom

Neuromuskulärt	Mentalt	Autonom dysfunktion
Hyperreflexi	Oro	Svettning
Myoklonus	Förvirring	Takykardi
Ataxi	Agitation	Instabilt blodtryck
Tremor	Hallucinationer	Diarré
Nystagmus	Delirium	Takypné
Positiv Babinski	Koma	Hypertermi
Kramper		Mydriasis
Rigiditet, inklusive trismus		Ljusstela pupiller

Fakta 3

Skillnader mellan SS och MNS

Parameter	SS	MNS
Utlösande läkemedel	Serotoninerga medel Ej idiosynkratisk reaktion (1)	Neuroleptika Idiosynkratisk reaktion
Tidsförlopp	Snabb debut, vanligen timmar – ett dygn Snabbt övergående förlopp, 1–2 dygn	Långsam debut, flera dagar Långdraget förlopp, flera dagar–veckor
Symtom	Ofta måttlig rigiditet Hyperreflexi, myoklonus, nystagmus mydriasis vanligt	«Blyrörs»-rigiditet Ej hyperreflexi, myoklonus, nystagmus, eller mydriasis

och mentala manifestationer. Hos en majoritet av fallen sker symtomdebuten snabbt, inom 24 timmar efter en medicinjustering eller överdosering (1). Det finns inget patologiskt fynd, utan olika kombinationer och styrkor av yttringarna förekommer (3). Laboratorievärden kan vara normala, men en ökning av B-LPK och S-CK är vanligt (Fakta 2).

Förekomsten av SS är svår att uppskatta, eftersom tillståndets avgränsning är diffus och det finns lindriga, svårtolkade varianter. I den internationella klassifikationen av sjukdomar (ICD 10) upptas, anmärkningsvärt nog, över huvud taget inte SS, vilket gör det omöjligt att utnyttja central statistik. Den viktigaste differentialdiagnosen är malignt neuroleptikasyndrom (MNS). Vissa infektioner och metaboliska sjukdomar samt missbruk och abstinens kan också ge en likartad bild. MNS kan liksom SS ge mental påverkan, hypertermi, svettning, muskelstelhet, autonom dysfunktion och förhöjt S-CK, varför särskiljningen kan vara svår. Det finns dock några skillnader som underlättar diagnosen (Fakta 3).

Överstimulering

av postsynaptiska receptorer

Serotonin eller 5-hydroxytryptamin (5-HT) är en transmittorsubstans som bildas lokalt i vissa nervceller ur substratet L-tryptofan. Serotonin har många funktioner i centrala nervsystemet, inkluderande reglering av temperatur, aptit, sömn, sexualfunktion, aggression, affekt, smärtupplevelse, muskelfunktion, personlighet och kardiopulmonell funktion. Utanför CNS är serotonin involverat bl a i regulationen av gastrointestinalkanalens motilitet, blodtrycket och koagulationen. Åtminstone sju olika klasser av serotoninreceptorer har identifierats (5-HT₁₋₇).

Efter frisättningen till den synaptiska klyftan transporteras serotonin tillbaka till den presynaptiska cellen, där det kan återanvändas eller inaktiveras enzymatiskt. Det finns två klasser av enzymet monoaminoxidas, MAO-A och MAO-B. Monoaminoxidas-A bryter ner serotonin, och en hämning av detta enzym har djurexperimentellt visats kunna ge upphov till SS (11). Det serotoninerga syndromet anses huvudsakligen bero på en överstimulering av de postsynap-

tiska 5-HT_{1A}-receptorerna i hjärnstammen, men troligen till viss del även av 5-HT₂-receptorerna. Andra neurotransmittorer, som dopamin och noradrenalin, kan möjligen också ha betydelse vid symtomutvecklingen, men deras roll är fortfarande oklar (1, 3).

Det maligna neuroleptikasyndromet anses framför allt bero på en nedsatt dopaminerg funktion, framför allt nedsatt dopamin-2-receptoraktivitet. Då serotonin har en viss hämmande effekt på dopaminfrisättningen spekuleras i att vissa av symtomen vid såväl MNS som SS beror på en obalans mellan serotoninerg överstimulering och dopaminerg hämning (8). Detta skulle i så fall kunna förklara de likheter i symtombild som finns mellan dessa två skilda kliniska syndrom.

Behandling

Det finns inget standardiserat behandlingsprotokoll för SS, men nyckeln till framgångsrik handläggning utgörs av tidig diagnos, utsättande av utlösande läkemedel, optimal symtomatisk behandling och i vissa fall serotoninhämmande terapi (Fakta 4).

Symtomatisk behandling. I lindriga fall är förloppet kortvarigt, och eliminering av den serotoninerga medicineringen samt observation är ofta tillräckligt. Symtom som agitation, förvirring, subfebrilitet, hjärtklappning, tremor och rastlöshet behandlas vid behov med bensodiazepiner peroralt. Cyproheptadin (se nedan) bör också ges.

Allvarligare symtom indicerar intensivvård med arytmiövervakning. Ökad muskeltonus, trismus, takykardi, uttalad agitation och kramper behandlas i första hand med bensodiazepiner intravenöst. Uttalad och ihållande muskelrigiditet och hypertermi bör behandlas aktivt, bl a för att förhindra komplikationer som rabdomyolys, njursvikt och DIC. Det finns dock ingen klar konsensus om vilken metod som är bäst. Ventilatorbehandling efter sömning med bensodiazepin rekommenderas allmänt, liksom yttre avkylning och riklig vätsketillförsel. Generell muskelrelaxering så länge temperaturen överstiger 39 °C föreslås av vissa författare (3, 12). Dantrolennatrium är ett muskelrelaxerande licenspreparat med febernedsättande egenskaper som rekommenderas av andra (5, 13). Medlet doseras 0,5–3 mg/kg kroppsvikt intravenöst 2–3 ggr/dygn under 1–2 dygn. Alternativt ges efter den initiala dosen 1–2 mg/kg som infusion under 3–4 timmar.

Specifik behandling. Cyproheptadin (tablett Periactin 4 mg) är ett antihistaminpreparat med serotoninantagonistiska egenskaper som verkar via 5-HT_{1A}- och 5-HT₂-receptorerna. Kontrollerade studier saknas, men experimentellt har man visat att cyproheptadin kan motverka SS (14). Vidare har många lovande kliniska observationer rapporterats

Fakta 4

Behandling av serotoninergt syndrom

Symtombild	Behandling
Lätta symtom; exempelvis förvirring, agitation, svettning, tremor, diarré	Utsätt utlösande preparat Observation på sjukhus
Måttliga symtom; som feber, takykardi, trismus, muskelstelhet, mydriasis, medvetandepåverkan	Utsätt utlösande preparat Observation, helst intensivvård Bensodiazepin per os Cyproheptadin per os
Allvarliga symtom; med uttalad generell muskelrigiditet och hypertermi, > 39 °C	Utsätt utlösande preparat Intensivvård, vätsketerapi, avkylande åtgärder Bensodiazepin iv och ventilatorbehandling Cyproheptadin via sond Dantrolen alternativt kontinuerlig muskelrelaxering, om ej snabb symtomregress

(1, 8, 15, 16). Cyproheptadin betraktas numera som ett förstahandsmedel. Doseringen till vuxna är 4–8 mg var fjärde timme vid behov, till en maximal dygnsdos av 32 mg. Till barn ges 0,25 mg/kg/dygn, dock maximalt 12 mg per dygn (2).

Klorpromazin (Hibernal) är ett neuroleptikum med serotonin- och dopaminantagonistiska egenskaper, som också rapporteras ha gynnsamma effekter vid SS (17–19). En fördel som framhålls är att medlet kan ges parenteralt. Klorpromazin skall dock absolut undvikas om differentialdiagnosen MNS inte helt säkert uteslutits, dvs om aktuellt intag av neuroleptika kan ha förekommit. Den rekommenderade dosen är 50 (–100) mg intramuskulärt tidigt i förloppet (17).

Vanligtvis god prognos

Prognosen vid SS är oftast god om utlösande preparat sätts ut och allmänna intensivvårdsprinciper utnyttjas för behandling av de allvarligaste fallen. Symtomen avklingar vanligen inom ett till två dygn (1). Ett 20-tal dödsfall finns dock rapporterade (3), varav flera efter akut överdosering (13). Komplikationer som DIC och rabdomyolys, med eller utan akut njursvikt, förekommer, liksom undantagsvis arytmier (1, 6, 20). Dessa ska behandlas enligt gängse principer.

De aktuella fallen

De fyra fall som beskrivs ovan hade samtliga MAO-hämmaren moklobemid som ett av de utlösande läkemedlen. Detta stämmer väl med litteraturen, som genomgående rapporterar detta medel som det vanligast förekommande vid SS (1, 2, 13). I Fall 3 utlöste en stor dos moklobemid ensamt SS, medan övriga fall utgjordes av blandförgiftningar med SSRI-(selektiv serotoninupptagshämmare)-preparatet citalopram (Fall 1 och 2) respektive TCA (tricykliskt antidepressivum)-preparatet klomipramin (Fall 4). Även dessa läkemedel och kombinationer hör till dem som oftast utlöser SS. Fall nr 1 hade dessutom intagit sertralin och sumatriptan och Fall nr 4 buspiron, medel som också har serotoninerg effekt. Därutöver hade neuroleptika intagits i Fall 1, vilket alltid innebär differentialdiagnostiska svårigheter. Patientens snabba insjuknande talade dock mot MNS.

Tre av de fyra patienterna hade hypertermi, > 40 °C, och lika många en uttalad rigiditet. Normalt illavarslande symtom som dilaterade ljusstela pupiller, positiv Babinski, koma och kramper noterades därutöver i flera av fallen, trots att alla senare återhämtade sig väl. Tonisk kramp i tuggmuskulaturen, trismus, är vanligt vid SS och sågs i två av fallen. Detta symtom bidrar till att dessa patienter kan få ofri luftväg och dessutom vara svårventilerade om de inte sövs och intuberas. I tre av fallen var symtomförloppet kortvarigt, emedan patienten i Fall nr 1 utvecklade komplikationerna rabdomyolys, DIC, arytmi och allvarliga EKG-förändringar. Etiologin till ST-höjningarna är oklar, men

tänkbara orsaker är koronarspasm alternativt en mindre koronaremboli relaterad till patientens DIC. Samtliga fyra patienter erhöll ventilatorbehandling. Därutöver gavs dantrolennatrium i Fall 1 och Fall 3, med till synes god effekt på rigiditet och temperatur. Vidare gavs cyproheptadin i engångsdos i Fall 1 och Fall 2. Trots att detta skedde i sent skede rapporterades ett klart förbättrat neurologstatus efter tillförseln i Fall 2. Endast patienten i Fall nr 4 behandlades enligt konceptet kontinuerlig muskelrelaxation.

Litteratur

1. Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine* 2000; 79: 201–9.
2. Spirko BA, Wiley JF. Serotonin syndrome: a new pediatric intoxication. *Pediatr Emerg Care* 1999; 15: 440–3.
3. Mills KC. Serotonin syndrome – a clinical update. *Crit Care Clin* 1997; 13: 763–83.
4. Stembach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 705–13.
5. Laier G. The serotonin syndrome: Definition and cause. *Nordic Journal of Psychiatry* 1996; 50: 249–60.
6. Rosebush PI, Margetts P, Mazurek MF. Serotonin syndrome as a result of clomipramine monotherapy. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 285–7.
7. Hamilton S, Malone K. Serotonin syndrome during treatment with paroxetine and risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 103–5.
8. Young C. A case of neuroleptic malignant syndrome and serotonin disturbance. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 65–6.
9. Lantz MS. Serotonin syndrome. A common but often unrecognized psychiatric condition. *Geriatrics* 2001; 56: 52–3.
10. Insel TR, Roy BF, Cohen RM, Murphy DL. Possible development of the serotonin syndrome in man. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 954–5.
11. Hess SM, Doepfner W. Behavioral effects and brain amine content in rats. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie* 1961; 134: 89–99.
12. Henry JA. Serotonin syndrome. *Lancet* 1994; 343: 607.
13. Neuvonen PJ, Pohjola-Sintonen S, Tacke U, Vuori E. Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobemide–citalopram or moclobemide–clomipramine overdoses. *Lancet* 1993; 342: 1419.
14. Stewart RM, Campbell A, Sperk G. Receptor mechanisms in increased sensitivity to serotonin agonists after dihydroxytryptamine shown by electronic monitoring of muscle twitches in the rat. *Psychopharmacology* 1979; 60: 281–9.
15. Gaudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Emerg Med* 1998; 16: 615–9.
16. Lappin RI, Auchincloss EL. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *New Engl J Med* 1994; 331: 1021–2.
17. Graham PM. Successful treatment of the toxic serotonin syndrome with chlorpromazine. *Med J Aust* 1997; 166: 166–7.
18. Grantham J, Neel W, Brown RW. Reversal of imipramine–monoamine oxidase inhibitor induced toxicity by chlorpromazine. *Journal of the Kansas Medical Society* 1994; 65: 279–80.
19. Gillman PK. Successful treatment of serotonin syndrome with chlorpromazine. *Med J Aust* 1996; 165: 345–6.
20. Ferrer-Dufol A, Perez-Arados C, Murillo EC, Marques-Alamo JM. Fatal serotonin syndrome caused by moclobemide–clomipramine overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36: 31–2.

Summaries in English



- 1640** Andreassen H, Sandaune A-G, Gammon D, Hjortdahl P
Use of Internet health services in Norway
- 1646** Gulbrandsen P, Schroeder TV, Milerad J, Nylenna M
Paper or screen, mother tongue or English: Which is better? A randomized trial
- 1649** Bjørnstad J, Nyland H, Skeidsvoll H, Aanderud L, Eidsvik S
Neurologic decompression sickness in sports divers
- 1652** Ongre A, Pettersen JS, Munch JS
The Norwegian corvette Nordstjernen's voyage to the opening of the Suez Canal: Naval medicine in 1869
- 1656** Lund PJA
Was it a sin? Emil Aarestrup, doctor and poet
- 1660** Höjer J, Personne M, Skagius A-S, Hansson O
Serotonin syndrome. Several cases with this often overlooked diagnosis
- 1665** Holsen DS
Plant dermatitis: a survey
- 1671** Høye S, Hjortdahl P
«New wonder pill» – What Norwegian newspapers write about new medications
- 1678** Mathiesen E
Care for refugees in sanctuary – a challenge for the health services
- 1682** Lian OS, Røttingen J-A
The physician – homo economicus or homo sociologicus?
- 1686** Norum KR, Grav HJ
Axel Holst and Theodor Frølich – pioneers in the combat of scurvy
- 1692** Rostrup M
Acute high altitude sickness – an overview
- 1695** Hasle G
Dangerous animals