## UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Intensivmedizin

Professor Dr. med. Stefan Kluge

Charakteristika und klinischer Verlauf einer Kohorte von Patienten mit akuter Intoxikation auf der Intensivstation

#### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Stephanie Siedler aus Neustadt in Holstein

Hamburg 2015

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 22.07.2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. med. S. Kluge

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. med. U. Panzer

## Inhaltsverzeichnis

1.	Ein]	eitung	6
	1.1.	Historische Vorbemerkung	6
	1.2.	Ärztlicher Umgang mit Vergiftungen	7
	1.3.	Inzidenz und Häufigkeiten von Intoxikationen	8
	1.4.	Einteilung von Intoxikationen	9
	1.4.	1. Einteilung der Toxine	9
	1.4.	2. Einteilung der Intoxikationen nach Merkmalen des Vergiftungsgeschehens	10
	1.5.	Therapie der Intoxikationen	11
	1.5.	1. Spezifische Therapie	11
	1.5.	2. Primäre Giftelemination	11
	1.5.	3. Sekundäre Giftelimination	11
	1.5.	4. Antidota	12
	1.5.	5. Intensivmedizinische Therapie	12
	1.6.	Ziel der Arbeit	12
	1.6.	1. Fragestellung	13
2.	Mat	erial und Methoden	13
	2.1.	Patientenklientel	13
	2.2.	Datenerhebung	14
	2.3.	Ein- und Ausschlusskriterien	15
	2.4.	Klinische Endpunkte	15
	2.5.	Statistische Auswertung	15
3.	Erg	ebnisse	16
	3.1.	Patientencharakteristika	
	3.2.	Intoxikation	17
	3.2.	1. Mono- versus Mischintoxikation, Alkoholintoxikation	17
	3.2.	2. Substanzgruppen	18
	3.3.	SpezifischeTherapie	21
	3.4.	Intensivmedizinische Therapie	23
	3.5.	Verlauf	24
	3.5.	1. Intensivverweildauer und Krankenhausverweildauer	24
	3.5.	2. Verlauf nach Entlassung von der Intensivstation	25
	3.6.	Letalität	25
	3.7.	Geschlechtsspezifische Unterschiede	27
	3.7.	1. Geschlechtsspezifische Unterschiede des Substanzspektrums	27

	3.7.	2. Geschlechtsspezifische Unterschiede der Intoxikationsgenese	28		
	3.8.	Altersbedingte Unterschiede	29		
	3.8.	1. Altersbedingte Unterschiede des Substanzspektrums	29		
	3.8.	2. Altersbedingte Unterschiede der Intoxikationsgenese	30		
	3.8.	3. Altersbedingte Unterschiede in der Verweildauer	31		
	3.8.	4. Altersbedingte Unterschiede der Letalität	31		
4.	Dis	kussion	33		
	4.1.	Intensivaufnahme von Intoxikationspatienten	33		
	4.2.	Patientencharakteristika	34		
	4.3.	Intoxikationssubstanzen	35		
	4.3.	1. Alkohol	35		
	4.3.	2. Führende Rolle der Arzneimittel bei Intoxikationen auf der Intensivstation	36		
	4.3.	3. Häufigste Arzneimittelgruppe: Psychopharmaka	36		
	4.3.	4. Intoxikationssubstanzen im Wandel der Zeit	38		
	4.3.	5. Modedrogen	38		
	4.3.	6. "Psychologisierung der Intoxikation"	39		
	4.3.	7. "Vergessene Intoxikationen"	40		
	4.4.	Spezifische Therapie der Intoxikationen	40		
	4.5.	Intensivmedizinische Therapie	41		
	4.6.	Letalität von Intoxikationen	42		
	4.7.	Geschlechtsspezifische Besonderheiten	43		
	4.8.	Altersspezifische Besonderheiten	44		
	4.9.	Grenzen und Probleme des Studiendesigns	45		
	4.9.	1. Fallrekrutierung	45		
	4.9.	2. Anamnese	45		
	4.9.	3. Quantitative Auswertung der Intoxikation	45		
	4.9.	4. Klinische Endpunkte	46		
	4.9.	5. Vergleichbarkeit	46		
5.	Zus	ammenfassung	48		
6.	Lite	eraturverzeichnis	50		
7.	Anl	Anhang			
8.	. Dar	Danksagung6			
9.	Leb	Lebenslauf6			
14	0. E	Eidesstattliche Versicherung			

## 1. Einleitung

## 1.1. Historische Vorbemerkung

Schon in der griechischen Sagenwelt der Antike spielten sich spektakuläre Vergiftungen ab, wie der Versuch des Mordes an Theseus mit einem vergifteten Trunk oder der Tod Herakles, der durch ein vergiftetes Gewand Höllenqualen erlitt. Im Jahre 399 vor Christi verstarb Sokrates den Überlieferungen Platons zufolge durch die Hinrichtung mit dem sogenannten "Schierlingsbecher" (Gill 1973). In diesem Becher reichte man in der Antike ein Getränk aus dem Saft des Gefleckten Schierling (Conium maculatum aus der Familie der Doldenblütengewächse) zu Hinrichtungen und freiwilligen Selbsttötungen. Ein Coniumalkaloid aus dem Gefleckten Schierling wirkt lähmend auf die motorischen Endplatten der guergestreiften Muskulatur und nicotinartiq an sympathischen parasympathischen Ganglien. Der Tod erfolgt bei vollem Bewusstsein durch zentrale Atemlähmung (Gill 1973).

Einem in seiner Wirkung auf die motorische Endplatte verwandten Alkaloid begegnete Christoph Columbus auf seiner berühmten Reise 1492, als einige Mitglieder der Mannschaft nach Scharmützeln mit den Eingeborenen an scheinbar harmlosen Verletzungen durch deren Pfeile starben.

Viele Jahrhunderte blieb die Zusammensetzung des Giftes den Konquistadoren unbekannt. Schließlich konnte Alexander von Humboldt im 19. Jahrhundert von seinen Forschungsreisen in Südamerika berichten, wie die indigene Bevölkerung das Pfeilgift Curare aus Pflanzen herstellte (Soentgen und Hilbert 2012). Das Wort Intoxikation leitet sich aus dem Griechischen von dem Wort "toxicon" ab, welches übersetzt "Pfeilgift" bedeutet.

Jenes spezielle Pfeilgift Curare sollte mehr als 100 Jahr später die Anästhesie revolutionieren: abseits der zu dieser Zeit gängigen Praxis, Narkosen mit einem einzigen Inhalationsnarkotikum zu führen, verabreichten die kanadischen Anästhesisten Harold Randall Griffith (1896–1985) und Enid Johnson (1909–1972), 1942 zum ersten Mal im Rahmen einer Inhalationsnarkose Curare zur

Muskelerschlaffung (Bevan 1992). So fand dies schon in geringen Mengen tödliche Gift Einzug in die Medizin. Allerdings war es die maschinelle Beatmung, die es ermöglichte, eine Vergiftung in eine medizinische Behandlung zu wandeln.

Die Medizin bedient sich heute zahlreicher Substanzen mit potentiell schädigender Wirkung auf den Organismus und ein Großteil der Intoxikationen entsteht durch die Einnahme von Arzneimitteln. Paracelsus schrieb schon vor 450 Jahren in seinen "Defensiones" "Allein die Dosis macht, dass ein Ding kein *Gift* ist."(Paracelsus und Pörksen 2003). Gifte und die von ihnen ausgelösten Krankheitsbilder im Sinne von Vergiftungen bilden entsprechend einen festen Bestandteil der klinischen Tätigkeit eines Arztes.

## 1.2. Ärztlicher Umgang mit Vergiftungen

Das frühzeitige Erkennen spezifischer Vergiftungssymptome, deren notfallmäßige Behandlung und insbesondere das Einleiten einer spezifischen Therapie sowie optimaler supportiver Maßnahmen gehören zu den anspruchsvollsten ärztlichen Tätigkeiten, insbesondere da häufig die vergiftende Substanz oder gar der Umstand, dass eine Intoxikation vorliegt, dem Behandler unbekannt bleiben. Die Bandbreite der Substanzen, die eine Intoxikation auslösen können, ist ausgesprochen umfassend und reicht von den unzähligen gebräuchlichen Arzneimitteln und gängigen Drogen, diversen Chemikalien in Haushalt und Industrie bis zu giftigen Pflanzen und Tieren. Die Symptomenkomplexe, die Vergiftungen hervorrufen, sind vielgestaltig und liegen in unterschiedlichen Ausprägungen vor: Es findet sich nahezujedes klinische Bild, vom asymptomatischen Patienten bis hin zur Reanimationspflichtigkeit.

Eine besondere Schwierigkeit ergibt sich daraus, dass auch das klinisch vorherrschende Intoxikationsspektrum einem gewissen Wandel unterliegt.

So zeigt sich etwa bei der Entwicklung neuer Pharmakotherapeutika, dass diese mitunter neuartige Intoxikationen mit spezifischen Symptomenkomplexen sowie entsprechenden therapeutischen Notwendigkeiten nach sich ziehen können. Beispielhaft ist hier die Zunahme der Intoxikationen mit dem Neuroleptikum Quetiapin

seit dessen Markteinführung 2000 anzuführen (Eyer et al. 2011). Die ehemals häufig auftretenden Bleivergiftungen, Vergiftungen mit Alkylphosphaten wie Parathion oder auch Lithiumvergiftungen sind heutzutage in Deutschland selten geworden (Müller und Desel 2013). Hingegen finden sich in den letzten Jahren zunehmende Zahlen für Vergiftungen mit Gammahydroxybuttersäure (GHB) oder neuartigen synthetischen Drogen (zum Beispiel Badesalzvergiftungen) (Rech et al. 2015).

#### 1.3. Inzidenz und Häufigkeiten von Intoxikationen

Im Jahr 2013 fanden sich gemäß den Erhebungen des statistischen Bundesamtes in deutschen Krankenhäusern 51.202 Patienten in Behandlung, deren Diagnosen mit Diagnoseschlüsseln der Ziffern T36 bis 51 (Vergiftungen durch Arzneimittel, Drogen, biologisch aktive Substanzen) sowie T51 bis T65 (toxische Wirkung von vorwiegend nicht-medizinisch verwendeten Substanzen) codiert wurden(Statistisches Bundesamt (Destatis) 2015). In der Todesursachenstatistik des statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 für insgesamt 893.825 Verstorbene fanden sich als Todesursache für 1.928 Sterbefälle Diagnosen von T36 bis 51 sowie für 1.295 Sterbefälle Diagnosen von T51 bis T65. Somit lag für 3.225 Verstorbene eine Intoxikation als Todesursache vor (0,36 % aller Verstorbenen) (Statistisches Bundesamt (Destatis) 2014).

Deutschlandweit registrierten die 9 Giftnotrufzentren (GIZ) in den Jahren 2011 und 2012 circa 200.000 humane Giftexpositionen pro Jahr (Hahn et al. 2014). Das Giftinformationszentrum-Nord (GIZ-Nord) berichtete im Jahr 2013 von 31.981 Verdachtsfällen humaner Vergiftungen für die Länder Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig Holstein. Dies entspricht bei einer Bevölkerungszahl von circa 13 Millionen Personen einer Inzidenz von fast 250 Fällen/100.000 Einwohner pro Jahr. In der Einschätzung des Schweregrades von 3558 möglicherweise toxischen Vergiftungen wurden von Mitarbeitern des GIZ-Nord 2.847 Fälle als mittelschwer, 692 Fälle als schwer und 19 als tödlich eingestuft. Vorausgesetzt, dass mittelschwere, schwere und tödlich einzuschätzende Vergiftungen einer intensivmedizinischen Behandlung bedürfen, entspräche dies circa 11 % der entsprechenden Anfragen an das GIZ-Nord (Giftinformationszentrum-Nord der Länder Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein 2014).

Etwa 1 % aller Vorstellungen in Notaufnahmen von Krankenhäusern erfolgen im Rahmen einer Intoxikation (Burillo-Putze et al. 2003; Buchanan 1991; Rahman et al. 2014). Ein relevanter Anteil der Patienten wird im klinischen Verlauf auf eine Intensivstation verlegt. Allerdings variiert der Prozentsatz zwischen 1,4 % und 22% (Kristinsson et al. 2008; Henderson et al. 1993; Kiernan und Rahman 2014; Rahman et al. 2014; Staikowsky et al. 2004). Im Hinblick auf die gesamte Patientenklientel der entsprechen Intoxikationen3,4 % bis 4,5 % Intensivstationen Aufnahmen(Armstrong et al. 2012; Henderson et al. 1993; Liisanantti et al. 2011; Lam et al. 2011; Brandenburg et al. 2014; Kristinsson et al. 2008; McMahon et al. 2014b).

## 1.4. Einteilung von Intoxikationen

Aufgrund der Heterogenität von Vergiftungen bietet sich eine systematische Kategorisierung an. In der vorliegenden Arbeit wird zum einen anhand der entsprechenden Substanzen, die zur Intoxikation geführt haben, und zum anderen anhand von Merkmalen, die das Intoxikationsgeschehen näher differenzieren, unterschieden.

#### 1.4.1. Einteilung der Toxine

Es gibt zahlreiche Einteilungen der multiplen potentiell giftigen Substanzen, die etwa auf die Art der Aufnahme des Giftes (zum Bespiel inhalativ, oral, transdermal, intravenös), die therapeutischen Möglichkeiten (dialysierbar, Antidot verfügbar), oder auf chemische sowie physikalische Eigenschaften (flüssig, gasförmig) abzielen.

Eine gängige Einteilung erfolgt im medizinischen Kontext per Klassifikation nach dem G-DRG System (German Diagnosis Related Groups System), das für die diagnoseverknüpfte Abrechnung nach Fallpauschalen verwendet wird. Vergiftungen werden hier unter den Ziffern T36 bis 51 (Vergiftungen durch Arzneimittel, Drogen, biologisch aktive Substanzen) sowie T51 bis T65 (toxische Wirkung von vorwiegend nicht-medizinisch verwendeten Substanzen) geführt. Allerdings hat diese Einteilung aufgrund der Bemühung um Vollständigkeit eine Vielzahl von Untergruppen und berücksichtigt zudem zahlreiche Einzelsubstanzen. In der klinischen Praxis ist

hingegen eine pragmatischere Einteilung nützlich, die einerseits zur Vereinfachung führt, indem sie Substanzen nach Häufigkeit entsprechender Intoxikationen gruppiert und andererseits eine inhaltliche Gruppierung bietet, die dem klinischen Kontext des Intoxikationshergangs und der zu erwartenden Toxinwirkung besser gerecht wird. In der vorliegenden Arbeit wurde auf Grundlage der Klassifikation des DRG-Systems unter Berücksichtigung der statistischen Auswertungen der Giftnotrufzentralen bezüglich der Häufigkeiten von Vergiftungen in Deutschland und im Hinblick auf klinische Aspekte folgende Einteilung vorgenommen:

#### Toxische Wirkung von Arzneimitteln und Drogen:

- Psychopharmaka (Antidepressiva, Neuroleptika, Hypnotika)
- Analgetika (Opioide, Nicht-Opioide)
- Sonstige Medikamente (Antihypertensiva, Kardiaka, Antidiabetika etc.)
- Drogen (Amphetamine, Heroin, Cannabis)
- Alkohol

Toxische Wirkung vorwiegend nicht-medizinisch verwendeter Substanzen

- Pflanzliche Gifte (wie Toxine von Pilzen oder der Herbstzeitlosen)
- Tierische Gifte (wie Schlangengifte)
- Chemikalien (wie Flusssäure, diverse Gase, Alkylphosphate)

# 1.4.2. Einteilung der Intoxikationen nach Merkmalen des Vergiftungsgeschehens

Vergiftungsereignisse lassen sich systematisch kategorisieren, indem etwa die Anzahl der Substanzen berücksichtigt wird, die in die Exposition involviert sind. Entsprechend unterscheidet man Monointoxikationen und Mischintoxikationen mit zwei oder mehr Substanzen. Zum anderen unterscheiden sich Vergiftungen anhand der zur Vergiftung führenden Umstände, so dass sich suizidale, akzidentelle und iatrogene Intoxikationen unterscheiden lassen. Exzessiver Alkohol- oder Drogenkonsum, der eine behandlungsbedürftige Intoxikation zur Folge hatte, wurde im Weiteren keiner dieser Kategorien zugeordnet, zumal die billigende Inkaufnahme einer Intoxikation durch den Konsumierenden anzunehmen ist. Des Weiteren lassen sich Erst– und Wiederholungsereignisse unterscheiden.

Entsprechend ergeben sich folgende Kategorisierungen für die vorliegende Arbeit:

- Mono- versus Mischintoxikation
- Suizid, iatrogen, akzidentell und sonstige Genese
- Erstereignis versus Rezidivereignis

#### 1.5. Therapie der Intoxikationen

#### 1.5.1. Spezifische Therapie

Als spezifische Therapie von Intoxikationen bezeichnet man Methoden der primären Giftelimination, sekundären Giftelimination und Spezifika zur Antagonisierung der Giftwirkung durch Antidota.

#### 1.5.2. Primäre Giftelemination

Bei der primären Giftelimination besteht die Behandlung in Verhinderung oder Verminderung der Resorption der toxischen Substanzen aus dem Gastrointestinaltrakt, der Haut oder den Atemwegen, etwa durch folgende Maßnahmen:

- Magenspülungen
- Verabreichung von Aktivkohle
- Gabe von Laxanzien
- antegrade Darmspülung
- lokale Dekontamination

#### 1.5.3. Sekundäre Giftelimination

Durch sekundäre Giftelimination wird versucht, bereits resorbierte toxische Substanzen beschleunigt aus dem Körper zu eliminieren; es bestehen folgende Optionen:

- Forcierte Diurese
- Harnalkalisierung
- Nierenersatztherapie/Hämoperfusion
- Forcierte Ventilation und hyperbare Sauerstofftherapie

#### 1.5.4. Antidota

Unter dem Begriff Antidot subsumiert man Substanzen, die in der Lage sind, die toxische Wirkung einer Substanz aufzuheben beziehungsweise abzuschwächen. Es existieren eine Vielzahl Antidota. Die gängigen Antidota sind in Tabelle 1 (Anhang 1)dargestellt (Weidhase et al. 2014).

Zu erwähnen ist als Antidot weiterhin die hoch dosierte Infusion von Lipiden, die als "Lipid rescue" bezeichnet wird. Es gibt Hinweise, dass diese Therapie unter anderem die kardiotoxischen Wirkungen von Lokalanästhetika aufhebt. (Ozcan und Weinberg 2014).

#### 1.5.5. Intensivmedizinische Therapie

Neben der spezifischen Therapie bedarf es supportiver Maßnahmen, um den klinischen Zustand von Patienten mit Intoxikation zu stabilisieren. Eine Überwachung der Vital- und Laborparameter hat bei kritisch kranken Patienten standardisiert zu erfolgen. Von besonderer Bedeutung für die intensivmedizinischen Maßnahmen sind bilanzierte Volumentherapie, Kreislaufunterstützung durch Katecholamine, Beatmungstherapie in invasiver oder nicht-invasiver Form, Nierenersatzverfahren und in speziellen Fällen Albumindialyse (Molecular Adsorbents Recirculating System, MARS) oder Hämoperfusion.

#### 1.6. Ziel der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Patientencharakteristika der schwerstkranken Patienten mit Intoxikationen, die auf den Intensivstationen eines deutschen Universitätsklinikums in einem Zeitraum von 7 Jahren behandelt wurden, zu beschreiben und zu analysieren. Besonderes Augenmerk wurde zudem auf eventuelle Veränderungen im Spektrum der Intoxikationssubstanzen über die Jahre sowie auf geschlechts- und altersspezifische Unterschiede gerichtet.

### 1.6.1. Fragestellung

Für die eigentliche Forschungsarbeit wurden drei Leitfragen entwickelt, aus denen sich auch die Auswahl der genaueren Untersuchungskriterien sowie der Auswertungsaspekte ergeben:

- 1. Ist für Patienten, die mit Intoxikationen auf den Intensivstationen des (Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf) UKE im Beobachtungszeitraum behandelt wurden, eine höhere Sterblichkeit (bezogen auf die Gesamtpopulation) feststellbar?
- 2. Lässt sich für den Beobachtungszeitraum eine Veränderung des Spektrums der Intoxikationssubstanzen feststellen?
- 3. Unterscheiden sich das Spektrum der Intoxikationssubstanzen oder die klinischen Endpunkte unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht der Patienten?

#### 2. Material und Methoden

#### 2.1. Patientenklientel

Die Studie wurde in der Klinik für Intensivmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf vom 1. Januar 2007 bis zum 31. Dezember 2013 durchgeführt. Zur Klinik gehören sämtliche Intensivstationen für erwachsene Patienten (Kardiochirurgische Intensivstation, Kardiologische Intensivstation, Medizinische Intensivstation, Neurochirurgische Intensivstation, Neurologische Intensivstation, Operative Intensivstation, sowie 4 Interdisziplinäre Intensivstationen; 120 Betten) des Universitätsklinikums.

#### 2.2. Datenerhebung

Über das Krankenhausinformationssystem des Medizincontrollings wurden alle Patienten identifiziert, deren Intensivaufenthalt einen Diagnoseschlüssel einer Vergiftung aufwies. Gemäß dem G-DRG System handelt es sich um die Ziffern T36 bis 51 (Vergiftungen durch Arzneimittel, Drogen, biologisch aktive Substanzen)und T51 bis T65 (toxische Wirkung von vorwiegend nicht-medizinisch verwendeten Substanzen) sowie F10.0 bis F19.0 (psychische und Verhaltensstörungen infolge von akuten Intoxikationen mit psychotropen Substanzen).

Es erfolgte die retrospektive Auswertung von 333 elektronischen Patientenakten und für das Jahr 2007 eine Auswertung von 45 Patientenakten in Papierform. Die Datenerhebung schloss die folgenden Paramater ein: Alter, Geschlecht, GCS (Glasgow Scale). Intoxikationssubstanz beziehungsweise Coma Intoxikationssubstanzen im Falle von Mischintoxikationen (zwei oder mehr Substanzen), sofern beurteilbar und zutreffend suizidale, akzidentelle oder iatrogene Genese der Intoxikation, Vorerkrankungen (im Speziellen Niereninsuffizienz, pulmonale, kardiale und psychiatrische Vorerkrankungen) sowie die Intensivstationsund Krankenhausverweildauer. Des Weiteren wurden spezielle intensivmedizinische Interventionen (maschinelle Beatmung, nicht-invasive Nierenersatztherapie, Katecholamintherapie, kardiopulmonale Reanimation) und die Durchführung einer spezifischen Therapie zur Giftelimination wie unter anderem Antidotgabe, Dialyse, Magenspülung, Aktivkohlegabe erhoben. Ergänzend wurde erfasst, ob die Patienten nach der Behandlung auf der Intensivstation einer weiteren stationären Therapie bedurften und ob bei Verlegung respektive Entlassung erhöhte Retentionsparameter sowie Leberenzyme vorlagen oder eine weitere Beatmungstherapie erforderlich war.

Die Bestimmung der Intoxikationssubstanzen erfolgte standardisiert mittels toxikologischem Screening per Urinbestimmung und /oder Serumtoxikologie.

Der Schweregrad der Erkrankung bei Aufnahme auf der Intensivstation wurde anhand des Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) erfasst.

Wurde ein Patient in dem Beobachtungszeitraum mehrfach mit der Diagnose Intoxikation auf der Intensivstation behandelt, so wurden nur Fälle für die Analyse berücksichtigt, wenn es sich um erneute Intoxikationsepisoden handelte. Die Daten wurden anonymisiert erhoben und ausgewertet.

#### 2.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Daten von allen Patienten, die im Untersuchungszeitraum mit einer Diagnose Intoxikation (vg. 2.2) auf den Intensivstationen für Erwachsene des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf behandelt wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten, die trotz der Identifizierung über entsprechende DRG-Schlüssel nach Aktenlage keine Intoxikation aufwiesen. Hierzu zählten Fälle mit Wespenstichen und Wasserintoxikationen infolge Polydipsie. Auch Patienten, die aufgrund einer protrahierten Aufwachreaktion im Sinne eines "Narkoseüberhanges" nach einer Vollnarkose kurzfristig einer intensivmedizinischen Therapie bedurften, wurden ausgeschlossen.

## 2.4. Klinische Endpunkte

Als klinische Endpunkte der Intoxikationen wurden die Verweildauern auf Intensivstation und im Krankenhaus, die Sterblichkeit auf der Intensivstation und im Krankenhaus und eventuell nach Verlegung oder Entlassung fortbestehende funktionelle Defizite ausgewählt. Als Anhalt für fortbestehende funktionelle Defizite galten Einschränkungen der Nieren- und Leberfunktion im Sinne erhöhter Leberenzyme und Lebersyntheseparameter oder Dialysepflichtigkeit sowie die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung bei Entlassung beziehungsweise bei Verlegung.

#### 2.5. Statistische Auswertung

Die Ergebnisse sind als absolute Zahlen und Prozent oder für normalverteilte kontinuierliche Daten als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Zum Vergleich von Gruppen wurde der t-Test für metrische Daten und der Chi-Quadrat-Test beziehungsweise der exakte Test nach Fisher für kategoriale Daten eingesetzt. Ein zweiseitiger p-Wert <0,05 wurde als signifikant angenommen. Als Software für die statistische Analyse wurde SPSS (Statistic Package for Social Sciences User Statistiksoftware, Version 20.0, SPSS Inc. Chicago, IL, USA) verwendet.

## 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patientencharakteristika

Im Untersuchungszeitraum wurden auf den Intensivstationen 46.312 Patienten aufgenommen, 378 Patienten erhielten die Diagnose Intoxikation (0,8 %). Abbildung 1 zeigt die Entwicklung der Fallzahlen über die einzelnen Jahre.

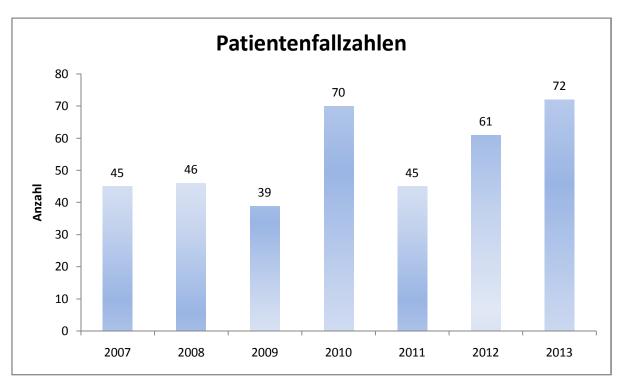


Abb. 1

Das mittlere Alter bei Intoxikation betrug 48,7 Jahre, (SD 19,4). 211 Patienten (55,8 %) waren jünger als 50 Jahre. 304 Patienten und somit 80,4 % waren jünger als 70 Jahre. Bezüglich der Geschlechterverteilung fand sich annähernd eine Gleichverteilung mit einem gering höheren Anteil weiblicher Patienten (51,9 %). Im Hinblick auf Vorerkrankungen der Patienten bestand in 9,3 % (n=35) der Fälle bereits eine Niereninsuffizienz, pulmonal waren 14,3 % (n=54) und kardial 28,0 % (n=106) der Patienten vorerkrankt. Eine vorbestehende Leberschädigung wiesen 5,8 % (n=22) der Patienten auf. Mit 51,1 % (n=193) lag bei mehr als der Hälfte der Patienten eine psychiatrische Vorerkrankung vor.

Der mediane SAPSII-Score in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme lag bei 28 (Range 6-76). Der mediane GCS bei Aufnahme betrug 13 (Range 3-15).

Insgesamt war in 50,0 % (n=189) der Fälle ein Suizidversuch als Ursache der Intoxikation zu eruieren, der anamnestisch bei 26,3 % (n=49) der Fälle als Rezidivereignis eingestuft werden konnte. Eine iatrogene Genese der Intoxikation fand sich in 23,0 % (n=87), eine akzidentelle in 13,8 % (n=52) der Fälle. Abbildung 2 veranschaulicht die Verteilung der Ursachen für die Intoxikationen.

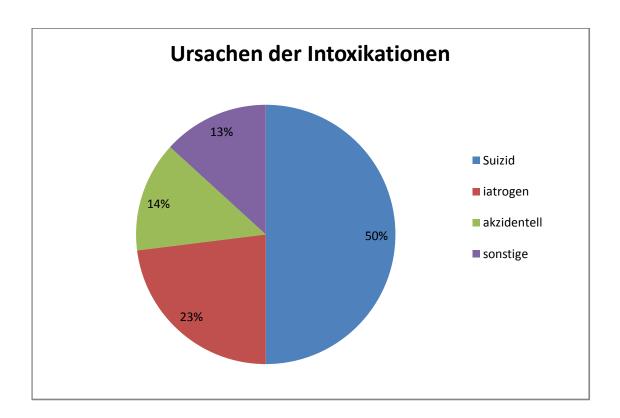


Abb. 2

#### 3.2. Intoxikation

#### 3.2.1. Mono- versus Mischintoxikation, Alkoholintoxikation

Eine Mischintoxikation mit zwei oder mehr Substanzen lag in 49,2 % der Fälle (n=186) vor. Als häufigste Substanz, die in Kombination mit anderen Substanzen zu einer Intoxikation führte, fand sich Alkohol, so konnte ein erhöhter Alkoholspiegel bei fast der Hälfte der Mischintoxikationen (52,2%, n= 97) nachgewiesen werden. Insgesamt wiesen knapp ein Drittel der Patienten (31 %, n=117) einen erhöhten Blutalkoholspiegel mit einem mittleren Promillewert von 1,61 ‰ (SD 1,25 ‰) auf.

#### 3.2.2. Substanzgruppen

Zur Auswertung der Häufigkeiten einzelner Substanzen beziehungsweise der jeweiligen Substanzgruppen Folgenden Patientenfälle werden im und Intoxikationskomponenten unterschieden. Dies ist von besonderer Bedeutung, da in nahezu der Hälfte der Fälle eine Mischintoxikation stattgefunden hatte und somit mehrere Intoxikationssubstanzen pro Patientenfall vorlagen. Insgesamt fanden sich 710 Intoxikationskomponenten bei einer Patientenzahl von 378. Im Falle einer Mischintoxikation waren folglich durchschnittlich 2,8 Substanzen je Patient beteiligt. Die Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Intoxikationskomponenten gibt Abbildung 3 wieder. In Abbildung 4 finden sich die Häufigkeiten differenziert nach Subgruppen einzelner Intoxikationskomponenten. 70 % aller Intoxikationen waren durch Arzneimittel verursacht, Alkohol und Drogen entsprachen 24 %. Pflanzliche und tierische Gifte sowie Chemikalien entsprachen 6 % aller Intoxikationen.

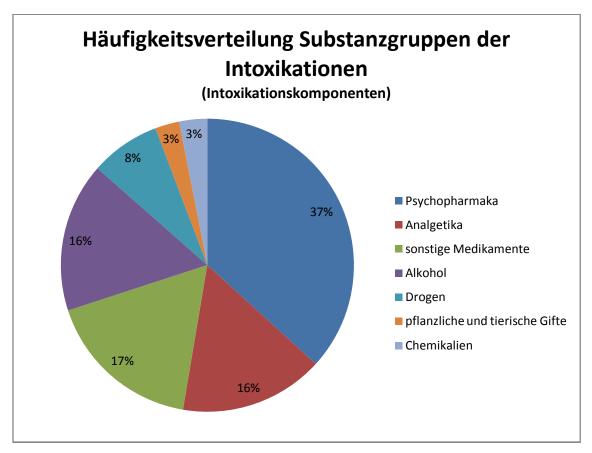


Abb. 3

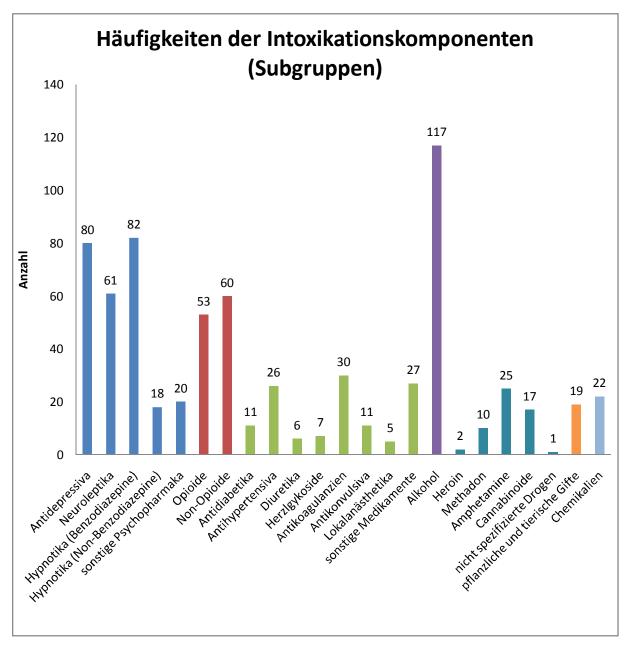


Abb. 4

Unter den Arzneimitteln, die für eine Intoxikation verantwortlich waren, waren die Psychopharmaka führend (36,8%, n=261). Hiervon waren Intoxikationen mit Benzodiazepinen (n=82) und Antidepressiva (n=80) am häufigsten. Weitere häufig zur Intoxikation führende Substanzen waren Analgetika (15,9%, n=113).

Abbildung 5 zeigt die Verteilung der Fallzahlen der Intoxikationskomponenten der Substanzgruppen über die Jahre 2007 bis 2013. Über den Beobachtungszeitraum der vorliegenden Studie fanden sich keine Veränderungen im Substanzspektrum (p=0,145).

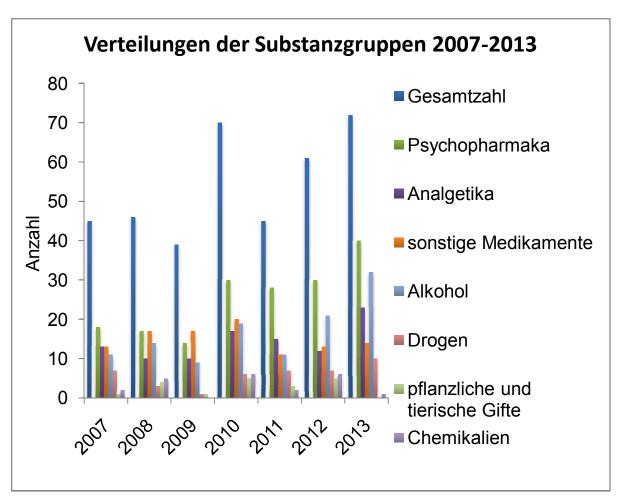


Abb. 5

Betrachtet man die Verteilung der Intoxikationssubstanzen für die einzelnen Patientenfälle, ergibt sich, dass 46,8% (n=177) aller Patienten Psychopharmaka eingenommen hatten. Analgetika führten bei 26,5 % (n=100) der Patienten zu einer Intoxikation, Drogen hatten 10,8 % (n=41) der Patienten konsumiert. Pflanzliche und tierische Gifte waren bei 5,0 % (n=19) der Patienten die Ursache der Vergiftung und 5,8% (n=22) der Patienten erlitten Vergiftungen durch Chemikalien. Die Gruppe der sonstigen Medikamente verursachte bei 27,8 % (n=105) der Patienten eine Intoxikation. Abbildung 6 veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung der Patientenfälle nach Substanzgruppen.

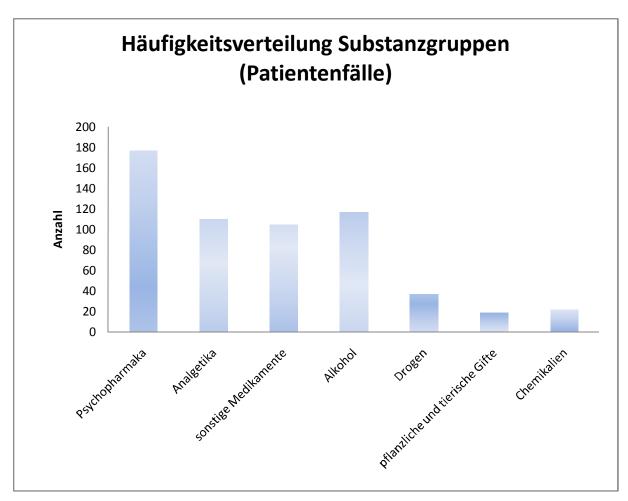


Abb. 6

#### 3.3. Spezifische Therapie

Eine spezifische Therapie der Intoxikation erfuhren 149 Patienten (39,4%). Diese erfolgte in Form einer Antidotgabe bei 123 Patienten (32,5%). Am häufigsten wurden Naloxon (n=34) und Acetylcystein (n=33) verwendet, auch Flumazenil (n=21), Vitamin K (n=11) sowie Silibinin (n=11) kamen mehrfach zum Einsatz. Schlangengiftantiserum wurde in drei Fällen verabreicht. Die Therapie einer "Lipid rescue" mittels intravenöser Gabe von Lipidemulsion erfolgte in zwei Fällen. Vereinzelt erfolgte die Applikation von Glukagon, Folsäure, Methylenblau, Atropin, (Mercaptoethansulfonat-Natrium), Mesna Physostigmin und Protamin. Aktivkohlegaben zur Resorptionsverringerung erhielten 23 Patienten (6,1 %). Eine endoskopische Magenspülung erfuhren 3 Patienten (0,80 %), Laxanzien erhielten 4 Patienten (1,1%). Ein Nierenersatzverfahren zur Giftelimination fand in 8 Fällen (2,1 %) statt (siehe Abbildungen 7 und 8).

Bezüglich der Vigilanz der Patienten, die Flumazenil und Naloxon erhielten, fand sich in 9 von 20 Fällen bei der Gabe von Flumazenil und in 18 von 34 Fällen bei der Gabe von Naloxon ein GCS-Wert von mindestens 10.

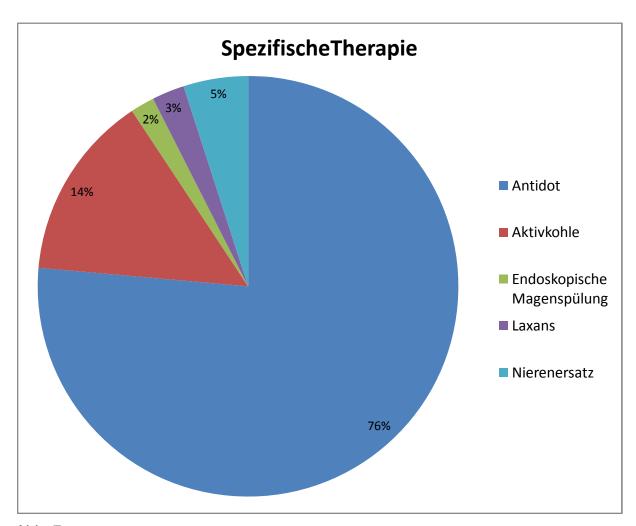


Abb. 7

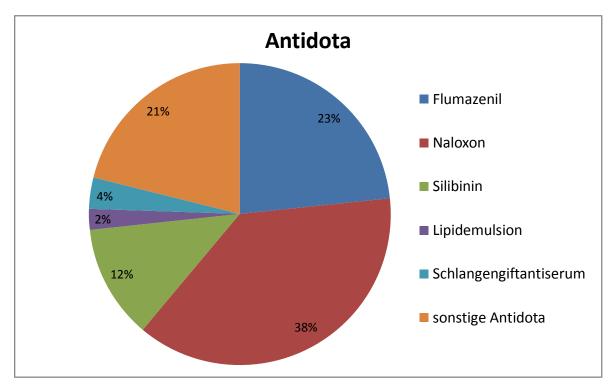


Abb. 8

#### 3.4. Intensivmedizinische Therapie

Eine temporäre Unterstützung der Kreislauffunktion mit Katecholaminen war bei 132 (34,9 %) der Patienten notwendig.

Während des Intensivaufenthaltes wurden 150 Patienten (39,7 %) maschinell beatmet. Für 27 Patienten (7,1 %) wurde ein ausschließlich nicht-invasives Beatmungsverfahren gewählt. 123 Patienten (32,5 %) benötigten ein invasives Beatmungsverfahren. Im Median betrug die Beatmungsdauer 17 Stunden (Range 1-1197 Stunden).

Eine Nierenersatztherapie wurde bei 9,5 % Patienten(n=36) durchgeführt. Im Median betrug die Dauer ihrer Anwendung 30 Stunden (Range 2-611 Stunden). Ein kontinuierliches Verfahren im Sinne einer CVVH (kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration) wurde bei 23 Patienten (6,1 %) gewählt, die intermittierende Hämodialyse erfolgte bei 22 Patienten (5,8 %). Beide Verfahren kamen sequentiell in 9 Fällen zum Einsatz. Von den Patienten, bei denen ein Nierenersatzverfahren zum Einsatz kam, waren 12 Patienten bereits vor dem Intensivaufenthalt niereninsuffizient

beziehungsweise dialysebedürftig, so dass bei 24 Patienten (6,4 %) im Zuge der Intoxikation erstmals ein Nierenersatzverfahren eingesetzt wurde. Wie bereits erwähnt, erfolgte die Dialyse zur Giftelimination in 8 Fällen (2,1 %). Ein Albumindialyseverfahren in Form einer Therapie mit MARS (Molecular Adsorbents Recirculating System) wurde bei 5 Patienten (1,3 %) durchgeführt.

Bei 52,6 % der Patienten (n=199) wurde keine dieser intensivmedizinischen Maßnahmen (Katecholamine, Beatmung, Nierenersatzverfahren) durchgeführt. Bei insgesamt 128 Patienten (33,9 %) erfolgte weder eine dieser intensivmedizinischen Maßnahmen noch eine spezifische Therapie der Intoxikation.

#### 3.5. Verlauf

#### 3.5.1. Intensivverweildauer und Krankenhausverweildauer

Im Median betrug die mittlere Verweildauer auf der Intensivstation 44 Stunden (Range 2-2146 Stunden)

Die Darstellung der Daten für die Intensiv- und Krankenhausverweildauer der einzelnen Substanzgruppen findet sich in Abbildung 9. Für Chemikalien und pflanzliche und tierische Gifte ergaben sich die längsten mittleren Verweildauern sowohl für den Intensiv- als auch für den Krankenhausaufenthalt. Die kürzesten mittleren Intensivverweildauern lagen für Analgetika (3,4 Tage), Psychopharmaka (3,5 Tage) und Alkohol (3,9 Tage) vor.

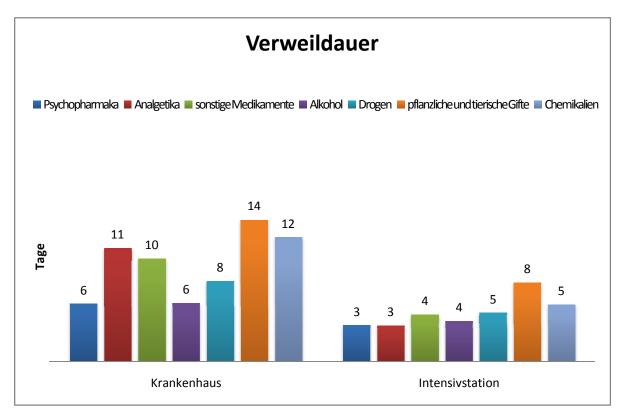


Abb. 9

#### 3.5.2. Verlauf nach Entlassung von der Intensivstation

Nach Behandlung der Intoxikation konnten 52 Patienten (13,8 %) unmittelbar in das häusliche Umfeld entlassen werden. Zu einer innerklinischen Verlegung kam es in 218 Fällen (57,7 %), 85 Patienten (22,5 %) wurden in eine andere Klinik verlegt. 4,8 % (n=18) der Patienten verließen die Intensivstation eigenverantwortlich gegen ärztlichen Rat. Bei Verlegung zeigten 34 Patienten (9 %) ohne vorbestehende Niereninsuffizienz eine Erhöhung der Retentionswerte. Erhöhte Leberparameter bei Patienten mit zuvor unauffälliger Leberfunktion fanden sich bei 77 Patienten (20 %). Eine weitere Beatmungstherapie war lediglich in einem Fall notwendig.

#### 3.6. Letalität

Infolge der Intoxikation kam es bei 18 Patienten (4,8 %) zu einer kardiopulmonalen Reanimation, von diesen Patienten überlebten 10.

Während des Intensivaufenthaltes verstarben 23 Patienten. Entsprechend ergibt sich eine Intensivsterblichkeit der Kohorte von 6,1%. Im weiteren stationären Verlauf

verstarben 5 Patienten (1,4 %). Insgesamt betrug die Krankenhausletalität somit 7,4 %. Die Verteilung der Anzahl der Verstorbenen über die Jahre 2007 bis 2013 stellt sich in Abbildung 10 dar.

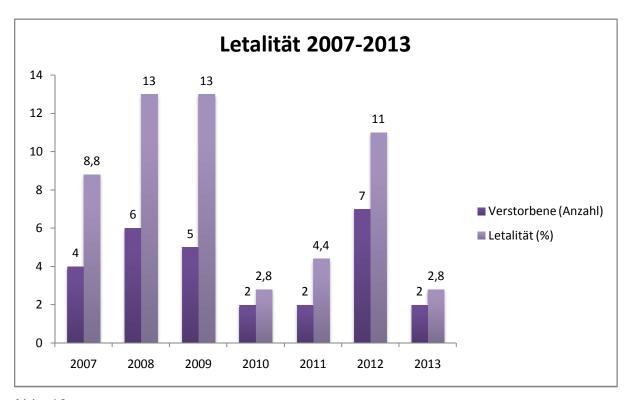


Abb. 10

Die differenzierte Betrachtung der Todesursachen ergab, dass in 16 Fällen (57 % der Verstorbenen) der kausale Zusammenhang von Todesursache und Intoxikation nicht eindeutig herzustellen war. Es lagen in diesen Fällen Todesursachen wie zum Beispiel kardiale Dekompensation, Lungenarterienembolie, Sepsis oder Schädel-Hirn-Trauma vor. Bei den übrigen der Verstorbenen erschien das Versterben in einem direkten Zusammenhang mit dem Intoxikationsereignis zu stehen. Hier lagen Todesursachen wie zentrale Atemregulationsstörung, Leberversagen oder Multiorganversagen vor. Betrachtet man ausschließlich die unmittelbar in Folge der Intoxikation verstorbenen Patienten, errechnet sich eine Intensivsterblichkeit von 3,1 %.

Die Letalität der Intoxikationen differenziert nach Substanzgruppen gibt Abbildung 11 wieder.

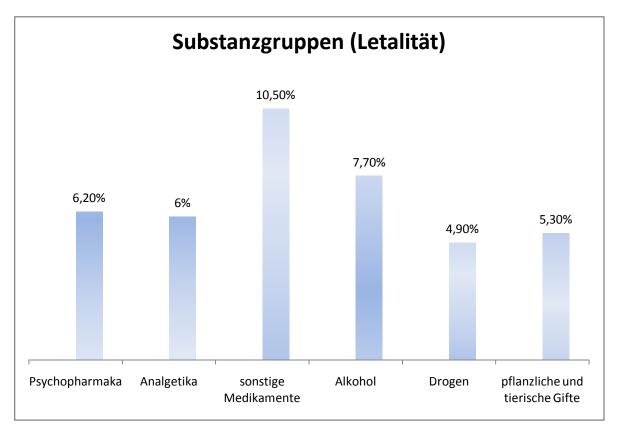


Abb. 11

#### 3.7. Geschlechtsspezifische Unterschiede

3.7.1. Geschlechtsspezifische Unterschiede des Substanzspektrums Intoxikationen mit Drogen und Alkohol traten signifikant häufiger bei Männern auf (p< 0,05). Zudem erlitten sie häufiger Vergiftungen mit tierischen und pflanzlichen Giften (p=0,02). Im Trend häufiger bei Frauen nachzuweisen waren Intoxikationen mit Psychopharmaka (p=0,06) und Analgetika (p=0,06), (siehe Abbildung 12).

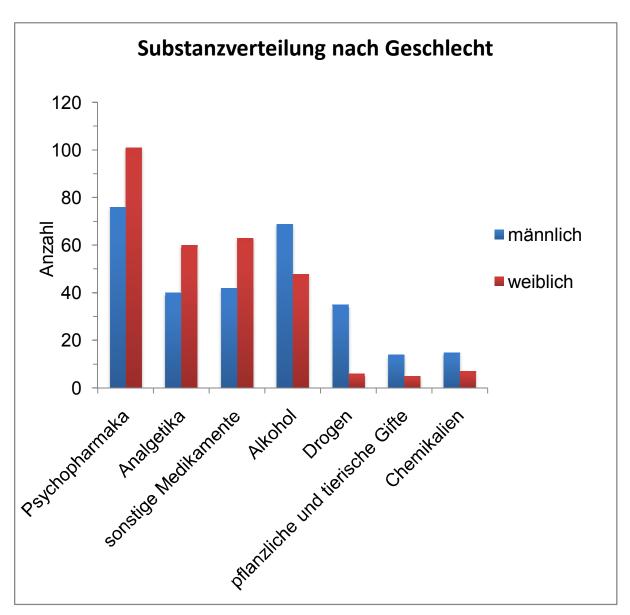


Abb. 12

## 3.7.2. Geschlechtsspezifische Unterschiede der Intoxikationsgenese

Die Genese der Intoxikation war bei Frauen signifikant häufiger suizidal (p<0,0001) und iatrogen (p=0,02). Akzidentelle Intoxikationen waren signifikant häufiger bei Männern (p=0,03), (siehe Abbildung 13).

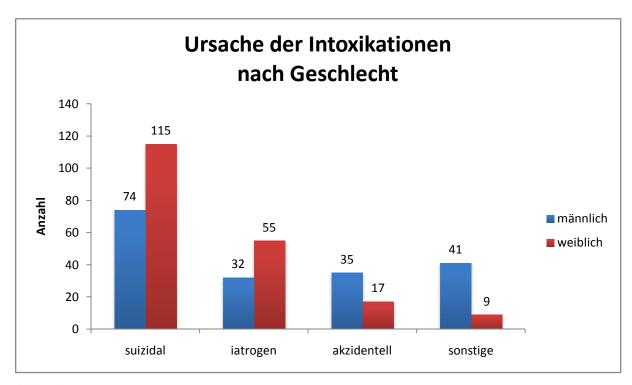


Abb. 13

#### 3.8. Altersbedingte Unterschiede

Insgesamt fanden die meisten Intoxikationsfälle vor dem 70. Lebensjahr (n=304, 81 %) statt. Um altersbedingte Unterschiede zu betrachten, wurde die Patientenklientel in zwei Altersgruppen unterteilt. Als Altersgrenze für die zwei Gruppen wurde ein Alter von 70 Jahren bei der Intoxikation gewählt.

#### 3.8.1. Altersbedingte Unterschiede des Substanzspektrums

Signifikant häufiger traten Intoxikationen mit Psychopharmaka (p<0,001), Alkohol (p<0,001) und Drogen (p<0,001) in der Gruppe der unter 70-Jährigen auf. Intoxikationen mit sonstigen Medikamenten waren dagegen signifikant häufiger bei über 70-Jährigen (p=<0,001), (siehe Abbildung 14).

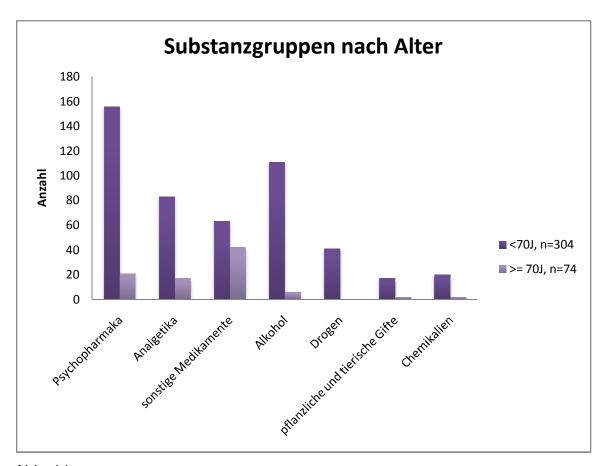


Abb. 14

#### 3.8.2. Altersbedingte Unterschiede der Intoxikationsgenese

In den Vergleichsgruppen nach Patientenalter bis und ab dem 70. Lebensjahr fanden sich für die älteren Patienten hochsignifikant (p< 0,0001) seltener suizidal motivierte Intoxikationen als für die jüngeren Patienten. Bei den älteren Patienten bestand lediglich in 21,6% der Fälle (n=16) ein Anhalt für suizidales Geschehen, während die unter 70-Jährigen in 56,9% der Fälle (n=173) in suizidaler Absicht gehandelt hatten. Spiegelbildlich verhielt es sich im Hinblick auf die iatrogenen Intoxikationen, welche in 60,8 % (n=45) der Fälle in der Gruppe der über 70-Jährigen auftraten. Diese Unterschiede veranschaulicht Abbildung 15. Für akzidentelle Intoxikationen fand sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Altersgruppen (p=0,29).

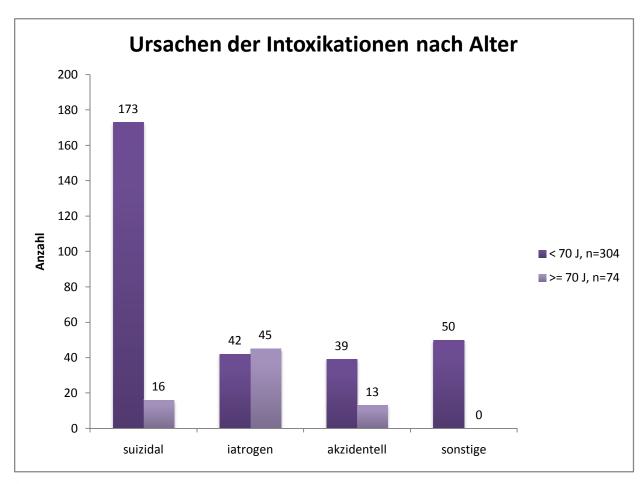


Abb. 15

## 3.8.3. Altersbedingte Unterschiede in der Verweildauer

Die mittlere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus war mit 13 Tagen (SD 12 Tage) im Vergleich zu 8 Tagen (SD 13 Tage) bei den älteren Patienten höher als bei den jüngeren (p=0,002). Bezüglich der Intensivverweildauer zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p=0,35).

## 3.8.4. Altersbedingte Unterschiede der Letalität

Für die unter 70-Jähigen lag die Letalität bei 4,3 %, für die über 70-Jährigen betrug sie 20,3 %. Der altersgruppenbedingte Unterschied in der Letalität ist hochsignifikant (p<0,001), (siehe Abbildung 16).

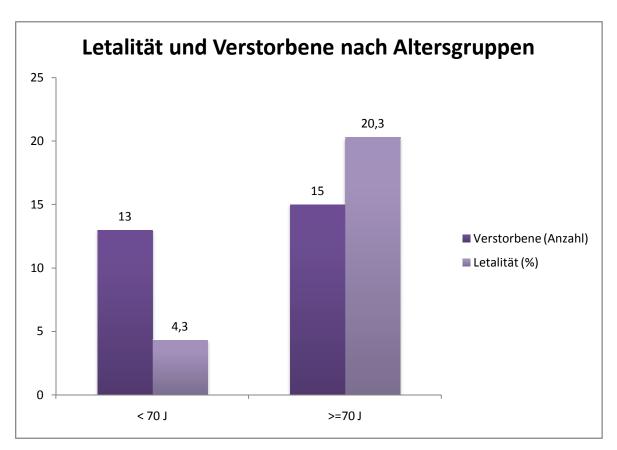


Abb. 16

#### 4. Diskussion

#### 4.1. Intensivaufnahme von Intoxikationspatienten

Es erfolgen circa 1 % aller Vorstellungen in der Notaufnahme im Rahmen einer Intoxikation (Burillo-Putze et al. 2003; Buchanan 1991; Rahman et al. 2014). Ein relevanter Anteil dieser Patienten, wird im Verlauf auf eine Intensivstation verlegt. Allerdings variiert der Prozentsatz zwischen 1,4 % und 22 % ( (Kristinsson et al. 2008; Henderson et al. 1993; Kiernan und Rahman 2014; Rahman et al. 2014; Staikowsky et al. 2004). Im 30. Annual Report der "American Association of Poison Control Centers"(AAPCC) wird für das Jahr 2012 festgestellt, dass von 2.275.141 Fallanfragen zu Giftexpositionen, die in den Telefonzentralen der Poison Control Center eingingen, 613.412 Patienten in einer medizinischen Einrichtung behandelt wurden und von diesen 100.455 Patienten (16,4 %) auf eine Critical Care Unit übernommen wurden (Mowry et al. 2013).

Für den Beobachtungszeitraum 2007 bis 2013 standen die Daten der in der zentralen Notaufnahme des UKE behandelten Patienten nicht zur Verfügung. Im Jahr 2014 wurden in der zentralen Notaufnahme des UKE 550 Patienten mit Intoxikationen behandelt (pers. Mitteilung Dr. med. Ulrich Mayer-Runge, Leiter der ZNA, UKE). Setzt man voraus, dass die Fallzahlen der zentralen Notaufnahme in den letzten Jahren stabil geblieben sind, dann läge der Anteil der Patienten mit einer Intoxikation, die auf die Intensivstation übernommen wurden, bei etwa 10-15 %.

Im Hinblick auf die gesamte Patientenklientel der Intensivstationen machen laut den publizierten Studien Intoxikationen zwischen 3,4 % bis 4,5 % aller Aufnahmen aus (Armstrong et al. 2012; Henderson et al. 1993; Liisanantti et al. 2011; Lam et al. 2011; Brandenburg et al. 2014; Kristinsson et al. 2008; McMahon et al. 2014b). In der vorliegenden Studie fand sich bezogen auf alle Intensivaufnahmen mit 0,82 % ein geringerer Anteil.

Möglicherweise lässt sich diese Beobachtung auf lokale Gegebenheiten des UKE zurückführen, da hier diverse operative sowie konservative Intensivstationen vereint sind. Hingegen betrachten vergleichbare Studien mitunter Intensivstationen, die eine

weniger chirurgisch geprägte Patientenklientel aufwiesen (Novack et al. 2006). Liegt eine ausschließlich oder überwiegend internistische Patientenklientel vor, ist von einem höheren Anteil Intoxikationen auszugehen. Allerdings wird in Studien die inhaltliche Ausrichtung der Intensivstationen selten spezifiziert oder die Patientenklientel näher charakterisiert, so dass eine Vergleichbarkeit hier nicht gegeben ist.

Zudem bestehen im UKE Überwachungsoptionen an Monitoren in der zentralen Notaufnahme des Klinikums, so dass ein Teil der überwachungspflichtigen, leicht erkrankten Patienten nicht auf die Intensivstationen verlegt wird. Des Weiteren ist die absolute Anzahl der Intensivkapazitäten des UKE als Maximalversorger überregional ausgelegt, so dass in Relation ein geringerer Anteil der Intensivbetten für die Versorgung der Notfälle aus der Notaufnahme verwendet wird.

#### 4.2. Patientencharakteristika

Die Patientenklientel der vorliegenden Studie bestand mehrheitlich aus weiblichen Patienten, hatte ein durchschnittliches Alter von 48,7 Jahren und wies überwiegend psychiatrische Vorerkrankungen auf. Es fanden sich häufig suizidale Beweggründe, überwiegend Mischintoxikationen und begleitender Alkoholkonsum, zudem lag bei Aufnahme eine vergleichsweise geringe klinische Beeinträchtigung (durchschnittlich GCS11, SAPS II Score 30). Diese Charakteristika stimmen mit zahlreichen internationalen Studien zum Thema Intoxikation und diversen Registerdaten überein (Kristinsson et al. 2008; Satar und Seydaoglu 2005; Staikowsky et al. 2004; Hendrix et al. 2013; Liisanantti et al. 2011; Lam et al. 2010; Novack et al. 2006). Lediglich das mittlere Alter der Patienten der vorliegenden Studie lag deutlich über dem Durchschnittsalter der meisten anderen Studien. Insbesondere wenn die Betrachtung nicht ausschließlich Intensivstationen betrifft, finden sich in anderen Studien niedrigere Werte für das durchschnittliche Alter der Patienten mit Intoxikationen. Patienten in der Notaufnahme und Personen, für die Anfragen in Giftnotrufzentralen erfolgen, weisen ein niedrigeres durchschnittliches Alter auf. In den Notaufnahmen finden sich häufiger junge, ansonsten gesunde Menschen, die Intoxikationen wie Alkoholvergiftungen oder Drogenkonsum aufweisen, ohne eine Indikation für eine Intensivaufnahme zu bieten. Intoxikationen auf Intensivstationen in Ländern wie Nepal oder Oman weisen mit unter 30 Jahren ein deutlich niedrigeres durchschnittliches Alter der Patienten auf (Ghimire et al. 2004; Jayakrishnan et al. 2012), so dass hier möglicherweise auch Hinweise für demographische Einflüsse vorliegen. Zudem haben sozialstrukturelle Faktoren des Einzugsbereiches des jeweiligen Krankenhauses Einfluss auf die Charakteristika der Patentenklientel.

#### 4.3. Intoxikationssubstanzen

#### 4.3.1. Alkohol

Die zentrale Bedeutung von Alkohol als Hauptagens und Begleitsubstanz von Vergiftungen ließ sich wiederholt in Studien nachweisen, bei denen der Anteil alkoholisierter Patienten zwischen 20 und 66 % der registrierten Intoxikationspatienten betrug (Kristinsson et al. 2008; Burillo-Putze et al. 2003; Hendrix et al. 2013; Heyerdahl et al. 2008a; Lapatto-Reiniluoto O et al. 1998). Müller und Desel benannten Alkohol als die Substanz, die in deutschen Krankhäusern bei Weitem am häufigsten zu Vergiftungssymptomen führte (116.517 von 205.121 Fällen) (Müller und Desel 2013). Dies konnte in der vorliegenden Studie klar bestätigt werden. Nahezu ein Drittel aller Patienten war alkoholisiert und Alkohol war häufigster Kombinationspartner in Mischintoxikationen.

Möglicherweise bestehen zum einen Komorbiditäten im Sinne eines Alkoholabusus zum anderen mag die enthemmende Wirkung von Alkohol die Geschehnisse beeinflussen, die zu einer Intoxikation führen.

Die Bedeutung des Alkohols in Deutschland wird durch die Berichte des Projektes "Schätzung alkohol-attribuierbarer Letalität und Morbidität in Deutschland: Trends und Vergleich zwischen den Jahren 2006 und 2012" der Deutschen Drogenbeauftragten ersichtlich(Hapke et al. 2013). Aus diesen ergeben sich Schätzungen, nach denen 9,5 Millionen Menschen in Deutschland Alkohol in gesundheitlich riskanter Form konsumieren. Der durchschnittliche Konsum pro Kopf der Bevölkerung beträgt jährlich 9,6 Liter reinen Alkohols. Die Prävalenz des

Rauschtrinkens ist in der Altersgruppe von 18-29 Jahren am höchsten und bei Männern dreimal so häufig wie bei Frauen. In der vorliegenden Studie bestätigten sich im Trend häufigere Alkoholintoxikationen bei männlichen Patienten, insbesondere als isolierte Alkoholintoxikation. Allerdings besteht aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und folglich unvollständiger anamnestischer Angaben eine eingeschränkte Aussagefähigkeit bezüglich der Motivation des Alkoholkonsums im Sinne der Frage nach Rauschtrinken.

## 4.3.2. Führende Rolle der Arzneimittel bei Intoxikationen auf der Intensivstation

In dem breiten Spektrum an Substanzen, die zu einer Intoxikation führen, findet sich in den Anfragen an die Giftnotrufzentralen wie in den Diagnosestatistiken der Krankenhäuser ein relevanter Anteil an Intoxikationen durch Arzneimittel von 37-40 %(Hahn et al. 2014; Müller und Desel 2013; Statistisches Amt für Hamburg und Schleswig Holstein 2013; Giftinformationszentrum-Nord der Länder Bremen, Niedersachsen Schleswig-Holstein 2014). Hamburg, und der Todesursachenstatistik des Bundesamtes für Statistik des Jahres 2013 waren 59% der tödlichen Intoxikationen durch Arzneimittel, Drogen und biologisch wirksame Substanzen verursacht. Die schwersten Intoxikationen werden folglich durch Arzneimittel und Drogen verursacht. Dies bestätigt auch die vorliegende Studie mit 70 % durch Arzneimittel sowie 24 % durch Drogen und Alkohol verursachten Intoxikationen im intensivmedizinischen Bereich.

## 4.3.3. Häufigste Arzneimittelgruppe: Psychopharmaka

Die Beobachtung, dass am häufigsten psychiatrische Medikamente wie Hypnotika, Antidepressiva und Neuroleptika zu Intoxikationen mit Aufnahmen auf Intensivstationen führen, findet sich in zahlreichen Studien (Brandenburg et al. 2014; Lam et al. 2010; Cengiz et al. 2006; McMahon et al. 2014a; Henderson et al. 1993), (Satar und Seydaoglu 2005; Burillo-Putze et al. 2003; Kristinsson et al. 2008; Henderson et al. 1993). Als führend erwiesen sich hierbei einheitlich Benzodiazepine (Brandenburg et al. 2014; Lam et al. 2010; Cengiz et al. 2006; McMahon et al. 2014a; Novack et al. 2006; Nogué et al. 1992). Auch Müller und Desel, die, basierend auf Daten der Giftnotrufzentralen und Krankenhausstatistiken, über

häufige Vergiftungen in Deutschland berichteten, gaben als zweithäufigste Substanzgruppe, die zu Krankenhausbehandlungen führte, "Hypnotika und Antiepileptika" an und wiesen daraufhin, dass 50 % dieser Fälle auf Benzodiazepine zurückzuführen waren (Müller und Desel 2013).

Antidepressiva finden sich in den meisten Studien unter den drei häufigsten Substanzgruppen, die zu einer Intoxikation führen (Henderson et al. 1993; Hendrix et al. 2013; McMahon et al. 2014a; Lam et al. 2010; Kristinsson et al. 2008; Müller und Desel 2013; Clark et al. 2011). In den letzten Jahren wird parallel zu der globalen Psychopharmaka Zunahme der Verschreibung von und insbesondere Antidepressiva, deren zunehmende Rolle in Vergiftungsgeschehen beschrieben (Mach und Weilemann 2002, 2002; Staikowsky et al. 2004). Die vorliegende Studie unterstützt diese Daten insofern, dass Psychopharmaka sich deutlicher als in den meisten vergleichbaren Studien als häufigste Intoxikationssubstanz herauskristallisieren und Antidepressiva den Benzodiazepinen den Rang als häufigstes Arzneimittel, das zu Intoxikationen führt, streitig machen.

Eine Erklärung für die Dominanz der psychiatrischen Medikation im Kontext der Intoxikationen findet sich in dem hohen Anteil an suizidalen Intentionen und den zahlreichen psychiatrisch vorerkrankten Patienten unter den Intoxikationspatienten. In internationalen Studien finden sich für psychiatrische Vorerkrankungen Anteile von bis zu 70% der Fälle (Lam et al. 2010; Novack et al. 2006; Burillo-Putze et al. 2003; Viertel et al. 2001) und für suizidale Handlungen deutlich über zwei Drittel der Fälle (Avsarogullari et al. 2012; Burillo-Putze et al. 2003; Cengiz et al. 2006; Satar und Seydaoglu 2005). Auf diesen offensichtlichen Zusammenhang von Suizidversuchen und vorbestehenden psychiatrischen Erkrankungen wurde bereits hingewiesen (Henriksson et al. 1993).

Analgetika sind im internationalen Vergleich ebenso wie in der vorliegenden Studie eine weitere häufige Substanzgruppe des Vergiftungsspektrums auf Intensivstationen. Hier werden meist Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) zusammengefasst, die frei verkäuflich und somit für jedermann verfügbar sind. Paracetamol ist die häufigste Einzelsubstanz dieser Gruppe (Rahman et al. 2014; Heyerdahl et al. 2008a; Lam et al. 2011; Avsarogullari et al. 2012; Burillo-Putze et al.

2003). Sofern Opiate, wie in vorliegender Studie geschehen, nicht in dieser Gruppe aufgeführt werden, haben sie als einzelne Substanzgruppe zudem eine klinische Relevanz (Schwake et al. 2009; Heyerdahl et al. 2008a). Diese Aussagen zu Analgetika werden von den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit unterstrichen.

Zusammenfassend lassen sich folgende Substanzgruppen als die drei häufigsten Substanzgruppen bei Intoxikationen auf Intensivstation ausmachen:

- 1. Alkohol
- 2. Psychopharmaka
- 3. Analgetika

#### 4.3.4. Intoxikationssubstanzen im Wandel der Zeit

In den letzten Jahrzehnten wurde vielfach ein Wandel des Substanzspektrums der häufigsten Intoxikationssubstanzen beschrieben. So berichteten bereits McAleer et al. und Nogué et al. von einer Abnahme der Barbiturate und einer Zunahme der Benzodiazepine in ihren Beobachtungen zu Intoxikationen in den 80er Jahren (McAleer et al. 1986; Nogué et al. 1992). In den 90er Jahren gehörten synthetische Drogen wie Ecstasy oder Gammahydroxybuttersäure (GHB) zu den Modedrogen, ein Trend, der bis heute anzuhalten scheint (Weilemann 2013; Rech et al. 2015). Zudem zeigt sich eine Zunahme von Antidepressiva als Mittel zum Suizid. Staikowsky et al. berichten sowohl über eine Zunahme der Antidepressiva als auch einen Wechsel in der Art der Antidepressiva, die verwendet wurden (Staikowsky et al. 2004; Mach und 2002). Als Weilemann Ursachen kommen vermutlich veränderte Verschreibungsgewohnheiten der Ärzte in Frage (Townsend et al. 2001). Über den Beobachtungszeitraum der vorliegenden Studie fanden sich keine Veränderungen im Substanzspektrum.

#### 4.3.5. Modedrogen

Der steigende Gebrauch von GHB (Degenhardt et al. 2003, Miró et al. 2002) oder eine zunehmende Anzahl an Vergiftungen mit Badesalzen (Imam 2013) waren in der vorliegenden Arbeit nicht nachzuvollziehen: Der Anteil an Intoxikationen mit illegalen Drogen inklusive Kokain, Heroin und Cannabis betrug 7,7%. In keiner aktuellen

Studie zu Intoxikationen auf Intensivstationen erscheinen illegale Drogen unter den am häufigsten nachgewiesenen Substanzen. Gemäß der Berichte des GIZ Erfurt für den Zeitraum 2003-2012 und des GIZ Nord für das Jahr 2013 lag der Anteil von Drogen an allen Noxen für Erwachsene nur bei circa 3 % (Weidhase et al. 2014; Giftinformationszentrum-Nord der Länder Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein 2014; Giftinformationszentrum der Länder Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen 2013; Miró Oscar 2002). Einzig in einer deutschen Studie des Universitätsklinikums Frankfurt aus dem Jahr 2001 wird in 12,9 % der Fälle von Intoxikationen mit Heroin berichtet (Viertel et al. 2001). Für das Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf gilt zwar, dass andere Krankenhäuser im Stadtgebiet für die entsprechende Drogen- und Partyszene geographisch günstiger liegen, so dass mutmaßlich von einer Unterrepräsentanz der illegalen Drogen im Substanzspektrum Intensivstationen des UKE auszugehen ist; jedoch schränkt dies die Aussagekraft der Studie in Anbetracht der eher untergeordneten Bedeutung der illegalen Drogen auf Intensivstationen nur bedingt ein.

#### 4.3.6. "Psychologisierung der Intoxikation"

Die zunehmende Bedeutung von Arzneimitteln wie Psychopharmaka und speziell Antidepressiva in Zusammenhang mit Intoxikationen mag zum Teil auf veränderte Verschreibungsgewohnheiten der behandelnden Ärzte zurückzuführen (Staikowsky et al. 2004; Mach und Weilemann 2002). Dies passt zu einer von Müller beschriebenen Zunahme von Quetiapinintoxikationen seit der Markteinführung des Medikamentes in Deutschland (Müller und Desel 2013). Inwieweit die Verschreibungsgewohnheiten in einem neuen Bewusstsein für bestimmte psychiatrische Krankheitsbilder und einer Zunahme der entsprechenden Diagnosestellungen sowie in einer neuen Fülle an verfügbaren psychiatrischen Medikamenten oder einer tatsächlichen Zunahme der Erkrankungen begründet sind, wird lebhaft diskutiert (Hidaka 2012). Aus der vorliegenden Studie ergibt sich kein direkter Beitrag zur Ermittlung kausaler Zusammenhänge; sie bestätigt allerdings den hohen Anteil suizidaler Intoxikationen sowie psychiatrischer Vorerkrankungen der Patientenklientel, die von anderen Studien im Laufe der letzten Jahre festgestellt wurden (Satar und Seydaoglu 2005; Heyerdahl et al. 2008a, Staikowsky et al. 2004; Avsarogullari et al. 2012; Burillo-Putze et al. 2003).

Über den Beobachtungszeitraum der vorliegenden Studie fanden sich keine signifikanten Veränderungen im Substanzspektrum. Möglicherweise ist der Zeitraum von 6 Jahren zu kurz gewählt, um Veränderungen im diesem Bereich nachzuweisen.

#### 4.3.7. "Vergessene Intoxikationen"

Im Rückblick auf vergangene Jahrzehnte fällt auf, dass Substanzen wie Thallium oder Organophosphat-Insektizide in der vorliegenden Studie ebenso wie deutschlandweit und in den meisten westlichen Ländern mittlerweile eine untergeordnete klinische Bedeutung haben (Müller und Desel 2013; Moebus und Bödeker 2015). Allerdings bleiben Organophosphatvergiftungen weiterhin ein relevantes gesundheitspolitisches Problem in Großteilen Asiens wie beispielsweise in China, Pakistan, Nepal oder der Türkei (Zhang et al. 2014; Avsarogullari et al. 2012; Thapa et al. 2008; Paudyal 2005; Cengiz et al. 2006; Eddleston et al. 2008).

#### 4.4. Spezifische Therapie der Intoxikationen

Die Therapie der Intoxikationen in ihrer Komplexität und zeitlichen Brisanz stellt Mediziner seit jeher vor eine anspruchsvolle Aufgabe. In den letzten Jahrzehnten hat ein Wandel in der Anwendung der klassischen Maßnahmen der Intoxikationsbehandlung stattgefunden (Weidhase et al. 2014).

So besteht überwiegend Konsens, dass die Induktion von Erbrechen durch die Gabe von Ipecacuana Sirup zur gastralen Dekontamination nicht zu empfehlen ist (Höjer et al. 2013). Die Magenspülung zur gastralen Dekontamination, die noch unlängst einen festen Bestandteil in der Therapie von Intoxikation bildete, hat mittlerweile an Bedeutung verloren und bleibt dem Einzelfall vorbehalten (Krenzelok 2002); daraus erklären sich die geringen Fallzahlen für Magenspülungen in der vorliegenden Studie. Auch eine Lipidemulsionstherapie war in der vorliegenden Studie eine Therapie für Einzelfälle, sie wird jedoch von einigen Autoren als vielversprechendes Verfahren mit zunehmend breiterer Indikationsstellung angesehen (Ozcan und Weinberg 2014). Für Verfahren wie Magenspülung, Abführmittel, Harnalkalisierung, forcierte Diurese und MARS bestehen im Einzelnen Indikationen (Wittebole und

Hantson 2011; Li et al. 2009). Jedoch konnten aus der vorliegenden Studie diesbezüglich keine Trends abgeleitet werden.

Als klare Therapiesäulen gemäß den gängigen Empfehlungen ließen sich Aktivkohlegaben, Antidottherapie und Extrakorporalverfahren im Sinne einer Dialyse identifizieren (Fertel et al. 2010; Holubek et al. 2008; Krenzelok 2002; Weidhase et al. 2014; cal 2005; Chyka et al. 2005). Aktivkohle wurde in der vorliegenden Studie allerdings lediglich in 6 % der Fälle appliziert. Möglicherweise liegt der Prozentsatz jedoch höher, zumal Patienten häufig vor der Intensivaufnahme in der Notaufnahme bereits Aktivkohle erhalten, was durch die retrospektive Datenauswertung nicht eindeutig auswertbar ist. Die klassische Antidottherapie erfolgt nach Hruby et al. in etwa 5 % aller stationären Vergiftungsfälle (Hruby 2013). Im Vergleich hierzu weisen die vorliegenden Daten einen deutlich höheren Anteil auf (circa ein Drittel der Patienten erhielten Antidota), was jedoch auch von anderen Gruppen gezeigt wurde (Fürst und Habscheid 1993; Heyerdahl et al. 2008b; Viertel et al. 2001). Zum Teil begründet sich der erhöhte Gebrauch durch die Schwere der Erkrankung der Patienten auf den Intensivstationen. Heyerdahl et al. wiesen in ihrer Studie von 2008 daraufhin, dass es zu einer Zunahme des Antidoteinsatzes und speziell der Gabe von Flumazenil gekommen sei, insbesondere im Hinblick auf die Tatsache, dass lediglich die Hälfte dieser Patienten komatös waren(Heyerdahl et al. 2008b). In vergleichbaren Studien finden sich bis zu 80% nicht-komatöse Patienten bei der Gabe von Flumazenil (Burillo-Putze et al. 2003), der Anteil lag in der vorliegenden Studie bei 50% der Fälle. Ebenso fand sich eine Übereinstimmung für die häufigsten Antidota: Naloxon, Flumazenil und Acetylcystein (Krenzelok 2002; Boyle et al. 2009). Wie Krenzelok et al. und andere Autoren betonen, sollten Antidota nicht zuletzt aufgrund der potenziellen unerwünschten Wirkungen wie Krampfauslösung im Falle von Flumazenil mit Bedacht eingesetzt werden.

#### 4.5. Intensivmedizinische Therapie

Die Hospitalisierung von Patienten mit Intoxikationen verursacht erhebliche Gesundheitskosten; besonders kostenintensiv gestaltet sich die Behandlung von Patienten auf Intensivstationen (McMahon et al. 2014a). Meulendijks et al.

berichteten in ihrer Studie über Patienten mit Drogenintoxikationen, dass lediglich 50% der Patienten, die stationär aufgenommen wurden, therapeutische Maßnahmen erfuhren (Meulendijks et al. 2003). In der vorliegenden Studie lag der Anteil von Patienten, die mit intensivmedizinischen Maßnahmen wie Katecholamintherapie, Beatmung und Nierenersatz behandelt wurden bei 47,4%. Die Behandlung der restlichen 52,6% beschränkte sich auf eine entsprechende Überwachung der Vitalund Laborparameter sowie konservative Maßnahmen. Inklusive der spezifischen Therapie der Intoxikation, die zum Teil lediglich in einer Antidotgabe bestand, lag der Anteil der Patienten, die weder eine spezifische noch intensivmedizinische Therapie der Intoxikation erfuhren, bei 33,9%. Hier besteht möglicherweise Potential, die Nutzung medizinischer Ressourcen zu optimieren; dabei ist es jedoch unabdingbar, die Patientensicherheit nicht zu gefährden. Da klinische Verläufe von Vergiftungen äußerst schwierig einzuschätzen sind, ist deren Vorhersagbarkeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Die erfolgreiche Behandlung setzt sowohl detaillierte pharmakologische Kenntnisse als auch eine breitgefächerte klinische Erfahrung voraus. Vor diesem Hintergrund empfiehlt es sich daher, eine Kombination aus physiologischen und pharmakologischen Parametern wie GCS, EKG-Veränderungen, Laktat, Vitalparameter, Eliminationskinetik des Toxins etc. zur Beurteilung sowohl bei Aufnahme als auch im weiteren Verlauf heranzuziehen (Hamad et al. 2000; Meulendijks et al. 2003; Brett et al. 1987).

#### 4.6. Letalität von Intoxikationen

Die Angaben für die Intensivmortalität der Intoxikationen schwanken zwischen 0,24 % und 6,3 % (Brandenburg et al. 2014; Liisanantti et al. 2011; Lam et al. 2010; Cengiz et al. 2006; Jayakrishnan et al. 2012; Novack et al. 2006; Henderson et al. 1993; McMahon et al. 2014a; Palazón Sánchez C et al. 2000; Viertel et al. 2001; Schwake et al. 2009, Nogué et al. 1992, 1992; Güven et al. 2002), sie liegt jedoch deutlich niedriger als für Intensivpatienten im Allgemeinen, für die von einer Intensivmortalität von 10 % ausgegangen wird (Brinkman et al. 2013). Brandenburg et al. zeigten in ihrer Studie zum Langzeit-Überleben von Intoxikationspatienten, dass trotz der niedrigen Intensivmortalität Intoxikationspatienten eine 2-Jahres-Mortalität von annähernd 10 % aufwiesen. Daraus ergab sich die Empfehlung für

eine weitere psychiatrische Behandlung der Patienten, um langfristige Schäden abzuwenden und auch zukünftige Kosten zu minimieren. Eine verwandte Diskussion ergibt sich aus der hohen Rezidivrate insbesondere suizidaler Intoxikationen (Martin et al. 2014; Oh et al. 2011), die in der vorliegenden Studie in einem Viertel der Fälle vorlag.

Insgesamt werden die Morbidität und Letalität von Intoxikationen als niedrig eingeschätzt. In beiden Fällen werden jedoch relevante intensivmedizinische Ressourcen gebunden, die zu einem nicht unwesentlichen Teil lediglich in einer Überwachung bestehen. Zahlreiche Versuche, Maßgaben zur besseren Vorhersage des klinischen Verlaufes zu entwickeln, wurden bereits angestrebt (Liisanantti et al. 2011; Heyerdahl et al. 2008a; Meulendijks et al. 2003; Brett et al. 1987; Hamad et al. 2000). Hier werden weitere Studien nötig sein, um die Ressourcennutzung zu optimieren, ohne ein klinisches Risiko einzugehen.

#### 4.7. Geschlechtsspezifische Besonderheiten

Bentur et al. konnten nachweisen, dass für die Intention einer Vergiftung geschlechtsbedingte Unterschiede bestehen: so kam es bei Frauen eher zu beabsichtigtem und bei Männern zu unbeabsichtigtem Vergiftungsgeschehen (Bentur et al. 2004). Zudem wählen Frauen als Methode im Falle eines Suizid häufiger Intoxikationen anstelle von Selbstverletzungen (Värnik et al. 2011; Buckley et al. 1996). Die Zunahme der parasuizidalen und suizidalen Handlungen sowie die Zunahme der Anzahl an Intoxikationen mit Antidepressiva in den letzten Jahrzehnten weist ebenfalls eine Dominanz des weiblichen Geschlechts auf (Mach und Weilemann 2002). Da Suizide einen Großteil der Intoxikationen darstellen, ergibt sich erwartungsgemäß ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts. Als weitere geschlechtsspezifische Besonderheit finden sich Intoxikationen mit illegalen Drogen wie Kokain, Amphetamin und Cannabis überwiegend bei männlichen Patienten (Hendrix et al. 2013, 2013; Heyerdahl et al. 2008a; Armstrong et al. 2012; Lapatto-Reiniluoto O et al. 1998), was mit der Beobachtung einhergehen kann, dass Männer häufiger Rauschkonsum betreiben als Frauen (Hapke et al. 2013).

Zudem überwiegt die Zahl weiblicher Patienten, die in Folge unerwünschter Medikamentenwirkungen stationär behandelt werden (Pirmohamed M et al. 2004; Darchy et al. 1999). Mögliche Erklärungsansätze hierfür werden im Rahmen von "gender specific studies" untersucht. So wird vielfach beschrieben und diskutiert, dass Frauen mehr Beschwerden äußern, einen schlechteren subjektiv empfundenen Gesundheitszustand aufweisen, häufiger einen Arzt aufsuchen als Männer und ihnen häufiger Medikamente verschrieben werden (Maschewsky-Schneider 1996). Es bestehen des Weiteren diverse geschlechtsspezifische Differenzen in der Pharmakodynamik und –kinetik, die sich auf Toxizität, Wirkdauer und Metabolisierung der eingenommenen Substanzen auswirken (Regitz-Zagrosek 2014).

#### 4.8. Altersspezifische Besonderheiten

Die Genese von Intoxikationen zeigt für das höhere Lebensalter eine Zunahme der iatrogenen und eine Abnahme der suizidalen Ereignisse (Pirmohamed M et al. 2004; Brophy et al. 2014). Intoxikationen, die durch unerwünschte medikamentöse Wirkungen zu Intensivaufenthalten führen, ereignen sich vorwiegend im höherem Alter (Darchy et al. 1999; Hayes et al. 2009). Zum einen ist in dieser Subgruppe eine höhere Multimorbidität und somit ein größeres Interaktionspotential vorhanden, zum anderen werden in höherem Alter überhaupt vermehrt Medikamente, insbesondere als regelmäßige Medikation, eingenommen. Entsprechend erklärt sich auch die Auswahl der zur Intoxikation führenden Medikamente in der Altersgruppe über 70 Spektrum der üblichen Hausmedikation wie Antihypertensiva und Phenprocoumon abbildet. Dass das Alter ein wesentlicher Einflussfaktor der Intensivmortalität ist, wurde vielfach belegt (Williams et al. 2005). Entsprechend zeigt sich auch für Intoxikationen, die eine geringe Intensivmortalität aufweisen, dass die Subgruppe der älteren Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko mit einer fast vierfach erhöhten Intensivmortalität zeigt. Wie Mühlenberg et al. bestätigen, ist sowohl die Länge des Intensivaufenthaltes als auch die Mortalität für ältere Patienten mit Intoxikationen erhöht; die Autoren betonen allerdings, dass auch alte bis sehr alte Patienten von intensivmedizinischen Maßnahmen im Rahmen einer Intoxikation profitieren (Mühlberg et al. 2005).

#### 4.9. Grenzen und Probleme des Studiendesigns

Aus dem zugrundeliegenden Studiendesign ergeben sich insbesondere aufgrund seiner retrospektiven Gestaltung einige Limitationen.

#### 4.9.1. Fallrekrutierung

Die Suche über die Codierungen des DRG-System im Rahmen der Fallabrechnung der Krankenhäuser ermöglicht zwar eine Identifizierung der relevanten Fälle, es ergibt sich aber zugleich eine potentielle Fehlerhaftigkeit: An erster Stelle ist die Verschlüsselung durch nicht-ärztliche Codierfachkräfte zu nennen, was Fehleinschätzungen möglich macht. Dies gilt insbesondere, weil Eindeutigkeit und Vollständigkeit der aus Arztberichten und Patientenakten entnommenen Diagnosen nicht immer gegeben sind.

#### 4.9.2. Anamnese

Die zielgerichtete Eigen- und Fremdanamnese bilden stets den Grundbaustein der ärztlichen Behandlung. Allerdings folgen sie nicht einem standardisierten Studienprotokoll, so dass in der retrospektiven Datenerhebung spezifische Fragestellungen der Studieninhalte vielmals offen bleiben. Für die vorliegende Studie ließen sich im speziellen die Hintergründe des Intoxikationsgeschehens wie iatrogene Ursachen, Suizidalität, Abgrenzung von Rauschkonsum zu gesteigertem Dauerkonsum und zum Vorliegen eines Rezidivs nicht in allen Fällen eruieren.

#### 4.9.3. Quantitative Auswertung der Intoxikation

Die standardisierte Diagnose der Intoxikation mittels Screening im Blut und Urin beinhaltet keine quantitative Auswertung. Die Diagnostik eines quantitativen Serumspiegels bleibt vorwiegend Fällen vorbehalten, bei denen aus den Ergebnissen eine therapeutische Konsequenz ableitbar wäre oder eine Unklarheit in der Diagnostik besteht.

Die quantitative Analyse der tatsächlichen Intoxikation kann im Rahmen der Studie daher nur bedingt erfolgen. Diese setzte zum einen den Nachweis toxischer Serumspiegel und zum anderen eine Einteilung in Schweregrade voraus. Danach

bestünde infolge der quantitativen Aussagen die Möglichkeit, im Falle einer Mischintoxikation die führende Substanz zu bestimmen, die den klinischen Verlauf maßgeblich beeinflusst. Eine Differenzierung würde eine eindeutigere und im besten Falle kausale Zuordnung der klinischen Endpunkte zu den Komponenten der Mischintoxikationen ermöglichen. Eine entsprechende pharmakologische Schwerpunksetzung wäre optimal und prospektiv in Kooperation mit einem pharmazeutischen beziehungsweise rechtsmedizinischen Zentrum zu gewährleisten.

#### 4.9.4. Klinische Endpunkte

Die retrospektive Datenerhebung bietet nur eine limitierte Parameteranzahl, deren Erhebung im Kontext der Behandlung der Patienten stand. Die Auswertbarkeit klinischer Endpunkte abseits von Letalität, Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus ist folglich eingeschränkt. Organdysfunktionen von Nieren, Leber und Lunge, kognitive Defizite oder die im klinischen Zusammenhang der Intoxikationen bedeutende fortbestehende psychiatrische Behandlungsbedürftigkeit und anhaltende Suizidalität lassen sich erst anhand von Betrachtungen einer Vielzahl an Parametern und spezialisierten Begutachtungen einschätzen. Diese Aufgabe kann eine retrospektive Studie nicht erfüllen, da es hierfür prospektiv kontrollierter Studien bedürfte.

Eine weitere Einschränkung besteht in der Beurteilung der Todesursachen und somit der Letalität, die unmittelbar auf die Intoxikation zurückzuführen ist. Es gelingt retrospektiv nur bedingt zu beurteilen, inwieweit das Versterben eines Patienten auf die zugrundliegende Intoxikation zurückzuführen ist oder etwa auf eine Komorbidität. Beispielhaft sei das schwere Schädel-Hirn-Trauma erwähnt, dessen kausaler Zusammenhang zur Intoxikation bei gleichzeitig auftretendem Alkoholkonsum äußerst fraglich ist. Für eine derartige inhaltliche Auswertung bedarf es der zeitnahen Rücksprache mit den behandelnden Ärzten.

#### 4.9.5. Vergleichbarkeit

Nicht zuletzt aufgrund der Heterogenität von Intoxikationen und Substanzen, die zu Intoxikationen führen, mangelt es an Studien, die eine ausreichende Vergleichbarkeit gewährleisten. Es fehlt in erster Linie an einer standardisierten Einteilung der Intoxikationssubstanzen, zumal die Mehrzahl der Studien eine nachträgliche

Gruppierung infolge der beobachteten Häufigkeiten vornimmt. Die Gruppierung gemäß des DRG-Systems bietet den Nachteil, dass sie keine klinische Einteilung bietet.

### 5. Zusammenfassung

Im Untersuchungszeitraum 1. Januar 2007 bis zum 31. Dezember 2013 wurden auf den Intensivstationen 46.312 Patienten aufgenommen, 378 Patienten davon mit einer Intoxikation (0,8 %). Das mittlere Alter bei Intoxikation betrug 48,7 Jahre, (SD 19,4). 211 Patienten (55,8 %) waren jünger als 50 Jahre. 304 Patienten und somit 80,4 % waren jünger als 70 Jahre. Bezüglich der Geschlechterverteilung fand sich annähernd eine Gleichverteilung mit einem gering höheren Anteil weiblicher Patienten (51,9 %).

Über den Beobachtungszeitraum ließ sich kein Wandel im Spektrum der Intoxikationssubstanzen feststellen. Als häufigste Substanzgruppen der Intoxikationen dieser Patientenklientel fanden sich Alkohol, Psychopharmaka und Analgetika. In der Subgruppenanalyse ergaben sich als häufigste Einzelsubstanzen Alkohol, Benzodiazepine und Antidepressiva.

In der Betrachtung der geschlechtsspezifischen Unterschiede ergab sich, dass Frauen häufiger suizidale Intoxikationen vornahmen und häufiger iatrogene Intoxikationen erlitten als Männer. Bezüglich des Substanzspektrums lagen Intoxikationen durch Psychopharmaka und Analgetika häufiger bei weiblichen Patienten vor, hingegen fanden sich Intoxikationen durch Alkohol, Drogen und Gifte häufiger bei männlichen Patienten.

Patienten über 70 Jahre nahmen hochsignifikant seltener eine suizidale Intoxikation vor, erlitten allerdings häufiger iatrogene Intoxikationen. In dieser Gruppe traten vor allem Intoxikationen mit diversen Medikamenten auf, zu denen insbesondere Substanzen der ambulanten Medikation wie Antihypertensiva und Kardiaka zählten. Vergiftungen mit Psychopharmaka, Alkohol oder Drogen waren hingegen selten. Die Intensivsterblichkeit der Kohorte betrug 6,1 %, die Krankenhausletalität 7,4 %. Die Letalität der Intoxikationen war in der älteren Patientengruppe um das Vierfache erhöht.

Die vorliegende Studie offenbart das Potential, kostenintensive Ressourcen der Intensivmedizin durch Optimierung des Managements von Intoxikationen effektiver einzusetzen. Die Anfertigung weiterer Studien würde einerseits die Ergebnisse stärken und zudem die präzisere Voraussage klinischer Verläufe von Intoxikationen erlauben. Dies könnte zur Kostenminimierung führen, ohne die Patientensicherheit zu gefährden.

### Abkürzungsverzeichnis

Abb. Abbildung

CVVH continous venovenous hemofiltration

GCS Glasgow Coma Scale

G-DRG System German Diagnosis Related Groups System

GHB Gammahydroxybuttersäure

GIZ Giftnotrufzentrum

SAPS Simplified Acute Physiology Score

SD standarddeviation (Standardabweichung)

UKE Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

### 6. Literaturverzeichnis

Armstrong, Thomas M.; Davies, Matthew S.; Kitching, Gary; Waring, W. Stephen (2012): Comparative drug dose and drug combinations in patients that present to hospital due to self-poisoning. In: *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 111 (5), S. 356–360. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2012.00894.x.

Avsarogullari, Levent; Senol, Vesile; Akdur, Okhan; Akin, Aynur; Durukan, Polat; Ozkan, Seda (2012): Characteristics of acute adult poisonings in a university hospital emergency department in central Turkey: a three-year analysis. In: *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association* 62 (2), S. 129–133.

Bentur, Yedidia; Raikhlin-Eisenkraft, Bianca; Lavee, Michal (2004): Toxicological features of deliberate self-poisonings. In: *Human & experimental toxicology* 23 (7), S. 331–337. DOI: 10.1191/0960327104ht454oa.

Boyle, Jennifer S.; Bechtel, Laura K.; Holstege, Christopher P. (2009): Management of the critically poisoned patient. In: *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* 17, S. 29. DOI: 10.1186/1757-7241-17-29.

Brandenburg, Raya; Brinkman, Sylvia; de Keizer, Nicolette F; Meulenbelt, Jan; de Lange, Dylan W (2014): In-hospital mortality and long-term survival of patients with acute intoxication admitted to the ICU. In: *Critical care medicine* 42 (6), S. 1471–1479. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000245.

Brett, Allan S.; Rothschild N, Gray R; Marijo P (1987): Predicting the Clinical Course in intentional Drug overdose. Implicatins for use of the Intensive Care Unit. In: *Arch Intern Med* 147, S. 133–137.

Brinkman, Sylvia; Jonge, Evert de; Abu-Hanna, Ameen; Arbous, M. Sesmu; de Lange, Dylan W; de Keizer, Nicolette F (2013): Mortality after hospital discharge in ICU patients. In: *Critical care medicine* 41 (5), S. 1229–1236. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827ca4e1.

Brophy, T. J.; Spiller, H. A.; Casavant, M. J.; Chounthirath, T.; Smith, M. D.; Xiang, H. (2014): Medication errors reported to U.S. Poison Control Centers, 2000-2012. In: *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)* 52 (8), S. 880–888. DOI: 10.3109/15563650.2014.953168.

Buchanan, W. J. (1991): A year of intentional self poisoning in Christchurch. In: *The New Zealand medical journal* 104 (923), S. 470–472.

Buckley, N. A.; Dawson, A. H.; Whyte, I. M.; Hazell, P.; Meza, A.; Brie, H. (1996): An analysis of age and gender influences on the relative risk for suicide and psychotropic drug self-poisoning. In: *Acta Psychiatr Scand* 93 (3), S. 168–171. DOI: 10.111/j.1600-0447.1996.tb10625.x.

Burillo-Putze, Guillermo; Munne, Pere; Duenas, Antonio; Pinillos, Miguel Angel; Naveiro, Jose Manuel; Cobo, Julio; Alonso, Javier (2003): National multicentre study of acute intoxication in emergency departments of Spain. In: *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine* 10 (2), S. 101–104. DOI: 10.1097/01.mej.0000072640.95490.5f.

cal (2005): Position Paper: Single-Dose Activated Charcoal. In: *LCLT* 43 (2), S. 61–87. DOI: 10.1081/CLT-200051867.

Cengiz, Mustafa; Baysal, Zeynep; Ganidagli, Suleyman; Altindag, Abdurrahman (2006): Characteristics of poisoning cases in adult intensive care unit in Sanliurfa, Turkey. In: *Saudi medical journal* 27 (4), S. 497–502.

Chyka, P. A.; Seger, D.; Krenzelok, E. P.; Vale, J. A. (2005): Position paper: Single-dose activated charcoal. In: *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)* 43 (2), S. 61–87.

Clark, D.; Murray, D. B.; Ray, D. (2011): Epidemiology and Outcomes of Patients Admitted to Critical Care after Self-Poisoning. In: *Journal of the Intensive Care Society* 12 (4), S. 268–273. DOI: 10.1177/175114371101200405.

Darchy, Bruno; Le Mière, Eric; Figuérédo, Bélinda; Bavoux, Eric; Domart, Yves (1999): latrogenic Diseases as a Reason for Admission to the Intensive Care Unit. In: *Archives of internal medicine* 159 (1), S. 71. DOI: 10.1001/archinte.159.1.71.

Degenhardt, Louisa; Darke, Shane; Dillon, Paul (2003): The prevalence and correlates of gamma-hydroxybutyrate (GHB) overdose among Australian users. In: *Addiction (Abingdon, England)* 98 (2), S. 199–204.

Eddleston, Michael; Buckley, Nick A.; Eyer, Peter; Dawson, Andrew H. (2008): Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. In: *The Lancet* 371 (9612), S. 597–607. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61202-1.

Eyer, Florian; Pfab, Rudolf; Felgenhauer, Norbert; Strubel, Tim; Saugel, Bernd; Zilker, Thomas (2011): Clinical and analytical features of severe suicidal quetiapine overdoses--a retrospective cohort study. In: *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)* 49 (9), S. 846–853. DOI: 10.3109/15563650.2011.624100.

Fertel, Baruch S.; Nelson, Lewis S.; Goldfarb, David S. (2010): Extracorporeal removal techniques for the poisoned patient: a review for the intensivist. In: *Journal of intensive care medicine* 25 (3), S. 139–148. DOI: 10.1177/0885066609359592.

Fürst, S.; Habscheid, W. (1993): Akute Intoxikationen bei Patienten einer medizinischen Intensivstation. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 118 (23), S. 849–853. DOI: 10.1055/s-2008-1059396.

Ghimire R H; Sharma S P; Pandey K R (2004): A comparative study of acute Poisoning in Nepal at tertiary and secondary level hospitals. In: *Journal of Nepal Medical Association* 43, S. 130–133.

Giftinformationszentrum der Länder Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen (2013): Anfragestatistik des Gemeinsamen Giftinformationszentrums der Länder Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen. 2003-2012. Online verfügbar unter http://www.ggiz-erfurt.de/pdf/anfragestatistik\_2003\_2012.pdf, zuletzt geprüft am 03.12.2013.

Giftinformationszentrum-Nord der Länder Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein (2014): GIZ-Nord Jahresbericht 2013. Online verfügbar unter http://www.giz-nord.de/cms/index.php/jahresberichte/549-jahresberichte-2013.html, zuletzt geprüft am 10.11.2014.

Gill, Christopher (1973): The Death of Socrates. In: *The Class. Q.* 23 (01), S. 25. DOI: 10.1017/S0009838800036454.

Güven, Muhammat; Sungur M; Tanriverdi F; Eser B, Kekec Z (2002): Evaluation of patients with acute Intoxication. In: *Turk J Med Sci* 32, S. 162–172.

Hahn, A.; Begemann, K.; Stürer, A. (2014): Vergiftungen in Deutschland. Krankheitsbegriff, Dokumentation und Einblicke in das Geschehen. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 57 (6), S. 638–649. DOI: 10.1007/s00103-014-1965-9.

Hamad, A.; Al-Ghadban A; Csrvounis CP; Soliman E; Coritsidis GN (2000): Prediction the need for medical intensive care monitoring in drug-overdosed patients. In: *J Intensive Care Med* 15 (321-328).

Hapke, U.; V der Lippe, E; Gaertner, B. (2013): Riskanter Alkoholkonsum und Rauschtrinken unter Berücksichtigung von Verletzungen und der Inanspruchnahme alkoholspezifischer medizinischer Beratung: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (5-6), S. 809–813. DOI: 10.1007/s00103-013-1699-0.

Hayes, Bryan D.; Klein-Schwartz, Wendy; Gonzales, Lawrence F. (2009): Causes of therapeutic errors in older adults: evaluation of National Poison Center data. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 57 (4), S. 653–658. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.02166.x.

Henderson, A.; Wright, M.; Pond, S. M. (1993): Experience with 732 acute overdose patients admitted to an intensive care unit over six years. In: *The Medical journal of Australia* 158 (1), S. 28–30.

Hendrix, Lotte; Verelst, Sandra; Desruelles, Didier; Gillet, Jean-Bernard (2013): Deliberate self-poisoning: characteristics of patients and impact on the emergency department of a large university hospital. In: *Emergency medicine journal : EMJ* 30 (1), S. e9. DOI: 10.1136/emermed-2011-201033.

Henriksson, M. M.; Aro HM; Marttunen MJ; Heikkinen ME, Isometsa ET (1993): Mental disorders and comorbidity in suicide. In: *AJP* 150 (6), S. 935–940. DOI: 10.1176/ajp.150.6.935.

Heyerdahl, F.; Hovda, K. E.; Bjornaas, M. A.; Brørs, O.; Ekeberg, O.; Jacobsen, D. (2008a): Clinical assessment compared to laboratory screening in acutely poisoned patients. In: *Human & experimental toxicology* 27 (1), S. 73–79. DOI: 10.1177/0960327107087800.

Heyerdahl, Fridtjof; Bjornas, Mari A.; Hovda, Knut Erik; Skog, Karina; Opdahl, Anders; Wium, Cecilie et al. (2008b): Acute poisonings treated in hospitals in Oslo: a one-year prospective study (II): clinical outcome. In: *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)* 46 (1), S. 42–49. DOI: 10.1080/15563650701210048.

Hidaka, Brandon H. (2012): Depression as a disease of modernity: explanations for increasing prevalence. In: *Journal of affective disorders* 140 (3), S. 205–214. DOI: 10.1016/j.jad.2011.12.036.

Höjer, J.; Troutman, W. G.; Hoppu, K.; Erdman, A.; Benson, B. E.; Mégarbane, B. et al. (2013): Position paper update: ipecac syrup for gastrointestinal decontamination. In: *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)* 51 (3), S. 134–139. DOI: 10.3109/15563650.2013.770153.

Holubek, William J.; Hoffman, Robert S.; Goldfarb, David S.; Nelson, Lewis S. (2008): Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. In: *Kidney international* 74 (10), S. 1327–1334. DOI: 10.1038/ki.2008.462.

Hruby, K. (2013): Antidote in der klinischen Toxikologie. In: *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 108 (6), S. 465–470. DOI: 10.1007/s00063-013-0221-7.

Imam, Syed F. (2013): Bath salts intoxication: a case series. In: *The Journal of emergency medicine* 45 (3), S. 361–365. DOI: 10.1016/j.jemermed.2013.04.017.

Jayakrishnan, B.; Al Asmi, Abdullah; Al Qassabi, Ahmed; Nandhagopal, R.; Mohammed, Irshad (2012): Acute drug overdose: clinical profile, etiologic spectrum and determinants of duration of intensive medical treatment. In: *Oman medical journal* 27 (6), S. 501–504. DOI: 10.5001/omj.2012.120.

Kiernan, F.; Rahman, F. (2014): Characteristics of patients admitted to the intensive care unit following self-poisoning and their impact on resource utilisation. In: *Irish journal of medical science* 183 (4), S. 689–690. DOI: 10.1007/s11845-014-1197-x.

Krenzelok, Edward P. (2002): New developments in the therapy of intoxications. In: *Toxicology Letters* 127 (1-3), S. 299–305. DOI: 10.1016/S0378-4274(01)00512-4.

Kristinsson, Jakob; Palsson, Runolfur; Gudjonsdottir, Gudborg A.; Blondal, Margret; Gudmundsson, Sigurdur; Snook, Curtis P. (2008): Acute poisonings in Iceland: a prospective nationwide study. In: *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)* 46 (2), S. 126–132. DOI: 10.1080/15563650701438268.

Lam, Simon W.; Engebretsen, Kristin M.; Bauer, Seth R. (2011): Toxicology today: what you need to know now. In: *Journal of pharmacy practice* 24 (2), S. 174–188. DOI: 10.1177/0897190011400552.

Lam, Sin-Man; Lau, Arthur Chun-Wing; Yan, Wing-Wa (2010): Over 8 years experience on severe acute poisoning requiring intensive care in Hong Kong, China. In: *Human & experimental toxicology* 29 (9), S. 757–765. DOI: 10.1177/0960327110361753.

Lapatto-Reiniluoto O; Kari T Kivistoe; Sinikka Pohjola-Sintonen; Kimmo Luomanmaaeki (1998): A prospective study of acute poisonings in Finnish hospital patients. In: *Human & experimental toxicology* (17), S. 307–311.

Li, Yi; Tse, M. L.; Gawarammana, Indika; Buckley, Nick; Eddleston, Michael (2009): Systematic review of controlled clinical trials of gastric lavage in acute organophosphorus pesticide poisoning. In: *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)* 47 (3), S. 179–192. DOI: 10.1080/15563650701846262.

Liisanantti, Janne Henrik; Ohtonen, Pasi; Kiviniemi, Outi; Laurila, Jouko J.; Ala-Kokko, Tero I. (2011): Risk factors for prolonged intensive care unit stay and hospital mortality in acute drug-poisoned patients: an evaluation of the physiologic and laboratory parameters on admission. In: *Journal of critical care* 26 (2), S. 160–165. DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.08.009.

Mach, M. A. von; Weilemann, L. S. (2002): Zunehmende Bedeutung von Antidepressiva bei suizidalen und parasuizidalen Intoxikationen. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 127 (40), S. 2053–2056. DOI: 10.1055/s-2002-34512.

Martin, Catherine A.; Chapman, Rose; Rahman, Asheq; Graudins, Andis (2014): A retrospective descriptive study of the characteristics of deliberate self-poisoning patients with single or repeat presentations to an Australian emergency medicine network in a one year period. In: *BMC emergency medicine* 14, S. 21. DOI: 10.1186/1471-227X-14-21.

Maschewsky-Schneider, Ulrike (1996): Frauen das kranke Geschlecht — Mythos oder Wirklichkeit? In: Ulrike Maschewsky-Schneider (Hg.): Frauen — das kranke Geschlecht? Mythos und Wirklichkeit. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften, S. 7–18.

McAleer, J. J.; Murphy, G. J.; Taylor, R. H.; Moran, J. L.; O'Connor, F. A. (1986): Trends in the severity of self-poisoning. In: *Journal of the Royal Society of Medicine* 79 (2), S. 74–75.

McMahon, A.; Brohan, J.; Donnelly, M.; Fitzpatrick, G. J. (2014a): Characteristics of patients admitted to the intensive care unit following self-poisoning and their impact on resource utilisation. In: *Irish journal of medical science* 183 (3), S. 391–395. DOI: 10.1007/s11845-013-1026-7.

McMahon, A.; Brohan, J.; Donnelly, M.; Fitzpatrick, G. J. (2014b): Characteristics of patients admitted to the intensive care unit following self-poisoning and their impact on resource utilisation. In: *Irish journal of medical science* 183 (3), S. 391–395. DOI: 10.1007/s11845-013-1026-7.

Meulendijks, C. F.; M.van den Berg EJ; Fortuyn D; Verkes RJ; van der Wilt GJ; Kramers C (2003): Predicting the need for hospital admission in patients with intentional drug overdose. In: *The Netherlands Journal Of Medicine* 61 (5), S. 164–167.

Miró, Òscar; Santiago Nogué; Gerard Espinosa; Jordi To-Figueras, Miquel Sánchez (2002): Trends in Illicit Drug Emergencies: The Emerging Role of Gamma-Hydroxybutyrate. In: *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)* 40 (2), S. 129–135.

Miró Oscar (2002): Trends in illicit drug emergencies: the emerging role of gamma-hydroxybutyrate. Unter Mitarbeit von Santiago Nogue´, Gerard Espinosa, Jordi To-Figueras, and Miquel Sa´nchez. Online verfügbar unter http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=miro+trends+illicit+drug, zuletzt geprüft am 08.02.2015.

Moebus, Susanne; Bödeker, Wolfgang (2015): Mortality of intentional and unintentional pesticide poisonings in Germany from 1980 to 2010. In: *Journal of public health policy. DOI:* 10.1057/jphp.2014.56.

Mowry, James B.; Spyker, Daniel A.; Cantilena, Louis R.; Bailey, J. Elise; Ford, Marsha (2013): 2012 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th Annual Report. In: *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)* 51 (10), S. 949–1229. DOI: 10.3109/15563650.2013.863906.

Mühlberg, W.; Becher, K.; Heppner, H-J; Wicklein, S.; Sieber, C. (2005): Acute poisoning in old and very old patients: a longitudinal retrospective study of 5883 patients in a toxicological intensive care unit. In: *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 38 (3), S. 182–189. DOI: 10.1007/s00391-005-0309-7.

Müller, Dieter; Desel, Herbert (2013): Common causes of poisoning: etiology, diagnosis and treatment. In: *Deutsches Ärzteblatt international* 110 (41), S. 690-9; quiz 700. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0690.

Nogué, S.; Marruecos, L.; Nolla, J.; Monteís, J.; Ferrer, A.; Civeira, E. (1992): The profile evolution of acute severe poisoning in Spain. In: *Toxicology Letters* 64-65, S. 725–727. DOI: 10.1016/0378-4274(92)90253-G.

Novack, Victor; Jotkowitz, Alan; Delgado, Jorge; Novack, Lena; Elbaz, Gabi; Shleyfer, Elena et al. (2006): General characteristics of hospitalized patients after deliberate self-poisoning and risk factors for intensive care admission. In: *European journal of internal medicine* 17 (7), S. 485–489. DOI: 10.1016/j.ejim.2006.02.029.

Oh, Sang Hoon; Park, Kyu Nam; Jeong, Seung Hee; Kim, Han Joon; Lee, Christopher C. (2011): Deliberate self-poisoning: factors associated with recurrent self-poisoning. In: *The American journal of emergency medicine* 29 (8), S. 908–912. DOI: 10.1016/j.ajem.2011.03.015.

Ozcan, Mehmet S.; Weinberg, Guy (2014): Intravenous lipid emulsion for the treatment of drug toxicity. In: *Journal of intensive care medicine* 29 (2), S. 59–70. DOI: 10.1177/0885066612445978.

Palazón Sánchez C; Segura Pérez J; Renedo Villaroya A; Palazón Sánchez EL; Pardo Talavera JC; Felices Abad F. (2000): Severe acute intoxication treated in the intensive care unit in 1986-1997. In: *Rev Esp Salud Publica* 74 (1), S. 55–63.

Paracelsus; Pörksen, Gunhild (2003): Septem defensiones. Die Selbstverteidigung eines Aussenseiters. Basel: Schwabe & Co.

Paudyal, B. P. (2005): Poisoning. Pattern and profile of admitted cases in a hospital in central Nepal. In: *JNMA J Nepal Med Assoc* 44 (159), S. 92–96.

Pirmohamed M; James S; Meakin S; Green Cm Scott AK; Wallley T; Farrar K et al. (2004): Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. In: *BMJ* 329, zuletzt geprüft am 15-19.

Rahman, Asheq; Martin, Catherine; Graudins, Andis; Chapman, Rose (2014): Deliberate self-poisoning presenting to an emergency medicine network in South-East melbourne: a descriptive study. In: *Emergency medicine international* 2014, S. 461841. DOI: 10.1155/2014/461841.

Rech, Megan A.; Donahey, Elisabeth; Cappiello Dziedzic, Jacqueline M; Oh, Laura; Greenhalgh, Elizabeth (2015): New drugs of abuse. In: *Pharmacotherapy* 35 (2), S. 189–197. DOI: 10.1002/phar.1522.

Regitz-Zagrosek, V. (2014): Geschlechterunterschiede in der Pharmakotherapie. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 57 (9), S. 1067–1073. DOI: 10.1007/s00103-014-2012-6.

Satar, Salim; Seydaoglu, Gulsah (2005): Analysis of acute adult poisoning in a 6-year period and factors affecting the hospital stay. In: *Adv Therapy* 22 (2), S. 137–147. DOI: 10.1007/BF02849884.

Schwake, Lukas; Wollenschläger, Ines; Stremmel, Wolfgang; Encke, Jens (2009): Adverse drug reactions and deliberate self-poisoning as cause of admission to the intensive care unit: a 1-year prospective observational cohort study. In: *Intensive care medicine* 35 (2), S. 266–274. DOI: 10.1007/s00134-008-1250-1.

Soentgen, Jens; Hilbert, Klaus (2012): Präkolumbianische Chemie. In: *Chemie in unserer Zeit* 46 (5), S. 322–334. DOI: 10.1002/ciuz.201200575.

Staikowsky, Frédérik; Theil, Florence; Mercadier, Paule; Candella, Sébastien; Benais, Jean Pierre (2004): Change in profile of acute self drug-poisonings over a 10-year period. In: *Human & experimental toxicology* 23 (11), S. 507–511.

Statistisches Amt für Hamburg und Schleswig Holstein (2013): Hamburger Stadteil-Profile 2013. In: *Reihe "NORD.regional"* Band 15.

Statistisches Bundesamt (Destatis) (2014): Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 - 2013. Online verfügbar unter https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400137004.pdf?\_\_blob=publicationFile, zuletzt geprüft am 22.02.2015.

Statistisches Bundesamt (Destatis) (2015): Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) - Fachserie 12 Reihe 6.2.1 - 2013. Online verfügbar unter

https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/D iagnosedatenKrankenhaus2120621137004.pdf?\_\_blob=publicationFile, zuletzt geprüft am 22.02.2015.

Thapa SR; Lama, P.; Karki N; Khadka, S. B. (2008): Patterns of poisoing bases in Emergency Departement of Kathmandu Medical College Teaching Hospital. In: *Kathmandu University Medical Journal* Vol. 6 (No 2, Issue 22), S. 209–213.

Townsend, E.; Hawton K; Harris L; Bale E, Bond A (2001): Substances used in delibeate self-poisoning 1985-1997: trends and association with age, gender, repitition and suicide intent. In: *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 36, S. 228–234.

Värnik, Airi; Sisask, Merike; Värnik, Peeter; Wu, Jing; Kõlves, Kairi; Arensman, Ella et al. (2011): Drug suicide: a sex-equal cause of death in 16 European countries. In: *BMC public health* 11 (1), S. 61. DOI: 10.1186/1471-2458-11-61.

Viertel, A.; Weidmann, E.; Brodt, H. R. (2001): Akute Vergiftungen in der internistischen Intensivmedizin. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 126 (42), S. 1159–1163. DOI: 10.1055/s-2001-17890.

Weidhase, L.; Hentschel, H.; Mende, L.; Schulze, G.; Petros, S. (2014): Akute Vergiftungen im Erwachsenenalter. In: *Der Internist* 55 (3), S. 281-94; quiz 295-6. DOI: 10.1007/s00108-013-3401-x.

Weilemann, L. S. (2013): Droge ist nicht gleich Droge. In: *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 108 (6), S. 484–490. DOI: 10.1007/s00063-013-0219-1.

Williams, Teresa A.; Dobb, Geoffrey J.; Finn, Judith C.; Webb, Steve A R (2005): Long-term survival from intensive care: a review. In: *Intensive care medicine* 31 (10), S. 1306–1315. DOI: 10.1007/s00134-005-2744-8.

Wittebole, Xavier; Hantson, Philippe (2011): Use of the molecular adsorbent recirculating system (MARS™) for the management of acute poisoning with or without liver failure. Informa Healthcare New York. Online verfügbar unter https://access.uke.de/+CSCO+0h756767633A2F2F76617362657A6E75726E796775 706E65722E70627A++/doi/abs/10.3109/15563650.2011.624102, zuletzt aktualisiert am 14.11.2011, zuletzt geprüft am 05.02.2015.

Zhang, Jingshuo; Xiang, Ping; Zhuo, Xianyi; Shen, Min (2014): Acute poisoning types and prevalence in Shanghai, China, from January 2010 to August 2011. In: *Journal of forensic sciences* 59 (2), S. 441–446. DOI: 10.1111/1556-4029.12334.

# 7. Anhang

Anhang 1 Wichtige Antidote

Antidot	Indikation	Wirkmechanismus	Dosierung	Cave
Acetylcystein	Intoxikation mit Paracetamol	Regeneration von Glutathion	i.vGabe von 150 mg/kg über 15 min, 50 mg/kg über 4 h, 100 mg/kg über 16 h	Allergische Reaktionen
Atropin	Intoxikation mit Alkylphosphaten, Carbamaten, chemischen Kampfstoffen (Organophosphaten), Rivastigmin, Pilzvergiftungen (Inocybe spp.)	Blockade des muskarinischen Acetylcholinrezeptors	(nach Symptomatik),	Anticholinerges Syndrom bei Überdosierung, Antidot: Physostigmin
Biperiden	Intoxikationen mit Psychopharmaka bei extrapyramidaler Symptomatik	Anticholinergikum	2,5–5 mg langsam i.v., 2- bis 4-mal täglich wiederholbar	Bei erhöhter Krampfbereitschaft vorsichtig dosieren
Kalziumglukonat	Intoxikation mit Flusssäure und Kalziumantagonisten	Neutralisierung von Fluoridionen zu CaF <sub>2</sub> , erhöhte Kalziumverfügbarkeit	Bolus: 1 g Kalziumglukonat langsam i.v., Erhaltungsdosis: bis 1 g/h i.v.	Hochnormale Kalziumwerte anstreben, engmaschig Kalzium und Phosphat kontrollieren
Chelatbildner (DMPS, D-Penicillamin, Deferoxamin, EDTA u. a.)	Intoxikation mit Schwermetallen	Komplexbildung der Metallionen	Je nach Intoxikation und Präparat	Teils erhebliche Toxizität
4-DMAP	Intoxikation mit Cyaniden	Methämoglobin- bildung	3–4 mg/kg (etwa 250 mg) i.v.	Überschießende Methämoglobin- bildung, Antidot: Toloniumchlorid, anschließend sofort Natriumthiosulfat
Digitalisantitoxin	Gesicherte, lebensbedrohliche Intoxikation mit	Fab- Antikörperfragmente binden das freie	80 mg Digitalisantitoxin neutralisieren 1 mg	Auf allergische Reaktionen achten (langsame Gabe)

	Digitalisglykosiden	Glykosid.	Digitalisglykosid	
Ethanol	Intoxikation mit Methanol und Ethylenglykol	Kompetitive Hemmung der Alkoholdehydrogenas e	Bolus: 5–7,5 ml/kg 10 %ige Lösung i.v, Erhaltungsdosis: 1– 1,5 ml/kg/h i.v.	Ethanolkonzentration im Blut sollte bei 0,5– 1,0 ‰ liegen
Flumazenil	Intoxikation mit Benzodiazepinen, Zaleplon, Zolpidem, Zopiclon	Antagonist am Benzodiazepin- Rezeptor	0,3–0,6 mg i.v., bei Bedarf wiederholbar bis zu einer Gesamtdosis von etwa 1 mg	Entzugssymptomatik, Krämpfe bei Mischintoxikation mit TCA, Halbwertszeit meist kürzer als die der Noxe
Fomepizol	Intoxikation mit Ethylenglykol oder Methanol (Zulassung für Methanol nur in den USA)	Kompetitive Hemmung der Alkoholdehydrogenas e	15 mg/kg i.v. (ggf. Wiederholung nach 12 h)	Bei schwerer Vergiftung zusätzlich Nierenersatztherapie
Glukagon	Intoxikation mit β- Blockern und Kalziumantagonisten	Aktivierung der Adenylatcyclase	Bolus: 3–5 mg i.v., Erhaltungsdosis: 2– 10 mg/h i.v.	Erst einsetzen, wenn andere Inotropika nicht ausreichend wirksam; Hyperglykämie, Übelkeit, Erbrechen
Hydroxocobalamin	Intoxikation mit Cyaniden	Komplexbildung mit den Cyanidionen	70 mg/kg (etwa 5 g) als Kurzinfusion i.v., Wiederholung bis zu 2-mal möglich	Eingeschränkte Verfügbarkeit, Zeitaufwand für das Auflösen
Naloxon	Intoxikation mit Opiaten/Opioiden	Antagonist am μ-, κ- und δ-Rezeptor	5–10 μg/kg i.v. oder s.c. (1–2 Ampullen mit 0,4 mg)	Entzugssymptomatik, Patientenflucht, Halbwertszeit meist kürzer als die der Noxe (etwa 60 min)
Natriumbicarbonat	Intoxikation mit TCA	Aufhebung der kardiotoxischen Wirkungen	Dosierung: 1– 2 mmol/kg i.v., ggf. mehrfach wiederholen, ggf. Dauerinfusion	pH im Serum kann bis zu einem Wert von 7,55 toleriert werden
Natriumthiosulfat	Cyanidintoxikation nach Gabe von 4- DMAP	Bildung von Thiocyanat (SCN <sup>-</sup> )	Langsame Gabe von 50–100 mg/kg i.v.	Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall bei zu schneller i.vInjektion, allergische Reaktionen
Obidoxim	Intoxikation mit Parathion und anderen	Reaktivierung der Acetylcholinesterase	Initial 4 mg/kg i.v., weiter Dauerinfusion 750 mg/Tag	Ersetzt nicht Atropin, kein Einsatz bei Carbamaten

	Organophosphaten			
Physostigminsalicylat		Hemmung der Acetylcholinesterase	Bolus: 1–2 mg langsam i.v., Dauerinfusion mit bis zu 2 mg/h i.v.	Cholinerges Syndrom bei Überdosierung, Antidot: Atropin
Silibinin	Knollenblätterpilze (Amanita phalloides)	Aufnahme von Amanitin in die	Bolus: 5 mg/kg i.v. über 1 h, Erhaltungsdosis: 20 mg/kg/Tag i.v. (über 4–5 Tage)	Selten Flush bei der Infusion

<sup>-</sup> DMAP 4-Dimethylaminophenol; DMPS 2,3-Dimercaptopropan-1-sulfonsäure; EDTA Ethylendiamintetraacetat; TCA trizyklische Antidepressiva.

(Weidhase et al. 2014)

### 8. Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person, deshalb ist es jetzt an der Zeit, mich bei allen Menschen zu bedanken, die mir die Erstellung meiner Dissertation ermöglicht haben.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Stefan Kluge, Klinik für Intensivmedizin, UKE

Herrn Dr. med. Matthias Claussen, Medizincontrolling, Geschäftsbereich Zentrales Controlling UKE

Dr. med. Marcel Simon, Sektion für Pneumologie, UKE

Dr. med. Axel Nierhaus, EDIC, Klinik für Intensivmedizin, UKE

Dr. med. Stephan Braune, MPH, EDIC, St. Franziskus Hospital Münster

Meinen Eltern Horst und Maria Siedler für ihren Mut und ihr Vertrauen.

Besonderer Dank gilt nicht zuletzt Dr. Michael Gommel, meinem Schwager Univ.-Prof Dr. Dr. Mathias Gutmann und meiner Schwester Martina Siedler sowie Dr. med. Cordula Kiewert

#### 9. Lebenslauf

### **CURRICULUM VITAE**

## **Stephanie Siedler**

**Geboren** 04.09.75

**Geburtsort** Neustadt in Holstein

**Ausbildung** 1995 Abitur, Ostsee Gymnasium Timmendorfer Strand

WS 1996/97-SS 1997/98 Studium Psychologie, TU Berlin, Vordiplom

SS 1998-WS 1004/05 Studium Humanmedizin, Charité

06.01.2005 Vollapprobation

06.06.2011 Fachärztin Innere Medizin

24.09.2014 Zusatz-Weiterbildung Intensivmedizin

**Berufserfahrung** 04/2005-06/2008 Assistenzärztin Innere Medizin

Hermann Josef Krankenhaus, Erkelenz

07/2005-03/2010 Assistenzärztin Innere Medizin/Kardiologie

Elisabeth Krankenhaus, Essen

04/2010-01/2012 Assistenzärztin, Innere Medizin

Interdisziplinäre Notaufnahme, Charité, CBF

seit 02/2012 Fachärztin

Klinik für Intensivmedizin, UKE Hamburg

**Qualifikationen** 25.01.2008 Fachkunde Strahlenschutz

01.04.2010 Fachkunde Rettungsdienst

Hamburg, den 12.05.2015

### 10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:	 	 	
Onterschint.	 	 	