

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für
Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Kluge

**Retrospektive Studie zu Differenzierung von Diagnostik, Therapie
und Outcome bei Patienten mit Intoxikationen unterschiedlicher
Genese auf Intensive Care Units (ICU) des Universitätsklinikums
Hamburg Eppendorf – speziell im Hinblick auf die Rolle und den
Effekt der spezifischen Therapie.**

Dissertation

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

vorgelegt von:

Heiko Bernd Trageser
aus Hanau

Hamburg 2021

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 06.09.2021**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Jan Peter Sperhake

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Stefan Kluge

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Begriffsdefinition und Epidemiologie von Intoxikationen	6
1.1.1 Begriffsdefinition	6
1.1.2 Epidemiologie von Intoxikationsgeschehen in Deutschland und Hamburg	6
1.1.3 Patienten mit Intoxikationen im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	7
1.2 Gifte im medizinischen Alltag	7
1.2.1 Botulinumtoxin	7
1.2.2 Curare	8
1.2.3 Digitalis	8
1.2.4 Atropin	9
1.3 Diagnosefindung	10
1.3.1 Toxidrome	10
1.3.2 Diagnostik bei Intoxikationen in der präklinischen Notfallmedizin	11
1.3.3 Giftinformationszentren	13
1.4 Vorgehen bei nicht auszuschließender Intoxikation	13
1.4.1 Präklinisches Vorgehen	14
1.4.2 Vorgehen in der Klinik	15
1.5 Ziel der Arbeit/Fragestellungen	17
2. Methoden	18
2.1 Studiendesign	18
2.2 Datenerhebung	18
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	20
2.4 Klinische Endpunkte	20
2.5 Ethikvotum	21
2.6 Literaturrecherche	21
2.7 Statistische Auswertung	21
3. Ergebnisse	23
3.1 Fallzahlen und Patientencharakteristika	23
3.2 Charakteristika der Diagnostik	25
3.3 Charakteristika der Intoxikation	27
3.4 Therapie der Intoxikation	35
3.4.1 Symptomatische Therapie	36
3.4.2 Spezifische Therapie	41
3.5 Verlauf	46
3.5.1 Krankenhaus- und Intensivverweildauer	46
3.5.2 Entlassung und Outcome	49
3.5.3 Defizite bei Entlassung	50

4. Diskussion	51
4.1 Fallzahlen und Patientencharakteristika	51
4.1.1 Fallzahlen	51
4.1.2 Patientencharakteristika	51
4.2 Diagnostische Charakteristika	51
4.3 Intoxikationen	52
4.3.1 Diagnostische Herausforderung: Mono- und Mischintoxikationen	52
4.3.2 Die Intoxikation als Suizidversuch	53
4.3.3 Psychopharmaka	54
4.3.4 Rauschmittel – Alkohol und Drogen	56
4.3.5 Die Dosis macht das Gift – iatrogene Intoxikationsgeschehen	57
4.3.6 Lebertoxische Intoxikationen	59
4.4 Symptomatische Therapie	61
4.4.1 ICU-Aufnahme und symptomatische Therapiemaßnahmen	61
4.4.2 Reanimationen	61
4.5 Spezifische Therapie	62
4.5.1 Allgemeines	62
4.5.2 Resorptionsverhinderung	62
4.5.3 Eliminationsbeschleunigung	63
4.5.4 Verwendung von Antidota	64
4.5.5 Organunterstützende und -ersetzende Verfahren	69
4.6 Verlauf	72
4.6.1 Krankenhaus- und Intensivverweildauer	72
4.6.2 Entlassung	72
4.6.3 Letalität	73
4.6.4 Defizite bei Entlassung	74
4.7 Vergleichende Aspekte	76
4.8 Limitationen	78
4.8.1 Studiendesign	78
4.8.2 Fallrekrutierung	78
4.8.3 Patientenaufnahme in die Klinik	78
4.8.4 Anamnese	78
4.8.5 Therapie	78
4.8.6 Klinische Endpunkte	79
4.8.7 Grafische Darstellung der Ergebnisse	79
4.8.8 Vergleichbarkeit	79
5. Zusammenfassung und Abstract	81
5.1 Zusammenfassung	81
5.2 Abstract	82
6. Abkürzungsverzeichnis	83

7. Literaturverzeichnis	86
8. Anhang.....	96
8.1 Ergebnisse	96
8.1.1 Fallzahlen.....	96
8.1.3 Charakteristika der Intoxikation	99
8.1.5 Verlauf.....	112
9. Danksagung.....	115
10. Lebenslauf	116
11. Eidesstattliche Versicherung	117

1. Einleitung

1.1 Begriffsdefinition und Epidemiologie von Intoxikationen

1.1.1 Begriffsdefinition

Das klinische Wörterbuch „Psychrembel“ definiert eine Intoxikation als „Vergiftung; schädliche Wirkung von Giften, die in ihrem Ausmaß v.a. von der Art der chemischen Substanz, ihrer Toxizität u. Dosis, der Einwirkungshäufigkeit u. -dauer sowie von Merkmalen des Pat. (Alter, Vorerkrankungen u.a.) bestimmt wird, sowie das daraus resultierende Krankheitsbild; [...]“ (Psychrembel, 2013). Im medizinischen Alltag werden durch die ICD-10 zwei übergeordnete Diagnosegruppen in Hinblick auf Intoxikationen unterschieden. „Vergiftungen durch Arzneimittel, Drogen und biologisch aktive Substanzen“ sind in den Kapiteln T36-T50 erfasst, wohingegen „Toxische Wirkungen von vorwiegend nicht medizinisch verwendeten Substanzen“ in die Diagnoseschlüssel T51-T65 eingruppiert werden (DeStatis, 2017a). Eine weiter gefasste Definition beschreibt die Interpretation von Paracelsus aus dem Jahr 1538, was überhaupt ein Gift ausmache: „Alle Ding sind Gift, und nichts [ist] ohne Gift; allein die Dosis macht, daß ein Ding kein Gift ist.“ (Paracelsus, 1965).

**Das nit Giftt ist? alle ding sind Giftt/vnd nichts ohn Giftt/
allein die Dosis macht/dz ein ding kein Giftt ist. Als ein Exem**

Abbildung 1: Paracelsus' Giftdefinition aus: Septem Defensiones (Paracelsus, 1965).

1.1.2 Epidemiologie von Intoxikationsgeschehen in Deutschland und Hamburg

In Deutschland befanden sich im Jahr 2016 insgesamt 24.189 Patienten wegen der Hauptdiagnose einer Intoxikation im Sinne der ICD-10-Kapitel T36-T50 in vollstationärer Behandlung. Hierbei waren v.a. Vergiftungen mit nicht näher bezeichneten Arzneimitteln, Drogen und biologisch aktiven Substanzen (5.782), Intoxikationen durch psychotrope Substanzen (5.287) und Intoxikationen durch Antiepileptika, Sedativa, Hypnotika und Antiparkinsonmittel (4.334) führend (DeStatis, 2017a). Im Sinne der Kapitel T51-65 wurden im Jahr 2016 insgesamt 16.717 Patienten vollstationär therapiert, worunter insbesondere toxische Wirkungen durch Kontakt mit giftigen Tieren (4.327), durch Kohlenstoffmonoxid (3.611) und sonstige Gase, Dämpfe oder sonstigen Rauch (3.112) fielen (DeStatis, 2017a). Man geht davon aus, dass aufgrund der Anfragen bei den nationalen GIZ die Inzidenz von Intoxikationen bei 250/100.000 Einwohner/Jahr liegt, wovon etwa die Hälfte der Fälle Kinder betrifft (Zilker, 2014).

Im Jahr 2015 verstarben in Deutschland 1.873 Patienten durch Intoxikation mit einer Substanz aus der Gruppe T35-T50, wobei hier Intoxikationen durch Betäubungsmittel und Psychodysleptika (Halluzinogene) mit 450 Fällen die Spitze der letalen Intoxikationen anführen (DeStatis, 2017b). An Intoxikationen mit der Hauptdiagnose T51-T65 verstarben im Jahr 2015 in Deutschland 1.354 Personen. Die meisten Menschen fielen dabei einer Intoxikation durch Kohlenstoffmonoxid zum Opfer (648) (DeStatis, 2017b).

Aufgrund von vorsätzlicher Selbstschädigung verstarben innerhalb der Hauptdiagnosen T36-T50 im Jahr 2015 insgesamt 1.236 Patienten. Todesfälle selbiger Genese innerhalb der Hauptdiagnosen T51-T65 ereigneten sich im gleichen Jahr bei 761 Patienten (DeStatis, 2017b). In Hamburg verstarben im Jahr 2015 insgesamt 44 Patienten aufgrund der toxischen Wirkung vorwiegend nicht medizinisch verwendeter Substanzen (Statistikamt Nord, 2016). Infolge vorsätzlicher Selbstschädigung – unabhängig von einer Intoxikation – verstarben im gleichen Jahr 208 Personen in Hamburg (Statistikamt Nord, 2016).

1.1.3 Patienten mit Intoxikationen im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) wurden im Zeitraum von 2007 bis 2013 insgesamt 378 Patienten mit der Diagnose einer Intoxikation auf den Intensivstationen aufgenommen (Siedler, 2015). Dies entsprach 0,8% aller Aufnahmen auf die Intensivstationen (Siedler, 2015). Dabei bewegte sich die jährliche Fallzahl zwischen 39 Patienten im Jahr 2009 und 72 Patienten im Jahr 2013 (Siedler, 2015). Die Intensivsterblichkeit der Patienten, die sicher direkt auf die Intoxikation zurückzuführen war, lag bei 3,1% (Siedler, 2015).

1.2 Gifte im medizinischen Alltag

Anhand der im Folgenden aufgeführten Substanzen soll exemplarisch der schmale Grat veranschaulicht werden, der in Hinblick auf Paracelsus' Giftbegriff zwischen der Toxizität und Nicht-Toxizität einer Substanz liegen kann. Da die Medizin sich viele Stoffe therapeutisch zunutze macht, die außerhalb ihrer Anwendung häufig hoch giftig sind, wurden regelmäßig verwendete Substanzen aus dem medizinischen Alltag als Beispiele gewählt.

1.2.1 Botulinumtoxin

Botulinumtoxin wird u.a. in der ästhetischen und plastischen Chirurgie verwendet und verdeutlicht gut wie ein Nervengift zu kosmetischen Zwecken genutzt wird. Es handelt sich dabei um das Toxin des Bakteriums *Clostridium botulinum*. Das klassische als „Botox“ bekannte Toxin ist die Komponente „Onabotulinumtoxin A“ des Giftes (Small, 2014).

Botulinumtoxin spaltet das Protein SNAP-25, wodurch die Fusion der präsynaptischen Vesikel, die den Neurotransmitter Acetylcholin enthalten, inhibiert wird (Small, 2014). Aufgrund der damit einhergehenden verringerten Acetylcholinfreisetzung aus dem Neuron folgt eine geringere oder gar fehlende Aktivierung des Muskels über die neuromuskuläre Endplatte (Small, 2014). Falten entstehen einerseits durch Atrophie der Haut, andererseits aber auch durch wiederholte Beanspruchung der (mimischen) Muskulatur (Small, 2014). Infolge der durch Botulinumtoxin verursachten schlaffen Lähmung der Muskulatur entwickelt sich ein glättender Effekt auf Falten. Die Anwendung zu kosmetischen Zwecken erfolgt durch lokale Injektion, während eine systemische Ingestion toxische Effekte – z.B. im Rahmen einer Lebensmittelvergiftung – zeigt.

1.2.2 Curare

Seit Jahrhunderten beschäftigten sich Entdecker mit dem Pfeilgift südamerikanischer Ureinwohner. Im Jahr 1912 wurde „Curarin“ erstmals als Relaxans in der Anästhesiologie verwendet (Bowman, 2006). Ein Alkaloid des Curare stellt das D-Tubocurarin dar (Bowman, 2006). Es wurde als langwirksames Muskelrelaxans erstmals im Jahr 1942 eingesetzt (Brown, 2013). D-Tubocurarin wirkt auf den nicotinischen Acetylcholin-Rezeptor (Brown, 2013), indem es die Aktivierungswahrscheinlichkeit der postsynaptischen Rezeptoren an der motorischen Endplatte durch Acetylcholin deutlich verringert (Bowman, 2006). Da es sich sowohl bei dem Diaphragma als auch bei der Intercostalmuskulatur um quergestreifte Muskulatur handelt, versterben Menschen und Tiere durch Curare und dessen Derivate ohne adäquate Beatmung an einer Asphyxie. Hier ist die Art der Applikation des Medikamentes von immenser Bedeutung: Curare und dessen Derivate wirken beim Menschen nicht infolge oraler Applikation, sondern müssen in das Blutgefäßsystem gelangen, um ihre Wirkung zu entfalten (Gray, 1947).

1.2.3 Digitalis

Digitalis, das Gift des Fingerhutes, hemmt die Na^+/K^+ -ATPase, wodurch die elektromechanische Kopplung am Herzen effizienter wird und eine positive Inotropie resultiert (Lang-Roth und Karow, 2017a). Aufgrund dieses Effektes handelt es sich bei den Digitalisglykosiden um Reserve-Inotropika für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Sinusrhythmus (Lang-Roth und Karow, 2017b). Über eine Steigerung des Vagotonus wirken diese Substanzen negativ chronotrop (Lang-Roth und Karow, 2017a). Durch eine verlängerte Refraktärzeit im AV-Knoten kommt es zu einer negativen Dromotropie (Lang-Roth und Karow, 2017a). Aufgrund dieser beider Mechanismen werden Digitalisglykoside auch als Mittel zweiter

Wahl zur Frequenzkontrolle bei Herzinsuffizienten mit Tachyarrhythmie bei Vorhofflimmern und -flattern eingesetzt (Lang-Roth und Karow, 2017b). Allerdings wirken die Substanzen auch positiv bathmotrop, weswegen das Risiko für die Entwicklung (v.a. ventrikulärer) Herzrhythmusstörungen steigt (Lang-Roth und Karow, 2017a). Im Gegensatz zu Curare und dessen Derivaten sind Digitalispräparate jedoch auch enteral bioverfügbar.

1.2.4 Atropin

Bei dem Tropanalkaloid Atropin handelt es sich um das Gift der Schwarzen Tollkirsche (*Atropa belladonna*) (Hänsel und Sticher, 2010). Schon der Name der Pflanzengattung lässt auf die Nuancen schließen, die zwischen Toxizität und den Anwendungen als Kosmetika und Medikament liegen. *Atropa* leitet sich von „Atropos“ (Hänsel und Sticher, 2010) ab. „Atropos“ ist eine Figur der griechischen Mythologie und die älteste der drei Moiren, die den Lebensfaden durchschneidet, wodurch schon bei der Benennung der Pflanze auf deren Toxizität Bezug genommen wird (Hänsel und Sticher, 2010). Durch die Applikation eines Atropin-haltigen Saftes in die Pupillen weiten sich diese und ließen Frauen so „schöner“ aussehen, weshalb das Gift der Pflanze damals zu kosmetischen Zwecken genutzt wurde (Hänsel und Sticher, 2010). „Bella donna“ beschreibt dieses Phänomen ebenfalls im Gattungsnamen (Hänsel und Sticher, 2010). Der kosmetische Effekt der weiten Augen beruht pharmakologisch auf einer Parasympathikolyse des lokal applizierten Atropins, wodurch es zur ipsilateralen Mydriasis kommt (Caglayan et al., 2013). Dieser Effekt wird sich in der Ophthalmologie z.B. bei der therapeutischen Mydriasis zunutze gemacht. Die anticholinerge und damit positiv chronotrope Wirkung des Atropins wird zur Frequenzsteigerung bei kurzfristiger Bradykardie verwendet. Darüber hinaus findet die Substanz als Antidot Verwendung. Organophosphate hemmen die Acetylcholinesterase, wodurch es zu einer gesteigerten Stimulation des Parasympathikus im Bereich der neuromotorischen Endplatte kommt (Eddleston et al., 2008). Bei einer Intoxikation durch eben solche Substanzen ist Atropin als muscarinerner Antagonist das Antidot der Wahl (Eddleston et al., 2008). Vor Durchführung einer Magenspülung im Zuge einer primären Giftelimination sollte Atropin verabreicht werden, um einen eventuell auftretenden vagalen Reflex zu unterdrücken (Striebel, 2017). Anhand dieser Vorstellung der Substanz wird deutlich, wie vielseitig Atropin einsetzbar ist. An dieser Stelle sei an Paracelsus erinnert, denn bei Überschreiten der therapeutischen Dosis wirkt Atropin als Gift, dessen Toxizität aufgrund seines Wirkmechanismus´ in der Ausbildung eines anticholinergen Syndroms besteht (vgl. Kapitel 1.3.1) (Eddleston et al., 2008).

1.3 Diagnosefindung

So heterogen und vielfältig das Spektrum möglicher Intoxikationssubstanzen ist, so groß ist die Herausforderung für den Arzt, diese zu diagnostizieren. Viele Intoxikationen lassen sich klinisch nur schwer oder überhaupt nicht von anderen Krankheitsbildern unterscheiden. Umso wichtiger ist es, gezielt nach Hinweisen auf eine Intoxikation zu suchen und diese zu erkennen.

1.3.1 Toxidrome

Toxische Syndrome, bzw. Toxidrome, fassen klinische Symptomkomplexe zusammen, die bei Intoxikationen mit Substanzen ähnlichen oder gleichen Wirkmechanismus feststellbar sind. Anhand dieser Symptomkomplexe soll ein Rückschluss auf die zur Verwendung gekommene(n) Substanz(en) erleichtert werden. Im Folgenden sind ausgewählte Toxidrome dargestellt. Die Auswahl erfolgte vor dem Hintergrund der Substanzen, die sich im Verlauf der Arbeit als bedeutsam herausstellen werden. Hierzu wurde eine modifizierte Tabelle ausgewählter Toxidrome aus einer Übersicht des GIZ Nord (GIZ Nord, 2016) und eines Reviews von Mokhlesi et al. (Mokhlesi et al., 2003) angefertigt:

Ausgewählte Toxidrome und ihre Pharmakotherapie

Toxidrom	Leitsymptome	Ursachen	Pharmakotherapie
Anti-cholinerges Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> - Unruhe/Agitiertheit/Verwirrtheit - Optische/szenische Halluzinationen - Mydriasis - Heiße und trockene Haut - Trockene Schleimhäute - Reduzierte Darmgeräusche - Harnverhalt - (Sinus-) Tachykardie - Flush - Krampfanfall - Hyperthermie 	<ul style="list-style-type: none"> - Atropin - Biperiden - Scopolamin - Antihistaminika (1.Generation) - Trizyklische Antidepressiva 	<ul style="list-style-type: none"> - Physostigmin (nur bei vital bedrohlichen Intoxikationen, nicht bei trizyklischen Antidepressiva)
Cholinerges Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> - Tränenfluss - Magenschmerzen - Miosis - Schwitzen - Bronchialverschleimung - Erbrechen - Diarrhoe - Bradykardie (zu Beginn auch Tachykardie) - Bewusstseinsstörung - Muskelfaszikulationen - Atemstörungen - Krampfanfälle 	<ul style="list-style-type: none"> - Alkylphosphate - Methyl-Carbamate - Physostigmin - Muscarin-haltige Pflanzen (z.B. Fliegenpilz, Amanita muscaria) 	<ul style="list-style-type: none"> - Atropin - Pralidoxim (Organophosphate)

Opioid-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> - Miosis - Ateminsuffizienz - Bewusstseinsstörung - Verringerte Darmmotilität 	<ul style="list-style-type: none"> - Opiate - Synthetische Opioide 	<ul style="list-style-type: none"> - Naloxon
Sedativa-/Hypnotika-/Narkotika-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> - Müdigkeit - (milde) Euphorie - Entaktogene Wirkung - Narkose - Atemstörung - Bei schwerer Intoxikation: <ul style="list-style-type: none"> - Hypotonie - Bradykardie - Hypothermie - Hyperreflexie 	<ul style="list-style-type: none"> - Ethanol - Barbiturate - Benzodiazepine - GHB - u.a. 	<ul style="list-style-type: none"> - Naloxon (Opiate/Opioide) - Flumazenil - Urinalkalisierung (Phenobarbital)
Serotonin-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> - Erhöhte Körpertemperatur - Muskelzuckungen - Diarrhoe 	<ul style="list-style-type: none"> - Komedikation mit verschiedenen Antidepressiva oder Überdosis 	<ul style="list-style-type: none"> - Benzodiazepine - Cyproheptadin
Stimulanzien-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> - Unruhe/Agitiertheit - Krampfanfall - Tachykardie/Tachyarrhythmie - Hypertonie - Mydriasis - Heiße und feuchte Haut - Hyperreflexie - ggf. Flush - ggf. Kopfschmerz - ggf. Hyperthermie 	<ul style="list-style-type: none"> - Amphetamine - Kokain - Ephedrin - Koffein - Cathin - Cathinoderivate - Andere moderne Designerdrogen - Moclobemid - Tranlycypromin 	<ul style="list-style-type: none"> - i.d.R. symptomatisch - ggf. Benzodiazepine

Tabelle 1: Übersicht ausgewählter Toxidrome, zusammengestellt aus einer Übersicht des GIZ Nord (GIZ Nord, 2016) und eines Reviews (Mokhlesi et al., 2003).

1.3.2 Diagnostik bei Intoxikationen in der präklinischen Notfallmedizin

Bei Vorliegen einer unklaren Lage oder dem plötzlichen Auftreten von Symptomen sollte prinzipiell eine Intoxikation in Erwägung gezogen werden (Paschen et al., 2013). Wie bei jedem anderen Szenario in der präklinischen Notfallmedizin gilt es, zuerst den Eigenschutz sicherzustellen (Striebel, 2017). In Hinblick auf mögliche Intoxikationsgeschehen mit Beteiligung von Kontaktgiften gilt eine Handschuhpflicht sowie die Vermeidung von Mund-zu-Mund/Nase-Beatmung (Striebel, 2017). Bei Intoxikationen durch Gase ist eine Alarmierung der Feuerwehr i.d.R. unerlässlich. Eine besondere Bedeutung kommt bei (vermuteten) Intoxikationsgeschehen der (Fremd-) Anamnese zu (Striebel, 2017), die sich am W-Prinzip orientieren sollte (Paschen et al., 2013):

- Wer hat sich vergiftet?
- Welches Gift fand Anwendung?
- Welche Dosis wirkt auf den Körper ein?
- Weg in den Körper durch den die Substanz aufgenommen wurde?

- Wann erfolgte die Giftaufnahme?
- Weitere Informationen?

Bei Verdacht auf eine Intoxikation sollten (potentiell) zur Verwendung gekommene Giftstoffe, Medikamente, etc. asserviert werden (Striebel, 2017). Dazu zählen auch Ausscheidungen des Patienten, wie z.B. Erbrochenes. In Hinblick auf die körperliche Untersuchung sei an dieser Stelle besonders der Foetor ex ore erwähnt, der bereits erste Hinweise auf die zugrundeliegende Substanzgruppe geben kann. Bereits am Notfallort, spätestens jedoch auf der Intensivstation, ist eine Blutentnahme zwecks toxikologischer Untersuchung sinnvoll. Neben einer ggf. erforderlichen Atemwegssicherung und Kreislaufstabilisierung sollte ein zügiger Transport in eine Klinik erfolgen. Bereits präklinisch kann eine Giftelimination erwogen werden (Striebel, 2017). Dabei unterscheidet man die primäre (vor Aufnahme der Substanz in den Blutkreislauf) von der sekundären (nach Aufnahme der Substanz in den Blutkreislauf) Giftelimination. Die primäre Giftelimination, wie u.a. die Gabe von Carbo medicinalis, ist jedoch aus verschiedenen Gründen am Einsatzort oftmals nicht indiziert (Paschen et al., 2013). Hierbei gilt, dass induziertes Erbrechen nicht mehr und eine Magenspülung nur selten indiziert ist (Zilker, 2014). Spätestens in der Klinik muss jedoch eine Giftelimination erfolgen (Striebel, 2017). Auch präklinisch kann die Konsultation einer Giftinformationszentrale sinnvoll sein (Striebel, 2017, Paschen et al., 2013). Bei Wohnungsbränden muss grundsätzlich davon ausgegangen werden, dass Betroffene toxische Gase – in diesem Fall immer eine Kombination aus CO und Zyanid – inhaliert haben (Paschen et al., 2013). Klinisch unauffällige Patienten können nach einem Brand an der Einsatzstelle beobachtet und nach einer zweiten Untersuchung und Aufklärung über ein verzögertes Auftreten von Vergiftungserscheinungen und ggf. einzuleitende Maßnahmen entlassen werden und müssen nicht in ein Krankenhaus transportiert werden (Paschen et al., 2013). Desel et al. beschreiben sechs Schritte der Diagnosestellung einer Vergiftung (Desel et al., 2017): 1. Die Identifizierung des Stoffes erfolgt anhand der oben beschriebenen Anamnese und einer Datenbankrecherche. 2. Nach Identifizierung erfolgt eine Einschätzung der Toxizität anhand qualitativer (Zielorgane und Wirkmechanismen des Giftes) und quantitativer („toxischer Dosisbereich“) Merkmale. 3. Nun erfolgt eine Expositionsbeurteilung bei der Kontakt-/Aufnahmewege auf oder in den Körper sowie die Dosis ermittelt werden. 4. Eine „Risiko-Charakterisierung“ wird durchgeführt, indem Toxizität und Exposition auf ein mögliches Intoxikationsrisiko hin verglichen werden. 5. Auf Grundlage der bis dato explorierten Befunde wird ein Vergleich zwischen klinischen/laborchemischen Befunden und dem Ergebnis der Risikocharakterisierung angestrengt. 6. Sind klinische Befunde und die Risikocharakterisierung kongruent, wird die Diagnose einer Intoxikation gestellt. Passen die beiden Faktoren nicht zusammen, muss die Risikocharakterisierung angepasst werden (Desel et al., 2017). Für die ersten beiden Schritte

sind Datenbanken notwendig, auf die nur GIZ, die im folgenden Kapitel von Interesse sein werden, Zugriff haben (Desel et al., 2017).

1.3.3 Giftinformationszentren

Deutschlandweit sind Giftinformationszentralen (GIZ) 24 Stunden am Tag für medizinisches Fachpersonal und Laien erreichbar und sprechen Verhaltens- und Therapieempfehlungen bei (vermuteten) Intoxikationen aus. Die zuständige GIZ für Hamburg, Bremen, Niedersachsen und Schleswig-Holstein ist die GIZ-Nord (GIZ Nord, 2017). Damit deckt die GIZ-Nord in ihrem Zuständigkeitsgebiet etwa 13 Mio. Einwohner ab (GIZ Nord, 2017). In Hamburg lebten im Jahr 2016 17,4% der Menschen dieses Gebietes (GIZ Nord, 2017). In dem Zeitraum erhielt die GIZ-Nord insgesamt 38.623 Anfragen, die v.a. von der allgemeinen Öffentlichkeit (22.753) und von Ärztinnen und Ärzten (14.099) ausgingen (GIZ Nord, 2017). Die Gesamtzahl der menschlichen Vergiftungen und Vergiftungsverdachtsfälle lag im vorbeschriebenen Zeitraum bei 33.986 (GIZ Nord, 2017). Dabei waren Frauen und Männer mit etwa gleicher Häufigkeit betroffen (GIZ Nord, 2017). Aus Hamburg kamen im Jahr 2016 4.838 Anfragen an die GIZ-Nord, was einem Anteil von 13,1% aller Anfragen des Jahres entspricht (GIZ Nord, 2017). Insgesamt erfolgten die Intoxikationen v.a. im Haushalt (31.522) und in akzidenteller Genese (GIZ Nord, 2017). 5.794 Anfragen gingen vor dem Hintergrund einer suizidalen Intoxikationsgenese ein (GIZ Nord, 2017). Die Empfehlungen, die die GIZ-Nord aussprach, bestanden v.a. in der Arztvorstellung bei Entwicklung von Symptomen (14.141), einer stationären Überwachung des Patienten (8.874) und einer Arztvorstellung (5.249) (GIZ Nord, 2017).

Die genannten Zahlen beziehen sich hierbei sowohl auf Erwachsene als auch auf Kinder und Jugendliche. Betrachtet man die Anfragen, die Kinder von <1 Jahr bis einschließlich 14 Jahre betreffen, so ergaben sich hierfür 17.563 Fälle (GIZ Nord, 2017). Berücksichtigt man darüber hinaus auch die Personen im Alter von 15 Jahren bis einschließlich 19 Jahren, so summiert sich die Fallzahl auf 19.209 (GIZ Nord, 2017). Eine Differenzierung zwischen Patienten, die das 18. Lebensjahr vollendet, bzw. nicht vollendet haben, erfolgte durch die GIZ Nord nicht (GIZ Nord, 2017).

1.4 Vorgehen bei nicht auszuschließender Intoxikation

Wie in Kapitel 1.3.1 bereits beschrieben, können sich Intoxikationen vielfältig präsentieren. Das hat zur Folge, dass nicht nur die Diagnosefindung, sondern auch die Therapie einer Intoxikation eine besondere Herausforderung für die beteiligten Ärzte darstellt. Im Folgenden soll ein kurzer Abriss über die grundsätzlichen therapeutischen Überlegungen bei dem

Verdacht auf eine Intoxikation erfolgen. Dabei soll zunächst auf das präklinische Setting im Rettungsdienst und dann auf die stationäre Weiterversorgung eingegangen werden.

1.4.1 Präklinisches Vorgehen

Etwa 76% aller Gifte werden oral aufgenommen (Paschen et al., 2013), weswegen die Aktivkohlegabe zur Resorptionsminderung als Instrument der primären Giftelimination eine wesentliche zu erwägende Therapiemaßnahme darstellt (Paschen et al., 2013). Hierbei wird binnen der ersten Stunde nach Aufnahme des Giftes 1 g/kg KG Carbo medicinalis und bei Bedarf alle 4 h eine Wiederholungsgabe von 0,5 g/kg KG peroral verabreicht (Paschen et al., 2013). Aufgrund des Risikos der Aspiration müssen entweder die Schutzreflexe vollständig vorhanden oder der Atemweg entsprechend gesichert sein (Paschen et al., 2013). Neben der Aspiration stellt auch die Entwicklung eines Ileus bei unzureichender Suspension eine potentielle Nebenwirkung der Aktivkohlegabe dar (Müller und Desel, 2013). Neben dem fehlenden Aspirationsschutz ist auch die orale Aufnahme von Säuren oder Laugen eine Kontraindikation für die Anwendung von Aktivkohle (Müller und Desel, 2013). Eine weitere Option der primären Giftelimination, die Magenspülung, ist einerseits nur bis eine Stunde nach oraler Ingestion und bei Vorliegen einer lebensbedrohlichen Intoxikation indiziert (Müller und Desel, 2013) und andererseits neben einem erheblichen Zeitaufwand auch risikobehaftet, weswegen diese Therapiemaßnahme präklinisch äußerst selten indiziert ist (Paschen et al., 2013). Kontraindikationen für eine Magenspülung bestehen, sofern eine Ingestion von Säuren, Laugen oder flüssigen Kohlenwasserstoffen erfolgt ist, sowie wenn keine adäquaten Schutzreflexe ohne Aspirationssicherung bestehen (Müller und Desel, 2013). Bei der Ingestion von Säuren oder Laugen hat die schnellstmögliche Spülung der Schleimhäute oberste Priorität (Müller und Desel, 2013). Auch das induzierte Erbrechen ist heutzutage weitestgehend obsolet (Müller und Desel, 2013, Paschen et al., 2013). Ebenso ist die Gabe von Milch meist nicht sinnvoll (Müller und Desel, 2013). Eine antegrade Darmspülung ist heute nur noch selten indiziert (Müller und Desel, 2013) und der Gebrauch von Laxantien zur Absorptionshemmung ist aktuell nicht mehr empfohlen (Müller und Desel, 2013).

Ebenso wie die oben beschriebenen absorptionsmindernden Maßnahmen sind auch eliminationsbeschleunigende und auf Antidota basierende Therapiestrategien präklinisch selten notwendig (Müller und Desel, 2013). Da einige Noxen jedoch gut zu antagonisieren sind und der Patient von einer unmittelbaren präklinischen Antagonisierung profitiert, stellt die Bremer Antidota-Liste eine Minimalanforderung der auf notärztlich besetzten Rettungsmittel in Norddeutschland mitgeführten Antidota dar, die beliebig erweitert und an den regionalen Bedarf angepasst werden kann.

Die Bremer Antidota-Liste umfasst folgende Substanzen (Schaper et al., 2012):

- | | | |
|----------------|----------------|--|
| – Atropin | 100 mg Ampulle | Organophosphatintoxikation |
| – 4-DMAP | 250 mg Ampulle | Cyanidintoxikation |
| – Naloxon | 0,4 mg Ampulle | Opioidintoxikation |
| – Toluidinblau | 300 mg Ampulle | Methämoglobinbildner-Intoxikation |
| – Aktivkohle | 50 g | präklinisch nur nach Rücksprache mit GIZ |

Grundsätzlich ist eine Lebensbedrohlichkeit auch bei „fehlenden oder geringen Symptomen“ (Müller und Desel, 2013), sowie bei Unkenntnis bezüglich des Aufnahmezeitpunktes nicht auszuschließen (Müller und Desel, 2013). Daher ist eine medizinische Überwachung so lange notwendig bis die in Kapitel 1.3.2 genannte Risikocharakterisierung eine Gefährdung des Patienten ausschließt (Müller und Desel, 2013). Patienten mit Intoxikationsverdacht sollten daher möglichst immer zwecks Abklärung in eine Klinik verbracht werden.

1.4.2 Vorgehen in der Klinik

Zu Beginn dieses Kapitels sei gesagt, dass die meisten Intoxikationen lediglich einer symptomatischen Behandlung und intensivmedizinischen Überwachung bedürfen (Müller und Desel, 2013). Wenn nicht bereits präklinisch erfolgt, sollen spätestens in der Klinik labortaugliche Proben v.a. von Blut und Urin asserviert werden. Eine Beratung zur Auswahl und Logistik der Laborproben erfolgt durch die GIZ (Müller und Desel, 2013). Im Gegensatz zur Präklinik konzentriert sich das innerklinische therapeutische Regime stärker auf die Eliminationsbeschleunigung. Zur Durchbrechung des enterohepatischen Kreislaufes und der damit verbundenen Verminderung der Stoffkonzentration im Darm können repetitive Aktivkohlegaben erfolgen (Müller und Desel, 2013). Dies ist z.B. bei Intoxikationen mit „Carbamazepin, Theophyllin, Dapson, Phenobarbital, [und] Chinin“ sinnvoll (Müller und Desel, 2013). Eine Urinalkalisierung durch die Applikation von Natriumhydrogencarbonat (NaHCO_3) auf einen pH-Wert $> 7,5$ beschleunigt die Eliminierung von Salicylaten oder „Dichlorphenoxyessigsäure-Herbiziden“ (Müller und Desel, 2013). Eine Hämodialyse trägt v.a. zur Eliminierung „kurzkettige[r] Alkohole [...], Salicylate, Valproat, Lithium, Carbamazepin, Phenytoin [und] Metformin“ bei (Müller und Desel, 2013). Eine Hämo-perfusion kann bei gleicher Indikation angewendet werden wie die Hämodialyse, wenn die Intoxikation mit dieser oder anderen Therapieverfahren nicht adäquat zu beherrschen ist (Müller und Desel, 2013). Auch eine forcierte Diurese kann eine Eliminationsbeschleunigung bewirken. Antidota tragen ebenfalls zur Giftelimination bei, indem sie die Gifte direkt binden oder mit ihnen um Rezeptoren konkurrieren, was zur Folge hat, dass die effektive Wirkung des Giftes abgeschwächt oder aufgehoben wird. Die Liste der verfügbaren Antidota ist lang und kann auf der Webseite der GIZ-Nord eingesehen werden.

Indikationen für die Aufnahme auf eine ICU sind modifiziert nach Brett et al. (Brett et al., 1987):

- $P_a\text{CO}_2 > 45$ mmHg
- Intubationspflichtigkeit, respiratorische Insuffizienz
- Intoxikations-induzierte Anfälle
- Kardiale Arrhythmie
- QRS-Komplex-Dauer ≥ 120 ms
- Systolischer Blutdruck < 80 mmHg
- AV-Block II° oder AV-Block III°
- Bewusstsein nicht durch Ansprache herzustellen

Darüber hinaus definieren andere Autoren noch weitere Kriterien, die eine Indikation zur Aufnahme auf die ICU darstellen (Hamad et al., 2000, Kulling und Persson, 1986, Callaham, 1982):

- GCS < 12
- Notfalldialyse- oder Hämoperfusions-Pflicht
- (progressive) metabolische Azidose
- Anticholinerge kardiale Symptome
- Schwere Störungen des Elektrolythaushaltes
- Starke Schwankungen der Körperkerntemperatur
- Bedarf einer kontinuierlichen Naloxon-Applikation

Auch die Empfehlung einer intensivmedizinischen Überwachung durch die GIZ stellt eine Indikation zur Aufnahme auf eine ICU dar.

Neben den oben allgemein beschriebenen Therapiemaßnahmen besteht gemäß §16e ChemG eine ärztliche Meldepflicht in Form von nichtnamentlicher Meldung bei ärztlicher Behandlung oder Beurteilung von Folgen auch bei vermuteter Intoxikation (ChemG, 2008). Dieser Meldepflicht gegenüber dem Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist nachzukommen.

1.5 Ziel der Arbeit/Fragestellungen

Mit der vorliegenden Studie sollen retrospektiv folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Wie setzt sich die Patientenklientel mit Intoxikationen auf den Intensivstationen des UKE im Zeitraum von 01.01.2014 – 30.06.2017 zusammen?
- Wie lässt sich das Spektrum der Intoxikationen auf den Intensivstationen des UKE im Zeitraum von 01.01.2014 – 30.06.2017 beschreiben?
- Welche Therapiestrategien wurden zur Behandlung von Intoxikationen auf den Intensivstationen des UKE im Zeitraum von 01.01.2014 – 30.06.2017 verfolgt?
- Welchen Stellenwert besitzen spezifische Therapieverfahren in der Behandlung von Intoxikationen?
- Lassen sich literaturbasiert Unterschiede der Patientenklientel und dessen Behandlung auf den Intensivstationen des UKE im Zeitraum von 01.01.2014 – 30.06.2017 im Vergleich zu Patientengruppen anderer Intensivstationen beschreiben?

2. Methoden

2.1 Studiendesign

Dieser Arbeit liegt eine retrospektive Beobachtungsstudie im Zeitraum vom 01.01.2014 – 30.06.2017 zugrunde. Hierzu wurden die elektronischen Patientenakten der Patienten, die die unten definierten Einschlusskriterien erfüllten (siehe Kapitel 2.3), ausgewertet. Das Patientenkollektiv wurde dabei nur aus den nicht pädiatrischen Intensivstationen (ICUs) ausgewählt. Pädiatrische Patienten, bei denen die Therapie auf einer nicht pädiatrischen ICU erfolgte, wurden in die Datenerhebung eingeschlossen.

2.2 Datenerhebung

Zur Datenerhebung wurde das im Haus genutzte ICM (Integrated Care Manager, ICM, 8.1., Drägerwerk AG, Lübeck), sowie das am UKE verwendete KIS (Soarian Clinicals, Version 4.2.200 SP3, Cerner Health Services, North Kansas City, MO, USA) herangezogen. Die erhobenen Patientendaten wurden für diese Arbeit anonymisiert (vgl. auch Kapitel 2.5).

Aufgrund der besseren Vergleichbarkeit wurden die Fallzahlen halbjahresbezogen erfasst. Dabei wurde der Zeitraum vom 01.01. bis zum 30.06. des jeweiligen Jahres als erstes und der Zeitraum vom 01.07. bis zum 31.12. als zweites Halbjahr definiert. Daraus ergibt sich eine geringe Ungleichverteilung der Tage zugunsten des zweiten Halbjahres.

Wurden Patienten aufgrund von Rückverlegungen etc. mehrfach innerhalb des Beobachtungszeitraums auf eine Intensivstation des UKE aufgenommen, so wurde dies nur als neuer Fall gewertet, wenn es sich um eine neue Intoxikation handelte, die unabhängig vom vorangegangenen Fall vorlag (vgl. Ausschlusskriterien, Kapitel 2.3).

Neben der Erfassung des absoluten Alters, das als Histogramm angegeben wurde, erfolgte eine Kategorisierung der Patienten in zwei Gruppen, nämlich Patienten unter 70 Jahren und Patienten ab 70 Jahren.

Bezüglich des Vorerkrankungsspektrums wurden nur die im Rahmen des Aufenthaltes im UKE anamnestisch oder klinisch bekannten, bzw. aus der Patientenakte zu eruiierenden Vorerkrankungen erfasst. Mehrfachnennungen waren hierbei möglich.

Bei den Intoxikationen wurde zwischen Mono- und Mischintoxikationen unterschieden, sowie die Anzahl der in Hinblick auf den einzelnen Patienten zur Verwendung gekommenen Substanzen erfasst. Zur Ermittlung der Intoxikationssubstanzen wurde die toxikologische Analytik des Instituts für Rechtsmedizin und/oder die Anamnese der Patienten genutzt. Im UKE erfolgen die toxikologischen Untersuchungen aus Serum und/oder Urin bei Aufnahme der Patienten und entsprechendem klinischen oder anamnestischen Verdacht auf eine Intoxikation.

Die im Rahmen der Anamnese oder psychiatrischen Konsile erhobenen Intoxikationshergänge wurden in die Kategorien „suizidal“, „akzidentell“, „iatrogen“ und „sonstige“ klassifiziert. Befanden sich die Patienten mindestens 48 Stunden auf einer ICU, wurde der SAPS II als Prädiktor für den Schweregrad der Erkrankung bei Aufnahme auf die ICU angegeben.

Im Zuge der Datenextraktion wurden Geschlecht, Geburtsdatum und Alter, Vorerkrankungen, sowie der GCS und SAPS II bei Aufnahme erfasst. Ebenso wurden Intoxikationssubstanzen, deren qualitativer und/oder quantitativer Nachweis im toxikologischen Screening, die anamnestische Giftdosis, die Hauptdiagnose, sowie Besonderheiten beobachtet. Um zu untersuchen, ob Geschlecht oder Bewusstseinszustand bei Aufnahme einen Einfluss auf die Durchführung eines toxikologischen Screenings hatten, wurden diese beiden Variablen mithilfe des Chi²-Tests auf einen Zusammenhang hin untersucht.

Des Weiteren wurden die eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen erfasst und vor dem Hintergrund der Intoxikation als symptomatisch oder spezifisch klassifiziert. Auch „nur“ eine Glucose- oder O₂-Applikation wurden als ergriffene Maßnahme definiert. Ein besonderes Augenmerk lag hierbei auf der Applikation von Antidota als spezifisches Therapieverfahren. Bezüglich der Antidot-Therapie wurde insbesondere die Therapie von Opioid- und Benzodiazepin-Intoxikationen beschrieben. Ebenso wurden auch symptomatische intensivmedizinische Maßnahmen wie Katecholamingabe, NIV und invasive Beatmung, Nierenersatzverfahren, CPR und ECMO ausgewertet. Hierbei war es unerheblich, ob die Therapie präklinisch durch den Notarzt, in der ZNA oder erst auf der ICU etabliert wurde.

Darüber hinaus wurden Intensivverweildauer in Stunden und Tagen und die Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen sowie die Orte, zu denen die Entlassung aus der Intensivstation erfolgte, erfasst. Dabei wurde jeder angefangene Kalendertag als vollständiger Tag des Klinik- oder Intensivaufenthaltes gewertet und nicht die Vollendung einer 24 Stunden umfassenden Zeiteinheit. Die Entlassung wurde den Orten „nach Hause“, „auf eine Normalstation des UKE“, „auf eine psychiatrische Akutstation des UKE“, „in eine andere Klinik“, sowie dem Zustand des Exitus letalis zugeordnet. Auch der Modus der Entlassung, nach ärztlichem Ermessen oder gegen ärztlichen Rat, wurde erfasst und beschrieben. Schließlich wurde auch bewertet, ob die Patienten bei Entlassung von der Intensivstation nicht vorbestehende Leber- oder Nierenwerterhöhungen aufwiesen oder zu diesem Zeitpunkt weiterhin einer Beatmung bedurften. In Hinblick auf das Versterben der Patienten wurden die Krankenhausmortalität, die Intensivsterblichkeit und die 28-Tages-Mortalität, sowie die zugrundeliegenden Todesursachen und deren möglichen Zusammenhang mit einem ursächlichen Intoxikationsereignis, ermittelt. Dabei wurden auch Patienten erfasst, die nach Entlassung von der ICU im Zuge der 28-Tages-Mortalität verstarben. In diesen Fällen werden Entlassort und 28-Tages-Mortalität getrennt voneinander ausgewertet.

Eine Einholung der Einwilligung der in die Studie eingeschlossenen Patienten zur Teilnahme ist nicht erforderlich. Die sich ergebenden Daten werden im Zuge der Diskussion in Teilen mit Daten aus dem Zeitraum vom 01.01.2007 – 31.12.2013 verglichen (Siedler, 2015).

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Codierung der Haupt- oder Nebendiagnose mit den ICD-10-Kategorien „T36-T50“, „T51-T65“ oder „F10.0-F19.0“
- Klinisch oder toxikologisch nachgewiesene Intoxikation
- Aufnahme auf eine nicht pädiatrische ICU des UKE aus der Präklinik über die ZNA, von Normalstationen des UKE oder aus anderen Kliniken

Ausschlusskriterien:

- keine Codierung der Haupt- oder Nebendiagnose mit den ICD-10-Kategorien „T36-T50“, „T51-T65“ oder „F10-F19“
- anamnestische oder klinische Verdachtsmomente, die im Verlauf der Diagnostik nicht einer Intoxikation zuzuordnen waren
- Aufnahme auf eine pädiatrische ICU des UKE
- Rückverlegungen von Normalstationen auf eine ICU aufgrund desselben Intoxikationsgeschehens (Wertung als ein Fall)

2.4 Klinische Endpunkte

Als klinische Endpunkte der Patientenpopulation wurden folgende Ereignisse definiert:

- Versterben während des Intensiv- oder Krankenhausaufenthaltes
- Verweildauer auf ICU
- Verweildauer in der Klinik
- Nicht vorbekannte Nieren- oder Leberfunktionseinschränkung, bzw. bei Entlassung nicht abgeschlossenes Weaning

Als Surrogat-Parameter für die letztgenannten Einschränkungen von Leber, Niere oder Respiration wurden festgelegt:

- Erhöhung der Nierenretentionswerte bei Entlassung/Verlegung
- Erhöhung von Transaminasen und/oder γ -GT bei Entlassung/Verlegung
- Beatmungspflicht bei Entlassung/Verlegung

2.5 Ethikvotum

Da keine prospektiven Beobachtungen oder gar Interventionen an Patienten vorgenommen, die Patientendaten unmittelbar nach Erhebung anonymisiert wurden und kein unmittelbares Forschungsvorhaben am Menschen bestand, sah sich die Ethikkommission der Hamburger Ärztekammer für diese Arbeit nicht zuständig, weshalb kein Ethikvotum erforderlich war. Bestätigt wurde dies in der Antwort auf eine Anfrage an die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg für eine in der Vergangenheit erfolgte Untersuchung in gleicher Methodik. Auf Grundlage dieser Lesart wurden auch minderjährige Patienten, die auf eine nicht pädiatrische ICU aufgenommen und dort therapiert wurden, in die Studie eingeschlossen.

Die Vorgaben der Deklaration von Helsinki, insbesondere Artikel 7, 8, 9, 23, 24 und 32 wurden eingehalten (WMA, 2013).

2.6 Literaturrecherche

Zur Literaturrecherche wurden die Onlinedatenbank für medizinische Fachpublikationen PubMed, Bestände aus der Ärztlichen Zentralbibliothek des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, des Campus-Katalog der Universitäts- und Staatsbibliothek Hamburg, sowie in einem Fall der Universitätsbibliothek der Goethe-Universität Frankfurt am Main herangezogen. Die Verwaltung und strukturierte Darstellung der Literatur in der Arbeit erfolgte unter Nutzung des Literaturverwaltungsprogramms EndNote X8.2 (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA).

2.7 Statistische Auswertung

Alle Ergebnisse werden, wenn nicht explizit anders beschrieben als Anzahl und Prozent angegeben. Prozentwerte werden auf eine Dezimalstelle gerundet angegeben. Bereiche und Werte, bei denen dies aufgrund klinischer Gesichtspunkte nicht sinnvoll erscheint, sind als auf ganze Zahlen gerundete Werte angegeben. Aufgrund von Rundungsartefakten können additive Prozentwerte von knapp unter oder über 100% erreicht werden. Mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests werden die Parameter „Alter“, „GCS“, „SAPS“, die Intensivverweildauer in Stunden und Tagen, die Krankenhausverweildauer in Tagen, die invasive und Gesamtbeatmungszeit, sowie die Dauer des Einsatzes von Nierenersatzverfahren als Teil der symptomatischen oder spezifischen Therapie auf Normalverteilung hin überprüft. Für alle kontinuierlich normalverteilten Daten werden zudem Mittelwert und Standardabweichung, für alle nicht normalverteilten Daten werden zusätzlich der Median und der Interquartilbereich (IQB) als

Bereich zwischen dem 25. und 75. Perzentil angegeben. Als Mittelwert ist das arithmetische Mittel definiert. Für das Alter wird zudem die Spannweite angegeben.

Bei mehr als zwei möglichen nominalskalierten Ausprägungsformen wurden Fälle stellenweise zusammengefasst. Dies betrifft im Besonderen die Gruppe der Intoxikationsgenese, die für die Betrachtung der Alterskorrelation in vier verschiedene Gruppen umkodiert wurde, in denen jeweils die zu betrachtende Genese als ein Ereignis und alle anderen nicht betrachteten Genesen als ein gesamtes anderes Ereignis erfasst wurden. Für Vergleiche zwischen nominal- oder ordinalskalierten Variablen kommt der Pearsons-Chi²-Test zur Anwendung. Vergleichen zwischen metrisch skalierten Variablen wird je nach statistischer Verteilung (normalverteilt oder nicht normalverteilt) der t-Test für Mittelwertgleichheit oder der Mann-Whitney-U-Test als nicht parametrischer Test zugrunde gelegt. Für das Signifikanzniveau gilt $\alpha=0,05$. Ergebnisse mit einem zweiseitigen p-Wert von $p<0,05$ sind als statistisch signifikant zu werten.

Für die Krankenhaus- und Intensivverweildauer in Tagen wurde jeweils eine Kaplan-Meier-Kurve generiert. Sowohl für die Krankenhaus- als auch für die Intensivverweildauer erfolgte in Hinblick auf die Altersabhängigkeit die Erstellung eines Streudiagramms, sowie eine lineare Regressionsanalyse, deren Bestimmtheitsmaß (R^2) als Parameter der Modellgüte ermittelt wurde.

Die statistische Analyse erfolgt unter Verwendung von Microsoft Excel (Microsoft Office 365, Version 16.0, Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) und SPSS (Version 22, IBM Inc., Armonk, NY, USA). Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt darüber hinaus mit Microsoft Word und Microsoft Power-Point (Microsoft Office 365, Version 16.0, Microsoft Corp., Redmond, WA, USA).

3. Ergebnisse

3.1 Fallzahlen und Patientencharakteristika

Es wurden im Untersuchungszeitraum vom 01.01.2014 bis 30.06.2017 insgesamt 209 Patienten mit der Diagnose einer Intoxikation auf eine Intensivstation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aufgenommen.

	Häufigkeit	Prozent
erstes Halbjahr 2014	26	12,4
zweites Halbjahr 2014	31	14,8
erstes Halbjahr 2015	30	14,4
zweites Halbjahr 2015	43	20,6
erstes Halbjahr 2016	25	12,0
zweites Halbjahr 2016	24	11,5
erstes Halbjahr 2017	30	14,4
Gesamt	209	100,0

Tabelle 2: Halbjahr der Aufnahme auf die Intensivstation.

Bei den 209 betrachteten Patienten handelt es sich um 103 Männer (49,3%) und 106 Frauen (50,7%). Das mediane Alter bei Intoxikation betrug 40 Jahre (IQB: 28 – 55 Jahre, Spannweite 13 – 95 Jahre). 25 Patienten (12%) waren mindestens 70 Jahre alt, wohingegen 184 Patienten (88%) jünger als 70 Jahre alt waren.

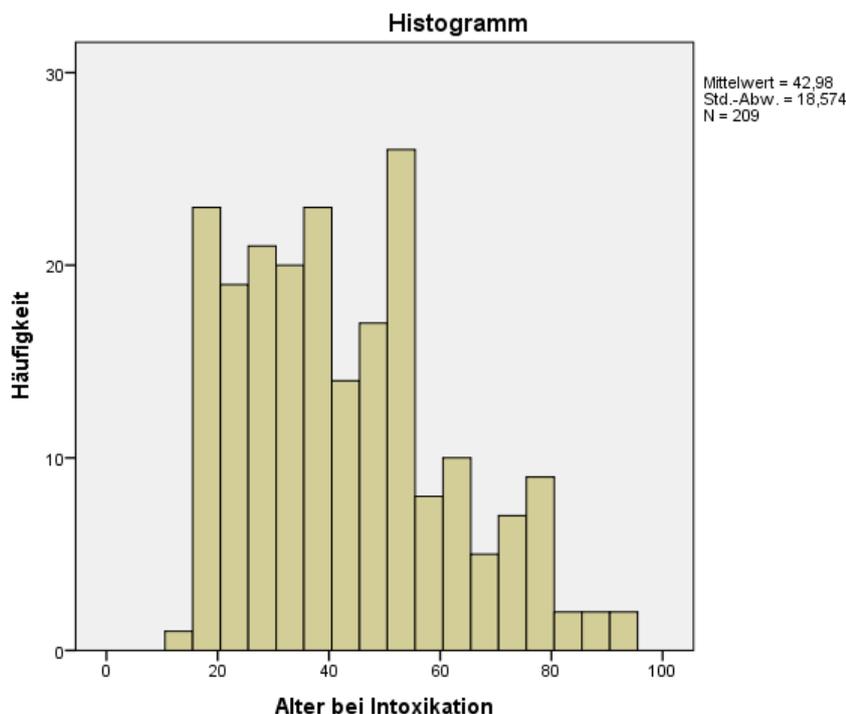


Diagramm 1: Altersverteilung bei Intoxikation.

Der GCS lag zum Aufnahmezeitpunkt bei einem Median von 14 Punkten (IQB: 6 – 15 Punkte) und der SAPS II- Wert lag bei Aufnahme auf die Intensivstation im Median bei 19 Punkten (IQB: 13 – 16 Punkte).

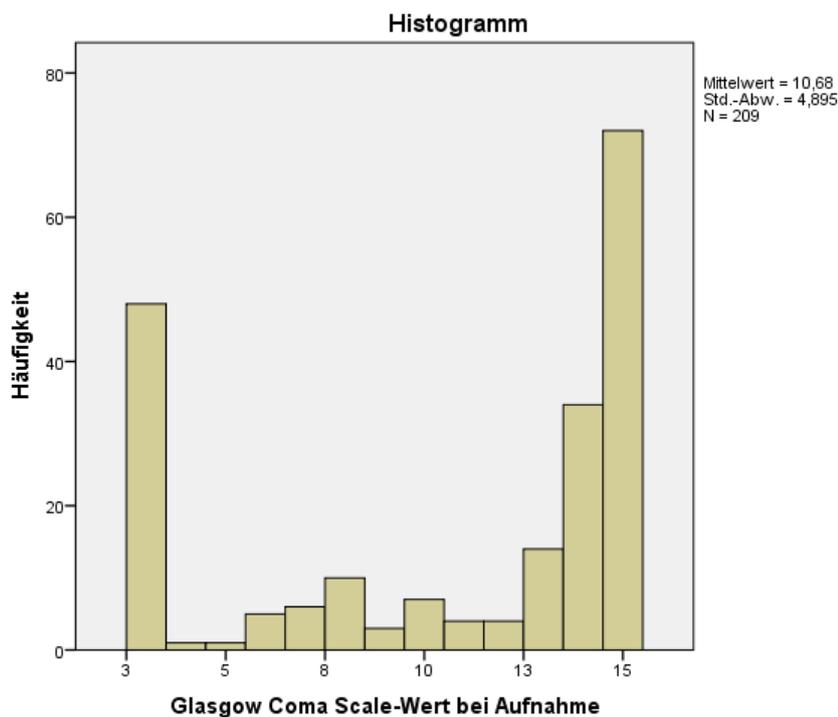


Diagramm 2: Glasgow Coma Scale-Wert bei Aufnahme.

Patientencharakteristika bei Aufnahme

		Häufigkeit	Anzahl der Tabellen (%)	Median	Perzentil 25	Perzentil 75
Geschlecht	weiblich	106	50,7%			
	männlich	103	49,3%			
Alter bei Intoxikation				40	28	55
Glasgow Coma Scale-Wert bei Aufnahme				14	6	15
SAPS				19	13	16

Tabelle 3: Patientencharakteristika bei Aufnahme.

Mit 137 Patienten mit bekannten psychiatrischen Vorerkrankungen (65,6%) ist diese Gruppe am häufigsten vertreten. Kardiale Vorerkrankungen betrafen 22 (10,5%), pulmonale Vorerkrankungen 20 (9,6%) und muskuloskelettale Vorerkrankungen ebenfalls 20 Patienten (9,6%). 18 Patienten (8,6%) wiesen eine hepatische Vorerkrankung und elf Patienten (5,3%) eine vorbestehende Niereninsuffizienz auf. Andere renale Vorerkrankungen (wie z.B. ein nephrotisches Syndrom) lagen bei fünf Patienten vor (2,4%). Mehrfachnennungen waren möglich, sodass insgesamt 233 bekannte organsystembezogene Vorerkrankungen vorlagen. Die prozentualen Angaben beziehen sich nicht auf die Gesamtzahl der organsystembezogenen Vorerkrankungen, sondern auf die Gesamtzahl der betrachteten Patienten.

Bekannte Vorerkrankungen		
	Häufigkeit	Prozent
Psychiatrische Vorerkrankung	137	65,6
Kardiale Vorerkrankung	22	10,5
Pulmonale Vorerkrankung	20	9,6
Muskuloskelettale Vorerkrankung	20	9,6
Hepatische Vorerkrankung	18	8,6
Vorbestehende Niereninsuffizienz	11	5,3
Andere renale Vorerkrankung	5	2,4

Tabelle 4: Vorkommen bekannter Vorerkrankungen im Patientenkollektiv.

3.2 Charakteristika der Diagnostik

Bei 186 Patienten (89%) erfolgte zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme, im Verlauf des Aufenthaltes auf der Intensivstation oder aber – wenn der Patient aus einem externen Krankenhaus in das UKE verlegt wurde – im verlegenden Krankenhaus ein toxikologisches Screening. In 23 Fällen (11%) wurde dies nicht durchgeführt. Dabei waren der GCS und das Geschlecht in den Gruppen mit und ohne durchgeführte toxikologische Analyse statistisch nicht signifikant unterschiedlich (GCS $p=0,06$, Geschlecht $p=0,55$). Die Patienten, bei denen keine toxikologische Diagnostik betrieben wurde, waren signifikant älter als die Patienten, die einer toxikologischen Untersuchung unterzogen wurden ($p=0,001$). Darüber hinaus fällt auf, dass die Durchführung des Screenings eine signifikante Korrelation zu Mischintoxikationen zeigt ($p=0,021$). Bei Intoxikationen mit Psychopharmaka ($p=0,027$) und Alkohol ($p=0,003$) existiert jeweils eine substanzgruppenbezogene Korrelation zur Veranlassung einer toxikologischen Untersuchung. Ebenso wurde bei allen Drogenintoxikationen eine toxikologische Analyse durchgeführt ($p=0,006$).

Mono-/Mischintoxikationen und toxikologisches Screening

Anzahl		Toxikologisches Screening		Gesamt
		nicht erfolgt	erfolgt	
Mono-/Mischintoxikationen	Monointoxikationen	16	82	98
	Mischintoxikationen	7	104	111
Gesamt		23	186	209

Tabelle 5: Auftreten von Mono- und Mischintoxikationen

Psychopharmaka und toxikologisches Screening

Anzahl

		Toxikologisches Screening		Gesamt
		nicht erfolgt	erfolgt	
Psychopharmaka	nein	16	84	100
	ja	7	102	109
Gesamt		23	186	209

Tabelle 6: Toxikologisches Screening bei Intoxikationen durch Psychopharmaka.

Analgetika und toxikologisches Screening

Anzahl

		Toxikologisches Screening		Gesamt
		nicht erfolgt	erfolgt	
Analgetika	nein	16	145	161
	ja	7	41	48
Gesamt		23	186	209

Tabelle 7: Toxikologisches Screening bei Intoxikationen durch Analgetika.

Alkohol und toxikologisches Screening

Anzahl

		Toxikologisches Screening		Gesamt
		nicht erfolgt	erfolgt	
Alkohol	nein	21	112	133
	ja	2	74	76
Gesamt		23	186	209

Tabelle 8: Toxikologisches Screening bei Intoxikationen durch Alkohol.

Drogen und toxikologisches Screening

Anzahl

		Toxikologisches Screening		Gesamt
		nicht erfolgt	erfolgt	
Drogen	nein	23	138	161
	ja	0	48	48
Gesamt		23	186	209

Tabelle 9: Toxikologisches Screening bei Intoxikationen durch Drogen.

Pflanzliche Gifte und toxikologisches Screening

Anzahl

		Toxikologisches Screening		Gesamt
		nicht erfolgt	erfolgt	
Pflanzliche Gifte	nein	21	182	203
	ja	2	4	6
Gesamt		23	186	209

Tabelle 10: Toxikologisches Screening bei Intoxikationen durch pflanzliche Gifte.

Chemikalien und toxikologisches Screening

Anzahl

		Toxikologisches Screening		Gesamt
		nicht erfolgt	Erfolgt	
Chemikalien	nein	19	181	200
	ja	4	5	9
Gesamt		23	186	209

Tabelle 11: Toxikologisches Screening bei Intoxikationen durch Chemikalien.

Sonstige Substanzen und toxikologisches Screening

Anzahl

		Toxikologisches Screening		Gesamt
		nicht erfolgt	erfolgt	
sonstige Substanzen	nein	15	168	183
	ja	8	18	26
Gesamt		23	186	209

Tabelle 12: Toxikologisches Screening bei Intoxikationen durch sonstige Substanzen.

3.3 Charakteristika der Intoxikation

Von den insgesamt 209 vorliegenden Fällen einer Intoxikation erfolgten 111 (53,1%) in suizidaler Absicht. In 77 Fällen (36,8%) lag dieser eine akzidentelle und in elf Fällen (5,3%) eine iatrogene Genese zugrunde. In zehn Fällen (4,8%) war die Genese anderweitig erklärbar oder nicht ersichtlich. Hierbei konnte festgestellt werden, dass eine statistisch signifikante Korrelation zwischen einer iatrogenen Intoxikationsgenese und dem Alter der Patienten zum Aufnahmezeitpunkt auf die Intensivstation bestand ($p=0,001$). In Hinblick auf Zusammenhänge zwischen suizidaler Genese und Alter ($p=0,862$), bzw. akzidenteller Genese und Alter ($p=0,07$) war keine Signifikanz nachweisbar. Betrachtet man sich gruppierte Alterskohorten – unter 70 Jahre alte Patienten und mindestens 70 Jahre alte Patienten –, so ist weder eine Korrelation zwischen suizidaler Genese und der Altersgruppe ($p=0,463$), noch zwischen akzidenteller ($p=0,330$) oder iatrogener Genese und Altersgruppe ($p=0,515$) erkennbar.

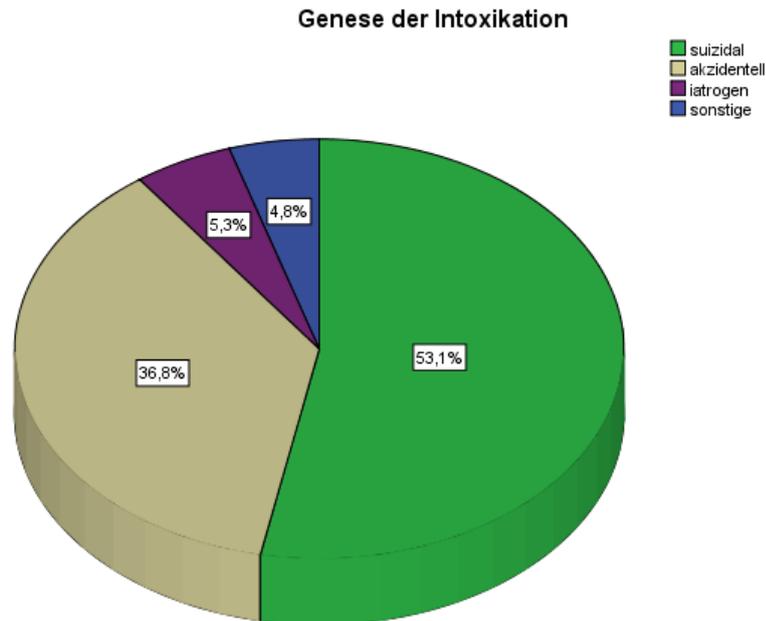


Diagramm 3: Genese der Intoxikation.

Bei den weiblichen Patientinnen war eine suizidale Genese am häufigsten (70 Fälle, 66%). Bei den Männern war in erster Linie eine akzidentelle Genese (51 Fälle, 49,5%) der Intoxikation zu ermitteln. Im Hinblick auf die anteilige Verteilung der Intoxikationsgenesen auf die beiden Geschlechtergruppen sei auf die folgenden beiden Abbildungen verwiesen:

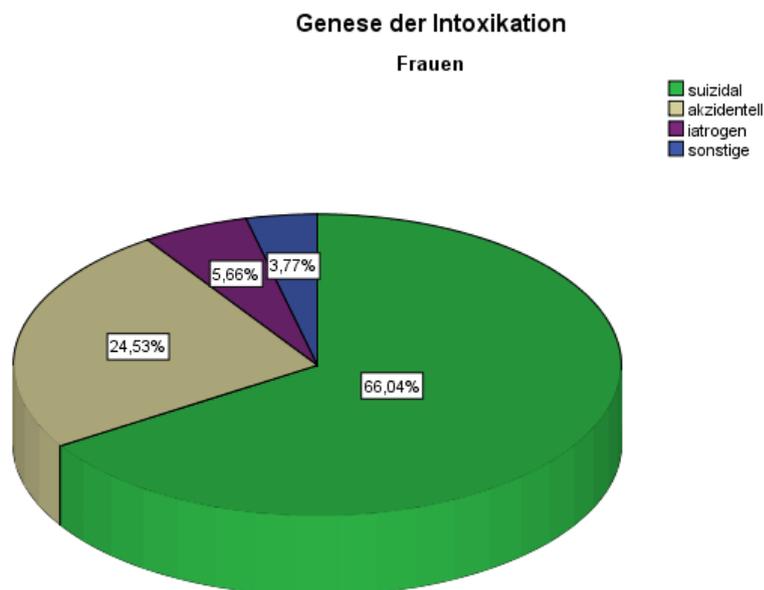


Diagramm 4: Verteilung der Genesen in der Subgruppe der weiblichen Patientinnen mit Intoxikation.

Genese der Intoxikation

Männer

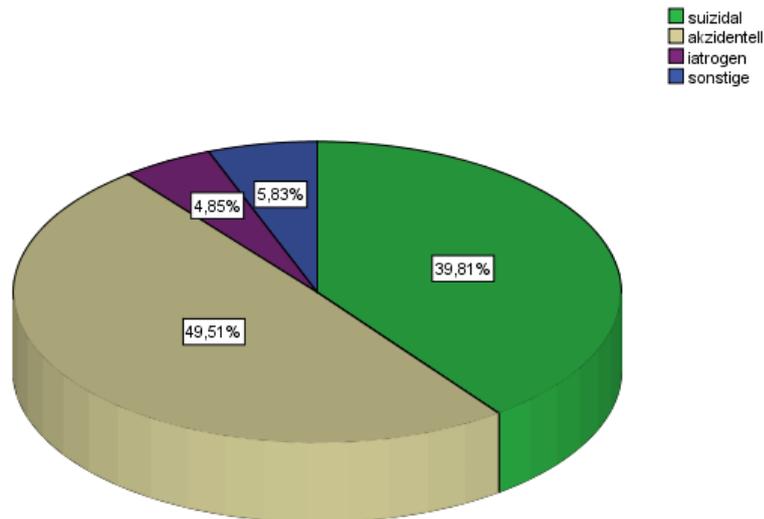


Diagramm 5: Verteilung der Genesen in der Subgruppe der männlichen Patienten mit Intoxikation.

Hier gibt es sowohl einen statistischen Zusammenhang zwischen suizidaler Intoxikationsgenese und weiblichem Geschlecht ($p < 0,001$) als auch zwischen akzidenteller Intoxikationsgenese und männlichem Geschlecht ($p < 0,001$). Eine iatrogene Genese hing in dieser Patientenpopulation nicht mit dem Geschlecht der Patienten zusammen ($p = 0,794$). Eine suizidale Intoxikationsgenese korreliert signifikant mit dem Vorhandensein einer vorbekannten psychiatrischen Vorerkrankung ($p < 0,001$).

Insgesamt lagen 98 Monointoxikationen (46,9%) und 111 Mischintoxikationen (53,1%) vor. Mischintoxikationen traten signifikant häufiger bei suizidaler Genese als bei anderen Intoxikationsgenesen auf ($p = 0,001$).

Intoxikationsgenese und Mono-/Mischintoxikationen

Anzahl		Mono-/Mischintoxikation		Gesamt
		Monointoxikationen	Mischintoxikationen	
Genese der Intoxikation	suizidal	43	68	111
	akzidentell	37	40	77
	iatrogen	9	2	11
	sonstige	9	1	10
Gesamt		98	111	209

Tabelle 13: Vorkommen von Mono- und Mischintoxikationen nach Intoxikationsgenese.

Die Mischintoxikationen wurden in 63 Fällen (56,8%) mit zwei, in 28 Fällen (25,2%) mit drei, in elf Fällen (9,9%) mit vier, in fünf Fällen (4,5%) mit fünf, in drei Fällen (2,7%) mit sechs und in

einem Fall (0,9%) mit sieben Substanzen vollzogen. Im Durchschnitt lag damit die Anzahl der Intoxikationssubstanzen im Zuge einer Mischintoxikation pro Patient bei 2,7.

Anzahl der Substanzen	Häufigkeit	Prozent
2	63	56,8
3	28	25,2
4	11	9,9
5	5	4,5
6	3	2,7
7	1	0,9
	111	100,0

Tabelle 14: Anzahl der verwendeten Substanzen bei vorliegender Mischintoxikation.

Mit 109 Fällen (52,2%) erfolgte bei den meisten Patienten eine Intoxikation durch Psychopharmaka. Die am zweit häufigsten verwendete Substanz, die auch häufig im Rahmen einer Mischintoxikation vorlag, war Alkohol. Dieser war in 76 Fällen (36,4%) nachweisbar. Eine Intoxikation mit Analgetika und/oder Drogen lag jeweils bei 48 Patienten (je 23%) vor. Andere Medikamente waren in 26 Fällen (12,4%) und solide, fluide oder gasförmige Chemikalien in neun Fällen (4,3%) ursächlich für eine akute Intoxikation. Pflanzliche Gifte führten im Beobachtungszeitraum in sechs Fällen (2,9%) zu einer intoxikationsbedingten Aufnahme auf eine Intensivstation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

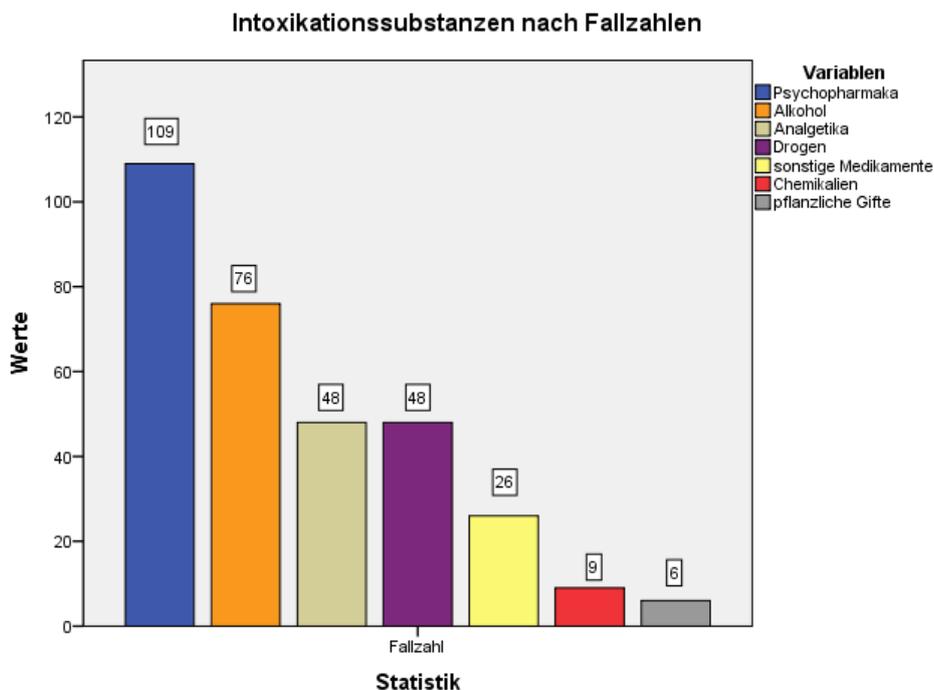


Diagramm 6: Häufigkeit der Intoxikationssubstanzen nach Fallzahlen.

Die Intoxikationen der 209 Patienten wurden im Beobachtungszeitraum von insgesamt 402 Substanzen hervorgerufen.

Betrachtet man anstatt der Fallzahl die Gesamtzahl der Substanzen, die zu einer Intoxikation führten, so entfällt auch hier der größte Anteil mit 156 Substanzen (38,8%) auf die Gruppe der Psychopharmaka. Diese werden gefolgt von 76 Alkoholintoxikationen (18,9%). An dritter Stelle stehen Drogenintoxikationen mit 62 Substanzen (15,4%). Ein ähnlich großer Anteil entfällt auf Analgetika, von denen 56 (13,9%) appliziert wurden. 36 andere Medikamente (9%), zehn Chemikalien (2,5%) und sechs pflanzliche Gifte (1,5%) waren an der Ausbildung einer Intoxikation beteiligt.

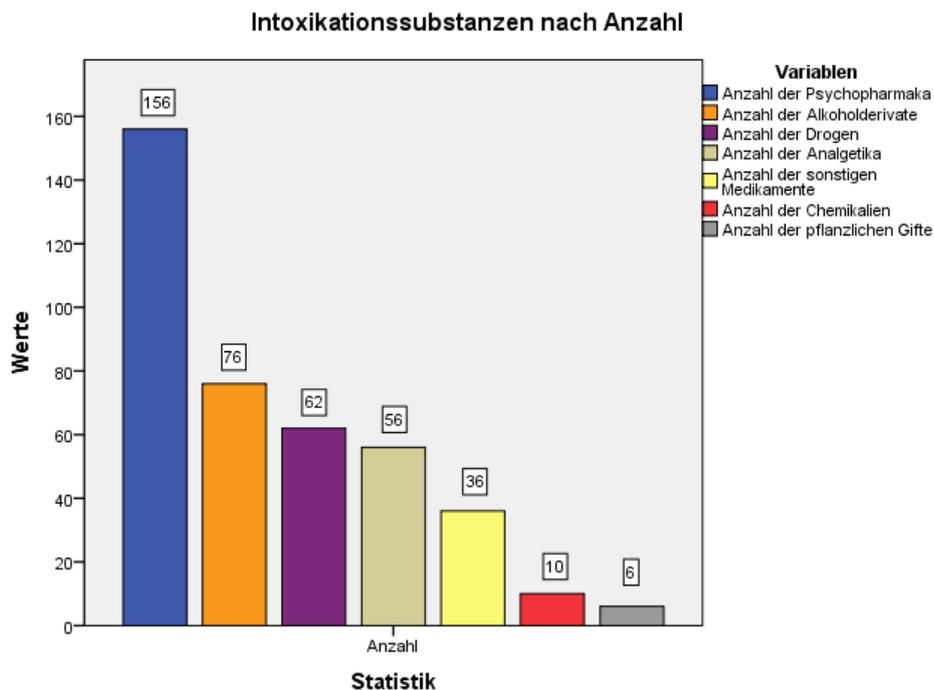


Diagramm 7: Häufigkeit der Intoxikationssubstanzen nach Anzahl der Substanzen.

Bezogen auf die Gruppe der Psychopharmaka machten mit 57 Substanzen (36,5%) den größten Anteil Hypnotika, unter diesen zu 75,4% Benzodiazepine, und den zweitgrößten Anteil mit 35,9% Antidepressiva, hierunter besonders Trizyklika (53,6%) und die Gruppe der SSRI/SSNRI und DAT-Inhibitoren (41,1%), aus. An dritter Stelle sind Antipsychotika mit 31 Substanzen (19,9%), darunter vor allem die Gruppe der Dibenzepine (54,8%), und an vierter Stelle Antihistaminika (4,5%) zu nennen. Aus der Gruppe der anderen Psychopharmaka wurden nur fünf Präparate (3,2%) verwendet und waren damit am seltensten an psychopharmakologischen Intoxikationen beteiligt.

Übersicht der Substanzgruppe "Psychopharmaka"

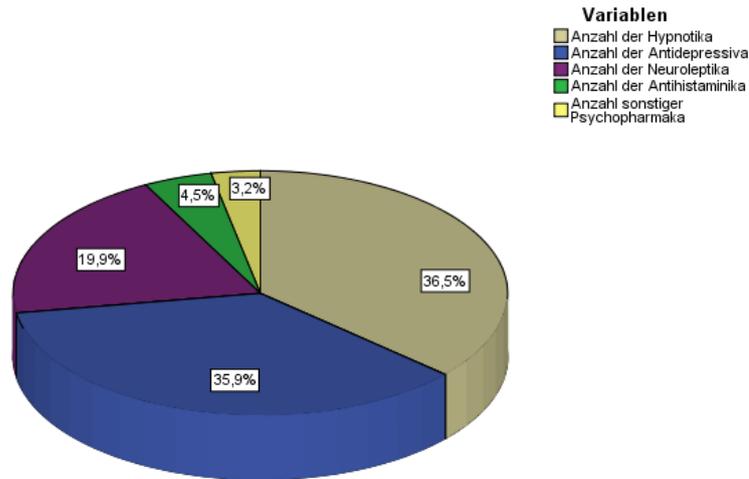


Diagramm 8: Verteilung der Substanzgruppen innerhalb der zur Intoxikation führenden Psychopharmaka.

Die Intoxikationen, an denen Psychopharmaka beteiligt waren, korrelieren signifikant mit einer suizidalen Intoxikationsgenese ($p < 0,001$). Ebenso existiert ein Zusammenhang zwischen der Intoxikation durch Psychopharmaka und dem Vorhandensein mindestens einer psychiatrischen Vorerkrankung ($p < 0,001$).

Bei den zur Verwendung gekommenen Alkoholen handelte es sich zu 98,7% um Ethanol und zu 1,3% um Methanol. Die mediane Ethanolkonzentration lag bei 1,9 Promille (IQB: 1,2 – 2,7 Promille). In dem einen Fall der Methanolintoxikation, sowie bei vier Ethanolintoxikationen wurde keine Spiegelbestimmung im Blut durchgeführt.

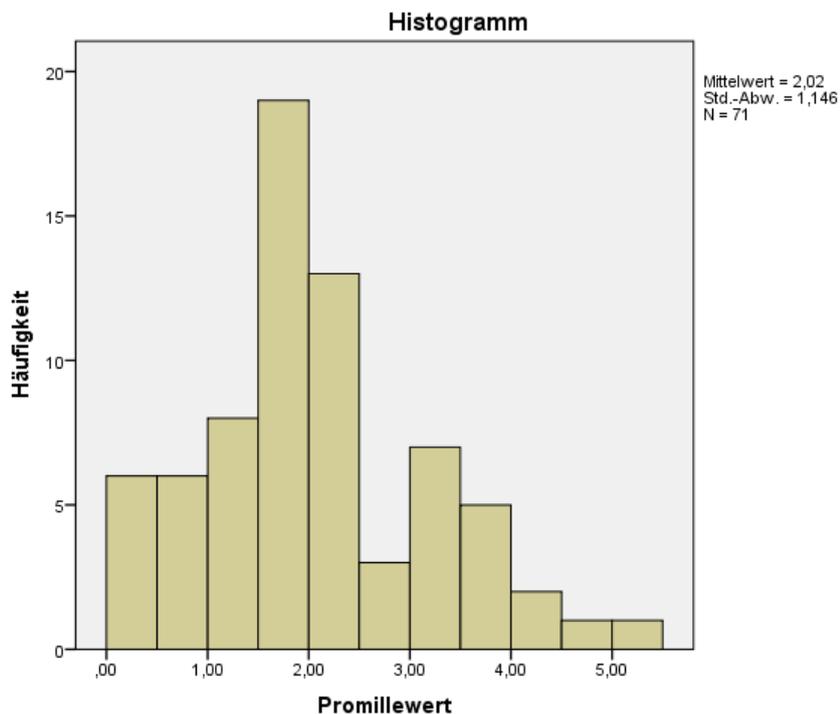


Diagramm 9: Gruppierte Häufigkeiten der ermittelten Promillewerte bei Ethanolintoxikationen.

Die Analgetika betreffend wurden 32 Opioid-haltige (57,1%) und 24 nicht-Opioid-haltige (42,9%) Substanzen nachgewiesen. Unter den nicht-Opioiden konnten mit 62,5% besonders nicht-saure Analgetika und mit 37,5% NSAR ermittelt werden. Auch hier kann ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Analgetika-induzierten Intoxikation und einer suizidalen Intoxikationsgenese beobachtet werden ($p=0,013$).

Betrachtet man isoliert die Intoxikation mit Drogen, war besonders Cannabis, nämlich in 58,1% der Fälle, beteiligt. Die am zweit häufigsten nachgewiesenen Drogen waren Kokain oder Crack (16,1%), gefolgt von Ecstasy (11,3%). Amphetamine (6,5%), γ -Hydroxybuttersäure (4,8%) und halluzinogene Pilze (1,6%) kamen ebenfalls zur Anwendung.

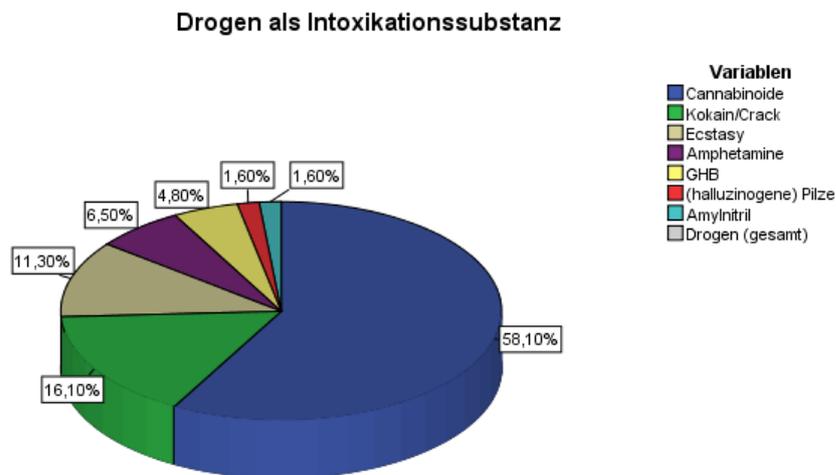


Diagramm 10: Vorkommen von Drogen als Intoxikationssubstanz.

Das Vorkommen von Drogen als Intoxikationssubstanz zeigt eine statistische Korrelation mit dem metrischen Alter ($p=0,023$). Zudem erfolgte die Intoxikation durch Drogen signifikant häufiger bei Männern ($p<0,001$).

Bezüglich der sonstigen Medikamente sind neben einer großen Gruppe von Medikamenten, die wegen ihrer Heterogenität und Vielfalt hier nur als „andere“ aufgeführt wird und die mit 13 Fällen (36,1%) die Gruppe anführt, besonders die Antihypertensiva zu nennen, die 25% der Verwendungen aus dieser Kategorie darstellen, und die Gruppe der Antidiabetika, von denen fünfmal (13,9%) eine oder mehrere Substanzen verwendet wurden. Neben diesen Medikamentengruppen waren auch in 11,1% Antikonvulsiva, in 5,6% Antikoagulantien und in je 2,8% Antibiotika, Digitalisglykoside und Diuretika beteiligt. Bei Frauen kam es signifikant häufiger zu einer Intoxikation mit Substanzen aus dieser Gruppe ($p=0,044$).

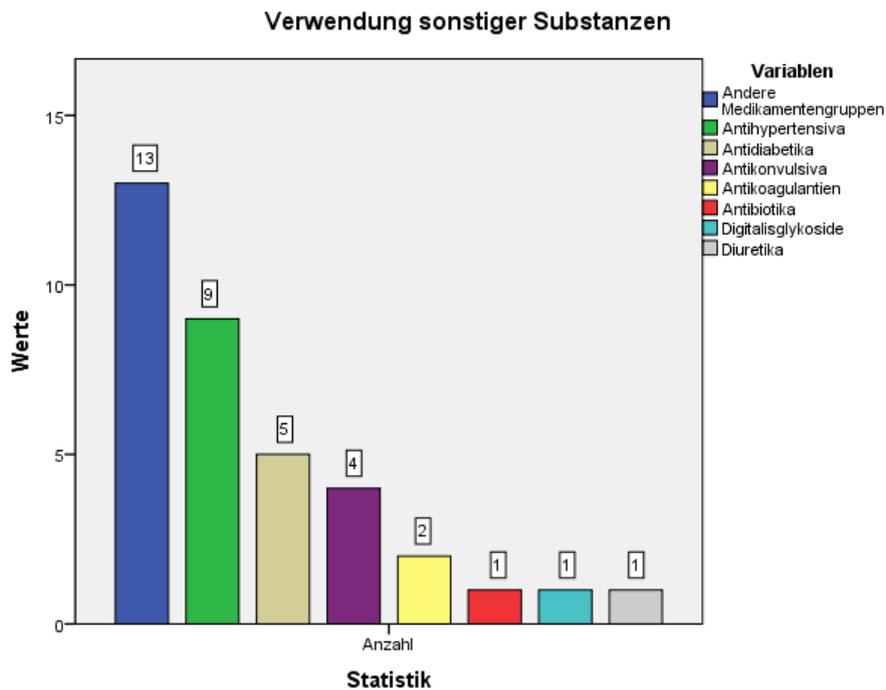


Diagramm 11: Vorkommen und Häufigkeit sonstiger Intoxikationssubstanzen.

Aus der Gruppe der Chemikalien führten in sieben Fällen (70%) sonstige Chemikalien in solider oder fluider Form (Erdölderivate, Ethylenglykol, Metall, Salzsäure, Tenside und nicht spezifizierte Chemikalien) zu einer intoxicationsbedingten Aufnahme. In zwei Fällen (20%) lag eine Kohlenstoffmonoxid-Intoxikation und in einem Fall (10%) eine Desinfektionsmittel-Intoxikation vor.

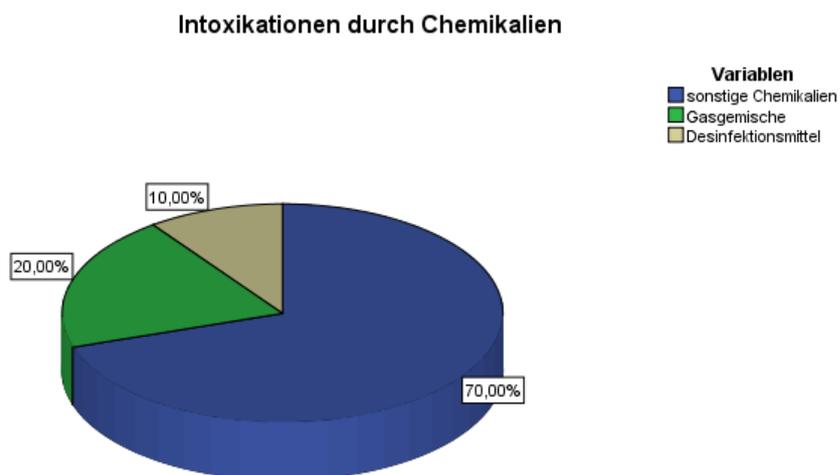


Diagramm 12: Vorkommen von Chemikalien als Intoxikationssubstanz.

In der Gruppe der Intoxikationen mit pflanzlichen Giften ist besonders der Knollenblätterpilz (*Amanita phalloides*) zu nennen, der in drei Fällen (50%) zu einer Intoxikation führte. Die Eibe (*Taxus spp.*), der Pantherpilz (*Amanita pantherina*) und Rizin zogen in jeweils einem Fall (je

16,7%) eine Intoxikation nach sich. Eine Intoxikation mit tierischem Gift wurde nicht verzeichnet.

3.4 Therapie der Intoxikation

Bei 90 Patienten (43,1%) erfolgte ausschließlich eine Beobachtung auf der ICU. Das Ergreifen von Maßnahmen erfolgte hingegen bei 119 Patienten (56,9%). Während in 124 Fällen (59,3%) eine rein symptomatische Therapie durchgeführt wurde, konnte in den übrigen 85 Fällen (40,7%) eine spezifische Therapie eingeleitet werden.

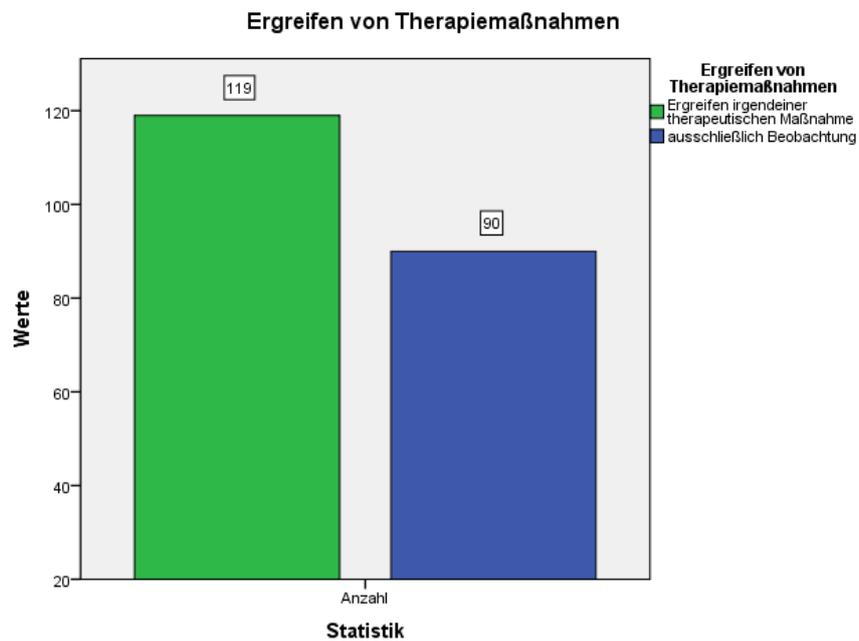


Diagramm 13: Einleitung von Therapiemaßnahmen vs. alleinige klinische Beobachtung.

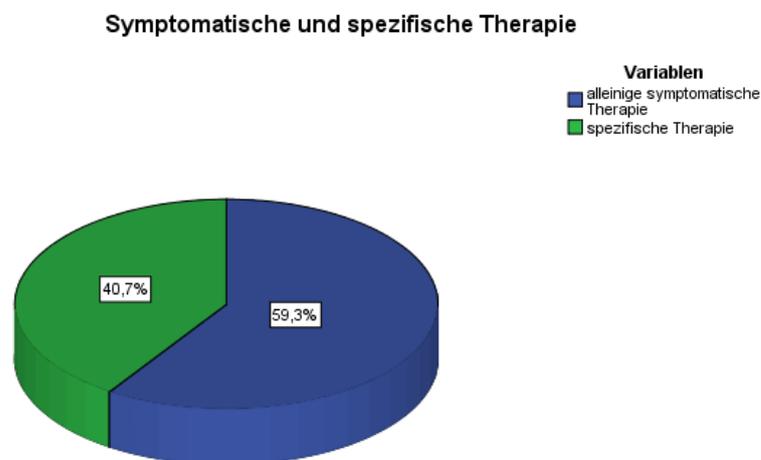


Diagramm 14: Relative Häufigkeit der Etablierung symptomatischer und spezifischer Therapiestrategien.

3.4.1 Symptomatische Therapie

Medikamentöse Therapie:

Bezüglich der medikamentösen symptomatischen Therapie wurde in 122 Fällen (58,4%) Sauerstoff appliziert. Katecholamine wurden bei 43 Patienten (20,6%) verabreicht. Die Applikation von Glucose erfolgte in 19,6% und von Phytomenadion zur Gerinnungsoptimierung in 12,9% der Fälle. 6,7% der Patienten bekamen in symptomatischer Therapieintention Lipidemulsion verabreicht. Eine systemische Gabe von Calciumgluconat 10% fand in symptomatischer Therapieabsicht in 5,3% der Fälle statt. Alle anderen eingesetzten medikamentösen Maßnahmen sind bei weniger als jeweils 3,5% der Patienten dokumentiert, weswegen an dieser Stelle nicht genauer auf diese Pharmaka eingegangen werden soll. Zudem sind im Folgenden alle applizierten Medikamente unabhängig von ihrer symptomatischen oder spezifischen Therapieintention aufgeführt.

Symptomatische medikamentöse Therapiemaßnahmen		
	Häufigkeit	Prozent
Sauerstoff	122	58,4
Katecholamine	43	20,6
Glucose	41	19,6
Phytomenadinon	27	12,9
Lipidemulsion	14	6,7
Calciumgluconat 10%, systemisch	11	5,3
Insulin	7	3,3
Ranitidin	4	1,9
PPSB	3	1,4
Atropin	2	1,0
FFP	2	1,0
Fibrinogen	2	1,0
Resonium	2	1,0
Calciumgluconat, lokal	1	,5
Cyproheptadin	1	,5
Distigmin	1	,5
EPO	1	,5
Lanthan	1	,5
Magnesium	1	,5
Mannitol	1	,5
Pyrimethamin	1	,5
Tranexamsäure	1	,5
Valganciclovir	1	,5
Gesamtfallzahl	209	

Tabelle 15: Häufigkeit symptomatischer medikamentöser Therapieverfahren.

Symptomatische und spezifische Pharmakotherapie

	Häufigkeit	Prozent
Sauerstoff	124	59,3
Glucose	44	21,1
Katecholamine	43	20,6
Phytomenadinon	27	12,9
Aktivkohle	25	12,0
Naloxon	20	9,6
Lactulose	20	9,6
N-Acetylcystein	17	8,1
Flumazenil	17	8,1
Lipidemulsion	16	7,7
Calciumgluconat 10%, systemisch	12	5,7
Insulin	7	3,3
Physostigmin	6	2,9
PPSB	4	1,9
Ranitidin	4	1,9
Silibinin	3	1,4
Atropin	2	1,0
FFP	2	1,0
Fibrinogen	2	1,0
Fomepiol	2	1,0
Resonium	2	1,0
Calciumgluconat, lokal	1	,5
Cyproheptadin	1	,5
Digitalis-Antitoxin	1	,5
Distigmin	1	,5
EPO	1	,5
Lanthan	1	,5
L-Carnitin	1	,5
Magnesium	1	,5
Mannitol	1	,5
Pyrimethamin	1	,5
Tranexamsäure	1	,5
Valganciclovir	1	,5
Gesamtfallzahl	209	

Tabelle 16: Überblick über die symptomatische und spezifische medikamentöse Therapie.

Im Kapitel über die spezifischen Therapiemaßnahmen (siehe Kapitel 3.4.2) wird näher auf die medikamentösen Maßnahmen im Sinne einer spezifischen Therapie eingegangen werden. Hier soll nun eine Aufstellung über alle erfolgten Therapiemaßnahmen mit Ausnahme apparativer Therapieverfahren wie invasiver Beatmung, Nierenersatzverfahren oder extrakorporaler Kreislaufunterstützung aufgeführt werden. Dabei wird nicht zwischen symptomatischer und spezifischer Therapie unterschieden.

**Nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen
(ohne apparative Verfahren)**

	Häufigkeit	Prozent
Therapeutische Hypothermie	3	1,4
Magenspülung	3	1,4
Mechanische Bergung	2	1,0
Lumbalpunktion	1	,5
Lebertransplantation	1	,5
Gesamtfallzahl	209	

Tabelle 17: Überblick über die nicht-medikamentösen Therapieverfahren.

Therapie mit organunterstützenden oder -ersetzenden Verfahren:

Beatmung:

Insgesamt wurden 59 Patienten (28,2%) invasiv, nicht-invasiv oder kombiniert beatmet. Bezogen auf alle Patienten wurden dabei 21,1% ausschließlich invasiv, 3,8% nur mittels NIV und 2,9% sowohl invasiv als auch in Form von NIV beatmet. Innerhalb der Gruppe der beatmeten Patienten erfolgte eine alleinige invasive Beatmung in 74,6% der Fälle, eine NIV in 13,6% und eine Kombination aus invasiver Beatmung und NIV in 10,2% der Fälle.

In Summe waren die Patienten dieser Untersuchung 2115,4 Stunden invasiv beatmet (Median 15 h, IQB: 7,67 – 46,00 h). Die Summe der NIV-Beatmungsstunden betrug 70,9 Stunden (Median 2,65 h, IQB: 1,30 – 9,13 h) und die der Atmung über ein T-Stück 12,2 Stunden. Hierbei soll angemerkt werden, dass nur ein Patient (0,5%) über ein T-Stück atmete (daher werden kein Median und IQB angegeben).

Insgesamt ergaben sich 2198,5 Beatmungsstunden (Median 13,9 h, IQB: 5,67 – 40,67 h) für die Patienten dieser Arbeit.

Häufigkeiten der Beatmungsmodi im Patientenkollektiv

	Häufigkeit	Prozent
keine Beatmung	150	71,8
ausschließlich invasive Beatmung	44	21,1
ausschließlich nicht-invasive Beatmung	8	3,8
invasive und nicht-invasive Beatmung im Verlauf	6	2,9
invasive Beatmung und Spontanatmung über T-Stück im Verlauf	1	,5
Gesamt	209	100,0

Tabelle 18: Häufigkeiten der Beatmungsmodi im Patientenkollektiv.

Beatmungszeiten der beatmeten Patienten

	Summe	Median	Perzentil 25	Perzentil 75	Minimum	Maximum
invasive Beatmungszeit [Stunden]	2115,43	15,00	7,67	46,00	2,00	265,50
nicht-invasive Beatmungszeit [Stunden]	70,92	2,65	1,30	9,13	,67	15,01
Spontanatmung T-Stück [Stunden]	12,17					
Summe der Beatmungszeit [Stunden]	2198,52	13,90	5,67	40,67	,67	277,67

Tabelle 19: Beatmungszeiten der beatmeten Patienten.

Nierenersatzverfahren:

Neben der apparativen Beatmung kamen auch Nierenersatzverfahren zum Zwecke der symptomatischen Therapie zur Anwendung. Da diese allerdings auch eine mögliche spezifische Therapieoption darstellten, soll an dieser Stelle nur auf Fälle mit rein symptomatisch durchgeführten Nierenersatzverfahren eingegangen werden. Eine Übersicht über alle Nierenersatzverfahren ist im weiteren Verlauf der Arbeit einsehbar.

Bei insgesamt zehn Patienten kam eine Dialyse, eine CVVH oder eine Kombination aus diesen beiden Verfahren zur Anwendung. Dabei erfolgte dies in fünf Fällen in rein symptomatischer Absicht.

Eine alleinige Dialyse als symptomatisches Therapieverfahren erfolgte bei einem Patienten, wohingegen eine alleinige CVVH zur symptomatischen Therapie in 1,4% der Fälle zur Anwendung kam. Die Dialysedauer betrug vor dem Hintergrund der symptomatischen Therapie 3,5 Stunden (da es sich hier nur um einen Patienten handelt, werden hier kein Median und IQB angegeben) und die CVVH-Dauer 78,3 Stunden (Median 21,17 h). Bei der Kombination von Dialyse und CVVH im Rahmen der symptomatischen Therapie lag die Dauer des Verfahrens bei 192,18 h (hier handelt es sich ebenfalls um nur einen Patienten, weswegen kein Median und IQB angegeben wird).

Anwendung von Nierenersatzverfahren

	Häufigkeit	Prozent
keine	199	95,2
ausschließlich CVVH	6	2,9
Dialyse und CVVH im Verlauf	3	1,4
ausschließlich Dialyse	1	,5
Gesamt	209	100,0

Tabelle 20: Anwendung von Nierenersatzverfahren im Patientenkollektiv.

Dauer der Nierenersatztherapie in symptomatischer Intention

	Summe	Median	Perzentil 25	Perzentil 75	Minimum	Maximum
alleinige Dialysedauer, nur symptomatisch [Stunden]	3,5	-	-	-	-	-
alleinige CVVH-Dauer, nur symptomatisch [Stunden]	78,3	21,17	8,34	30,84	16,67	36,00
kombinierte CVVH-/Dialyse-Dauer, nur symptomatisch [Stunden]	192,2	-	-	-	-	-

Tabelle 21: Dauer der Therapie mit Nierenersatzverfahren im Rahmen einer symptomatischen Strategie.

Extracorporale Membranoxygenierung (ECMO):

Bei einem Patienten kam ein ECMO-System zur Anwendung. Die ECMO-Dauer betrug hierbei 75,3 Stunden.

Therapeutische Hypothermie:

Zwecks Organprotektion wurde in 1,4% aller Fälle eine therapeutische Hypothermie durchgeführt.

Reanimation:

Gemessen an der Gesamtzahl aller Patienten war in 2,9% der Fälle eine Reanimation entweder präklinisch durch den Notarzt oder innerklinisch erforderlich. 50% der Wiederbelebensmaßnahmen erfolgten am Notfallort oder auf dem Weg in die Klinik durch den Notarzt, 50% erfolgten bereits nach Ankunft in der Klinik oder auf Station. Dies entspricht jeweils etwa 1,4% bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten. Bei allen Reanimationen konnte ein ROSC erreicht werden.

Prä- und innerklinische Reanimationsereignisse

	Häufigkeit	Prozent
keine Reanimation	203	97,1
innerklinische Reanimation	3	1,4
präklinische Reanimation durch Notarzt	3	1,4
Gesamt	209	100,0

Tabelle 22: Häufigkeit von Reanimationsereignissen außer- und innerhalb der Klinik.

3.4.2 Spezifische Therapie

Die spezifische Therapie umfasste unabhängig von der Indikationsmäßigkeit der Applikation in 64 Fällen (30,6%) die Gabe eines Antidots. In 12% der Fälle (25 Patienten) erfolgte eine Aktivkohlegabe zur Resorptionsverhinderung, sowie in 20 Fällen (9,6%) die Verabreichung von Lactulose. Eine CVVH kam in 2,4% (fünf Patienten), eine Dialyse in 1,0% (zwei Patienten), die Gabe von Lipidemulsion ebenfalls in 1,0% und eine Magenspülung in 1,4% der Fälle zur Anwendung. Alle weiteren spezifischen Maßnahmen wie eine mechanische Bergung der Substanzen, Lebertransplantation, Lumbalpunktion oder MARS® erfolgten in weniger als 1% der Fälle. Auf einzelne Teilaspekte der eben genannten spezifischen Therapieverfahren soll im Folgenden genauer eingegangen werden. Es ist ein Zusammenhang zwischen der Einleitung spezifischer Therapieverfahren und den Intoxikationssubstanzen feststellbar. So wurden bei Intoxikationen mit Analgetika ($p < 0,001$), mit sonstigen Substanzen ($p = 0,02$) und mit pflanzlichen Giften ($p = 0,03$) signifikant häufiger spezifische Therapiemaßnahmen eingeleitet als bei anderen Substanzgruppen. Zwischen dem Ergreifen spezifischer Therapiemaßnahmen und im Voraus erfolgter Durchführung einer toxikologischen Diagnostik besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,101$).

Indikationsgemäße Antidot-Applikation		
	Häufigkeit	Prozent
kein Antidot indiziert/indikationsgemäß appliziert	151	72,2
mindestens ein Antidot indikationsgemäß appliziert	58	27,8
Gesamt	209	100,0

Tabelle 23: Einsatz von Antidota gemäß ihrer Indikation.

Therapie mit organunterstützenden oder -ersetzenden Verfahren:

Auf die Nutzung der Nierenersatzverfahren für die symptomatische Therapie ist oben bereits ausführlich eingegangen worden. Daher wird hier ausschließlich die spezifische Therapie durch Nierenersatzverfahren dargestellt. Bei den insgesamt zehn Patienten (4,8%) bei denen eine Dialyse, eine CVVH oder eine Kombination aus diesen beiden Verfahren zur Anwendung kam, erfolgte dies in fünf Fällen (2,4%) im Rahmen einer spezifischen Therapie. Dies entspricht 50% bezogen auf die Gesamtheit aller eingeschlossenen Patienten, die mit Nierenersatzverfahren therapiert wurden.

Eine alleinige spezifische CVVH-Therapie erfolgte bei drei Patienten (1,4% der Fälle) und eine Kombination aus CVVH und Dialyse als spezifisches Therapieverfahren erfolgte bei zwei Patienten (1,0% der Fälle). Eine alleinige Dialyse zur spezifischen Therapie einer Intoxikation erfolgte im Beobachtungszeitraum nicht.

Die gesamte CVVH-Dauer betrug für die spezifische Therapie 414,0 Stunden (Median 125 h, IQB: aufgrund der Stichprobenanzahl nicht sinnvoll ermittelbar). Die Gesamtdauer der kombinierten spezifischen Dialyse- und CVVH-Therapie lag bei 58,34 Stunden (Median: 29,17 h, IQB aufgrund der Stichprobenanzahl nicht sinnvoll ermittelbar). Eine ausführliche Beschreibung ist der unten aufgeführten Tabelle zu entnehmen.

	Häufigkeit	Prozent
nein	204	97,6
ja	5	2,4
Gesamt	209	100,0

Tabelle 24: Nierenersatzverfahren als spezifische Therapie.

	Häufigkeit	Prozent
CVVH, spezifisch	3	30,0
CVVH, rein symptomatisch	3	30,0
Kombination aus Dialyse und CVVH, spezifisch	2	20,0
Dialyse, rein symptomatisch	1	10,0
Kombination aus Dialyse und CVVH, rein symptomatisch	1	10,0
Gesamt	10	100,0

Tabelle 25: Nierenersatzverfahren in symptomatischer und spezifischer Therapieindikation.

	Summe	Median	Perzentil 25	Perzentil 75	Minimum	Maximum
alleinige CVVH-Dauer, nur spezifisch [Stunden]	414,0	125,0	46,33	-	46,33	242,67
kombinierte CVVH-/Dialyse-Dauer, nur spezifisch [Stunden]	58,34	29,17	8,67	-	8,67	49,67

Tabelle 26: Dauer der Nierenersatzverfahren in spezifischer Therapieindikation.

Antidottherapie:

Allgemeines:

Eine Antidottherapie erfolgte, unabhängig vom indikationsgemäßen Einsatz der Substanzen, in 30,6% der Fälle. In den 64 Fällen (30,6%) in denen ein oder mehrere Antidota appliziert wurden, kamen insgesamt 77 als Antidot gewertete Substanzen zur Anwendung.

Antidottherapie unabhängig von Indikationsmäßigkeit

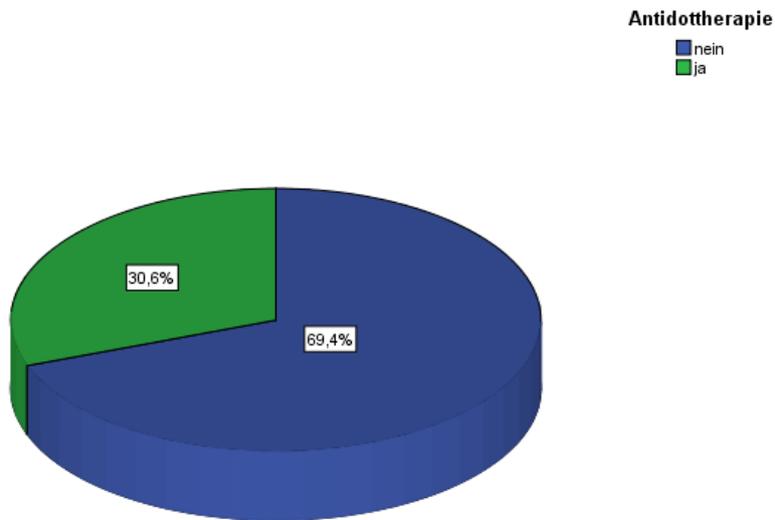


Diagramm 15: Etablierung einer Antidottherapie unabhängig von ihrer Indikationsmäßigkeit.

Geht man von der Grundgesamtheit aller in dieser Arbeit betrachteten Patienten aus, so wurde in 10% der Fälle Naloxon, in je 8,1% der Fälle N-Acetylcystein und Flumazenil, in 2,9% der Fälle Physostigmin und in je 1,4% der Fälle Glucose und Silibinin appliziert. Mit je unter 1% wurden Fomepizol, Lipidemulsion und Sauerstoff und mit je unter 0,5% Calciumgluconat, Digitalis-Antitoxin, L-Carnitin, sowie PPSB als Antidot verabreicht.

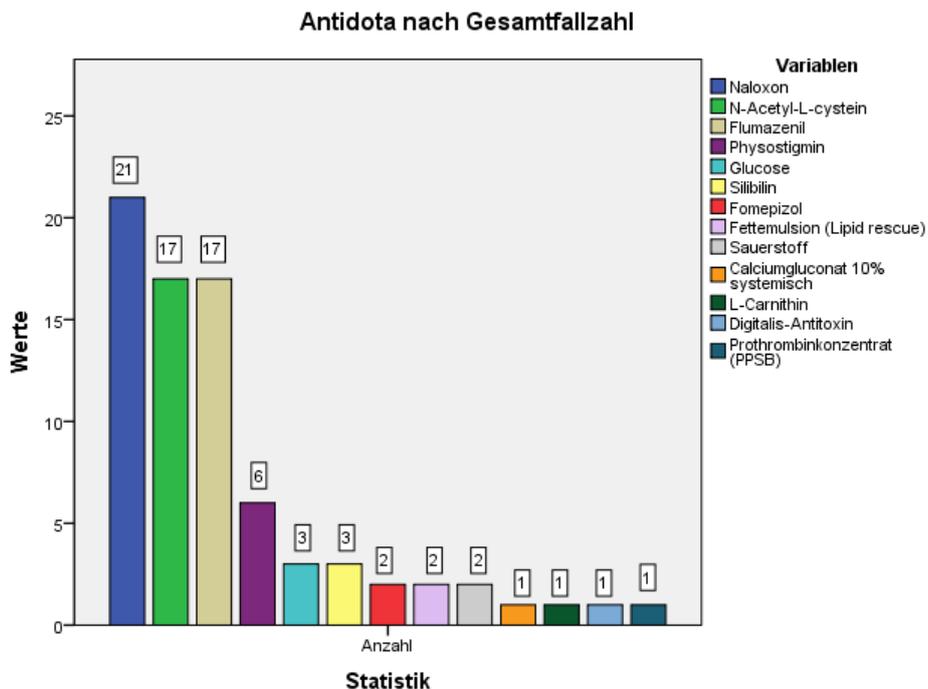


Diagramm 16: Häufigkeit der zur Verwendung gekommenen Antidota nach Gesamtfallzahl.

Bezogen auf die Gesamtzahl der Antidota machten Naloxon mit 27,3%, sowie N-Acetylcystein und Flumazenil mit jeweils 22,1% den größten Teil der applizierten Substanzen aus. Physostigmin war in 7,8% und Glucose, sowie Silibinin in 3,9% das verwendete Antidot. Fomepizol, Lipidemulsion und Sauerstoff wurden in jeweils 2,6%, Calciumgluconat, Digitalis-Antitoxin, L-Carnitin, sowie PPSB in jeweils 1,3% als Antidota verwendet.

	Anzahl	Prozent
Naloxon	21	27,3
N-Acetyl-L-cystein	17	22,1
Flumazenil	17	22,1
Physostigmin	6	7,8
Glucose	3	3,9
Silibinin	3	3,9
Fomepizol	2	2,6
Lipidemulsion	2	2,6
Sauerstoff	2	2,6
Calciumgluconat 10%, systemisch	1	1,3
Digitalis-Antitoxin	1	1,3
L-Carnitin	1	1,3
PPSB	1	1,3
Gesamtzahl der applizierten Antidota	77	

Tabelle 27: Häufigkeit der zur Verwendung gekommenen Antidota nach Anzahl der Applikationen.

Die Antidotgabe zeigt keine Korrelation zum Alter der Patienten (Antidot [Median: 45 Jahre] (IQB: 27 – 59 Jahre) vs. kein Antidot [Median: 38 Jahre] (IQB: 28 – 52), $p=0,127$). Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Applikation eines Antidots und dem initialen GCS bei Aufnahme auf die Intensivstation (Antidot [Median: 14 Punkte] (IQB: 6 – 15 Punkte) vs. kein Antidot [Median: 14 Punkte] (IQB: 6 – 15 Punkte), $p=0,695$). Eine Korrelation zwischen einer eingangs erfolgten toxikologischen Analytik und der Gabe (irgend)eines Antidots ist ebenso wenig feststellbar ($p=0,348$) wie eine Korrelation zwischen einer eingangs erfolgten toxikologischen Analytik und einer indikationsgemäßen Antidotapplikation ($p=0,196$). Lässt man die Indikationsmäßigkeit einer Antidotapplikation außen vor, so ist feststellbar, dass es eine signifikante Korrelation zwischen der Applikation (irgend)eines Antidots und dem Vorkommen von Analgetika als Intoxikationssubstanz existiert ($p<0,001$). Bezogen auf die indikationsgemäße Applikation eines Antidots gibt es hingegen keinen signifikanten Bezug zu den zur Verwendung gekommenen Intoxikationssubstanzen.

Etablierung einer Antidottherapie

	Häufigkeit	Prozent
nein	145	69,4
ja	64	30,6
Gesamt	209	100,0

Tabelle 28: Etablierung einer Antidottherapie.

Naloxon und Flumazenil:

Naloxon wird als Antidot bei einer Intoxikation mit Opiaten und Opioiden eingesetzt. Flumazenil findet als Antidot bei Intoxikationen mit Benzodiazepinen und z-Substanzen Verwendung. Bei z-Substanzen handelt es sich um nicht-Benzodiazepin-Hypnotika, die über die α_1 -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors wirken (Huedo-Medina et al., 2012, Holst et al., 2019). Zu ihnen zählen Zopiclon, Zolpidem und Zaleplon (Atkin et al., 2018).

Zu beachten ist hierbei, dass sich in Hinblick auf die Opiate und Opioide die Verwendung von 32 Substanzen auf 29 Fälle bezieht. Bezüglich der Benzodiazepine verteilen sich 43 verwendete Substanzen auf 41 Fälle und in Hinblick auf die nicht-Benzodiazepin-Agonisten fallen zehn Substanzen auf je einen Fall. Dabei kamen auch Mischintoxikationen bestehend aus Opiaten/Opioiden und Benzodiazepinen, bzw. aus Benzodiazepinen und z-Substanzen vor. Die folgenden Sachverhalte sind in Abb.2 veranschaulicht: Opiate waren in 19 Fällen ohne Benzodiazepine/z-Substanzen und in zehn Fällen mit diesen nachweisbar. Benzodiazepine und/oder z-Substanzen lagen in 38 Fällen ohne und entsprechend in ebenfalls zehn Fällen mit Opiaten/Opioiden vor. Naloxon wurde insgesamt 21 Mal und Flumazenil insgesamt 17 Mal appliziert. Die formal indikationsgemäßen Applikationen lagen für das Naloxon bei 66,7% und für Flumazenil bei 76,5%. Im Umkehrschluss folgt daraus, dass Naloxon in 33,3% seiner Anwendungen außerhalb seines Indikationsspektrums eingesetzt wurde. Für Flumazenil liegt dieser Anteil bei 23,5%.

Die Gründe, weshalb Antidota nicht indikationsgemäß appliziert wurden oder aber auch trotz formaler Indikation keine Verwendung fanden, sind mannigfaltig. In keinem Fall erfolgte eine explizite Dokumentation der Gründe, von der Applikation eines Antidots abzusehen. Aus theoretischen Überlegungen heraus ergeben sich jedoch einige Ansätze, die dies erklären könnten. Darauf soll in der Diskussion später näher eingegangen werden.

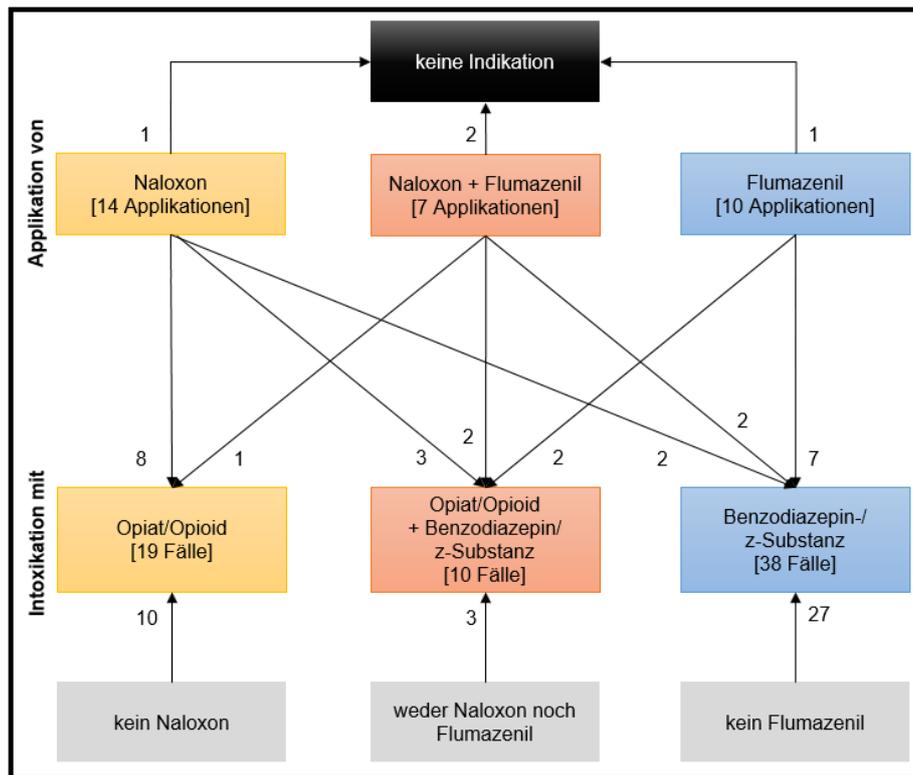


Abbildung 2: Einsatz von Naloxon und Flumazenil im beobachteten Patientenkollektiv.

3.5 Verlauf

3.5.1 Krankenhaus- und Intensivverweildauer

Die mittlere Krankenhausverweildauer lag im beobachteten Patientenkollektiv bei 6,4 Tagen (Median 3, IQB: 2 – 7 Tage). Erwartungsgemäß kürzer gestaltete sich die mittlere Intensivverweildauer mit vier Tagen (Median 3, IQB: 2 – 4 Tage), beziehungsweise 74 Stunden (Median 43,5; IQB: 23,5 – 77,7 Stunden). Zu beachten ist bei dieser Auswertung, dass jeder angefangene Tag als voller Aufenthaltstag gewertet wurde.

Im Folgenden sind die Intensiv- und Krankenhausverweildauer in Tagen in Abhängigkeit vom Alter der Patienten dargestellt. In der linearen Regression ist zwar v.a. bezüglich der Intensivverweildauer eine geringe Zunahme der ICU-Verweildauer mit steigendem Alter erkennbar, allerdings ist das Bestimmtheitsmaß als Parameter der Modellgüte sowohl für die Intensivverweildauer in Abhängigkeit vom Alter ($R^2=0,057$) als auch für die Krankenhausverweildauer in Abhängigkeit vom Alter ($R^2=0,025$) gering. Somit ist die Aussagekraft der Regression beschränkt.

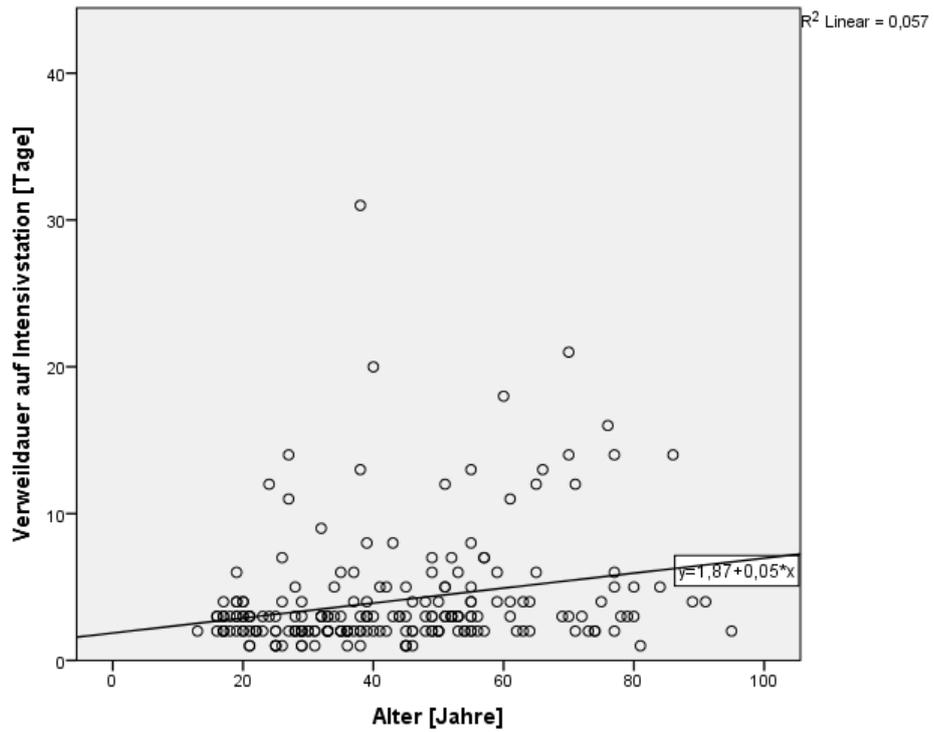


Diagramm 17: Intensivverweildauer der Patienten in Abhängigkeit des Alters.

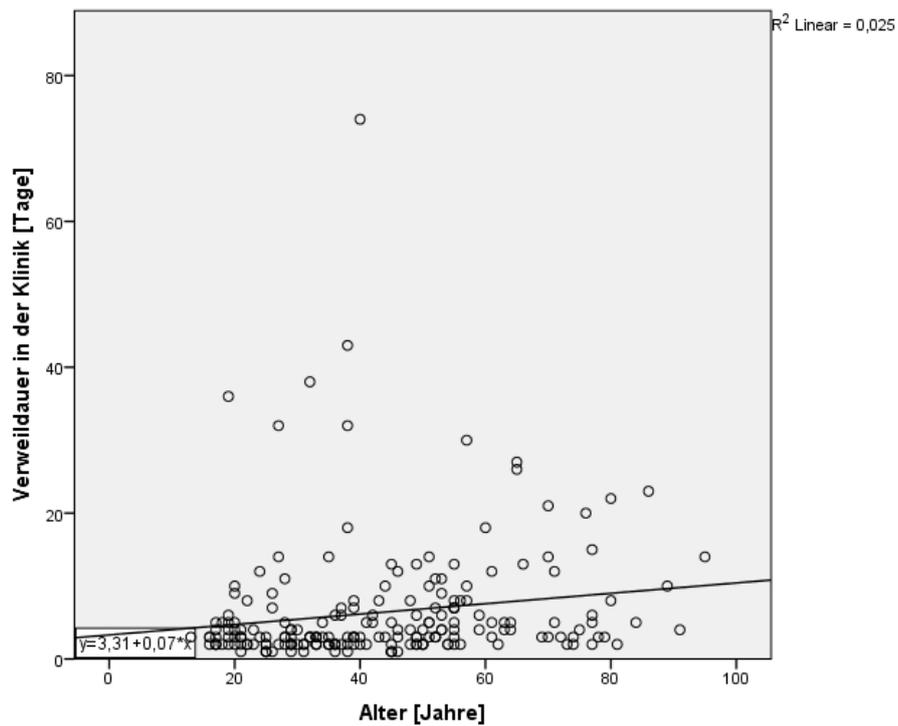


Diagramm 18: Krankenhausverweildauer in Abhängigkeit des Alters.

Krankenhaus- und Intensivverweildauer des Patientenkollektivs

	Median	Perzentil 25	Perzentil 75	Minimum	Maximum
Verweildauer in der Klinik [Tage]	3	2	7	1	74
Verweildauer auf Intensivstation [Tage]	3	2	4	1	31
Verweildauer auf Intensivstation [Stunden]	44	24	77	8	713

Tabelle 29: Krankenhausverweildauer in Tagen, sowie Intensivverweildauer der Patienten in Tagen und Stunden.

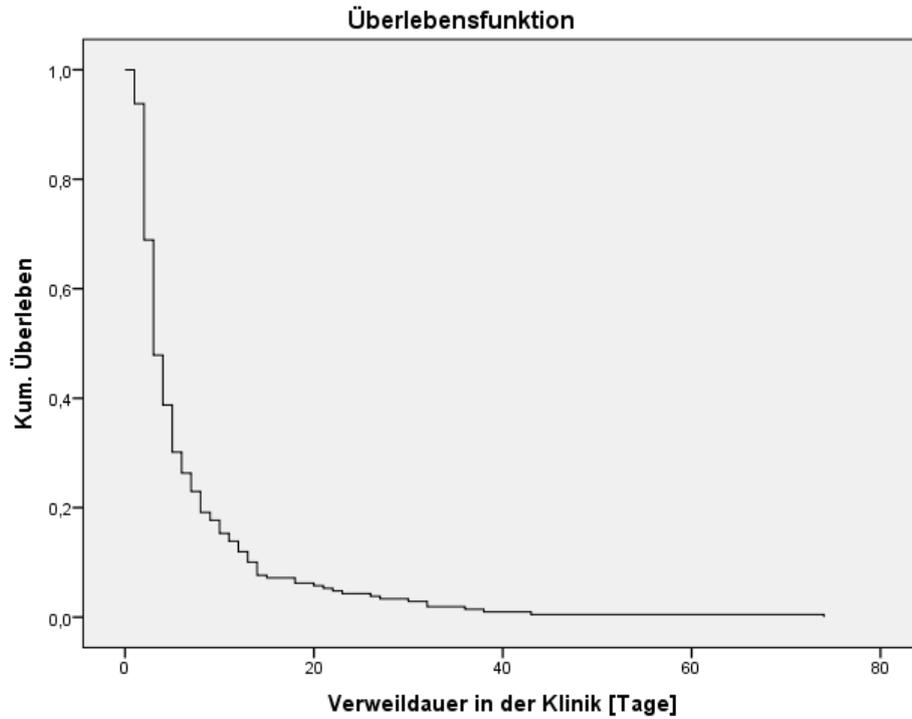


Diagramm 19: Klinikverweildauer in Tagen.

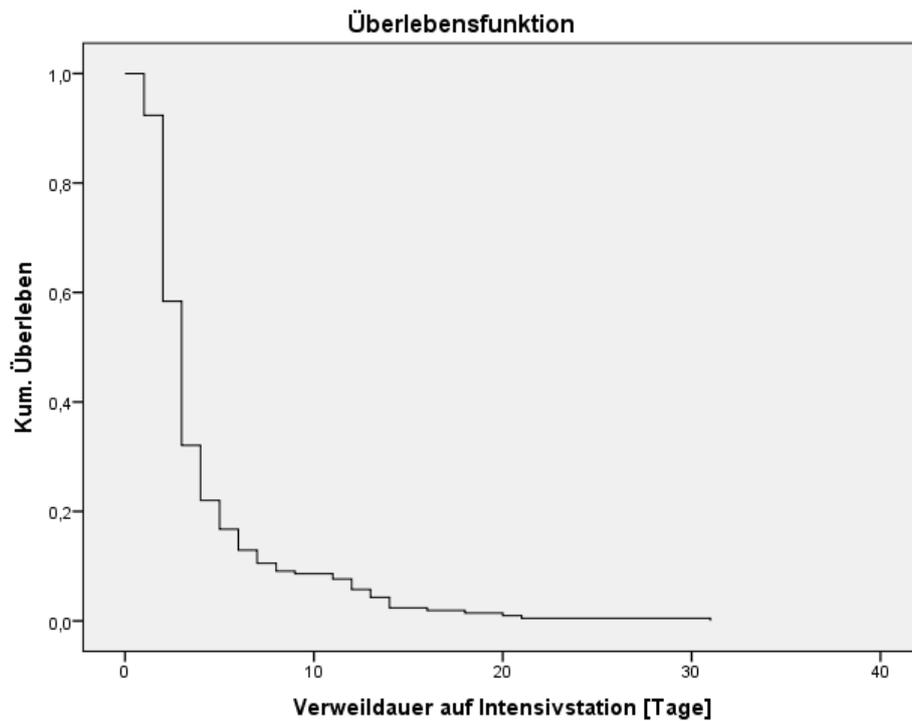


Diagramm 20: Intensivverweildauer in Tagen.

3.5.2 Entlassung und Outcome

Es wurde ausgewertet, wohin die Patienten von der Intensivstation aus entlassen wurden. Von den betrachteten Patienten entließen sich 17 (8,1%) gegen ärztlichen Rat, wohingegen die restlichen 192 Patienten (91,9%) nach ärztlichem Ermessen entlassen wurden oder in der Klinik verstarben. Die Patienten, die sich entgegen ärztlichen Anratens aus der Klinik entlassen haben, wiesen signifikant häufiger eine vorbekannte psychiatrische Vorerkrankung auf ($p=0,01$). Die Genese der Intoxikation ($p=0,065$) und das Alter ($p=0,662$) spielten vor diesem Hintergrund keine Rolle. 94 Patienten (45%) wurden auf eine Normalstation innerhalb des UKE verlegt. In 50 Fällen (23,9%) konnten die Patienten von der Intensivstation direkt nach Hause entlassen werden. 31 Patienten (14,8%) wurden auf eine geschlossene psychiatrische Station und 30 Patienten (14,4%) in ein externes Krankenhaus – oft in psychiatrische Abteilungen – entlassen. Ein Patient (0,5%) wurde von der ICU direkt auf die Stroke-Unit verlegt. Von den insgesamt vier verstorbenen Patienten (1,9%), verstarben drei Menschen im Rahmen ihres Intensivaufenthaltes. Ein Patient verstarb innerhalb von 28 Tagen. Zu beachten ist hier, dass der Patient, den die 28-Tages-Letalität berücksichtigt, primär nicht als Todesfall bei den Entlassungen (s.o.) aufgeführt ist. Dabei ist zu ergänzen, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Versterben und Alter der Patienten besteht ($p=0,042$), wohingegen bis auf die Verwendung sonstiger Medikamente ($p<0,01$) keine weiteren Korrelationen zu verwendeten Intoxikationssubstanzen festgestellt werden können.

Entlassungen gegen ärztlichen Rat

	Häufigkeit	Prozent
nein	192	91,9
ja	17	8,1
Gesamt	209	100,0

Tabelle 30: Entlassungen gegen ärztlichen Rat.

Entlassorte der Patienten

	Häufigkeit	Prozent
Verlegung auf Normalstation (intern)	94	45,0
Entlassung nach Hause	50	23,9
Verlegung auf geschlossene Station	31	14,8
Verlegung in externes Krankenhaus	30	14,4
Exitus letalis	3	1,4
Stroke-Unit	1	,5
Gesamt	209	100,0

Tabelle 31: Entlassort der Patienten.

3.5.3 Defizite bei Entlassung

Ebenfalls untersucht wurden Defizite in Organfunktionen bei Entlassung von der ICU, die bei Aufnahme noch nicht vorbestehend waren. In sechs Fällen (2,9%) lag eine nicht vorbestehende Nierenfunktionseinschränkung vor. Eine erfolgte Nierenersatztherapie hatte dabei keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Vorhandensein einer nicht vorbekannten Nierenfunktionsstörung bei Entlassung ($p=0,577$). Eine Leberwerterhöhung als Hinweis auf eine (noch) nicht vollständig adäquate Leberfunktion war bei 28 Patienten (13,4%) zu verzeichnen. Bei einem Patienten (0,5%) war das Weaning bei Entlassung noch nicht abgeschlossen.

4. Diskussion

4.1 Fallzahlen und Patientencharakteristika

4.1.1 Fallzahlen

Für die im Ganzen erfassten Kalenderjahre 2014, 2015 und 2016 wurden zwischen 49 und 73 Patienten mit einer Intoxikation auf eine Intensivstation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aufgenommen. Im ersten Halbjahr 2017 folgten nochmals 30 Patienten. Betrachtet man sich den Mittelwert von 30 Patienten pro Halbjahr, so kann in Bezug auf alle ICUs des UKE von etwa einer Intoxikation pro Woche ausgegangen werden.

Eine Studie aus Japan zeigt in einer Untersuchung mit über 21.000 Fällen, dass etwa 36,5% der Patienten mit einer Intoxikation auf eine ICU aufgenommen werden (Okumura et al., 2017).

4.1.2 Patientencharakteristika

Das beobachtete Patientenkollektiv bietet eine ausgeglichene Geschlechterverteilung. 50,7% der Patienten waren weiblichen und nur drei Patienten weniger (49,3%) männlichen Geschlechtes.

Die Vorerkrankungen der Patienten betreffend ist festzustellen, dass insbesondere psychiatrische Vorerkrankungen vorlagen. Dabei sind sowohl Abhängigkeitserkrankungen als auch andere psychiatrische Diagnosen, im Besonderen Depressionen und Persönlichkeitsstörungen, erfasst.

4.2 Diagnostische Charakteristika

Ein toxikologisches Screening erfolgte mit 89% zwar bei sehr vielen, nicht aber bei allen Patienten. Neben der Diagnosesicherung dient eine toxikologische Untersuchung von Serum oder Urin in der Akutdiagnostik auch zur Quantifizierung der Giftmenge, die im Körper ihre Wirkung entfaltet oder bereits entfaltet hat (Mokhlesi et al., 2003). Je schwerer oder komplexer Intoxikation oder klinischer Zustand des Patienten sind, desto bedeutungsvoller wird der Stellenwert der toxikologischen Analytik. Da die Komplexität eines Intoxikationsmechanismus´ nicht nur auf dem GCS fußt, steht diese Interpretation nicht im Widerspruch zur Beobachtung, dass die Durchführung einer toxikologischen Untersuchung nicht mit dem erhobenen GCS korreliert. Gestützt wird diese These jedoch dadurch, dass die Veranlassung eines toxikologischen Screenings signifikant mit dem Vorliegen einer Mischintoxikation korreliert. Gründe für das Unterlassen der toxikologischen Diagnostik können vielfältig sein: Beispielsweise kann den behandelnden Ärzten die Quantifizierung einer Intoxikation

(besonders durch Ethanol in Monointoxikation mit stabilen Vitalparametern) bei fehlender therapeutischer Relevanz oder nicht zu erwartender hoher Spiegel und zuverlässiger Anamnese als nicht zwingend notwendig erscheinen. Auch wenn dies eigentlich ein übliches Vorgehen ist (Hans et al., 2015, AWMF, 2016), mag das vor dem Hintergrund der individuellen ärztlichen Einschätzung des Zustandes und des Erfahrungsschatzes des behandelnden Arztes unterbleiben (Martel und Klein, 2017). Aussagekräftige Literatur, die ein Unterlassen eines toxikologischen Screenings rechtfertigt, ist derzeit nicht zu finden. Allerdings proklamieren Mokhlesi et al., dass in weniger als 5% aller Fälle das toxikologische Screening Einfluss auf das weitere Vorgehen hat (Mokhlesi et al., 2003). Zudem wurden Patienten auch aus anderen Kliniken in das UKE transportiert. Hier kann es durch Informationsverschleppung dazu gekommen sein, dass toxikologische Ergebnisse nicht mitgeteilt oder bei Unauffälligkeit oder geringer klinischer Bedeutung nicht schriftlich dokumentiert wurden.

Mit einem durchschnittlichen GCS von 11 Punkten und einem Median von 14 Punkten waren die meisten Patienten wenig bewusstseins eingeschränkt. Der SAPS II-Score-Wert der Patienten, bei denen dieser erhoben wurde, lag im Mittel bei 20 Punkten. Mit zunehmendem Alter nehmen die Organfunktionen ab (Tan et al., 2015, Bell et al., 2013) und tendenziell nehmen Morbidität (Mitnitski et al., 2002) und auch das Risiko, aufgrund der mit dem zunehmenden Alter einhergehenden Veränderungen in der Pharmakokinetik bei gleicher Dosis einer Substanz schwerere klinische Manifestationen als ein junger Patient zu entwickeln, zu (Ritz und Vellas, 2007, Shi und Klotz, 2011). Darüber hinaus tendiert man bei älteren Patienten aufgrund dieser physiologischen Besonderheiten dazu, sie eher stationär aufzunehmen und ggf. auch intensivmedizinisch zu überwachen (Fuchs et al., 2012). Damit ist, auch wenn dies nicht explizit untersucht wurde, wahrscheinlich auch die Erfassungshäufigkeit des SAPS II-Scores bei älteren Patienten höher als bei jungen.

4.3 Intoxikationen

4.3.1 Diagnostische Herausforderung: Mono- und Mischintoxikationen

Mit 53,1% lag bei mehr als der Hälfte aller Intoxikationsgeschehen eine Intoxikation mit mindestens zwei Substanzen vor. Es ist feststellbar, dass erwartungsgemäß die Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe der Mischintoxikationen mit zunehmender Substanzzahl abnimmt. Die Durchschnittszahl der zur Verwendung gekommenen Intoxikationssubstanzen im Zuge einer Mischintoxikation lag im Zeitraum von 2014 – 1. Halbjahr 2017 bei 2,7. Im Patientenkollektiv dieser Arbeit verteilen sich 402 Intoxikationskomponenten auf 209 Patienten. Je mehr Substanzen auf den Patienten einwirken, desto unübersichtlicher sind die potentiell zu erwartenden synergistischen Effekte. Daher und aus dem Grund, dass genaue

Anzahl, Dosis und Name von Substanzen häufig nicht unmittelbar zu identifizieren sind, stellt die Therapie eines Patienten mit (mutmaßlicher) Mischintoxikation eine besondere Herausforderung an das gesamte medizinische Team dar. Dieses Problem ergibt sich besonders bei Notfallpatienten, in deren Setting eine Substanz-Asservierung und/oder eine Eigen-, bzw. Fremdanamnese nicht möglich sind.

4.3.2 Die Intoxikation als Suizidversuch

Im Zuge der vorliegenden Untersuchung fand keine standardisierte psychologische Begutachtung zur Einschätzung der Suizidalität statt. Stattdessen wurden für diese Arbeit die Einschätzung der behandelnden Ärzte, sowie hinweisende Aspekte aus der Anamnese übernommen.

Im untersuchten Patientenkollektiv erfolgte in 53,1% der Fälle eine Intoxikation durch Selbstbeibringung in suizidaler Absicht. Damit nehmen versuchte und vollendete Suizide hier vor dem Hintergrund der Intoxikationsgenese die erste Stelle ein. In einer südkoreanischen Studie wurden 56,7% der Intoxikationen (inner- und außerhalb einer ICU) wenn auch nicht als „suizidal“, dann zumindest als „absichtlich“ klassifiziert (Kim et al., 2015). Weltweit ist der Suizid die zweithäufigste Todesursache bei Menschen zwischen 15 und 29 Jahren (World Health Organization, 2014b). Dabei ist die Suizidversuchsrate etwa 20 Mal höher als die Anzahl der vollendeten Suizide (World Health Organization, 2014b). In Europa lag das Verhältnis der vollendeten Suizide von Männern und Frauen im Jahr 2012 bei 4,1:1 zugunsten der Männer (World Health Organization, 2014b). Suizidversuche werden hingegen häufiger von Frauen als von Männern getätigt (Hegerl, 2016). Sowohl bei Männern als auch bei Frauen sind Intoxikationen die häufigsten Methoden, die für einen Suizidversuch genutzt werden (Hegerl, 2016). Auch wenn 71% aller Suizide und Suizidversuche durch Frauen im Zuge einer Intoxikation erfolgen und auch bei Männern dies in etwa 50% der Fälle passiert (Hegerl, 2016), sind in Europa nur etwa 5% der in suizidaler Absicht herbeigeführten Intoxikationen letal (Hegerl, 2016). Da „weiche“ Suizidmethoden – so auch die Ingestion von Gift und Medikamenten – besonders von Frauen bevorzugt werden (Hegerl, 2016), überrascht es weder, dass der Anteil an Frauen, die sich eine Intoxikation in suizidaler Absicht beigebracht haben, bei 66% liegt, noch, dass eine statistisch signifikante Korrelation zwischen suizidaler Intoxikationsgenese und weiblichem Geschlecht nachweisbar ist.

Bei Männern nimmt die suizidale Intoxikationsgenese mit 39,8% der Fälle nur den zweiten Platz hinter der akzidentellen Intoxikationsgenese mit 49,5% ein. Da Suizidalität im Allgemeinen sowohl ein häufiges Symptom als auch eine nicht selten anzutreffende Komorbidität vieler psychiatrischer Erkrankungsbilder darstellt (Brown et al., 2000, Park et al., 2018), ist es nicht verwunderlich, dass eine statistisch signifikante Korrelation zwischen

suizidaler Intoxikationsgenese und vorbekannter psychiatrischer Vorerkrankung besteht. Hiermit ist auch erklärbar, weshalb es eine statistisch signifikante Korrelation zur suizidalen Intoxikationsgenese und der Verwendung von Psychopharmaka als Agens gibt. Dass die suizidale Genese die häufigste Intoxikationsgenese darstellt und die meisten Patienten eine psychiatrische Vorerkrankung vorweisen, suggeriert bereits, dass Psychopharmaka einen großen Anteil an den zur Intoxikation verwendeten Substanzen beitragen. Dies kann mit dieser Studie ebenfalls gezeigt werden: Mit 52,2% waren in Hinblick auf die Patientenfälle Psychopharmaka die am häufigsten verwendete Substanzgruppe in dem Patientenkollektiv. Der Umstand, dass Mischintoxikationen bei suizidalen Patienten signifikant häufiger festzustellen waren als bei nicht suizidalen Patienten, hängt mutmaßlich damit zusammen, dass häufig entweder eine psychopharmakologische Polymedikation besteht und die Substanzen daher leicht verfügbar sind oder die Patienten aus einer inneren Unruhe heraus handeln und sich mit der Einnahme von Alkohol beruhigen wollen. Darüber hinaus wird sicher auch versucht, die Wirkung der Medikamente – besonders von Schlafmitteln – durch die Einnahme von Alkohol zu verstärken. Dieser Zusammenhang wurde in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht untersucht. Eine oft zu beobachtende Verwendung von Analgetika in suizidaler Absicht (Shields et al., 2006) kann den Hintergrund haben, dass wie oben bereits erwähnt ein „weicher“ und damit möglichst leidarmer Suizid erfolgen soll. Hier ist zu vermuten, dass gegebenenfalls auftretende Schmerzen unterdrückt werden sollen. Auch dass die zentral dämpfende Wirkung einiger Analgetika eine Rolle bei der Selbstbeibringung spielt, ist nicht auszuschließen (Qin et al., 2009). Für die Verwendung von Medikamenten generell konnte gezeigt werden, dass besonders Frauen diese Methode häufig verwenden, weil sie häufiger als Männer eine schmerzlose und den Körper nicht entstellende Form des Suizids für sich wählen (Lester, 1988).

4.3.3 Psychopharmaka

Als Hauptgruppe der Intoxikationssubstanzen soll an dieser Stelle eigens auf die Psychopharmaka, die besonders im Rahmen einer suizidalen Genese verwendet wurden, eingegangen werden. Führend waren hier in Bezug auf alle zur Verwendung gekommenen Psychopharmaka v.a. Hypnotika (36,5%), Antidepressiva (35,9%) und Antipsychotika (19,9%). Die am häufigsten verwendeten Hypnotika waren Benzodiazepine. Intoxikationen durch Antidepressiva erfolgten besonders mit Trizyklika und SSRI. Die Verordnungshäufigkeit von Antidepressiva steigt seit vielen Jahren an und erreichte im Jahr 2016 einen Wert von 1.467 Mio. definierte Tagesdosen (DDD) (Lohse und Müller-Oerlinghausen, 2017). Dabei nehmen besonders die Verordnungen von SSRI deutlich zu und haben sich seit dem Jahr 2007 beinahe verdoppelt (Lohse und Müller-Oerlinghausen, 2017). Während die SNRI-Verordnungen nur

gering ansteigen, nehmen die Verordnungen von trizyklischen Antidepressiva kontinuierlich ab (Lohse und Müller-Oerlinghausen, 2017). Die im Patientenkollektiv am häufigsten beobachtete Gruppe der Antidepressiva waren die Trizyklika. Zwar nimmt die Verordnungshäufigkeit wie oben beschrieben tendenziell ab, allerdings sind die Nebenwirkungen Symptome, die infolge einer Intoxikation auftreten, mit am schwerwiegendsten, weswegen häufig eine Aufnahme auf die ICU erfolgt (Gutscher et al., 2013, Koegelenberg et al., 2012, White et al., 2008, Mason et al., 2000). Den zweiten Posten machen die SSRI aus, was sicher darauf zurückzuführen ist, dass aufgrund der hohen (und immer weiter steigenden) Verordnungszahl viele Patienten in Besitz gerade eines solchen Medikamentes sind. Während die Verschreibungen von hochpotenten Antipsychotika wie Zuclopenthixol auch kontinuierlich auf mittlerweile 61 Mio. definierte Tagesdosen (DDD) (2016) abfallen, steigen die Verordnungszahlen atypischer Antipsychotika wie Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Aripiprazol und Ziprasidon stark auf mittlerweile 196 Mio. DDD (2016) an (Lohse und Müller-Oerlinghausen, 2017). Niedrigpotente Antipsychotika (z.B. Promethazin, Chlorprothixen und Prothipendyl) werden seit Jahren in etwa gleich häufig verordnet (Lohse und Müller-Oerlinghausen, 2017). Am häufigsten werden aus der Gruppe der Antipsychotika die Wirkstoffe Quetiapin, Olanzapin und Risperidon verwendet (Lohse und Müller-Oerlinghausen, 2017). Diese Kernaussage deckt sich auch mit den Beobachtungen im Patientenkollektiv: Bei 31 Patienten, bei denen es zu einer Intoxikation mit Antipsychotika kam, war in 13 Fällen Quetiapin beteiligt. Nimmt man die nächsthäufiger verordneten Wirkstoffe Olanzapin und Risperidon dazu, erhält man bereits 16 Fälle. Damit verteilt sich gut die Hälfte der Intoxikationen mit Antipsychotika-Beteiligung auf diese drei Substanzen, wohingegen sich die andere Hälfte auf acht Wirkstoffe verteilt. Da eine Kernnebenwirkung des Quetiapin die Somnolenz ist (Lohse und Müller-Oerlinghausen, 2017), werden diese Patienten bei Auffinden in der Regel standardmäßig in eine Klinik verbracht. Unter der bereits getätigten Vermutung, eine schmerzfreie oder zumindest -arme Intoxikation oder gar einen entsprechenden Tod zu erleiden, wurde besonders im Zuge von selbstbeigebrachten Intoxikationen eine Beteiligung von Hypnotika/Anxiolytika in Form von Benzodiazepinen, nicht-Benzodiazepin-Agonisten, Barbituraten und in einem Fall dem Benzodiazepin-Analogen Etizolam nachgewiesen. Dieses Vorgehen ist auch in der Literatur besonders für die Medikamentengruppe der Hypnotika, Sedativa und Narkotika beschrieben (Melo et al., 2017). Besonders aufgrund ihrer geringen therapeutischen Breite und potenziell hohen Letalität wurden die Barbiturate als Hypnotika durch die oben erwähnten Benzodiazepine weitgehend ersetzt (Weaver, 2015).

4.3.4 Rauschmittel – Alkohol und Drogen

Unter akzidentellen Intoxikationen, die insgesamt als zweithäufigste Genese zu beobachten waren, wurden auch Ethanol- und Drogenintoxikationen im Rahmen von Exzessen oder akuter Überdosierungen bei bestehenden Abhängigkeitserkrankungen erfasst. Formal handelt es sich beim sogenannten „binge drinking“ um die Aufnahme von ≥ 50 g reinen Alkohols pro einzelner Trinkepisode bei Männern; für Frauen gilt die Hälfte der Alkoholaufnahme pro Trinkepisode als „binge drinking“ (Seitz und Bühringer, 2010). Dieses „binge drinking“ „sollte aufgrund der akuten Gefährdung unterbleiben“ (Seitz und Bühringer, 2010). Die WHO definiert Rauschtrinken als die Einnahme von mindestens 60 g reinen Alkohols pro Trinkgelegenheit mindestens einmal pro Monat (World Health Organization, 2014a). Hier verhält es sich in Hinblick auf die Geschlechtsabhängigkeit im Vergleich zur suizidalen Intoxikationsgenese umgekehrt. 49,5% aller Intoxikationen erfolgten bei den Männern akzidentell. Damit war dies im männlichen Patientenkollektiv die häufigste Genese. Bei den Frauen liegt die Rate an akzidentellen Vergiftungen bei 24,5% und nimmt so den zweiten Rang ein. Hier besteht eine statistisch signifikante Korrelation zur akzidentellen Intoxikationsgenese und männlichem Geschlecht. Eine andere Untersuchung gibt einen Hinweis darauf, dass 35,6% aller Intoxikationen mit einer akzidentellen Genese in Verbindung stehen (Kim et al., 2015). Jedoch erscheint hier eine Vergleichbarkeit der Klassifikation einer Intoxikation als „akzidentell“ fraglich. Auf Deutschland bezogen findet Rauschtrinken mindestens einmal im Monat bei 25% der Frauen und 43% der Männer statt (Lange et al., 2017). In Hamburg praktizieren 40,5% der Männer und 27,4% der Frauen mindestens einmal im Monat Rauschtrinken nach WHO-Definition (Lange et al., 2017). Zu beachten ist hier, dass die Erhebungen erst bei Personen ab dem vollendeten 18.Lebensjahr ansetzen. Das Patientenkollektiv der hier betrachteten Alkoholintoxikationen deckt sich dabei mit den oben genannten epidemiologischen Daten, die ebenfalls zeigen, dass Männer häufiger (exzessiven) Alkoholkonsum betreiben als Frauen. Im vorliegenden Patientenkollektiv war eine Alkoholbeteiligung in 36,4% zu verzeichnen. In einer Studie von Xiang et al. konnte gezeigt werden, dass im Jahr 2007 in den USA immerhin in 13% aller Fälle mit in der Notaufnahme vorgestellten Arzneimittelvergiftungen Alkohol beteiligt war (Xiang et al., 2012). Allerdings wurden in dieser Studie Alkohol-Monointoxikationen nicht betrachtet (Xiang et al., 2012). Wie oben bereits beschrieben, konnte Alkohol auch als häufig verwendetes Agens im Zuge einer Mischintoxikation identifiziert werden. Im Hinblick auf Intoxikationen durch Ethanol wurden auch Patienten, die nur eine geringe Blutalkoholkonzentration (BAK) vorwiesen, welche im Allgemeinen nicht als toxisch gilt, durch die Statistik erfasst. Einerseits ist es schwierig, eine klare Grenze zwischen „gewünschter“ und toxischer Wirkung zu ziehen. Andererseits ist die Ausprägung von Symptomen, auch toxischer Natur, stark von vielen Faktoren, besonders der persönlichen Konstitution der Person

abhängig, die den Alkohol trinkt. Schließlich können auch formal nicht toxische Dosen von Alkohol die Wirkung anderer Medikamente synergistisch verstärken und so zur Toxizität beitragen. Besonders die häufig verwendeten als Psychopharmaka klassifizierten Medikamente prädisponieren für diesen Effekt. Die mittlere BAK lag bei 2,02 ‰.

Nach Psychopharmaka und Alkohol steht die Verwendung von Drogen an dritter Stelle der Liste aller verwendeten Intoxikationssubstanzen. Hier wurden vor allem Cannabis und Kokain, bzw. Crack nachgewiesen. Drogenintoxikationen lagen bei Männern signifikant häufiger vor als bei Frauen ($p < 0,001$). Im Jahr 2015 wurden durch die Polizei 20.890 Erstkonsumenten harter Drogen beschrieben, bei denen es sich um etwa fünfmal mehr Männer als Frauen handelt (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2018). Somit deckt sich die Studie mit den epidemiologischen Daten für Deutschland, wenn man davon ausgeht, dass bei einer höheren Konsumrate des jeweiligen Geschlechtes auch vermehrt Intoxikationen zu beobachten sind. Betrachtet man sich nur „harte“ Drogen, so wurden in Deutschland im Jahr 2015 vor allem Methamphetamin (11.765/100.000), Kokain (3.149/100.000), Ecstasy (2.705/100.000) und Crystal (2.532/100.000) erstkonsumiert (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2018). In Hamburg wurden 2015 v.a. Kokain (122/100.000), (Meth-)Amphetamin (83/100.000) und Heroin (74/100.000) erstkonsumiert (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2018). In Hamburg verstarben im Jahr 2016 56 Männer und 19 Frauen, also insgesamt 75 Personen, mit einem Durchschnittsalter von 42,9 Jahren infolge eines Drogenkonsums. Dabei sind v.a. Intoxikationen durch Opiate und Langzeitschädigungen infolge diverser Intoxikationen todesursächlich gewesen (Hamburg, 2017).

4.3.5 Die Dosis macht das Gift – iatrogene Intoxikationsgeschehen

Vor dem Hintergrund von Paracelsus' Giftbegriff führen Ärzte ihren Patienten Gift zu. Verordnet der Arzt dem richtigen Patienten zum richtigen Zeitpunkt das richtige „Gift“ – also Medikament – in der richtigen Dosierung, so hat dies in der Regel einen positiven Effekt auf die Genesung, das Wohlbefinden und/oder das Überleben des Patienten. Iatrogen verursachte Intoxikationen entwickeln sich dann, wenn die Dosis des biologisch aktiven Wirkstoffes die Grenze zur Toxizität überschreitet. Dies kann der Fall sein, wenn durch fehlende Erfahrung oder Routine oder aber durch menschliches Versagen eine falsche Dosis verabreicht wird. Doch auch Patientenfaktoren können eine iatrogene Intoxikation verursachen. So nehmen viele Organfunktionen mit steigendem Alter langsam ab. Die Fähigkeit der Leber, toxische Stoffe – so auch Medikamente – unschädlich zu machen, nimmt ab (Tan et al., 2015). Daher können im Blut über die Zeit ansteigende Plasmaspiegel von hepatisch zu eliminierenden Medikamenten auftreten, die früher oder später die Grenze zur Toxizität überschreiten. Auch die Nierenfunktion lässt mit dem Alter nach (Bell et al., 2013). Hier können durch die

verminderte Ausscheidung von toxischen Metaboliten Medikamente akkumulieren und es können durch erhöhte Plasmakonzentrationen toxische Effekte auftreten (Bell et al., 2013). In selteneren Fällen kann eine iatrogene Intoxikation auch durch die nicht indikationsgemäße Applikation einer Substanz erfolgen. Trotz des Wissens um diese Faktoren finden sich, wenn auch selten, Intoxikationen iatrogener Genese. So wurde in einer 14 Jahre umfassenden Analyse der Anfragen an das GIZ Nord der Anteil an „iatrogenen Expositionen“ (Kalentzi, 2012) mit 0,7% beschrieben, von denen 5 ‰ einen letalen Verlauf nahmen (Kalentzi, 2012). Im hier beobachteten Zeitraum wurden nur 5,3% aller Intoxikationen von Ärzten verursacht.

Substanzen, die gelegentlich iatrogen überdosiert werden, sind z.B. Antikoagulantien. Neben Vitamin K-Antagonisten wie Phenprocoumon oder Warfarin befinden sich mittlerweile auch neue orale Antikoagulantien (NOAK) auf dem Markt. Im Jahr 2008 wurden Dabigatran und Rivaroxaban, 2011 Apixaban und 2015 Edoxaban zugelassen (Hein und Wille, 2018).

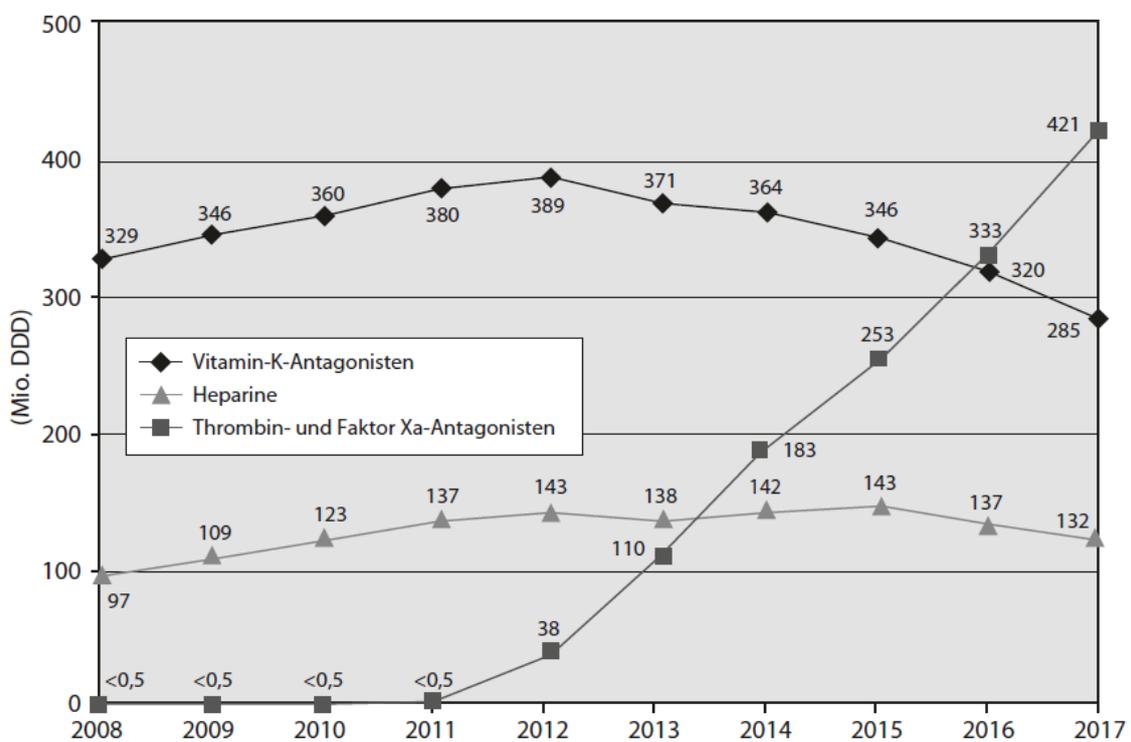


Diagramm 21: Verordnungshäufigkeit von Antikoagulantien in 2008-2017; entnommen aus (Hein und Wille, 2018).

Es ist zu beobachten, dass seit dem Jahr 2011 die Verordnung von NOAK rapide zu- und die Applikation von Vitamin K-Antagonisten stetig abnimmt (Hein und Wille, 2018). Derzeit sind NOAK die Therapie der Wahl zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern (Kirchhof et al., 2016, Hohnloser et al., 2018). Sie erweisen sich bei Vorhofflimmern im Vergleich zu Vitamin K-Antagonisten als effektiver und sicherer (Erath und Hohnloser, 2018). Aufgrund der hohen Effektivität und relativen Sicherheit werden NOAK auch zunehmend bei einem bestehendem Blutungsrisiko appliziert (Jobski et al., 2018). Eine Metaanalyse konnte unter diesem Aspekt hervorheben, dass das Risiko für eine intrakranielle Blutung unter NOAK im Vergleich zu Vitamin K-Antagonisten nahezu halbiert ist (Katsanos et al., 2018). Der Wandel

im Vorkommen von Antikoagulantien wird auch im Verlauf dieser Arbeit nochmals kurz thematisiert (siehe Kapitel 4.7 (Siedler, 2015)). Einer der Hauptgründe, Patienten in der Vergangenheit von Vitamin K-Antagonisten auf NOAK umzustellen, war eine bestehende Polypharmazie (Jobski et al., 2018). Im untersuchten Patientenkollektiv sind insgesamt nur zwei Intoxikationen mit NOAK zu verzeichnen.

Ausgehend von der Annahme, dass dies zumindest fallweise auch auf die im Alter abnehmenden Organfunktionen zurückzuführen ist, würde man erwarten, dass eine iatrogene Intoxikationsgenese mit dem Alter der Patienten korreliert. Tatsächlich zeigten im untersuchten Patientenkollektiv die iatrogene Genese und das metrische Alter der Patienten eine signifikante Korrelation zu Ungunsten älterer Patienten ($p=0,002$). Hinweise darauf, dass die iatrogene Intoxikationsgenese mit dem Alter der Patienten in Zusammenhang steht, findet man auch in der Literatur (Oscanoa et al., 2017, Pirmohamed et al., 2004).

4.3.6 Lebertoxische Intoxikationen

Sowohl Medikamente als auch pflanzliche Gifte führten im untersuchten Patientenkollektiv zu hepatotoxischen Intoxikationen. Auch wenn Alkohole in Abhängigkeit von Dosis und Dauer der Einwirkung auf die Leber hepatotoxisch wirken, wurden diese neben ihrer Betrachtung im obigen Kapitel an dieser Stelle nicht noch einmal berücksichtigt. Als lebertoxische Substanzen sollen hier exemplarisch Amantadin, das Gift des Knollenblätterpilzes (*Amanita phalloides*), sowie das Analgetikum Paracetamol und die als Antipsychotika Anwendung findenden Phenothiazine beschrieben werden. Das Vorkommen dieser Substanzen in der Patientenpopulation ist der unten aufgeführten Tabelle zu entnehmen.

Verwendung „klassischer“ lebertoxischer Substanzen

Intoxikationssubstanz	Anzahl der Fälle	Anteil an der Gesamtfallzahl
Paracetamol	11	5,3%
Phenothiazine	7	3,3%
Knollenblätterpilz	3	1,4%
Paracetamol + Phenothiazin in Mischintoxikation	1	0,5%
	22	10,5%

Tabelle 32: Verwendung "klassischer" lebertoxischer Substanzen im untersuchten Patientenkollektiv.

Obwohl neben intentionalen Paracetamol-Überdosierungen auch regelmäßig akzidentelle Intoxikationen zu verzeichnen sind (Fontana, 2008, Budnitz et al., 2011), handelt es sich beim Erwachsenen und korrekter Anwendung in therapeutischer Dosierung bei Paracetamol – besonders als Monopräparat – um ein relativ sicheres Medikament (Pierce und Voss, 2010, Jozwiak-Bebenista und Nowak, 2014, Caparrotta et al., 2018). Dass alle Paracetamol-Intoxikationen dieser Untersuchung in suizidaler Absicht erfolgten, deckt sich mit Daten aus

der Literatur, wonach der Anteil der Paracetamol-Intoxikationen infolge suizidaler Genese höher ist als der Anteil akzidenteller Intoxikationen (Budnitz et al., 2011). Da die Paracetamol-Intoxikation in einem fulminanten toxischen Leberversagen resultiert, geht dies jedoch mit Schmerzen und gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen einher (Tittarelli et al., 2017).

Die Intoxikationen mit dem Knollenblätterpilz erfolgten alle in akzidenteller Genese. Zwar waren im Patientenkollektiv „nur“ drei Personen von einer Knollenblätterpilz- und damit deutlich weniger als von einer Paracetamol-Intoxikation betroffen und gehörten zudem der gleichen Familie an, womit ein grundsätzlicher Fehler beim Sammeln von Pilzen zur Vergiftung einer ganzen Familie führte, von der allerdings nur diese drei Mitglieder ins UKE verbracht wurden. Doch darüber hinaus ist genau diese Ursache – und so auch die akzidentelle Intoxikationsgenese – die, die am häufigsten vorliegt. Damit ist das erhobene Ergebnis den Erwartungen entsprechend.

Mit Prothipendyl (drei Fälle), Chlorprothixen (zwei Fälle), Promethazin (zwei Fälle) und Zuclopenthixol (ein Fall) wurde in insgesamt acht Fällen eine Intoxikation durch ein Antipsychotikum der chemischen Gruppe der Phenothiazine verursacht (Ishii und Yoshinao, 2005). Auch hier überrascht es nicht, dass wie oben bereits beschrieben, die Verfügbarkeit dieser Substanzen vor allem für psychiatrisch Erkrankte – und damit teils aufgrund ihrer Erkrankung suizidalen Patienten – gegeben ist (Lohse und Müller-Oerlinghausen, 2017). So sind sowohl die Mischintoxikation mit Paracetamol und einem Phenothiazin als auch fünf weitere Fälle, in denen ein Phenothiazin verwendet wurde, in suizidaler Absicht erfolgt. Nur je einmal erfolgte eine Intoxikation mit dieser Substanzgruppe im Zuge einer iatrogenen und sonstigen Genese. Obwohl alle Patienten mit einer Knollenblätterpilzintoxikation eine Aktivkohlegabe, eine N-Acetylcystein-, Silibinin-, Lactulose- und Phytomenadinon-Applikation erhielten, wiesen alle Patienten bei Entlassung von der Intensivstation eine nicht vorbestehende Leberwerterhöhung auf. Ein Patient musste sogar invasiv beatmet und mittels CVVH hämofiltriert werden. Im Zuge einer akzidentellen Knollenblätterpilz-Monointoxikation ergab sich bei diesem 32-jährigen Patienten im akuten Leberversagen mit hepatischer Encephalopathie die Indikation zur Lebertransplantation. Patienten mit einer Paracetamol-Intoxikation erhielten ebenfalls eine Applikation von N-Acetylcystein. Immerhin zehn Patienten bekamen Phytomenadinon appliziert. Eine Aktivkohlegabe erfolgte in nur zwei, und eine invasive Beatmung, sowie Hämofiltration mittels CVVH in nur einem Fall. Dennoch wurden sechs Patienten mit sicher nicht vorbekannter Leberwerterhöhung entlassen und zwei Patienten bei denen die bestehende Leberwerterhöhung nicht klar als vorherbestehend ersichtlich war. In keinem Fall einer Intoxikation mit einer der in diesem Kapitel genannten hepatotoxischen Substanzen führten diese zum Versterben von einem der 22 betroffenen Patienten.

4.4 Symptomatische Therapie

4.4.1 ICU-Aufnahme und symptomatische Therapiemaßnahmen

Bei 43,1% der auf eine ICU aufgenommenen Patienten erfolgte lediglich eine Beobachtung ohne das Ergreifen weiterer Maßnahmen. Dies ist damit zu erklären, dass Patienten mit sehr milder oder fehlender Symptomatik zwecks Beobachtung und Monitoring auf eine ICU aufgenommen werden bis eine Vitalgefährdung sicher ausgeschlossen werden kann (Müller und Desel, 2013).

Die meisten Patienten (59,3%) erhielten eine rein symptomatische Therapie, wohingegen 40,7% darüber hinaus einer spezifischen Therapie zugeführt wurden. Diese Ergebnisse untermauern auch die aktuelle Datenlage, die nahelegt, dass bei den meisten Patienten mit angenommener oder nachgewiesener Intoxikation eine symptomatische Therapie ausreichend erscheint (Müller und Desel, 2013). Katecholamine wurden zur Kreislaufstabilisierung in 20,6% der Fälle appliziert. Eine Studie aus New York (n=1023) zeigte, dass – bezogen auf alle auf die ICU aufgenommene Patienten, nicht nur intoxikierte Patienten – die Rate der Katecholamin-Applikationen bei 16,5% lag (Farkas et al., 2016).

4.4.2 Reanimationen

Sechs Patienten der aktuell betrachteten Patientenpopulation bedurften einer kardiopulmonalen Reanimation (CPR). Dies entspricht 2,8% aller Patienten. Davon erfolgte die Hälfte aller Reanimationen (1,4%) im präklinischen und die andere Hälfte im innerklinischen Setting. In der untersuchten Kohorte überlebten alle Patienten die CPR. In anderen Patientenpopulationen, die die Literatur beschreibt, überlebten 11,1% dieser Patienten einen solchen durch eine Medikamentenintoxikation verursachten Kreislaufstillstand (Hess et al., 2007). Eine japanische Studie zeigte, dass die ROSC-Rate bei CPR aufgrund eines kardialen Arrestes infolge von Medikamentenintoxikationen bei bis zu 76,5% liegt (Kitamura et al., 2014). Dabei erlangten 2,1% der Patienten bereits präklinisch einen ROSC, wohingegen 74,4% der Patienten erst in der Klinik wieder über eine Herz-Kreislauffunktion verfügten (Kitamura et al., 2014). Diese Zahlen legen nahe, Patienten mit vermuteter Intoxikation im Zweifel unter fortgesetzten Reanimationsmaßnahmen in eine Klinik zu verbringen. Dennoch überlebten nicht alle Patienten des Patientenkollektivs der Jahre 2014 – 1. Halbjahr 2017, darauf soll aber an späterer Stelle eingegangen werden.

4.5 Spezifische Therapie

4.5.1 Allgemeines

Eine spezifische Therapie erfolgte bei 40,7% der Patienten.

Im Folgenden sollen chronologisch nach ihrem sinnvollsten Anwendungszeitpunkt Elemente der spezifischen Therapie beleuchtet werden. Hierzu zählen Maßnahmen zur Resorptionsverhinderung, die Applikation von Antidota und der Einsatz organunterstützender oder -ersetzender Verfahren.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Einleitung spezifischer Therapieverfahren mit Intoxikationen durch Analgetika ($p < 0,001$) oder pflanzliche Gifte ($p = 0,03$) korrelierte. Dies mag damit zusammenhängen, dass für diese Substanzgruppen gute spezifische Therapieverfahren etabliert sind. Opioid Analgetika können mit Naloxon als Antidot antagonisiert werden (Schaper und Ebbecke, 2017). Zudem erfolgte ein großer Teil der Intoxikationen mit nicht opioiden Analgetika wie Paracetamol, was eine Indikation zur Therapie mit N-Acetylcystein darstellt (Schaper und Ebbecke, 2017). Die Hälfte aller Intoxikationen durch pflanzliche Gifte wurde durch den Knollenblätterpilz ($n=3$) verursacht. Auch hier steht mit N-Acetylcystein ein gut etabliertes spezifisches Therapieverfahren zur Verfügung (Ye und Liu, 2018). Für das akute Leberversagen infolge einer Amanita phalloides-Intoxikation steht mit Silibinin als Antidot eine weitere spezifische Therapie zur Verfügung (Ye und Liu, 2018). Dies wirkt über verschiedene Mechanismen dem Effekt des Toxins entgegen: durch kompetitive Inhibition des OATP1B3-Transportersystems reduziert Silibinin sowohl die primäre als auch die enterohepatische Toxin-Aufnahme in die Hepatozyten (Mengs et al., 2012, Magdalan et al., 2007, Letschert et al., 2006). Des Weiteren kommt es zur Hemmung der Toxin-induzierten TNF- α -Freisetzung in der Leber (Mengs et al., 2012, Al-Anati et al., 2009), sowie zur Steigerung der rRNA-Synthese und somit Erhöhung der Anzahl von Ribosomen, was eine gesteigerte Regenerationskapazität der Leber zur Folge hat (Mengs et al., 2012). In der betrachteten Patientenpopulation wurde Silibinin dreimal als spezifisches Therapeutikum bei Knollenblätterpilz-Ingestion verabreicht. Darüber hinaus kann die Gabe von Carbo medicinalis in beiden Fällen erwogen werden, was bereits als spezifische Therapie klassifiziert wurde (Ye und Liu, 2018, Schaper und Ebbecke, 2017).

4.5.2 Resorptionsverhinderung

Maßnahmen zur Resorptionsverminderung umfassen die Aktivkohlegebe, eine Magenspülung, induziertes Erbrechen, antegrade Darmspülung, sowie die Gabe von Laxantien (Müller und Desel, 2013). Dabei gilt das induzierte Erbrechen als obsolet (Müller

und Desel, 2013) und auch die Applikation von Laxantien wird nicht mehr empfohlen (Müller und Desel, 2013). Dies ist insbesondere deswegen der Fall, weil die zeitgleiche Applikation von Carbo medicinalis und Laxantien die Schwächung des Effektes der jeweils anderen Substanz bedingt (Position paper, 2004a). Die antegrade Darmspülung kann zwar formal noch indiziert sein, beschränkt sich aber auf wenige Indikationen (Position paper, 2004b, Müller und Desel, 2013) und wurde im vorliegenden Patientenkollektiv nicht durchgeführt, weswegen an dieser Stelle nicht näher auf diese Möglichkeit der Resorptionsverminderung eingegangen werden soll.

Eine Aktivkohlegabe erfolgte in der vorliegenden Patientenpopulation in 12% aller Fälle. Eine Magenspülung erhielten 1,4% der betrachteten Patienten von 2014 bis zum 1. Halbjahr 2017. Eine mechanische Bergung des Giftstoffes im aktuell betrachteten Patientenkollektiv erfolgte in 1,0% der Fälle und eine Lumbalpunktion zur Entfernung eines intrathekal applizierten Medikamentes in 0,5% der Fälle. Dass nur wenige Fallberichte zur Lumbalpunktion als Therapieverfahren einer Intoxikation existieren, zeigt, dass diese sehr seltenen und speziellen Intoxikationsgeschehnissen vorbehalten zu sein scheint. Wie auch in dieser Arbeit erfolgt diese Therapiestrategie unter der Indikation einer Überdosierung intrathekalen Baclofens (Berger et al., 2012, Delhaas und Brouwers, 1991). Die aufgeführten Quellen belegen, dass diese Intoxikationen neben ihrer Seltenheit auch nahezu immer iatrogener oder akzidenteller Genese sind, sowie dass die Lumbalpunktion eine effektive therapeutische Maßnahme darstellt (Berger et al., 2012, Delhaas und Brouwers, 1991).

4.5.3 Eliminationsbeschleunigung

Zur Eliminationsbeschleunigung kommen grundsätzlich die wiederholte Aktivkohlegabe, eine Urinalkalisierung, die Applikation von Antidota, sowie Hämodialyse und Hämo-perfusion infrage (Müller und Desel, 2013). Auch eine Lactulosegabe kann hier erwogen werden. 9,6% der Patienten erhielten auf der ICU Lactulose im Rahmen der spezifischen Therapie. Zwar erlitten jeweils drei Patienten der untersuchten Population Intoxikationen mit Acetylsalicylsäure und Phenobarbital, jedoch wurde in keinem Fall eine für den Autor ersichtliche Urinalkalisierung durchgeführt. Stattdessen wird der Fokus im Folgenden auf der Applikation von Antidota und der apparativen Giftelimination liegen.

4.5.4 Verwendung von Antidota

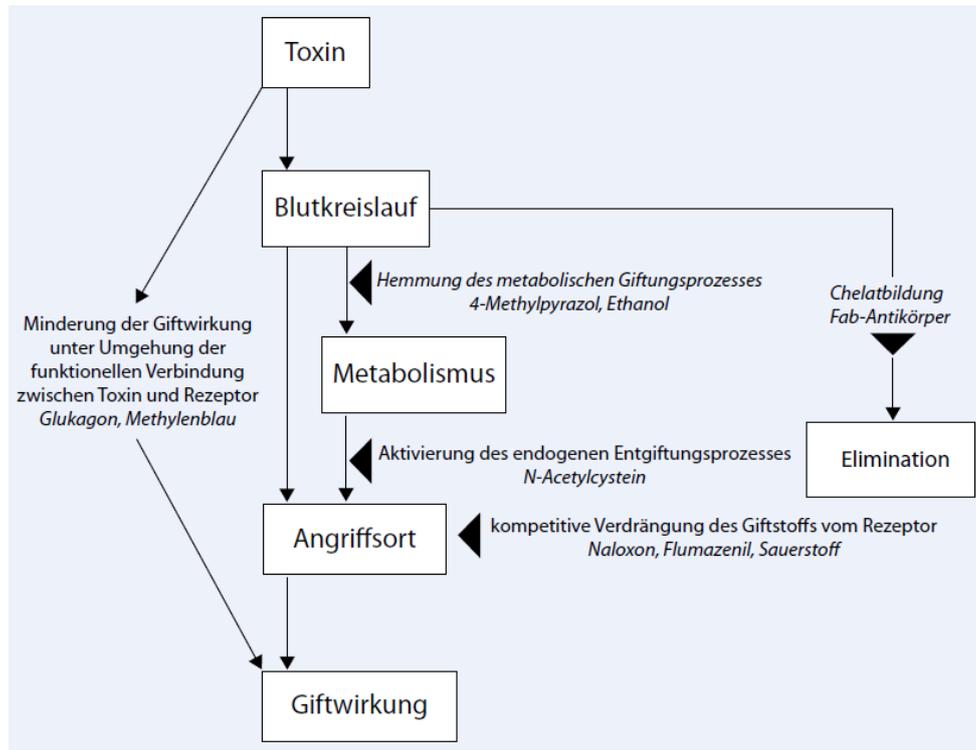


Abbildung 3: „Wirkmechanismus einiger Antidote“; entnommen aus (Hruby, 2013).

Die Effekte von Antidota gründen auf verschiedenen pharmakologischen Wirkprinzipien. Wie die aus Hruby K (2013) entnommene Abbildung 3 zeigt, wirken Antidota über die Inhibition der endogenen Giftung, die „Aktivierung des endogenen Entgiftungsprozesses“ (Hruby, 2013), einen kompetitiven Rezeptorantagonismus oder über die „Minderung der Giftwirkung unter Umgehung der funktionellen Verbindung zwischen Toxin und Rezeptor“ (Hruby, 2013).

Im Folgenden sollen einige häufig verwendete Antidota näher charakterisiert werden.

Insgesamt wurden 77 Substanzen als Antidot verwendet. Vernachlässigt man die Indikationsmäßigkeit der Anwendung, wurde in 30,6% der Fälle ein Antidot verabreicht. Betrachtet man sich nur die nach Indikation korrekt eingesetzten Antidota, so liegt der Anteil der Patienten, die eine Antidot-Therapie erfuhren, bei 27,8%. Am häufigsten wurde Naloxon verwendet. Damit nimmt Naloxon unter allen verwendeten Antidota im aktuell untersuchten Patientenkollektiv einen Anteil von 27,3% ein. In je 8,1% der Fälle wurde den Patienten N-Acetylcystein und Flumazenil verabreicht. Damit machen diese beiden Medikamente mit je 22,1% den zweitgrößten Anteil der applizierten Antidota aus. Physostigmin wurde in 7,8% der Fälle eingesetzt. Im aktuell betrachteten Patientenkollektiv wurden zudem noch Glucose, Silibinin, Lipidemulsion, Fomepizol, Sauerstoff, Digitalisantitoxin, L-Carnitin und PPSB als Antidota eingesetzt. Da der jeweilige Anteil dieser Antidota nicht über 4,0% lag, soll an dieser Stelle nicht weiter auf diese Substanzen eingegangen werden. Aufgrund des anschaulichen

Wirkmechanismus' und potenziell weitreichenden positiven Effektes wird im Verlauf noch auf Fomepizol eingegangen werden, obwohl es nicht in nennenswertem Ausmaß Verwendung fand. Auch auf Digitalisantitoxin soll unten trotz nur einmaliger Verwendung eingegangen werden, weil dieses Antidot über einen anderen Wirkmechanismus arbeitet als alle anderen bisher erwähnten Substanzen. Zwar wurde von 2014 – 1. Halbjahr 2017 Phytomenadinon appliziert, dies erfolgte aus Sicht des Autors jedoch nicht als Antidot im Rahmen einer Vitamin K-Überdosierung, sondern im Hinblick auf eine symptomatische Stabilisierung der Gerinnung bei hepatischer Beeinträchtigung durch eine Intoxikation infolge anderer Substanzen. Atropin wurde bei zwei Patienten appliziert, dies erfolgte aber auf Basis der Dokumentation nicht in Hinblick auf die Indikation als Antidot, sondern aufgrund bradykarder Episoden.

Im Patientenkollektiv der Jahre 2014 – 1.Halbjahr 2017 konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Verwendung (irgendeines) Antidots und Analgetika als Intoxikationssubstanz gezeigt werden ($p < 0,001$). Betrachtet man sich die Korrelation zwischen der indikationsgemäßen Applikation von Antidota und dem Vorkommen von Analgetika als Intoxikationssubstanz, so ist die Korrelation nicht statistisch signifikant. Ein möglicher Erklärungsansatz ist, dass die Symptomkonstellation einer Analgetika-Intoxikation als Symptome einer anderen Intoxikation fehlinterpretiert wurden. Dies ist jedoch nur eine Mutmaßung, die sich anhand der vorliegenden Daten nicht belegen lässt.

Im Folgenden sind die im Zeitraum von 2014 – 1.Halbjahr 2017 verwendeten Substanzen als Anteil aller in dieser Patientenpopulation zur Anwendung gekommenen Antidota aufgeführt.

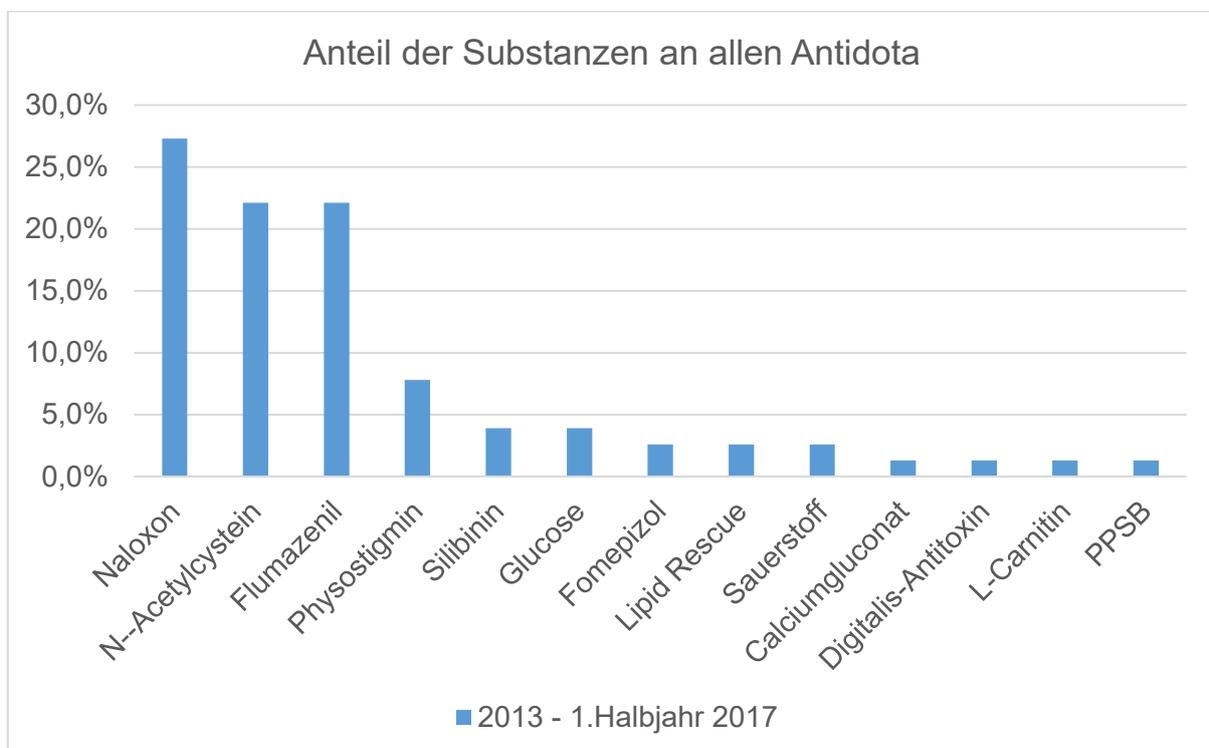


Diagramm 22: Anteile der einzelnen Antidota an allen zur Verwendung gekommenen Antidota.

Auf die aus dem Diagramm ersichtlichen häufigsten drei Antidota, sowie auf die beiden oben bereits erwähnten Substanzen Fomepizol und Digitalisantitoxin soll im Folgenden näher eingegangen werden.

Naloxon:

Das i.d.R. intravenös verabreichte Naloxon „ist ein synthetisches N-Allylderivat des Oxymorphons“ (Hruby, 2013) und wirkt über einen kompetitiven Antagonismus an κ -, δ - und μ -Opioidrezeptoren als Antidot bei Intoxikationen mit Opiaten und Opioiden (Hruby, 2013). Die Substanz Naloxon ist stark lipophil, weswegen eine schnelle Anflutung im ZNS erfolgt (Hruby, 2013). Aufgrund seiner relativ kurzen HWZ sind entweder repetitive Bolusgaben oder aber eine Applikation über einen Perfusor vonnöten (Hruby, 2013). Naloxon verfügt bei gleichzeitiger Anwendung mit trizyklischen Antidepressiva oder Kokain über ein potentiell krampf-induzierendes Potential (Hruby, 2013). Als häufig verwendetes Antidot ist Naloxon auch in der Bremer Antidota-Liste aufgeführt (vgl. Kapitel 1.4.1) (Schaper et al., 2012).

Flumazenil:

Das Imidazobenzodiazepin Flumazenil (Anexate®) wirkt als kompetitiver Antagonist am GABA-Rezeptor und kann somit zur Antagonisierung von Benzodiazepinen eingesetzt werden (Hruby, 2013). Aufgrund der kurzen HWZ von 2-4 h muss Flumazenil meist als Dauerinfusion appliziert werden, um einen Benzodiazepin-Überhang zu verhindern (Hruby, 2013). Bei Benzodiazepin-abhängigen Patienten, sowie bei Patienten, die zeitgleich eine antikonvulsive Therapie erhalten, kann es auf eine Flumazenil-Gabe hin zur Krampfauslösung kommen (Hruby, 2013). Ein weiteres praktisches Problem besteht darin, dass es aufgrund der Antagonisierung von Benzodiazepinen oft zu verstärkter Agitation oder gar Aggression seitens des Patienten kommt (Hruby, 2013). Schon seit einiger Zeit zeichnet sich ab, dass es unter Flumazenil zu einer gesteigerten Morbidität und ggf. auch Mortalität kommen kann (Seeger, 2004). Ein Review mit Metaanalyse zeigt, dass es durch die Applikation von Flumazenil zu einer erhöhten Rate an unerwünschten und schweren unerwünschten Nebenwirkungen, v.a. supraventrikulären Arrhythmien und Krampfanfällen (als schwere UAW), sowie Übelkeit/Erbrechen (beim ansprechbaren Patienten als leichte UAW zu klassifizieren) kommen kann (Penninga et al., 2016). Aufgrund dieser Erkenntnisse sollte Flumazenil nicht standardmäßig eingesetzt werden, sondern die Verwendung immer einer individuellen und sorgfältigen Kosten-Nutzen-Analyse unterzogen werden (Penninga et al., 2016). Der Einsatz von Flumazenil scheint v.a. dann sinnvoll, wenn Sicherheit bezüglich der zur Verwendung gekommenen Wirkstoffe besteht, es sich um iatrogene Benzodiazepin-Intoxikationen handelt,

das Benzodiazepin durch (Klein-)Kinder eingenommen wurde oder durch Benzodiazepine ausgelöste paradoxe Reaktionen therapiert werden sollen (Hruby, 2013).

Verwendung von Naloxon und Flumazenil im vorliegenden Patientenkollektiv:

Die bereits im Ergebnisteil (vgl. Kapitel 3.4.2) aufgeführte Abbildung 2 zeigt, wie die Antidota Naloxon und Flumazenil innerhalb und außerhalb ihres Indikationsspektrums eingesetzt wurden. Die Untersuchung erfolgte aus der Vermutung heraus, dass Intoxikationen mit Opiaten, Opioiden, Benzodiazepinen und z-Substanzen auf den ersten Blick eine ähnliche Klinik mit zentraler Dämpfung bis hin zu Bewusstseinsminderung/-verlust verursachen können (Baldwin et al., 2013, Manchikanti und Singh, 2008). Dass in 30 von 48 Fällen (62,5%), in denen Flumazenil formal indiziert gewesen wäre, dennoch keine Applikation erfolgte, ist sicher auch damit zu begründen, dass aufgrund des durchaus nennenswerten Risikos für die Entwicklung (schwerwiegender) UAW keine standardmäßige Gabe erwogen wurde (Hruby, 2013). Dabei ist denkbar, dass für den Notarzt vor Ort und ggf. auch das aufnehmende Team der ZNA bis zum toxikologischen Nachweis keine Sicherheit bezüglich der zur Intoxikation herangezogenen Substanz bestand. Fehlen anamnestische Angaben und leere Medikamentenschachteln in der Umgebung des Patienten, ist die Liste der Differentialdiagnosen einer Bewusstseinsstörung groß – selbst dann, wenn von einer Intoxikation ausgegangen wird (Parsonage, 1955, De Paepe et al., 2008, Horsting et al., 2015). Der Anteil des nicht applizierten Naloxons bei Opiat-/Opioid-Beteiligung ist mit 44,8% deutlich geringer. Hier spielt die zumindest in Teilen wegweisendere Klinik sicher eine Rolle. Intoxikationen durch Opiate gehen mit Miosis und der klassischen „Opiat-Atmung“, die sich durch eine niedrige Atemfrequenz bei gleichzeitig hohem Atemzugvolumen auszeichnet, einher (Pattinson, 2008, Ferguson und Drummond, 2006). Dass nur einmal Flumazenil (und auch dies nur in Kombination mit Naloxon) im Zuge einer Opiat-/Opioid-Intoxikation verabreicht wurde, stützt diese Vermutung. Andererseits wurde insgesamt viermal Naloxon (je zweimal als Einzelsubstanz und in Kombination mit Flumazenil) bei reinen Benzodiazepin-/z-Substanz-Intoxikationen verabreicht. Dies kann zum einen damit zusammenhängen, dass es doppelt so viele Benzodiazepin-/z-Substanz-Intoxikationen gab als Opiat-/Opioid-Intoxikationen. Zum anderen ist das Nebenwirkungsspektrum von Naloxon als nicht so kritisch beschrieben wie das des Flumazenil (Hruby, 2013), sodass die Gabe unter Umständen eher auf Verdacht erfolgte. Auch dass Opiat-/Opioid- und/oder Benzodiazepin-/z-Substanz-Intoxikationen bewusst nicht antagonisiert wurden, um Entzugsphänomene wie Aggressionen – zumal bei stabilen Vitalparametern – zu vermeiden, ist nicht auszuschließen (Sivilotti, 2016, Buajordet et al., 2004). Dies stellt aber lediglich eine Mutmaßung dar, die aus der Dokumentation heraus nicht ersichtlich ist.

Fomepizol:

Fomepizol (4-Methylpyrazol) hat eine höhere Bindungsaffinität an die Alkohol-Dehydrogenase als Ethanol, Methanol und Ethylenglykol und inhibiert diese kompetitiv (Hruby, 2013). Ein großer Vorteil der Substanz als Antidot bei Intoxikationen durch Methanol oder Ethylenglykol besteht darin, dass nur unbedeutende und zu vernachlässigende UAW auftreten können (Hruby, 2013). Obwohl Fomepizol in den USA auch als Antidot bei Methanol-Intoxikationen zugelassen ist, beschränkt sich die Zulassung in Deutschland auf die Therapie der Intoxikation durch Ethylenglykol (Hruby, 2013). Damit fällt eine Anwendung bei Patienten mit Methanol-Intoxikation in Deutschland unter den off-label-use.

In dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit wurde Fomepizol zweimal im Rahmen der spezifischen Therapie angewandt (1,0%). In einem Fall wurde das Antidot klassisch innerhalb seines in Deutschland gültigen Zulassungsstatus im Zuge einer akzidentellen Ethylenglykol-Intoxikation appliziert. Allerdings erfolgte auch ein off-label-Einsatz bei einem Patienten mit akzidenteller Mischintoxikation aus Kokain und Methanol. Hier wurde die Therapiemaßnahme vor dem Hintergrund des Wirkmechanismus von Fomepizol bei Methanol-Intoxikation ebenfalls als spezifischer Ansatz gewertet. Es wird angenommen, dass Fomepizol im Sinne der Patienten eine günstige Prognose auf die Notwendigkeit der Durchführung einer Hämodialyse haben könnte (Hovda et al., 2005). Obwohl Fomepizol formal auch oral bioverfügbar ist, wird es in der Regel intravenös appliziert (Hruby, 2013).

Digitalisantitoxin:

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Antidota, die alle über eine Rezeptor-Interaktion wirken, handelt es sich bei Digitalisantitoxin um F_{ab}-Fragmente, die medikamentös eingesetzte, aber auch pflanzliche und tierische Digitalisglykoside binden (Hruby, 2013). Dabei können nur freie extrazelluläre Digitalis-Moleküle gebunden werden (Hruby, 2013). Durch die Bindung des freien extrazellulären Digitalis-Moleküls kommt es zu einem Konzentrationsgradienten von intra- nach extrazellulär, dem die Digitalis-Moleküle aus dem Intrazellularraum und von der Na⁺/K⁺-Pumpe aus folgen und dann extrazellulär durch das Digitalisantitoxin neutralisiert werden (Hruby, 2013). Zu beachten ist hierbei, dass die HWZ bei Niereninsuffizienz möglicherweise bis um das Zehnfache verlängert sein kann (Hruby, 2013). Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Antidota, die alle am Rezeptor angreifen und dort das Toxin verdrängen, eliminiert Digitalis-Antitoxin den Giftstoff selbst. In der untersuchten Patientenpopulation von 2014 – 1. Halbjahr 2017 wurde einer Patientin Digitalisantitoxin verabreicht, die sich in suizidaler Absicht durch Ingestion von Eiben-Zweigen (*Taxus baccata*) intoxicierte (Baum et al., 2015). Hierzu wurde ein Fallbericht publiziert (Baum et al., 2015).

4.5.5 Organunterstützende und -ersetzende Verfahren

Allgemeines zu Nierenersatzverfahren in der spezifischen Therapie:

Für die Effektivität eines extracorporalen Nierenersatzverfahrens sind verschiedene Eigenschaften der toxischen Substanzen von Interesse. Zum einen ist die Art des Nierenersatzverfahrens abhängig vom Molekulargewicht des Stoffes (Mendonca et al., 2012). Stoffe mit geringerem Molekulargewicht (<500 Da) werden eher über Membrandiffusion, Stoffe mit hohem Molekulargewicht (>1.000 Da) eher über Konvektion entlang einer Membran eliminiert (Mendonca et al., 2012). Zum anderen ist die Plasmaproteinbindung der Substanz entscheidend (Mendonca et al., 2012). Je geringer die Plasmaproteinbindung ist, desto effizienter ist das Nierenersatzverfahren, da nur freie Toxine dialysiert werden können (Mendonca et al., 2012). Des Weiteren ist das Verteilungsvolumen des Stoffes von Bedeutung (Mendonca et al., 2012). Je geringer das Verteilungsvolumen der Substanz ist, desto besser ist diese dialysierbar – Paracetamol verfügt beispielsweise über ein geringes Verteilungsvolumen (Mendonca et al., 2012). In der vorliegenden Arbeit fand die Hämodialyse in Fällen einer Metformin- und einer Lithium-Intoxikation Anwendung.

Als extracorporale Nierenersatzerfahren stehen verschiedene Techniken zur Verfügung (Mendonca et al., 2012):

- Hämodialyse
- Hämofiltration
- Hämo-perfusion
- Hämodialyse und Hämo-perfusion
- CVVH (continuous venovenous hemofiltration)
- SLED (sustained low-efficiency dialysis)
- Plasmapherese
- Peritonealdialyse

Mit Fokus auf die im vorliegenden Patientenkollektiv ergriffenen Maßnahmen soll im Folgenden insbesondere auf die Hämodialyse und Hämo-filtration eingegangen werden.

Im Zuge der Hämodialyse erfolgt eine Diffusion des Toxins entlang einer semipermeablen Membran in ein Dialysat (Mendonca et al., 2012). Aufgrund der Diffusionsfähigkeit, die für dieses Verfahren vonnöten ist, können mit der Hämodialyse vor allem Substanzen, die ein geringes Molekulargewicht und eine geringe Plasmaproteinbindung vorweisen, sowie Stoffe, die über ein geringes Verteilungsvolumen und eine geringe Lipophilie verfügen, aus dem Blut eliminiert werden (Mendonca et al., 2012). Eine der häufigsten Komplikationen der Hämodialyse ist dabei die systemische Hypotension (Mendonca et al., 2012).

Bei der Hämofiltration besteht der grundlegende Unterschied zur Hämodialyse darin, dass die Elimination der Substanzen nicht über die Diffusion entlang eines membranbedeckten Dialysates, sondern in Form der Konvektion entlang einer Membran erfolgt (Mendonca et al., 2012). So werden hydrophile Substanzen, die ein Molekulargewicht von bis zu 40 kDa besitzen können, aus dem Blut gefiltert und durch isotone Lösung ersetzt (Mendonca et al., 2012).

Ein entscheidender Vorteil kontinuierlicher Nierenersatzverfahren wie der CVVH besteht darin, dass diese aufgrund der geringeren hämodynamischen Belastung besser bei kreislaufinstabilen Patienten eingesetzt werden können (Mendonca et al., 2012). Die Indikationen zur Etablierung von Nierenersatzverfahren sind vielfältig (Mendonca et al., 2012):

- „schwere Vergiftungen mit abnormalen Vitalzeichen, inklusive der Verringerung der Mittelhirnfunktion, was in Hypoventilation oder Apnoe, schwerer Hypothermie und Hypotension resultiert“ (Mendonca et al., 2012)
- Vergiftungen mit Substanzen, die weitreichende metabolische Effekte haben (z.B. Methanol, Ethylenglykol, Paraquat)
- Aufnahme hoch toxischer Dosen einer Substanz
- ANV durch nephrotoxische Substanzen
- Einschränkung des Metabolismus oder der Ausscheidung von (toxischen) Substanzen aufgrund von Herz-, Nieren- oder Leberinsuffizienz
- Substanzen, deren Eliminierung die Metabolisierungsleistung von Leber oder Niere überschreiten
- Zunehmende Zustandsverschlechterung trotz angemessener intensivmedizinischer Therapie
- Prolongierter komatöser Bewusstseinszustand und mindestens 48 h andauernde Beatmungspflichtigkeit

Extracorporale Organunterstützungs- oder -ersatzverfahren, darunter auch das MARS®, werden im Allgemeinen für folgende Indikationen eingesetzt (Jarczak et al., 2017):

- Therapie von Elektrolytstörungen
- Ausgleichen von Störungen des Säure-Basen-Haushaltes
- Behandlung einer Volumenüberladung
- Überbrückung des Zeitintervalls bis zur eigenständigen Regeneration der Leber
- Überbrückung des Zeitintervalls bis zu einer Transplantation

Nierenersatzverfahren als spezifische Therapie im vorliegenden Patientenkollektiv:

Bei Lithium, Ethylenglykol, Methanol, Ethanol, Salicylaten, Phenobarbital, Carbamazepin, Valproat, Amanitatoxin und Metformin handelt es sich um klassische dialysierbare Substanzen (Cabrera und Shirali, 2016, Fertel et al., 2010, Bayliss, 2010). Auch massive Paracetamol-Intoxikationen und Quetiapin-Überdosierungen sind therapeutisch einer extrakorporalen Elimination zugänglich (Ghannoum et al., 2016, Giuntoli et al., 2019).

In zwei von fünf Fällen einer Lithium-Intoxikation erfolgte im vorliegenden Patientenkollektiv eine Therapie mit einem oder mehreren Nierenersatzverfahren. Eine Mischintoxikation von Lithium mit Lorazepam wurde mittels CVVH, eine weitere Mischintoxikation von Lithium mit Ethanol, Cannabis, Quetiapin und Metoprolol mittels Dialyse und CVVH therapiert.

In zwei von 13 Fällen einer Quetiapin-Intoxikation erfolgte ebenfalls eine Nierenersatztherapie. Bezogen auf diese beiden Fälle lag eine Mischintoxikation mit Zopiclon, bzw. mit Cannabis vor. Bei Vorliegen zweier Metformin-Intoxikationen wurde in einem Fall bei Monointoxikation eine Therapie mittels Dialyse und CVVH initiiert. Bei einem von drei Patienten mit einer Monointoxikation durch den Knollenblätterpilz wurde im Verlauf eine CVVH-Therapie etabliert. Ebenso erfolgte eine CVVH-Therapie im Zuge einer schweren Paracetamol-Intoxikation, wohingegen in zehn weiteren Fällen von Paracetamol-Intoxikationen kein Nierenersatzverfahren Anwendung fand. Bei den verzeichneten Fällen mit den formal dialysierbaren Substanzen Carbamazepin, Ethylenglykol, Methanol, Phenobarbital, Acetylsalicylsäure, Valproinsäure, sowie einer begleitenden Rhabdomyolyse erfolgte keine Therapie mit einem Nierenersatzverfahren.

Eine Indikation zur Etablierung eines Nierenersatzverfahrens zwecks spezifischer Therapie einer Intoxikation war insgesamt also selten gegeben.

Zur Anwendung des CytoSorb®-Systems im Rahmen einer spezifischen Therapie von Intoxikationen fehlt es derzeit an randomisierten klinischen Studien, sodass aktuell keine Empfehlung zur Nutzung des Systems unter dieser Indikation existiert.

Eine Studie aus dem Jahr 2015 untersuchte 1.802 ICU-Patienten aus 33 Ländern mit der Frage nach dem Auftreten eines akuten Nierenversagens im Rahmen des ICU-Aufenthaltes (Hoste et al., 2015). Nachdem Patienten, die einer chronischen Nierenersatztherapie bedurften, ein wesentliches Ausschlusskriterium erfüllten, wurde bei 13,5% der beobachteten ICU-Patienten (n=243) ein Nierenersatzverfahren etabliert (Hoste et al., 2015). In 75,2% fand eine CRRT, in 24,1% eine IHD und in 0,7% eine Peritonealdialyse statt (Hoste et al., 2015).

In der aktuell vorliegenden Population bedurften nur 4,8% der Patienten (n=10) einer Nierenersatztherapie. Damit ist die Etablierung von Nierenersatzverfahren bei den hier untersuchten Patienten vor dem Hintergrund einer Intoxikation um 64% geringer als die oben beschriebene Studie dies für das allgemeine ICU-Setting beschreibt.

4.6 Verlauf

4.6.1 Krankenhaus- und Intensivverweildauer

Im aktuell betrachteten Patientenkollektiv ist die Intensivverweildauer erwartungsgemäß kürzer gewesen als die Krankenhausverweildauer. Die mittlere Intensivverweildauer lag bei 74 h. Es konnte weder für die Intensiv- noch für die Krankenhausverweildauer eine Korrelation zum Alter der Patienten gezeigt werden.

Betrachtet man sich die bereits weiter oben zitierte Studie aus Südkorea, verbrachten dort 10,4% der Patienten einen Tag, 47,0% der Patienten 2-3 Tage, 16,1% der Patienten 4-7 Tage, 14,6% der Patienten 8-30 Tage und 11,9% der Patienten mindestens 31 Tage im Krankenhaus (Okumura et al., 2017). An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass bei vergleichendem Betrachten der Zahlen zu bedenken ist, dass die zeitlichen Intervalle nicht identisch sind (Okumura et al., 2017). Eine andere Studie konnte in einer sechs Jahre umfassenden Beobachtung eine mittlere Krankenhausverweildauer von 2,9 (+/- 1,8) Tage ausmachen (Satar und Seydaoglu, 2005). Auch hier war die Krankenhausverweildauer mit dem Alter assoziiert: ältere Patienten verweilten längere Zeit im Krankenhaus (Satar und Seydaoglu, 2005). Neben einigen anderen Faktoren stellte sich auch die Schwere der Intoxikation als ein die Krankenhausverweildauer beeinflussender Faktor heraus (Satar und Seydaoglu, 2005).

4.6.2 Entlassung

Im aktuell betrachteten Patientenkollektiv wurden 91,9% der Patienten nach ärztlichem Ermessen entlassen. Entsprechend entließen sich 8,1% der aufgenommenen Patienten gegen ärztlichen Rat selbst.

Der größte Anteil, nämlich 45%, der Patienten wurde auf eine Normalstation innerhalb des UKE entlassen.

Differenziert man nicht zwischen „Normalstation innerhalb des UKE“ und der UKE-internen geschlossenen akutpsychiatrischen Station, wurden im aktuell betrachteten Patientenkollektiv 59,8% auf eine Normalstation innerhalb des UKE verlegt.

In ein externes Krankenhaus wurden 14,4% der Patienten verlegt. Die Intensivsterblichkeit lag in der betrachteten Patientenpopulation bei 1,4%. Der Vollständigkeit wegen soll an dieser Stelle noch erwähnt werden, dass im Patientenkollektiv der Jahre 2014 – 1.Halbjahr 2017 ein Patient auf die Stroke-Unit verlegt wurde.

Eine andere Studie, die unter anderem die Orte der Entlassung aller Patienten (nicht nur derjenigen, die sich auf einer ICU befanden) betrachtet hat, zeigt einen Anteil der nach Hause entlassenen Intoxikationspatienten von 80,4% (Kim et al., 2015). Der Anteil ist zwar 20-25 Prozentpunkte höher als in den am UKE betrachteten Patientenkollektiven, jedoch ist

anzunehmen, dass die Verfassung der auf ICU aufgenommenen Intoxikationspatienten im Durchschnitt vermutlich kritischer ist als der Zustand aller in eine Klinik eingelieferten Patienten mit Intoxikationen. Dies legt auch die Erkenntnis nahe, dass eine weitere Untersuchung, die die jeweiligen Orte der Entlassung von über 7.000 ICU-Patienten betrachtet hat, nur 42,1% direkt von der ICU nach Hause entließen (Brandenburg et al., 2014). In eine andere Klinik wurden 9,1% der Patienten verlegt (Kim et al., 2015).

Die stark schwankenden Prozentzahlen diesbezüglich sind sicherlich multifaktoriellen Ursprungs. So können beispielsweise die Ressource der Intensivkapazitäten oder die Erfahrung der behandelnden Ärzte beeinflussend wirken. Um den Hintergrund dieser Verschiebungen zu beleuchten, bedarf es jedoch weiterer Studien.

Der Anteil der Patienten, die im Zuge ihres Klinikaufenthaltes verstarben, lag hier mit 8,2% etwas höher als die am UKE beobachteten Werte, wobei die durch Kim K et al. beschriebene Population mit ca. 3.800 Patientenfällen auch etwa 6,5 Mal so groß ist (Kim et al., 2015). Zur Letalität soll nun eine genauere Diskussion erfolgen.

4.6.3 Letalität

In den Jahren 2014 – 1.Halbjahr 2017 verstarben insgesamt vier Patientinnen (1,9%), wovon drei Patientinnen (1,4%) im Rahmen ihres Intensivaufenthaltes verstarben. Eine Patientin (0,5%) erlag auf der Normalstation im Zuge der 28-Tages-Letalität ihrer Erkrankung. Eine andere Untersuchung zeigt, dass die Krankenhausmortalität bei einem über 7.000 Patienten umfassenden Kollektiv, das aus auf eine ICU aufgenommenen Patienten mit Vorliegen einer akuten Intoxikation besteht, bei 2,1% und die ICU-Mortalität bei 1,2% liegt (Brandenburg et al., 2014). Damit entsprechen Krankenhaus- und Intensivmortalität in etwa der im aktuell betrachteten Patientenkollektiv festgestellten Sterberaten. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Versterben der Patienten und deren Alter ($p=0,025$). Brandenburg et al. konnten zeigen, dass die höchste Krankenhausmortalität gemessen an der Odds Ratio für Gifte wie CO, Arsen, Cyanid (OR: 5,76) und für Analgetika (OR: 2,33) bestand (Brandenburg et al., 2014). Die am Odds Ratio gemessene geringste Krankenhausmortalität konnte für Antidepressiva (OR: 0,44), Alkohol (OR: 0,56) und Sedativa (OR: 0,70) festgestellt werden (Brandenburg et al., 2014).

In der Patientenpopulation ist bei 50% aller verstorbenen Patienten zumindest ein kausaler Zusammenhang des Versterbens mit der Intoxikation zu erahnen. Beide Patienten sind im Rahmen ihres Intensivaufenthaltes verstorben. Eine Patientin verstarb im akuten Leberversagen infolge einer Lactatazidose bei Metformin-Intoxikation und bestehenden diffusen Lebermetastasen. Hier wird aufgrund der Aktdokumentation am ehesten eine akzidentelle Intoxikationsgenese angenommen, wenngleich eine suizidale Intention im Zuge

der Anamnese nicht sicher ausgeschlossen werden konnte. Eine Patientin verstarb infolge eines schweren hypoglykämischen Hirnschadens aufgrund einer suizidal motivierten Insulin-Intoxikation. In einem anderen Fall verstarb eine Patientin infolge eines kardiogenen und septischen Schocks bei dekompensiertem rechtsventrikulärem Pumpversagen und Multiorganversagen. Diese Patientin litt parallel an einer vermutlich akzidentell begründeten Dabigatran-Überdosierung. Ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen Intoxikation und Versterben wurde hier nicht angenommen. Die vierte Patientin verstarb – ebenfalls ohne ursächlichen Zusammenhang mit der vorher stattgehabten Intoxikation – auf der Normalstation infolge einer Septicopyämie im Rahmen einer cerebralen Infektionskrankheit und bei Verdacht auf Bronchopneumonie. Die Intensivsterblichkeit der Patienten, die unmittelbar infolge der Intoxikation verstarben lag in den Jahren 2014 – 1.Halbjahr 2017 somit bei 1,0%.

4.6.4 Defizite bei Entlassung

Die Indikationen für eine temporäre oder dauerhafte Nierenersatztherapie sind gemäß einer Studie aus dem Jahr 2013 in 9,1% der Fälle als „Medikamenten-assoziiert“ (Fortrie et al., 2013) und in 17,3% als „andere/Intoxikation“ (Fortrie et al., 2013) klassifiziert. Damit nehmen Intoxikationen und Komplikationen durch Arzneimittel eine nicht zu vernachlässigende Bedeutung für die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie ein. Vor Beginn eines Nierenersatzverfahrens haben dabei etwa 25,5% der Patienten eine bestehende chronische Nierenerkrankung und etwa 8,2% der unter Nierenersatz therapierten Patienten sind nach Entlassung aus der Klinik weiterhin auf eine Nierenersatztherapie angewiesen (Fortrie et al., 2013). Immerhin 45% der Patienten aus dem von Fortrie et al. betrachteten Kollektiv, die den ICU-Aufenthalt überlebt haben und vor Entlassung über eine normale Nierenfunktion verfügten, wiesen bei Verlassen des Krankenhauses eine eGFR > 60 ml/min/1,73m² auf (Fortrie et al., 2013). Dabei erwartet man jedoch aufgrund des Verlusts von Muskelmasse während des ICU-Aufenthaltes grundsätzlich geringere Werte in Hinblick auf die Kreatinin-Konzentration (Fortrie et al., 2013). Interessantes bringt auch eine groß angelegte Analyse französischer ICU-Patienten, die unter Zuhilfenahme eines Nierenersatzverfahrens therapiert wurden, hervor. Die fast 26.000 Patienten umfassende Untersuchung konnte zeigen, dass die Erholung der Nierenfunktion nach einem akuten Nierenversagen eher nach einer CRRT als nach einer IHD zu erwarten ist (Bonnassieux et al., 2018). Den Zusammenhang vermuten die Autoren in der kreislaufstabileren Wirkung kontinuierlicher im Gegensatz zu intermittierenden Nierenersatzverfahren (Bonnassieux et al., 2018). Die Studie konnte ebenso zeigen, dass die Rekompensation der Nierenfunktion in größeren Kliniken besser war als in kleineren Krankenhäusern (Bonnassieux et al., 2018). Der Anteil der Patienten mit einer sicher nicht

vorbestehenden Nierenfunktionseinschränkung bei Entlassung im aktuell betrachteten Patientenkollektiv lag bei 2,9%.

Die Leber ist sehr regenerationsfähig und erholt sich nach einem vergleichbaren Schaden besser als die Nieren. Bereits seit der Antike weiß man um die Regenerationsfähigkeit der Leber. Ein Bezug wird – wenn auch in überspitzter Form – in der Prometheus-Sage der griechischen Mythologie hergestellt: Zeus bestraft den Titanen-Sohn Prometheus dafür, dass er den Menschen unerlaubt das Feuer von den Göttern stiehlt, indem er ihn an einen Felsen oder eine Säule im Kaukasus fesselt (Brockhaus, 2001). „Ein Adler fraß ihm täglich die Leber ab, die nachts nachwuchs [...]“ (Brockhaus, 2001). Zwar ist es nicht möglich, eine komplette Leber aus dem Nichts zu „erschaffen“, und dies schon gar nicht über Nacht. Dennoch kann sich beschädigtes Lebergewebe gänzlich regenerieren, weshalb die Sage diesbezüglich im Kern durchaus reale Elemente enthält.



Abbildung 4: "Darstellung des Atlas (links) und des Prometheus auf der Innenseite einer Schale aus Lakonien; um 560-550 v.Chr. (Rom, Vatikanische Sammlungen)"; entnommen aus: Brockhaus, 2001 (Brockhaus, 2001).

Betrachtet man die Erhöhung von AST, ALT, γ -GT und dem Quotienten aus AST und ALT (De Ritis-Quotient) als Hinweise auf eine Leberfunktionseinschränkung bei Entlassung, können aus der Literatur heraus in Hinblick auf exemplarische „klassische“ leberschädigende Intoxikationen folgende Erkenntnisse gewonnen werden: Durch eine Untersuchung von akut durch Alkohol intoxikierten Patienten konnte gezeigt werden, dass AST, ALT und der De Ritis-Quotient im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht waren (Binder et al., 2016). Ein signifikanter Anstieg der γ -GT erfolgte im Zuge der akuten Alkoholintoxikation jedoch nicht (Binder et al., 2016). Zudem konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der BAK und der erhöhten Leberwerte gefunden werden (Binder et al., 2016). Intoxikationen durch Paracetamol

können eine massive Transaminasenerhöhung zur Folge haben (Wroblewski et al., 2015), was genauso auch auf die Intoxikationen mit dem Knollenblätterpilz zutrifft (Kieslichova et al., 2018). Die Einnahme von Antipsychotika (insbesondere Phenothiazine), besonders Intoxikationen durch solche Substanzen, können eine abnormale Leberfunktion begünstigen (Marwick et al., 2012). Ob bei Entlassung aus der Klinik noch eine Leberfunktionseinschränkung im Sinne einer Transaminasenerhöhung besteht, hängt von zwei Faktoren ab: einerseits spielt die Schwere der Leberschädigung und damit die Plasmakonzentration der Transaminasen eine Rolle, andererseits spielen die Eliminationshalbwertszeiten der Transaminasen und in Hinblick darauf die Hospitalisierungsdauer der Patienten eine wesentliche Rolle. Während die γ -GT – je nach Isoform des Enzyms – eine Eliminationshalbwertszeit von 9-20 h aufweist (Gressner und Gressner, 2013c), liegt die Eliminationshalbwertszeit der auch außerhalb der Leber in nennenswerter Konzentration cytosolisch und mitochondrial vorkommenden AST bei 17 (+/-5) h (Gressner und Gressner, 2013b) und die der „leberspezifischen“ ALT sogar bei 47 (+/-10) h (Gressner und Gressner, 2013a). Der Anteil der mit nicht vorbekannter Leberwerterhöhung entlassenen Patienten von 2014 – 1.Halbjahr 2017 beziffert sich auf 13,4%.

Ein prolongiertes Weaning betrifft unabhängig von einer zugrundeliegenden Intoxikation etwa 3-6% aller ICU-Patienten (Bruells et al., 2018, Carson et al., 1999). Dabei zeigen Patienten mit prolongiertem Weaning im Vergleich zu Patienten ohne Weaning-Problematik eine erhöhte Letalität, was vermutlich über die damit im Zusammenhang stehende gesteigerte Reintubationsrate zu erklären ist (Bruells et al., 2018, McConville und Kress, 2012). Im aktuellen Patientenkollektiv verließ ein Patient die Klinik, dessen Weaning bei Entlassung noch nicht abgeschlossen war. Dies macht einen Anteil von 0,5% aller beobachteten Patienten aus.

4.7 Vergleichende Aspekte

Im Folgenden sollen einige ausgewählte Ergebnisse dieser Arbeit gemeinsam mit den Ergebnissen einer Untersuchung, die diese Aspekte für den Zeitraum der Jahre 2007-2013 untersuchte (Siedler, 2015), rein deskriptiv verglichen werden.

Das mediane Alter der Kollektive war mit 48,7 (Siedler, 2015), bzw. 40 Jahren ähnlich. Die Geschlechterverteilung erwies sich als fast identisch und zu gut 50% weiblich (Siedler, 2015). Mit etwa 50% nahm die suizidale Genese in beiden Kollektiven die führende Position der Intoxikationsgeschehen ein (Siedler, 2015). Hochsignifikant war in beiden Untersuchungen die Korrelation zwischen weiblichem Geschlecht und einer suizidalen Intoxikationsgenese (Siedler, 2015). Der Anteil akzidenteller Intoxikationen, der in den Jahren zuvor noch bei 13,8% lag (Siedler, 2015), stieg nun auf 36,8%. In keiner Patientenpopulation konnte eine signifikante Korrelation zwischen akzidenteller Genese und Alter beobachtet werden (Siedler, 2015).

Allerdings war sowohl in den Jahren zuvor als auch im aktuellen Kollektiv eine Korrelation zwischen männlichem Geschlecht und akzidenteller Intoxikationsgenese zu verzeichnen. Zugleich sank der Anteil iatrogenen Intoxikationen von 23% in den Jahren 2007-2013 (Siedler, 2015) auf nun 5,3%. Dies ist zu einem erheblichen Anteil auf die Markteinführung der neuen oralen Antikoagulantien in den letzten Jahren zurückzuführen, die schwieriger steuerbare Vitamin K-Antagonisten zunehmend vom Markt verdrängen (siehe Kapitel 4.3.5) (Hein und Wille, 2018). Während im Zeitraum von 2007-2013 in 7,9% der Fälle das Vorkommen von Antikoagulantien dokumentiert wurde (Siedler, 2015), waren in der aktuellen Untersuchung in nur 1% der Fälle Antikoagulantien zu verzeichnen.

Insgesamt hat sich das Spektrum der Substanzen im Laufe der Jahre bis auf Nuancen nicht verändert (Siedler, 2015). Psychopharmaka sind Spitzenreiter im Hinblick auf die Verwendung als Intoxikationssubstanz und machten in beiden Patientenkollektiven annähernd 40% aus (Siedler, 2015). Die Verwendung von Drogen verdreifachte sich nahezu von 8% (Siedler, 2015) auf nun 23%. Dabei waren in beiden Patientenkollektiven signifikante Korrelationen zwischen Drogenintoxikationen und männlichem Geschlecht feststellbar (Siedler, 2015). Während für die Jahre 2007-2013 eine signifikante Korrelation zwischen Drogenintoxikationen und unter 70-Jährigen gezeigt werden konnte (Siedler, 2015), korreliert die Verwendung von Drogen als Intoxikationssubstanz im aktuellen Patientenkollektiv mit dem metrischen Alter.

Keine nennenswerte Veränderung ergab sich für die Initiation einer spezifischen Therapie, die in 39,4% der Fälle (Siedler, 2015), bzw. in 40,7% der Fälle erfolgte. Antidota wurden in den Jahren zuvor mit 32,5% (Siedler, 2015) in ähnlichem Umfang wie aktuell mit 30,6% appliziert. Beatmungspflicht bestand im vorherigen Patientenkollektiv in 39,7% der Fälle (Siedler, 2015) und war aktuell nur noch bei 28,2% der Patienten vonnöten. Der gleiche Trend schlägt sich auch in der Verwendung von Nierenersatzverfahren nieder: Waren in den Jahren zuvor noch 9,5% der Patienten auf ein Nierenersatzverfahren angewiesen (Siedler, 2015), verringerte sich der Anteil im aktuell betrachteten Kollektiv auf 4,8%.

Die mediane Intensivverweildauer lag gleichbleibend bei 44 h (Siedler, 2015), bzw. 43,5 h. Während die Krankenhausmortalität in den Jahren zuvor noch bei 7,4% lag (Siedler, 2015), entsprach die Krankenhausmortalität dieser Arbeit 1,9% aller Patienten und war somit geringer als im vorbetrachteten Zeitraum. In den Jahren 2007-2013 wurden 9% der Patienten mit nicht vorbekannter Nierenfunktionsstörung entlassen (Siedler, 2015), wohingegen der Anteil im aktuellen Kollektiv auf 2,9% sank. Die Anteile der Patienten mit nicht vorbekannten Leberfunktionsstörungen, bzw. nicht abgeschlossenem Weaning, blieb in etwa unverändert (Siedler, 2015). Im Outcome ergaben sich also keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Kollektiven.

4.8 Limitationen

4.8.1 Studiendesign

Aufgrund ethischer Gesichtspunkte konnten Fragestellungen im Hinblick auf Kausalitäten nicht im Rahmen einer prospektiven randomisierten, Placebo-kontrollierten Interventionsstudie untersucht werden. Für die Untersuchung zur Beantwortung der nicht auf Kausalbezüge gerichteten Fragestellungen wurde daher das Design einer retrospektiven Beobachtungsstudie gewählt.

4.8.2 Fallrekrutierung

Jeder Codierungsvorgang beruht auf der jeweils vorliegenden Dokumentation. Hieraus können sich auch aufgrund unvollständiger und/oder uneindeutiger Dokumentation seitens des medizinischen Personals Missverständnisse und Bias ergeben.

4.8.3 Patientenaufnahme in die Klinik

Bei der Betrachtung des Patientenkollektivs innerhalb eines Hauses der Maximalversorgung könnte es zu einer künstlichen Verzerrung der angenommenen Intoxikationsschwere kommen. Besonders schwere Intoxikationen mit (zu erwartendem) fulminantem klinischen Verlauf werden eher in ein Haus der Maximalversorgung – besonders eine Universitätsklinik – verbracht als in kleinere Kliniken, die jedoch auch über Intensivkapazitäten verfügen würden.

4.8.4 Anamnese

Aus der Anamnese heraus ergaben sich teils nicht ausreichend eindeutige Angaben in Bezug auf das Vorliegen von Vorerkrankungen. Zur Betrachtung in der Studie konnten nur Vorerkrankungen berücksichtigt werden, die im Zuge der Eigen- oder Fremdanamnese angegeben und dokumentiert wurden.

4.8.5 Therapie

Nicht alle untersuchten und aufgeführten Therapiemaßnahmen wurden erst auf einer ICU initiiert. Oft wurden Therapiemaßnahmen präklinisch oder in der ZNA begonnen und auf der ICU weitergeführt. Auch Therapien, die bis zur ICU-Aufnahme bereits abgeschlossen waren,

wurden betrachtet, da diese dennoch Teil der Therapie der Patienten waren und sich auf den Zustand auswirkten (z.B. präklinische Applikation eines Antidotes, präklinische Reanimation).

4.8.6 Klinische Endpunkte

Die Patienten wurden nur über den Zeitraum des ICU-Aufenthaltes detailliert beobachtet. Die Beobachtung eines Langzeit-Follow up erfolgte nicht.

Eine Einschätzung von Nieren- und Leberfunktionsstörungen wurde nur anhand von Dialysepflicht, Nierenretentionsparametern und Leberwerten im Serum geleistet. Klinische Parameter flossen nicht in die Beurteilung ein. Vorbekannte Organeinschränkungen (insbesondere Leberwerterhöhungen) waren dabei nicht immer aus der Anamnese oder aus Vorbefunden heraus ersichtlich, was die Einschätzung nicht unbekannter Organdysfunktionen nur bedingt ermöglicht. Kognitive Störungen wurden im Zuge der Studie nicht untersucht. Bei häufig nicht vorbekanntem kognitivem Status der Patienten schien das nicht in standardisierter Weise möglich zu sein.

In Hinblick auf die Aufenthaltstage auf ICU oder auch in der Klinik wurde jeder begonnene Tag als ein voller Tag gewertet. Es erfolgte keine Rückrechnung auf 24 h-Intervalle.

Kausale Zusammenhänge zwischen Mortalität und Intoxikationsgeschehen oder anderer Faktoren sind retrospektiv aufgrund verschiedener Begleitumstände, die rückblickend nicht bewertet werden können, nicht sicher zu erheben.

4.8.7 Grafische Darstellung der Ergebnisse

Die Auswahl der ergebnisbezogenen statistischen Grafiken im Fließtext erfolgte durch den Autor in Hinblick auf Wichtigkeit und Prägnanz. Weitere Abbildungen sind im Anhang aufgeführt und können dort nach Themen sortiert eingesehen werden.

4.8.8 Vergleichbarkeit

Patientenklientel, Intoxikationsgenese und Substanzspektren der Intoxikationen sind in dieser wie auch in anderen Untersuchungen sehr heterogen, weshalb die Vergleichbarkeit auf Grundlage anderer Studien nicht gegeben ist.

Es existiert beispielsweise keine standardisierte Einteilung von Intoxikationssubstanzen. Substanzen können pharmakologisch, chemisch und nach Verwendung eingeteilt werden. So ist Heroin pharmakologisch betrachtet ein Opioid, ausgehend von seiner Verwendung ist es allerdings als Droge zu klassifizieren. Beide Zuordnungen sind formal korrekt. Benzodiazepine hingegen haben alle eine ähnliche chemische Struktur, werden aber vor dem Hintergrund ihrer

Verwendung bestimmungsgemäß als Anxiolytika/Sedativa/Antikonvulsiva/Hypnotika oder aber nicht bestimmungsgemäß als Droge (z.B. oft Rohypnol® – Flunitrazepam) verwendet. Die Klassifizierung der Intoxikationen nach DRG-Codierung erlaubt keine klinische Einteilung der Intoxikationen, was einen nicht zu vernachlässigenden Nachteil darstellt.

5. Zusammenfassung und Abstract

5.1 Zusammenfassung

Aufgrund der heterogenen Manifestationen von Intoxikationen, stellt das Erkrankungsspektrum Ärzte häufig vor eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. Diese retrospektive Studie beschäftigt sich mit der Frage wie sich die Population der aufgrund einer Intoxikation auf eine ICU des UKE aufgenommenen Patienten in einem definierten Zeitraum zusammensetzt. Zudem werden diagnostische und therapeutische Charakteristika des Kollektivs beschrieben.

Im Zeitraum vom 01.01.2014 – 30.06.2017 wurden insgesamt 209 Patienten aufgrund einer Intoxikation auf die nicht pädiatrischen ICUs des UKE aufgenommen. Das mittlere Patientenalter lag bei 43 Jahren und es waren in etwa gleich häufig Frauen (50,7%) und Männer (49,3%) betroffen. Monointoxikationen lagen mit 46,9% etwas seltener vor als Mischintoxikationen (53,1%).

Mehr als die Hälfte aller Intoxikationen erfolgten in suizidaler Genese (53,1%), eine akzidentelle Genese (36,8%) fand ebenfalls in großem Ausmaß statt. Iatrogene und sonstige Genesen waren selten zu beobachten. Dabei lag eine signifikante Korrelation zwischen iatrogener Intoxikationsgenese und dem Alter der Patienten vor.

Wie bereits in vergangenen Untersuchungen gezeigt werden konnte, waren auch in dieser Population Psychopharmaka (52,2%), Alkohol (36,4%), Analgetika und Drogen (je 23%) die am häufigsten zur Verwendung gekommenen Substanzen. Während Frauen insbesondere in suizidaler Absicht und mit Intoxikationen unter Verwendung von Psychopharmaka auffielen, lagen bei Männern häufig akzidentelle Intoxikationsgenese mit Alkohol und Drogen vor.

Eine symptomatische Therapie erfolgte in 59,3% der Fälle, wohingegen in 40,7% der Fälle eine spezifische Therapie eingeleitet wurde. Vor allem bei Patienten, die eine Intoxikation mit Analgetika oder pflanzlichen Giften aufwiesen, konnte eine spezifische Therapie eingeleitet werden.

Bei Entlassung wiesen 2,9% der Patienten eine nicht vorbekannte Nierenfunktionseinschränkung und 13,4% der Patienten eine nicht vorbekannte Leberwerterhöhung auf. Bei einem Patienten (0,5%) war das Weaning bei Entlassung noch nicht abgeschlossen.

Die Krankenhausmortalität lag bei 1,9% und die ICU-Mortalität bei 1,4%. Ein letales Outcome korrelierte in dem betrachteten Patientenkollektiv signifikant mit einem fortgeschrittenem Alter der Patienten.

5.2 Abstract

Because of the heterogeneity concerning their clinical manifestation, intoxications often challenge physicians concerning the diagnosis and therapy. This retrospective study attends to the question how the population of intoxicated patients is set together in a clearly defined period at ICUs of the UKE. Furthermore, a description of diagnostic and therapeutic strategies is given.

Between the 1st January 2014 and 30th June 2017 there have been 209 patients admitted to a non-paediatric ICU of UKE because of intoxication. The average age at time of admission was 43 years. Women (50.7%) and men (49.3%) were in almost equal parts affected. Intoxications with only one substance (46.9%) were less frequent than mixed intoxications (53.1%).

More than half of all cases with intoxication were due to suicidal intention (53.1%). Accidental intoxication (36.8%) happened also frequently. Iatrogenic and other causes of intoxication were rarely seen. There was a significant correlation between iatrogenic intoxication and the age of the patients.

As it has already been found in previous studies, this study also showed psychotropics (52.2%), alcohol (36.4%), analgesics (23%) and drugs (23%) as the most common used substances. While in the female population suicidal intention and the use of psychotropics were frequent, men suffered from accidental intoxication because of alcohol and drugs more often.

A symptomatic therapy was initiated in 59.3% of all cases, whereas in 40.7% of the patients a specific therapy was established. Specific therapy could be established often in patients who suffered from intoxications with analgesics or phytotoxins.

At time of discharge 2.9% of the patients suffered from a previously non-described renal impairment and 13.4% showed a previously non-described increase of liver parameters. One patient (0.5%) left the hospital without finishing weaning completely.

In-hospital mortality was 1.9% and ICU-mortality 1.4%. There was a significant correlation between lethal outcome and an advanced age of the patients.

6. Abkürzungsverzeichnis

4-DMAP	4-Dimethylaminophenol
ALT (=ALAT)	Alanin-Aminotransferase (=GPT)
ANV	akutes Nierenversagen
AST (=ASAT)	Aspartat-Aminotransferase (=GOT)
ATP	Adenosintriphosphat
AV	atrioventrikular...
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BAK	Blutalkoholkonzentration
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
ChemG	Chemikaliengesetz (<i>Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen</i>)
CO	Kohlenstoffmonoxid
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
Corp.	Corporation
CPR	cardiopulmonary resuscitation
CRRT	continous renal replacement therapy
CVVH	continous venovenous hemofiltration
Da	Dalton
DDD	defined daily dose
DRG	diagnosis related groups
ECMO	extracorporale Membranoxygenierung
eGFR	estimated glomerular filtration rate
et al.	et alii/aliae
etc.	et cetera
f.	folgende [Seite]
ff.	fortfolgende [Seiten]
g	Gramm
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GBE	Gesundheitsberichterstattung
GCS	Glasgow Coma Scale
ggf.	gegebenenfalls
GHB	Gammahydroxybuttersäure
GIZ	Giftinformationszentrum
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (=AST)

GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (=ALT)
h	Stunde(n)
HWZ	Halbwertszeit
i.d.R.	in der Regel
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICM	Integrated Care Manager
ICU(s)	Intensive Care Unit(s)
IHD	intermittierende Hämodialyse
IQB	Interquartilbereich
K ⁺	Kalium
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KIS	Klinikinformationssystem
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MARS®	Molecular Adsorbent Recirculating System®
mg	Milligramm
min.	Minute(n)
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
ms	Millisekunde(n)
n	(absolute) Anzahl [statistische Kenngröße]
Na ⁺	Natrium
NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat/Natriumbicarbonat
NIV	non-invasive ventilation
NOAK	neue orale Antikoagulantien
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
O ₂	Oxygen (Sauerstoff)
OATP1B3	organic anion-transporting protein 1 B3
OR	Odds Ratio [statistische Kenngröße]
p	p-Wert [statistische Kenngröße]
PaCO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
Pat.	Patient(in)
R ²	Bestimmtheitsmaß [statistische Kenngröße]
ROSC	return of spontaneous circulation

rRNA	ribosomale Ribonucleinsäure
S.	Seite(n)
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SLED	Sustained low-efficiency Dialysis
SNAP-25	Synaptosomal-associated Protein of 25 kDa
SPSS	Statistic Package for Social Sciences
SSRI	selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
u.	und
u.a.	und andere
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung(en)
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
USA	United States of America
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
WMA	World Medical Association
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
ZNA	zentrale Notaufnahme
ZNS	zentrales Nervensystem
γ -GT (=GGT)	Gamma-Glutamyltranspeptidase
δ	Delta
κ	Kappa
μ	My

7. Literaturverzeichnis

- AL-ANATI, L., ESSID, E., REINEHR, R. & PETZINGER, E. 2009. Silibinin protects OTA-mediated TNF-alpha release from perfused rat livers and isolated rat Kupffer cells. *Mol Nutr Food Res*, 53, 460-6.
- ATKIN, T., COMAI, S. & GOBBI, G. 2018. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacol Rev*, 70, 197-245.
- AWMF. 2016. *S3-Leitlinie "Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen"* [Online]. AWMF/DGPPN/DG-SUCHT (Hrsg.). Available: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/076-001I_S3-Leitlinie_Alkohol_2016-02.pdf, Zugriff am 30.04.2018, 15:15 h [Accessed].
- BALDWIN, D. S., AITCHISON, K., BATESON, A., CURRAN, H. V., DAVIES, S., LEONARD, B., NUTT, D. J., STEPHENS, D. N. & WILSON, S. 2013. Benzodiazepines: risks and benefits. A reconsideration. *J Psychopharmacol*, 27, 967-71.
- BAUM, C., BOHNEN, S., SILL, B., PHILIPP, S., DAMEROW, H., KLUGE, S., REICHENSPURNER, H., BLANKENBERG, S., SOFFKER, G., BARTEN, M. J. & SYDOW, K. 2015. Prolonged resuscitation and cardiogenic shock after intoxication with European yew (*Taxus baccata*): Complete recovery after intermittent mechanical circulatory support. *Int J Cardiol*, 181, 176-8.
- BAYLISS, G. 2010. Dialysis in the poisoned patient. *Hemodial Int*, 14, 158-67.
- BELL, J. S., BLACKER, N., LEBLANC, V. T., ALDERMAN, C. P., PHILLIPS, A., ROWETT, D., ROSSI, S., FRANK, O. & HUSBAND, A. 2013. Prescribing for older people with chronic renal impairment. *Aust Fam Physician*, 42, 24-8.
- BERGER, B., VIENENKOETTER, B., KORPORAL, M., ROCCO, A., MEINCK, H. M. & STEINER, T. 2012. Accidental intoxication with 60 mg intrathecal baclofen: survived. *Neurocrit Care*, 16, 428-32.
- BINDER, C., KNIBBE, K., KREISSL, A., REPA, A., THANHAEUSER, M., GREBER-PLATZER, S., BERGER, A., JILMA, B. & HAIDEN, N. 2016. Does acute alcohol intoxication cause transaminase elevations in children and adolescents? *Alcohol*, 51, 57-62.
- BONNASSIEUX, M., DUCLOS, A., SCHNEIDER, A. G., SCHMIDT, A., BENARD, S., CANCELON, C., JOANNES-BOYAU, O., ICHAI, C., CONSTANTIN, J. M., LEFRANT, J. Y., KELLUM, J. A. & RIMMELE, T. 2018. Renal Replacement Therapy Modality in the ICU and Renal Recovery at Hospital Discharge. *Crit Care Med*, 46, e102-e110.
- BOWMAN, W. C. 2006. Neuromuscular block. *Br J Pharmacol*, 147 Suppl 1, S277-86.

- BRANDENBURG, R., BRINKMAN, S., DE KEIZER, N. F., MEULENBELT, J. & DE LANGE, D. W. 2014. In-hospital mortality and long-term survival of patients with acute intoxication admitted to the ICU. *Crit Care Med*, 42, 1471-9.
- BRETT, A. S., ROTHSCHILD, N., GRAY, R. & PERRY, M. 1987. Predicting the clinical course in intentional drug overdose: Implications for use of the intensive care unit. *Archives of Internal Medicine*, 147, 133-137.
- BROCKHAUS 2001. Prometheus. *Brockhaus - Die Enzyklopädie in 24 Bänden. Studienausgabe*. 20. überarbeitete und aktualisierte Auflage ed. Leipzig: F.A. Brockhaus GmbH.
- BROWN, G. K., BECK, A. T., STEER, R. A. & GRISHAM, J. R. 2000. Risk factors for suicide in psychiatric outpatients: a 20-year prospective study. *J Consult Clin Psychol*, 68, 371-7.
- BROWN, T. C. 2013. From arrow poison to neuromuscular blockers. *Paediatr Anaesth*, 23, 865-7.
- BRUELLS, C. S., BICKENBACH, J. & MARX, G. 2018. [Weaning ward-different from the ICU?]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 113, 94-100.
- BUAJORDET, I., NAEISS, A. C., JACOBSEN, D. & BRORS, O. 2004. Adverse events after naloxone treatment of episodes of suspected acute opioid overdose. *Eur J Emerg Med*, 11, 19-23.
- BUDNITZ, D. S., LOVEGROVE, M. C. & CROSBY, A. E. 2011. Emergency department visits for overdoses of acetaminophen-containing products. *Am J Prev Med*, 40, 585-92.
- CABRERA, V. J. & SHIRALI, A. C. 2016. We use Continuous Renal Replacement Therapy for Overdoses and Intoxications. *Semin Dial*, 29, 275-7.
- CAGLAYAN, H. Z., COLPAK, I. A. & KANSU, T. 2013. A diagnostic challenge: dilated pupil. *Curr Opin Ophthalmol*, 24, 550-7.
- CALLAHAM, M. 1982. Admission criteria for tricyclic antidepressant ingestion. *Western Journal of Medicine*, 137, 425-429.
- CAPARROTTA, T. M., ANTOINE, D. J. & DEAR, J. W. 2018. Are some people at increased risk of paracetamol-induced liver injury? A critical review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*, 74, 147-160.
- CARSON, S. S., BACH, P. B., BRZOZOWSKI, L. & LEFF, A. 1999. Outcomes after long-term acute care. An analysis of 133 mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 159, 1568-73.
- CHEMG 2008. Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (Chemikaliengesetz - ChemG). Lesefassung ChemG.
- DE PAEPE, P., CALLE, P. A. & BUYLAERT, W. A. 2008. Coma induced by intoxication. *Handb Clin Neurol*, 90, 175-91.

- DELHAAS, E. M. & BROUWERS, J. R. 1991. Intrathecal baclofen overdose: report of 7 events in 5 patients and review of the literature. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 29, 274-80.
- DESEL, H., HENTSCHEL, H. & STURER, A. 2017. [Poisonings in Germany : Poisons Centres, Medical Management and National Monitoring]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 60, 625-631.
- DESTATIS. 2017a. *Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle)* [Online]. Statistisches Bundesamt. Available: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/DiagnosedatenKrankenhaus2120621167004.pdf?__blob=publicationFile, Zugriff am: 02.03.2018; 12:00 h [Accessed].
- DESTATIS. 2017b. *Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10* [Online]. Statistisches Bundesamt. Available: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_PROC?_XWD_102/1/XWD_CUBE.DRILL/_XWD_130/D.946/14507, Zugriff am: 02.03.2018; 12:15 h [Accessed].
- EDDLESTON, M., BUCKLEY, N. A., EYER, P. & DAWSON, A. H. 2008. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*, 371, 597-607.
- ERATH, J. W. & HOHNLOSER, S. H. 2018. Anticoagulation in atrial fibrillation : Current evidence and guideline recommendations. *Herz*, 43, 2-10.
- FARKAS, D. T., RAHNEMAI-AZAR, A. A., KUNHAMMED, S. S., GREENBAUM, A., BIBI, S. & JOHN, M. M. 2016. Realistic Survival Outcomes After Vasopressor Use in the Intensive Care Unit. *Am J Hosp Palliat Care*, 33, 871-874.
- FERGUSON, L. M. & DRUMMOND, G. B. 2006. Acute effects of fentanyl on breathing pattern in anaesthetized subjects. *Br J Anaesth*, 96, 384-90.
- FERTEL, B. S., NELSON, L. S. & GOLDFARB, D. S. 2010. Extracorporeal removal techniques for the poisoned patient: a review for the intensivist. *J Intensive Care Med*, 25, 139-48.
- FONTANA, R. J. 2008. Acute liver failure including acetaminophen overdose. *Med Clin North Am*, 92, 761-94, viii.
- FORTRIE, G., STADS, S., DE GEUS, H. R., GROENEVELD, A. B., ZIETSE, R. & BETJES, M. G. 2013. Determinants of renal function at hospital discharge of patients treated with renal replacement therapy in the intensive care unit. *J Crit Care*, 28, 126-32.
- FUCHS, L., CHRONAKI, C. E., PARK, S., NOVACK, V., BAUMFELD, Y., SCOTT, D., MCLENNAN, S., TALMOR, D. & CELI, L. 2012. ICU admission characteristics and mortality rates among elderly and very elderly patients. *Intensive Care Med*, 38, 1654-61.

- GESUNDHEITSBERICHTERSTATTUNG DES BUNDES. 2018. *Polizeilich erstaußällige Konsumenten harter Drogen (absolut, in Prozent, je 100.000 Einwohner). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region/Alter/Geschlecht, Art der Droge.* [Online]. Available: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=_XWD_102&OPINDEX=1&HANDLER=XS_ROTATE_ADVANCED&DATACUBE=_XWD_130&D.000=ACROSS&D.413=DOWN&D.013=DOWN&D.100=PAGE, Zugriff am: 25.04.2018; 13:45 h [Accessed].
- GHANNOUM, M., KAZIM, S., GRUNBAUM, A. M., VILLENEUVE, E. & GOSSELIN, S. 2016. Massive acetaminophen overdose: effect of hemodialysis on acetaminophen and acetylcysteine kinetics. *Clin Toxicol (Phila)*, 54, 519-22.
- GIUNTOLI, L., DALMASTRI, V., CILLONI, N., ORSI, C., STALTERI, L., DEMELAS, V., GIULIANI, G., GORDINI, G., DE PONTI, F. & LA MANNA, G. 2019. Severe quetiapine voluntary overdose successfully treated with a new hemoperfusion sorbent. *Int J Artif Organs*, 42, 516-520.
- GIZ NORD. 2016. *Toxidrome* [Online]. Available: <https://www.giz-nord.de/cms/index.php/informationen-zur-therapie-von-vergiftungen-/477-toxidrome.html>, Zugriff am 05.03.2018; 13:35 h [Accessed].
- GIZ NORD. 2017. *Giftinformationszentrum-Nord der Länder Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein (GIZ-Nord). Jahresbreicht 2016.* [Online]. Available: <https://www.giz-nord.de/cms/images/JaBe/2016/jabe16d.pdf>, Zugriff am 13.03.2018, 15:15 h [Accessed].
- GRAY, T. C. 1947. The use of d-tubocurarine chloride in anaesthesia. *Ann R Coll Surg Engl*, 1, 191-203.
- GRESSNER, A. & GRESSNER, O. 2013a. *Alanin-Aminotransferase*, Berlin, Springer-Verlag.
- GRESSNER, A. & GRESSNER, O. 2013b. *Aspartat-Aminotransferase*, Berlin, Springer-Verlag.
- GRESSNER, A. & GRESSNER, O. 2013c. *γ -Glutamyltransferase.*, Berlin, Springer-Verlag.
- GUTSCHER, K., RAUBER-LUTHY, C., HALLER, M., BRAUN, M., KUPFERSCHMIDT, H., KULLAK-UBLICK, G. A. & CESCHI, A. 2013. Patterns of toxicity and factors influencing severity in acute adult trimipramine poisoning. *Br J Clin Pharmacol*, 75, 227-35.
- HAMAD, A. E., AL-GHADBAN, A., CARVOUNIS, C. P., SOLIMAN, E. & CORITSIDIS, G. N. 2000. Predicting the Need for Medical Intensive Care Monitoring in Drug-Overdosed Patients. *Journal of Intensive Care Medicine*, 15, 321-328.

- HAMBURG, B. D. F. U. H. 2017. Schriftliche Kleine Anfrage der Abgeordneten Birgit Stöver (CDU) vom 03.02.17 und Antwort des Senats - Betr.: Drogentote 2016 in Hamburg. *In: SENAT, H. (ed.). Hamburg.*
- HANS, F. P., HOEREN, C., SCHMID, B. & BUSCH, H. J. 2015. Akute Alkoholintoxikation. Vorgehen bei Erwachsenen und Jugendlichen. *Notfall + Rettungsmedizin*. Berlin: Springer.
- HÄNSEL, R. & STICHER, O. 2010. *Pharmakognosie. Phytopharmazie.*, Berlin. Heidelberg., Springer.
- HEGERL, U. 2016. Prevention of suicidal behavior. *Dialogues Clin Neurosci*, 18, 183-90.
- HEIN, L. & WILLE, H. 2018. Arzneiverordnungs-Report 2018. *In: SCHWABE U, P. D., LUDWIG WD, KLAUBER J (HRSG.) SPRINGER. (ed.). Berlin.*
- HESS, E. P., CAMPBELL, R. L. & WHITE, R. D. 2007. Epidemiology, trends, and outcome of out-of-hospital cardiac arrest of non-cardiac origin. *Resuscitation*, 72, 200-6.
- HOHNLOSER, S. H., BASIC, E., HOHMANN, C. & NABAUER, M. 2018. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Comparison to Phenprocoumon: Data from 61,000 Patients with Atrial Fibrillation. *Thromb Haemost*, 118, 526-538.
- HOLST, S. C., WERTH, E. & LANDOLT, H. P. 2019. [Pharmacotherapy of Sleep-Wake Disorders]. *Praxis (Bern 1994)*, 108, 131-138.
- HORSTING, M. W., FRANKEN, M. D., MEULENBELT, J., VAN KLEI, W. A. & DE LANGE, D. W. 2015. The etiology and outcome of non-traumatic coma in critical care: a systematic review. *BMC Anesthesiol*, 15, 65.
- HOSTE, E. A., BAGSHAW, S. M., BELLOMO, R., CELY, C. M., COLMAN, R., CRUZ, D. N., EDIPIDIS, K., FORNI, L. G., GOMERSALL, C. D., GOVIL, D., HONORE, P. M., JOANNES-BOYAU, O., JOANNIDIS, M., KORHONEN, A. M., LAVRENTIEVA, A., MEHTA, R. L., PALEVSKY, P., ROESSLER, E., RONCO, C., UCHINO, S., VAZQUEZ, J. A., VIDAL ANDRADE, E., WEBB, S. & KELLUM, J. A. 2015. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*, 41, 1411-23.
- HOVDA, K. E., FROYSHOV, S., GUDMUNSDOTTIR, H., RUDBERG, N. & JACOBSEN, D. 2005. Fomepizole may change indication for hemodialysis in methanol poisoning: prospective study in seven cases. *Clin Nephrol*, 64, 190-7.
- HRUBY, K. 2013. [Antidotes in clinical toxicology]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 108, 465-70.
- HUEDO-MEDINA, T. B., KIRSCH, I., MIDDLEMASS, J., KLONIZAKIS, M. & SIRIWARDENA, A. N. 2012. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *Bmj*, 345, e8343.

- ISHII, A. & YOSHINAO, K. 2005. Phenothiazines. *In: SUZUKI, O. & WARANABE, K. (eds.) Poisons in Humans: A Handbook of Practical Analysis.* Berlin: Springer-Verlag.
- JARCZAK, D., BRAUN, G. & FUHRMANN, V. 2017. [Extracorporeal therapies in hepatic diseases]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 112, 444-453.
- JOBSKI, K., HOFFMANN, F., HERGET-ROSENTHAL, S. & DORKS, M. 2018. Use of oral anticoagulants in German nursing home residents: drug use patterns and predictors for treatment choice. *Br J Clin Pharmacol*, 84, 590-601.
- JOZWIAK-BEBENISTA, M. & NOWAK, J. Z. 2014. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*, 71, 11-23.
- KALENTZI, C. 2012. *Vergiftungsbedingte Todesfälle. Retrospektive Analyse von 316 letalen Intoxikationen des Giftinformationszentrums-Nord.* Medical Doctor, Georg-August-Universität zu Göttingen.
- KATSANOS, A. H., SCHELLINGER, P. D., KOHRMANN, M., FILIPPATOU, A., GUROL, M. E., CASO, V., PACIARONI, M., PERREN, F., ALEXANDROV, A. V. & TSIVGOULIS, G. 2018. Fatal oral anticoagulant-related intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*, 25, 1299-1302.
- KIESLICOVA, E., FRANKOVA, S., PROTUS, M., MERTA, D., UCHYTILOVA, E., FRONEK, J. & SPERL, J. 2018. Acute Liver Failure due to Amanita phalloides Poisoning: Therapeutic Approach and Outcome. *Transplant Proc*, 50, 192-197.
- KIM, K., CHOI, J. W., PARK, M., KIM, M. S. & LEE, E. S. 2015. A nationwide study of patients hospitalised for poisoning in Korea based on Korea National Hospital Discharge In-Depth Injury Survey data from 2005 to 2009. *BMJ Open*, 5, e008823.
- KIRCHHOF, P., BENUSSI, S., KOTECHA, D., AHLSSON, A., ATAR, D., CASADEI, B., CASTELLA, M., DIENER, H.-C., HEIDBUCHEL, H., HENDRIKS, J., HINDRICKS, G., MANOLIS, A. S., OLDGREN, J., POPESCU, B. A., SCHOTTEN, U., VAN PUTTE, B., VARDAS, P. & GROUP, E. S. D. 2016. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 37, 2893-2962.
- KITAMURA, T., KIYOHARA, K., SAKAI, T., IWAMI, T., NISHIYAMA, C., KAJINO, K., NISHIUCHI, T., HAYASHI, Y., KATAYAMA, Y., YOSHIYA, K. & SHIMAZU, T. 2014. Epidemiology and outcome of adult out-of-hospital cardiac arrest of non-cardiac origin in Osaka: a population-based study. *BMJ Open*, 4, e006462.
- KOEGELENBERG, C. F., JOUBERT, Z. J. & IRUSEN, E. M. 2012. Tricyclic antidepressant overdose necessitating ICU admission. *S Afr Med J*, 102, 293-4.
- KULLING, P. & PERSSON, H. 1986. Role of the Intensive Care Unit in the Management of the Poisoned Patient. *Medical Toxicology*, 1, 375-386.

- LANG-ROTH, R. & KAROW, T. 2017a. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie: vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis.*, Köln, Thomas Karow (Eigenverlag des Autors).
- LANG-ROTH, R. & KAROW, T. 2017b. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie: vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis.*, Köln, Thomas Karow (Eigenverlag des Autors).
- LANGE, C., MANZ, K. & KUNTZ, B. 2017. Alkoholkonsum bei Erwachsenen in Deutschland: Rauschtrinken. *Journal of Health Monitoring*, 2, 74-81.
- LESTER, D. 1988. Why do people choose particular methods for suicide? *Act Nerv Super (Praha)*, 30, 312-4.
- LETSCHERT, K., FAULSTICH, H., KELLER, D. & KEPPLER, D. 2006. Molecular characterization and inhibition of amanitin uptake into human hepatocytes. *Toxicol Sci*, 91, 140-9.
- LOHSE, M. & MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B. 2017. Psychopharmaka. In: SCHWABE U, P. D., LUDWIG WD, KLAUBER J (HRSG.) (ed.) *Arzneiverordnungs-Report 2017*. Berlin: Springer.
- MAGDALAN, J., PIESNIEWSKA, M. & GLINIAK, H. 2007. The Inhibition of alpha- Amanitin Uptake in Perfused Rat Liver. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 16, 353-360.
- MANCHIKANTI, L. & SINGH, A. 2008. Therapeutic opioids: a ten-year perspective on the complexities and complications of the escalating use, abuse, and nonmedical use of opioids. *Pain Physician*, 11, S63-88.
- MARTEL, M. L. & KLEIN, L. R. 2017. RE: A Practical Approach to the Ethanol-Intoxicated Patient in the Emergency Department. *J Emerg Med*, 53, 271-272.
- MARWICK, K. F., TAYLOR, M. & WALKER, S. W. 2012. Antipsychotics and abnormal liver function tests: systematic review. *Clin Neuropharmacol*, 35, 244-53.
- MASON, J., FREEMANTLE, N. & ECCLES, M. 2000. Fatal toxicity associated with antidepressant use in primary care. *Br J Gen Pract*, 50, 366-70.
- MCCONVILLE, J. F. & KRESS, J. P. 2012. Weaning patients from the ventilator. *N Engl J Med*, 367, 2233-9.
- MELO, P., COSTA, P., QUINTAS, M. J., CASTRO, A., TARELHO, S., FRANCO, J. M. & TEIXEIRA, H. M. 2017. Pentobarbital in the context of possible suicides: Analysis of a Case. *Forensic Sci Int*, 274, 109-112.
- MENDONCA, S., GUPTA, S. & GUPTA, A. 2012. Extracorporeal management of poisonings. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 23, 1-7.
- MENGS, U., POHL, R. T. & MITCHELL, T. 2012. Legalon(R) SIL: the antidote of choice in patients with acute hepatotoxicity from amatoxin poisoning. *Curr Pharm Biotechnol*, 13, 1964-70.

- MITNITSKI, A. B., GRAHAM, J. E., MOGILNER, A. J. & ROCKWOOD, K. 2002. Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age. *BMC Geriatr*, 2, 1.
- MOKHLESI, B., LEIKEN, J. B., MURRAY, P. & CORBRIDGE, T. C. 2003. Adult toxicology in critical care: part I: general approach to the intoxicated patient. *Chest*, 123, 577-92.
- MÜLLER, D. & DESEL, H. 2013. Ursachen, Diagnostik und Therapie häufiger Vergiftungen. *Dtsch Arztebl International*, 110, 690-700.
- OKUMURA, Y., SAKATA, N., TAKAHASHI, K., NISHI, D. & TACHIMORI, H. 2017. Epidemiology of overdose episodes from the period prior to hospitalization for drug poisoning until discharge in Japan: An exploratory descriptive study using a nationwide claims database. *J Epidemiol*, 27, 373-380.
- OSCANOA, T. J., LIZARASO, F. & CARVAJAL, A. 2017. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, 73, 759-770.
- PARACELSDUS 1965. *Die dritte Defension wegen des Schreibens der neuen Rezepte*, Darmstadt.
- PARK, S., LEE, Y., YOUN, T., KIM, B. S., PARK, J. I., KIM, H., LEE, H. C. & HONG, J. P. 2018. Association between level of suicide risk, characteristics of suicide attempts, and mental disorders among suicide attempters. *BMC Public Health*, 18, 477.
- PARSONAGE, M. J. 1955. The differential diagnosis of coma. *Br Med J*, 1, 217-9.
- PASCHEN, H. R., STUHR, M. & KERNER, T. 2013. [Intoxications in the prehospital setting]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 48, 304-13.
- PATTINSON, K. T. 2008. Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth*, 100, 747-58.
- PENNINGA, E. I., GRAUDAL, N., LADEKARL, M. B. & JURGENS, G. 2016. Adverse Events Associated with Flumazenil Treatment for the Management of Suspected Benzodiazepine Intoxication--A Systematic Review with Meta-Analyses of Randomised Trials. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 118, 37-44.
- PIERCE, C. A. & VOSS, B. 2010. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother*, 44, 489-506.
- PIRMOHAMED, M., JAMES, S., MEAKIN, S., GREEN, C., SCOTT, A. K., WALLEY, T. J., FARRAR, K., PARK, B. K. & BRECKENRIDGE, A. M. 2004. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *Bmj*, 329, 15-9.
- POSITION PAPER 2004a. Position paper: cathartics. *J Toxicol Clin Toxicol*, 42, 243-53.
- POSITION PAPER 2004b. Position paper: whole bowel irrigation. *J Toxicol Clin Toxicol*, 42, 843-54.
- PSYCHREMBEL 2013. *Psychrembel: Klinisches Wörterbuch*, Berlin, de Gruyter.

- QIN, P., JEPSEN, P., NORGARD, B., AGERBO, E., MORTENSEN, P. B., VILSTRUP, H. & SORENSEN, H. T. 2009. Hospital admission for non-fatal poisoning with weak analgesics and risk for subsequent suicide: a population study. *Psychol Med*, 39, 1867-73.
- RITZ, P. & VELLAS, B. 2007. Pharmacokinetics and drug toxicity in elderly patients: a case for geriatric core data in clinical trials. *J Nutr Health Aging*, 11, 261-4.
- SATAR, S. & SEYDAOGLU, G. 2005. Analysis of acute adult poisoning in a 6-year period and factors affecting the hospital stay. *Adv Ther*, 22, 137-47.
- SCHAPER, A., BANDEMER, G., CALLIES, A., BRAU, C., BRAUN, J., DÖRGES, V., KNACKE, P., V. KNOBELSDORFF, G., MARUNG, H., PISCOL-HARITZ, C., ROESSLER, M., RUPPERT, M., SCHIMANSKY, J., WENZEL, V., WIRTZ, S., DESEL, H. & TONNER, P. H. 2012. Vorhaltung von Antidota im Notarzteinsatz. *Notarzt*, 28, 114-118.
- SCHAPER, A. & EBBECKE, M. 2017. Intox, detox, antidotes - Evidence based diagnosis and treatment of acute intoxications. *Eur J Intern Med*, 45, 66-70.
- SEGER, D. L. 2004. Flumazenil--treatment or toxin. *J Toxicol Clin Toxicol*, 42, 209-16.
- SEITZ, H. & BÜHRINGER, G. 2010. *Empfehlungen des wissenschaftlichen Kuratoriums der DHS zu Grenzwerten für den Konsum alkoholischer Getränke*. [Online]. Hamm. Available: https://www.dhs.de/fileadmin/user_upload/pdf/dhs_stellungnahmen/Grenzwerte_Alkoholkonsum_Jul10.pdf, Zugriff am: 24.02.2020; 12:30 h [Accessed].
- SHI, S. & KLOTZ, U. 2011. Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab*, 12, 601-10.
- SHIELDS, L. B., HUNSAKER, D. M., HUNSAKER, J. C., 3RD & WARD, M. K. 2006. Toxicologic findings in suicide: a 10-year retrospective review of Kentucky medical examiner cases. *Am J Forensic Med Pathol*, 27, 106-12.
- SIEDLER, S. 2015. *Charakteristika und klinischer Verlauf einer Kohorte von Patienten mit akuter Intoxikation auf der Intensivstation*. Doktor der Medizin, Universität Hamburg.
- SIVILOTTI, M. L. 2016. Flumazenil, naloxone and the 'coma cocktail'. *Br J Clin Pharmacol*, 81, 428-36.
- SMALL, R. 2014. Botulinum toxin injection for facial wrinkles. *Am Fam Physician*, 90, 168-75.
- STATISTIKAMT NORD. 2016. *Gestorbene in Hamburg 2015 nach Todesursachen, Geschlecht und Altersgruppen* [Online]. Statistikamt Nord. Available: https://www.statistik-nord.de/fileadmin/Dokumente/Statistische_Berichte/A_IV_3_j_H/A%20IV_3_%20j15_HH.pdf, Zugriff am: 02.03.2018; 12.45 h [Accessed].

- STRIEBEL, H. W. 2017. *Anästhesie - Intensivmedizin - Notfallmedizin: Für Studium und Ausbildung. Mit Video-Download.*, Stuttgart, Schattauer Verlag.
- TAN, J. L., EASTMENT, J. G., POUDEL, A. & HUBBARD, R. E. 2015. Age-Related Changes in Hepatic Function: An Update on Implications for Drug Therapy. *Drugs Aging*, 32, 999-1008.
- TITTARELLI, R., PELLEGRINI, M., SCARPELLINI, M. G., MARINELLI, E., BRUTI, V., DI LUCA, N. M., BUSARDO, F. P. & ZAAMI, S. 2017. Hepatotoxicity of paracetamol and related fatalities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 21, 95-101.
- WEAVER, M. F. 2015. Prescription Sedative Misuse and Abuse. *Yale J Biol Med*, 88, 247-56.
- WHITE, N., LITOVITZ, T. & CLANCY, C. 2008. Suicidal antidepressant overdoses: a comparative analysis by antidepressant type. *J Med Toxicol*, 4, 238-50.
- WMA 2013. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*, 310, 2191-4.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION 2014a. Global status report on alcohol and health. *In: ORGANIZATION, W. H. (ed.)*. Geneva.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION 2014b. Preventing suicide: A global imperative. *In: ORGANIZATION, W. H. (ed.)*. Geneva.
- WROBLEWSKI, T., KOBRYN, K., KOZIEL, S., OLDAKOWSKA-JEDYNAK, U., PINKAS, J., DANIELEWICZ, R., ZIARKIEWICZ-WROBLEWSKA, B. & KRAWCZYK, M. 2015. Acetaminophen (Paracetamol) induced acute liver failure - A social problem in an era of increasing tendency to self-treatment. *Ann Agric Environ Med*, 22, 762-7667.
- XIANG, Y., ZHAO, W., XIANG, H. & SMITH, G. A. 2012. ED visits for drug-related poisoning in the United States, 2007. *Am J Emerg Med*, 30, 293-301.
- YE, Y. & LIU, Z. 2018. Management of Amanita phalloides poisoning: A literature review and update. *J Crit Care*, 46, 17-22.
- ZILKER, T. 2014. [Acute intoxication in adults - what you should know]. *Dtsch Med Wochenschr*, 139, 31-46; quiz 43-6.

8. Anhang

8.1 Ergebnisse

8.1.1 Fallzahlen

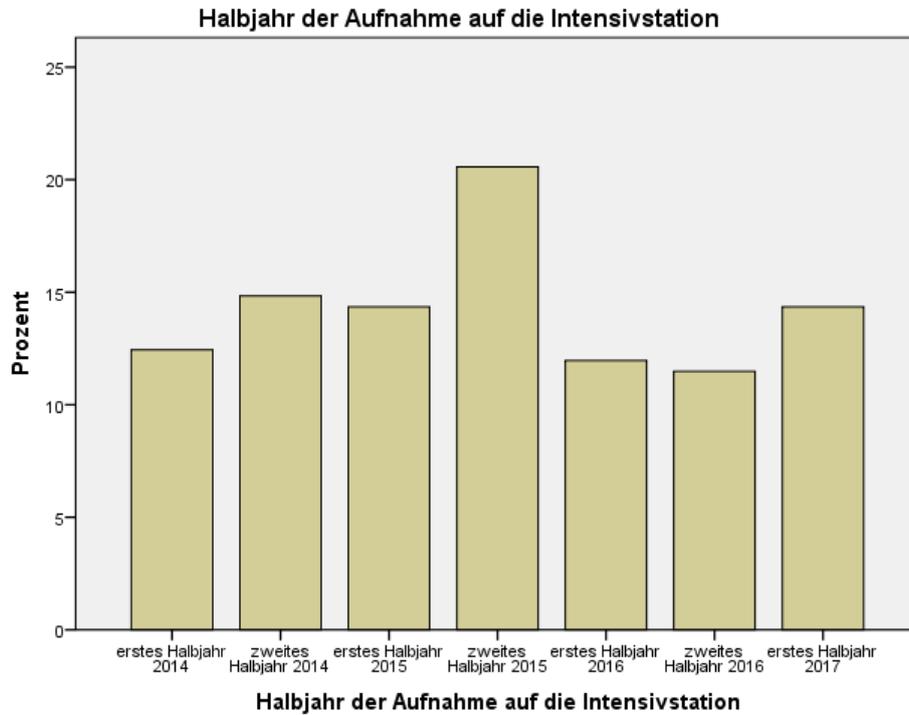


Diagramm 23: Übersicht den Anteil der intoxikationsbedingten Aufnahmen auf die nicht pädiatrischen ICUs des UKE nach Halbjahren (Referenz: gesamtes betrachtetes Patientenkollektiv).

8.1.2 Charakteristika der Diagnostik

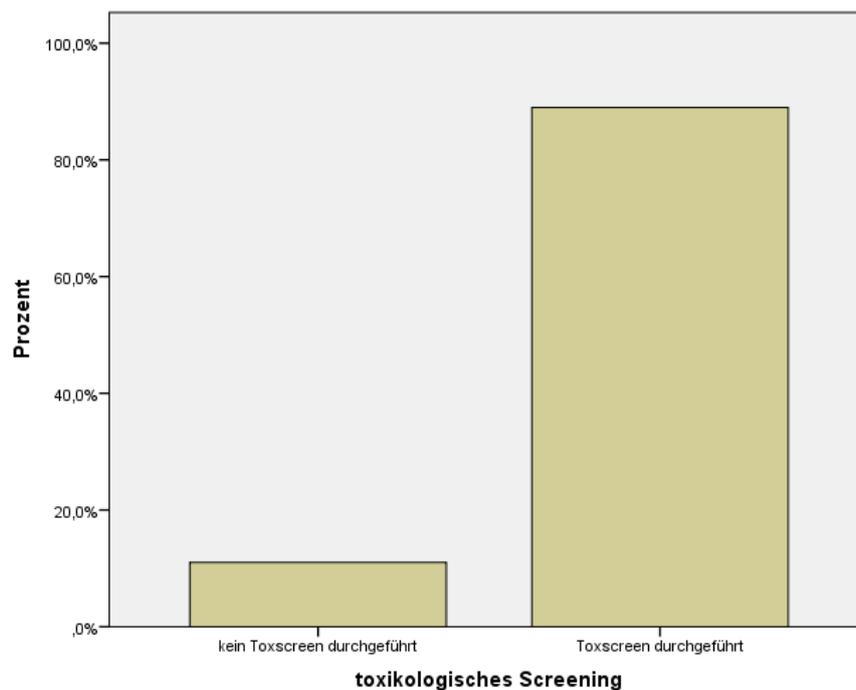


Diagramm 24: Anteil der Patienten mit Durchführung eines toxikologischen Screenings.

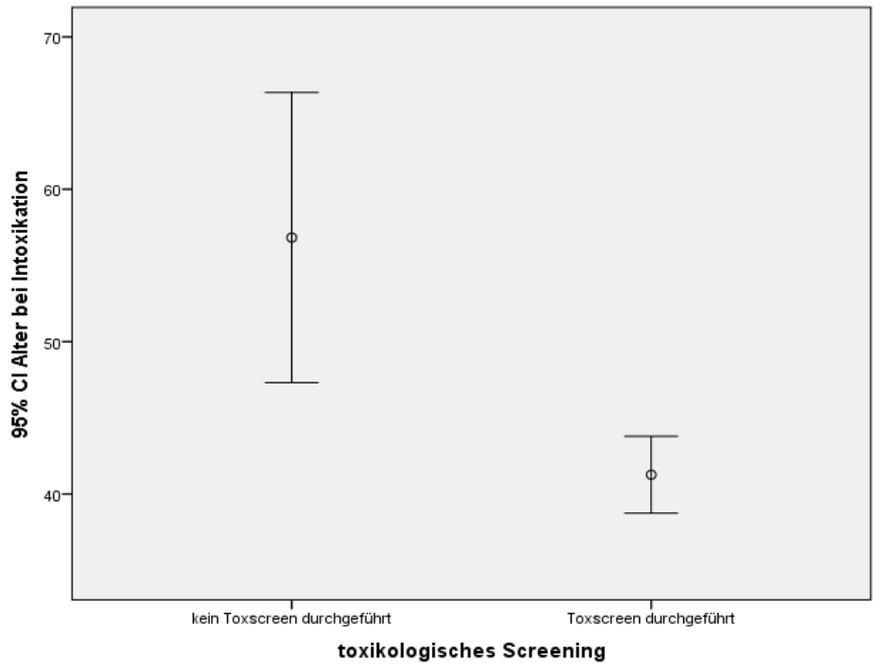


Abbildung 5: Fehlerbalken zur Durchführung eines toxikologischen Screenings in Abhängigkeit vom Alter bei Intoxikation.

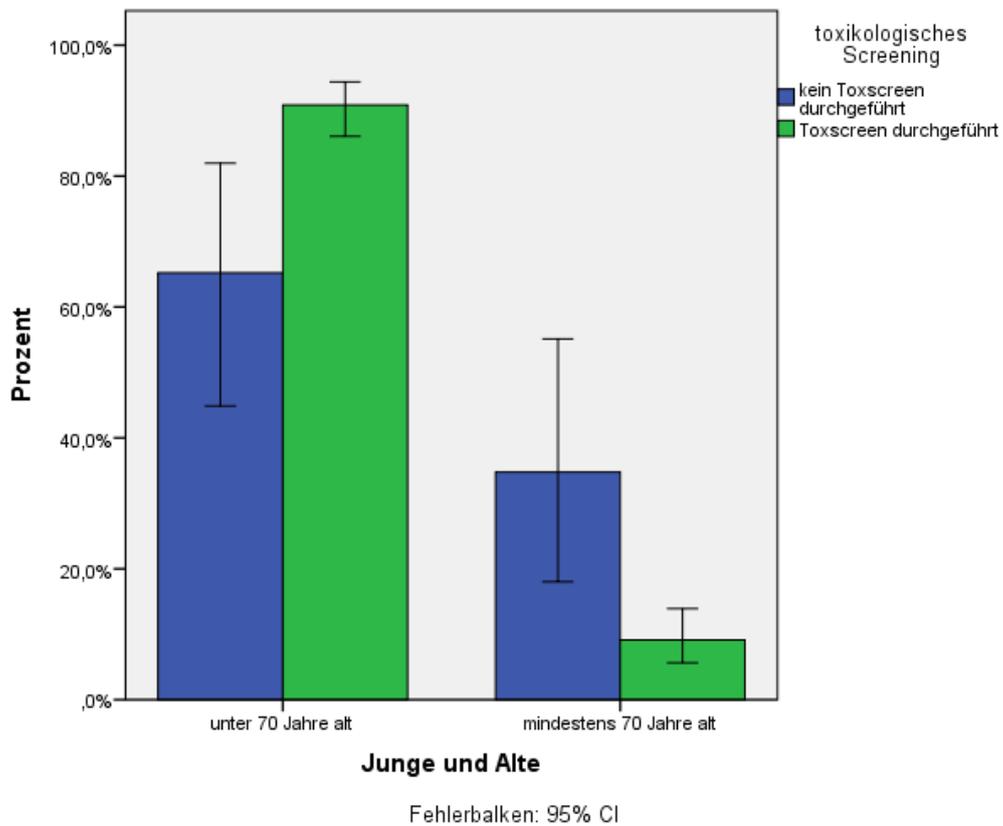


Diagramm 25: Durchführung eines toxikologischen Screenings in Hinblick auf die Patientengruppen unter und ab 70 Jahren.

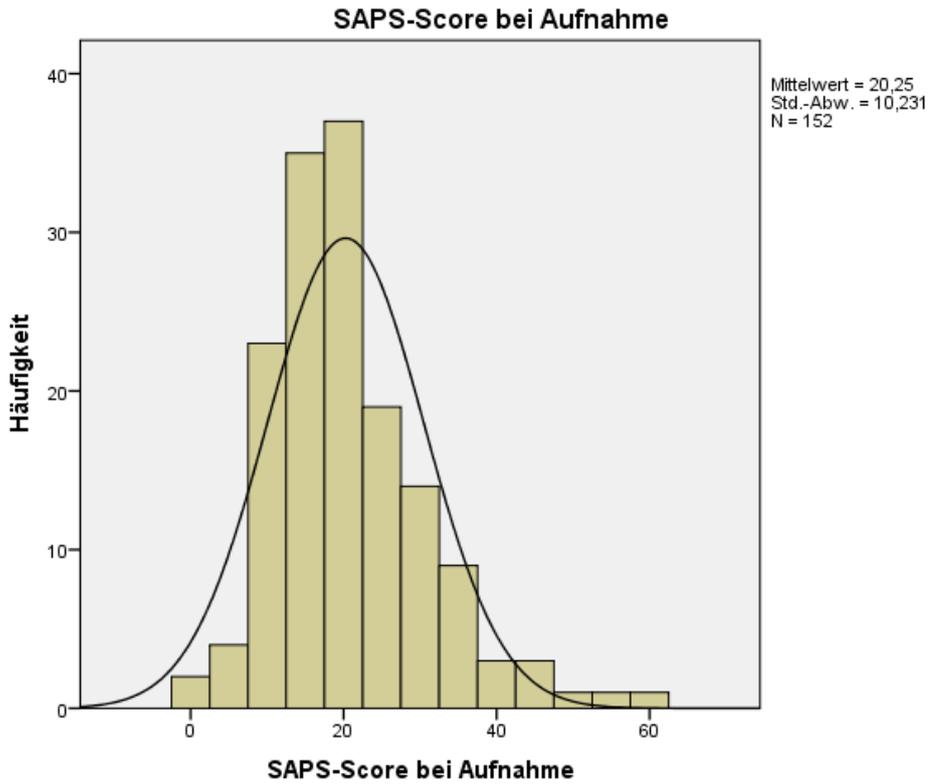
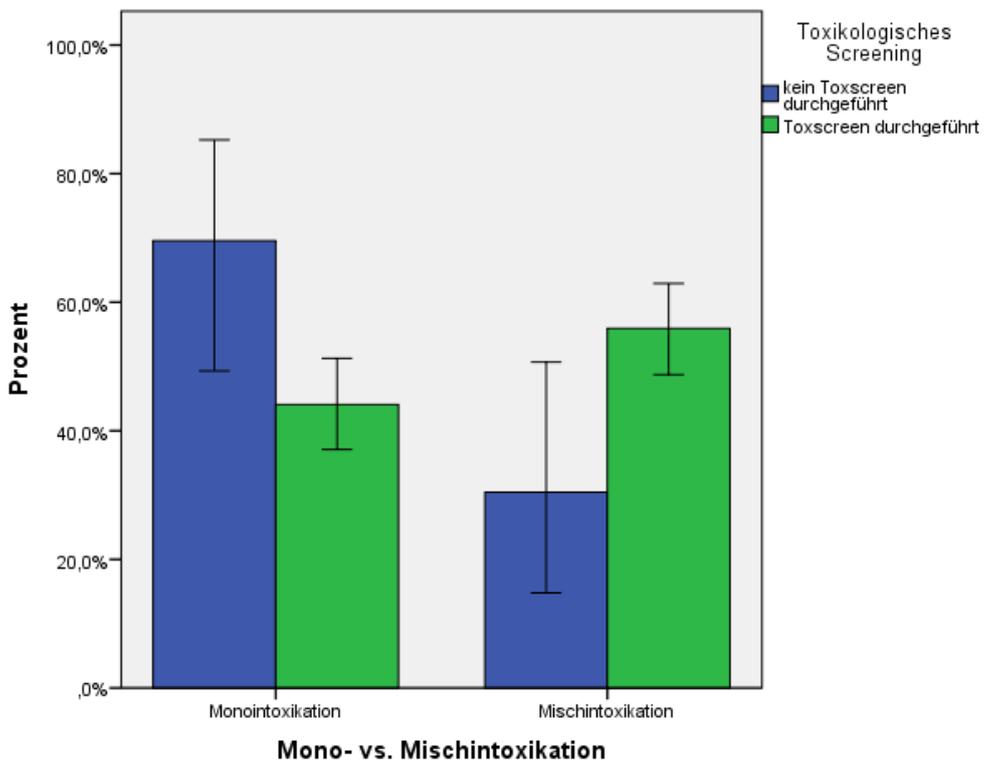


Diagramm 26: Verteilung des SAPS II-Scores bei Aufnahme (Balken), Fallzahl, Normalverteilungskurve, Mittelwert und Standardabweichung.



Fehlerbalken: 95% CI

Diagramm 27: Anteil der Fälle mit durchgeführter toxikologischer Untersuchung nach Mono- und Mischintoxikationen.

8.1.3 Charakteristika der Intoxikation



Abbildung 6: Fehlerbalken zur Altersabhängigkeit einer iatrogenen Intoxikationsgenese.

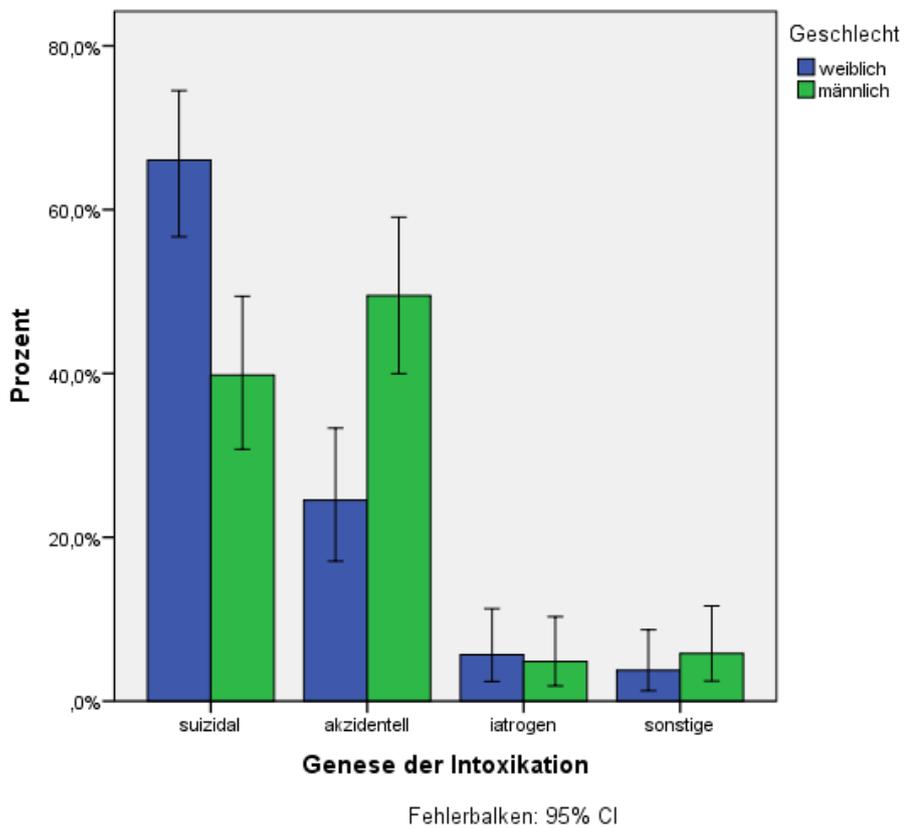


Diagramm 28: Anteil der Patienten an verschiedenen Intoxikationsgenesen nach Geschlecht.

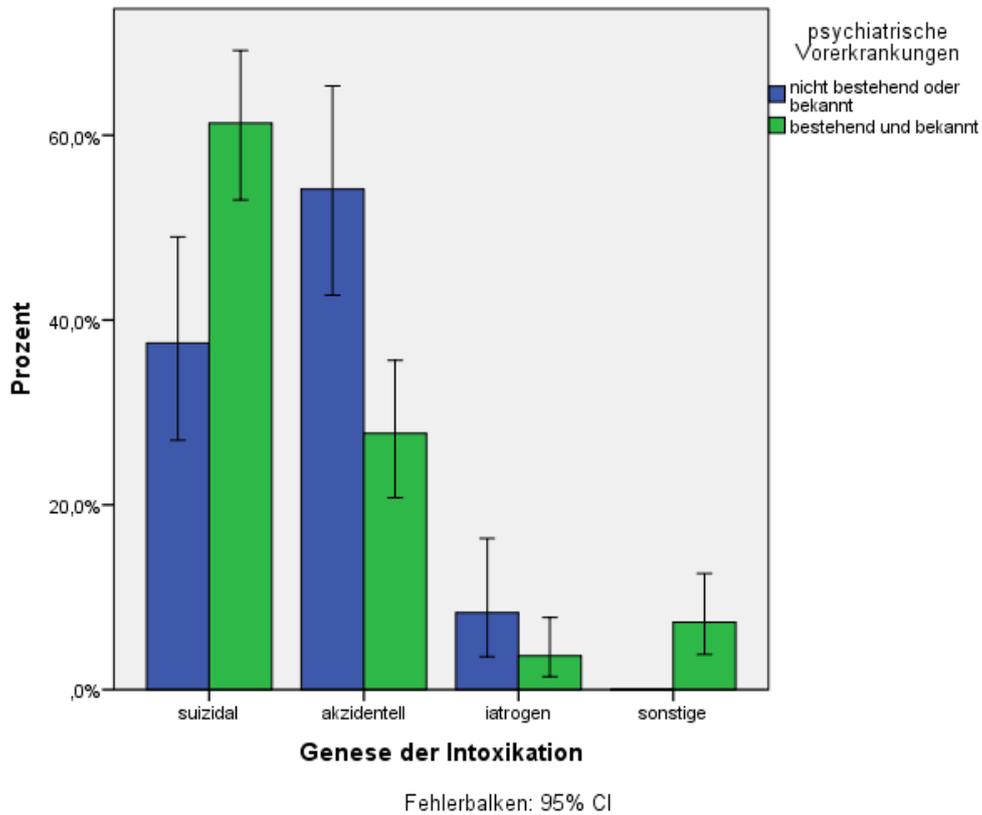


Diagramm 29: Anteil der Patienten an verschiedenen Intoxikationsgenesen nach vorbestehenden und bekannten psychiatrischen Vorerkrankungen.

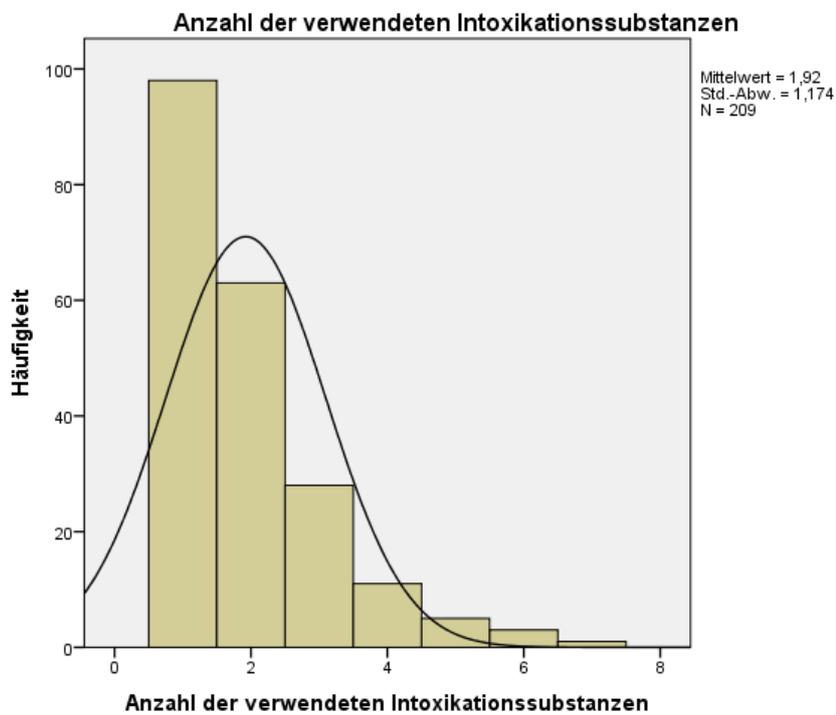


Diagramm 30: Häufigkeit der Anzahl der zur Verwendung gekommenen Intoxikationssubstanzen (Balken), Fallzahl, Normalverteilungskurve, Mittelwert und Standardabweichung.

Häufigkeiten von Intoxikationssubstanzen

		Antworten		Prozent der Fälle
		N	Prozent	
Übersicht über Intoxikationssubstanzen	Psychopharmaka	109	33,9%	52,2%
	Alkohol	76	23,6%	36,4%
	Analgetika	48	14,9%	23,0%
	Drogen	48	14,9%	23,0%
	sonstige Medikamente	26	8,1%	12,4%
	Chemikalien	9	2,8%	4,3%
	pflanzliche Gifte	6	1,9%	2,9%
Gesamt		322	100,0%	153,6%

Tabelle 33: Häufigkeit und Anteil der zur Verwendung gekommenen Intoxikationssubstanzen.

Blutalkoholkonzentration bei Alkoholbeteiligung

		Promille
N	Gültig	71
	Fehlend	138
Mittelwert		2,0179
Median		1,9000
Standardabweichung		1,14561
Minimum		,20
Maximum		5,00

Tabelle 34: statistische Kenngrößen der Blutalkoholkonzentration bei Alkoholbeteiligung.

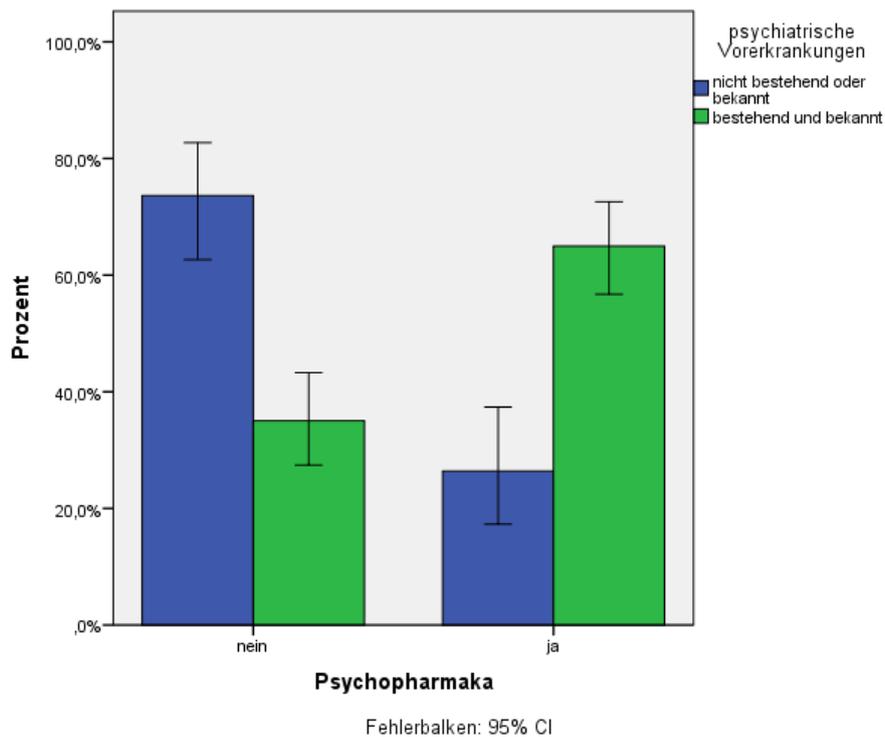


Diagramm 31: Anteil der Psychopharmakabeteiligung nach Vorliegen vorbekannter psychiatrischer Vorerkrankungen.

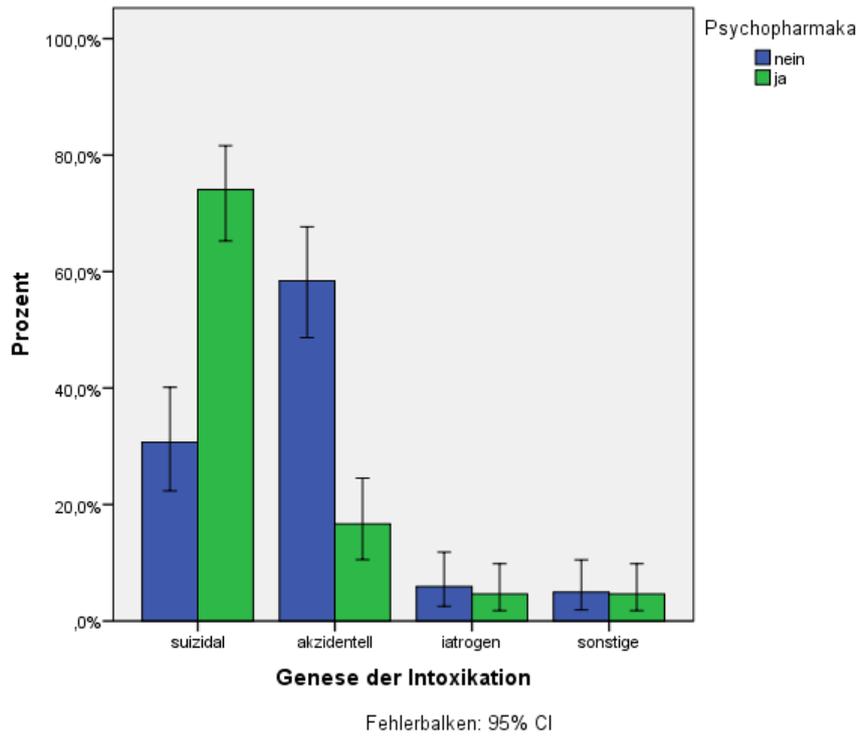


Diagramm 32: Anteil der Intoxikationsgenese nach Beteiligung von Psychopharmaka.

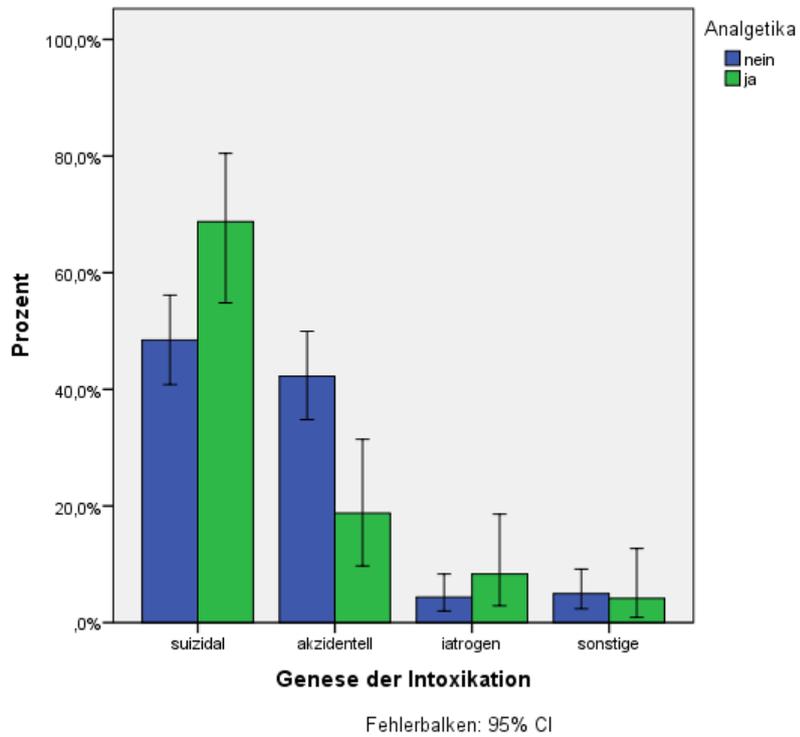


Diagramm 33: Anteil der Intoxikationsgenese nach Beteiligung von Analgetika.

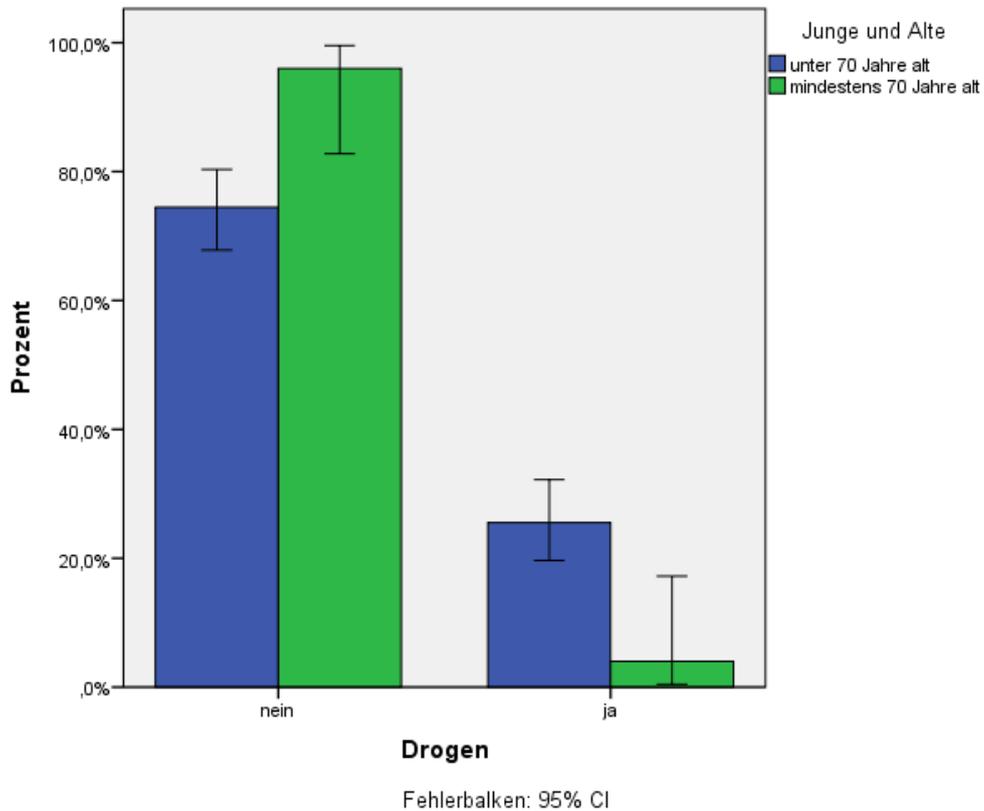


Diagramm 34: Beteiligung von Drogen als Intoxikationssubstanz bei Patienten unter und ab 70 Jahren.

Detaillierte Aufstellung von Häufigkeit und Anteil der Substanz- und Wirkgruppen, Unterformen und einzelnen Substanzen in Bezug auf alle Substanzen und die Wirkgruppen.

Substanzgruppe	Wirkgruppe	Unterform	Substanz	Anzahl	Anteil an Substanzgruppe (%)	Anteil an Wirkgruppe (%)
Psychopharmaka				156	100,0	-
	Hypnotika			57	36,5	100,0
		Benzodiazepine		43	27,6	75,4
			nicht spezifizierte Benzodiazepine	18	11,5	31,6
			Lorazepam	7	4,5	12,3
			Diazepam	5	3,2	8,8
			Oxazepam	5	3,2	8,8
			Clonazepam	2	1,3	3,5
			Nordazepam	2	1,3	3,5
			Bromazepam	1	0,6	1,8
			Flunitrazepam	1	0,6	1,8
			Temazepam	1	0,6	1,8
			Triazolam	1	0,6	1,8
		nicht-Benzodiazepin-Agonisten		10	6,4	17,5
			Zopiclon	6	3,8	10,5
			Zolpidem	4	2,6	7,0
		Barbiturate		3	1,9	5,3
			Phenobarbital	3	1,9	5,3
		Benzodiazepin-Analoga		1	0,6	1,8
			Etizolam	1	0,6	1,8

Antidepressiva			56	35,9	100,0
	Trizyklische Antidepressiva		30	19,2	53,6
		Doxepin	7	4,5	12,5
		Trimipramin	7	4,5	12,5
		Amitriptylin	6	3,8	10,7
		nicht spezifizierte Trizyklika	6	3,8	10,7
		Opipramol	3	1,9	5,4
		Clomipramin	1	0,6	1,8
	SSRI		23	14,7	41,1
		Venlafaxin	12	7,7	21,4
		Fluoxetin	4	2,6	7,1
		Citalopram	3	1,9	5,4
		Sertralin	2	1,3	3,6
		Escitalopram	1	0,6	1,8
		Methylphenidat	1	0,6	1,8
	Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer		2	1,3	3,6
	Bupropion	2	1,3	3,6	
Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum (NaSSA)		1	0,6	1,8	
	Mirtazapin	1	0,6	1,8	
Antipsychotika			31	19,9	100,0
	Dibenzepine		17	10,9	54,8
		Quetiapin	13	8,3	41,9
		Clozapin	2	1,3	6,5
		Olanzapin	2	1,3	6,5
	Trizyklische Neuroleptika		7	4,5	22,6
		Prothipendyl	3	1,9	9,7
		Chlorprothixen	2	1,3	6,5
		Promethazin	2	1,3	6,5
	andere Neuroleptika		5	3,2	16,1
		Aripiprazol	3	1,9	9,7
		Risperidol	1	0,6	3,2
		Ziprasidon	1	0,6	3,2
	Butyrophenone		1	0,6	3,2
		Pipamperon	1	0,6	3,2
	Thioxanthene		1	0,6	3,2
	Zuclopenthixol	1	0,6	3,2	
Antihistaminika			7	4,5	100,0
	-	Doxylamin	4	2,6	57,1
	-	Diphenhydramin	2	1,3	28,6
	-	Ceterizin	1	0,6	14,3
Sonstige Psychopharmaka			5	3,2	100,0
	-	Lithium	5	3,2	100,0
Alkohol			76	100,0	-
	-	Ethanol	75	98,7	-
	-	Methanol	1	1,3	-
Drogen			62	100,0	-
	-	Cannabinoide (THC)	36	58,1	-
	-	Kokain/Crack	10	16,1	-

		-	Ecstasy	7	11,3	-
		-	Amphetamine	4	6,4	-
		-	GHB	3	4,8	-
		-	Amylnitrit	1	1,6	-
		-	(halluzinogene) Pilze	1	1,6	-
Analgetika				56	100,0	-
	Opiate/Opioide			32	57,1	100,0
		-	Methadon	11	19,6	34,4
		-	Morphin	6	10,7	18,8
		-	Oxycodon	5	9,1	15,6
		-	nicht spezifizierte Opiate/Opioide	3	8,9	9,4
		-	Tilidin	2	3,6	6,3
		-	Buprenorphin	1	1,8	3,1
		-	Fentanyl	1	1,8	3,1
		-	Levomethadon	1	1,8	3,1
		-	Tapentadol	1	1,8	3,1
		-	Tramadol	1	1,8	3,1
	nicht-Opiate/Opioide			24	42,9	100,0
			nicht-saure Analgetika	15	26,8	62,5
			Paracetamol	12	21,4	50,0
			Metamizol	3	5,4	12,5
			NSAR	9	16,1	37,5
			Ibuprofen	5	8,9	20,8
			Acetylsalicylsäure	3	5,4	12,5
			Flurbiprofen	1	1,8	4,2
Sonstige Medikamente				36	100,0	-
	sonstige			13	36,1	100,0
		-	Baclofen	2	5,6	15,4
		-	Modafinil	2	5,6	15,4
		-	Bisacodyl	1	2,8	7,7
		-	Hydroxychloroquin	1	2,8	7,7
		-	Kontrastmittel	1	2,8	7,7
		-	Levothyroxin	1	2,8	7,7
		-	Macitentan	1	2,8	7,7
		-	Metoclopramid	1	2,8	7,7
		-	Riociguat	1	2,8	7,7
		-	Simvastatin	1	2,8	7,7
		-	Theophyllin	1	2,8	7,7
	Antihypertensiva			9	25,0	100,0
			Calciumantagonisten	4	11,1	44,4
			Amlodipin	2	5,6	22,2
			Verapamil	2	5,6	22,2
			ACE-Hemmer	2	5,6	22,2
			Ramipril	2	5,6	22,2
			Betablocker	2	5,6	22,2
			Metoprolol	2	5,6	22,2
			AT ₁ -Antagonisten	1	2,8	11,1
			Losartan	1	2,8	11,1
	Antidiabetika			5	13,9	100,0
		-	Insulin	2	5,6	40,0

		-	Metformin	2	5,6	40,0
		-	Gliptine	1	2,8	20,0
	Antikonvulsiva			4	11,1	100,0
		-	Carbamazepin	1	2,8	25,0
		-	Lamotrigin	1	2,8	25,0
		-	Pregabalin	1	2,8	25,0
		-	Valproinsäure	1	2,8	25,0
	Antikoagulantien			2	5,6	100,0
		-	Dabigatran	1	2,8	50,0
		-	Rivaroxaban	1	2,8	50,0
	Antibiotika			1	2,8	100,0
		-	Cefuroxim	1	2,8	100,0
	Diuretika			1	2,8	100,0
		-	Toraseamid	1	2,8	100,0
	Glykoside			1	2,8	100,0
		-	Digitoxin	1	2,8	100,0
Chemikalien				10	100,0	-
	sonstige Chemikalien			7	70,0	100,0
		-	Duschgel	1	10,0	14,3
		-	Erdöl (Grillanzünder)	1	10,0	14,3
		-	Esemtan Aktiv Gel	1	10,0	14,3
		-	Ethylenglykol (Frostschutzmittel)	1	10,0	14,3
		-	Salzsäure (Domestos-WC- Reiniger)	1	10,0	14,3
		-	Silber	1	10,0	14,3
		-	nicht-spezifizierte Chemikalien	1	10,0	14,3
	Gase			2	20,0	100,0
		-	Rauchgas	2	20,0	100,0
	Desinfektionsmittel			1	10,0	100,0
		-	Sterillium	1	10,0	100,0
Pflanzliche Gifte				6	100,0	-
		-	Knollenblätterpilz (Amantadin)	3	50,0	-
		-	Eibe	1	16,7	-
		-	Pantherpilz	1	16,7	-
		-	Rizin	1	16,7	-
Gesamtzahl der verwendeten Substanzen				399	-	-

Tabelle 35: Detaillierte Aufstellung von Häufigkeit und Anteil der Substanz- und Wirkgruppen, Unterformen und einzelnen Substanzen in Bezug auf alle Substanzen und die Wirkgruppen.

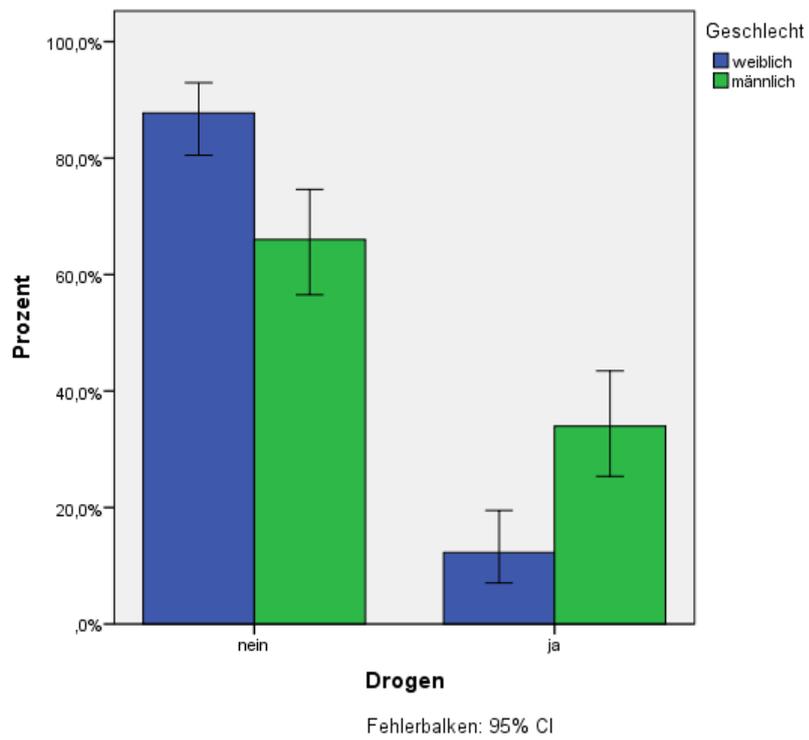


Diagramm 35: Anteil der Beteiligung von Drogen als Intoxikationssubstanz nach Geschlecht.

8.1.4 Therapie der Intoxikation:

Symptomatische Therapie:

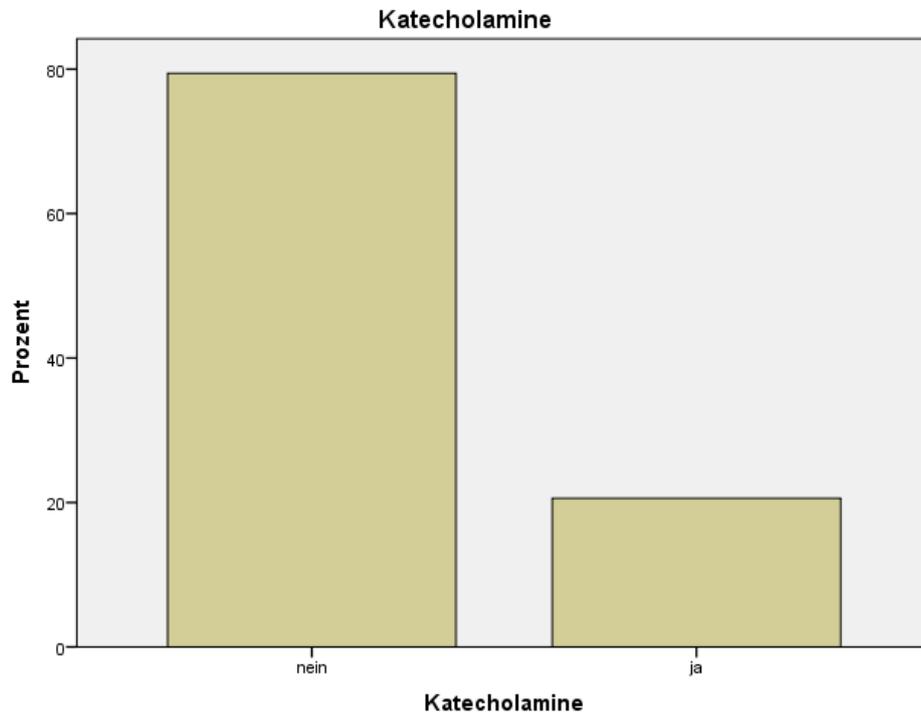


Diagramm 36: Anteil der katecholaminpflichtigen Patienten am Gesamtkollektiv.

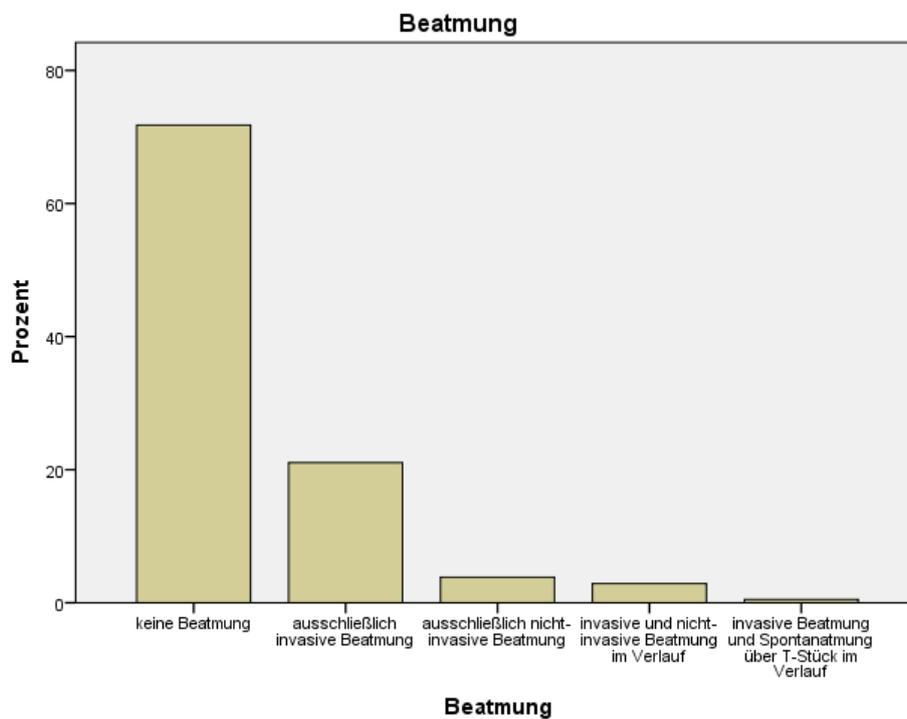


Diagramm 37: Anteil der Beatmungspatienten gruppiert nach Beatnungsmodi.

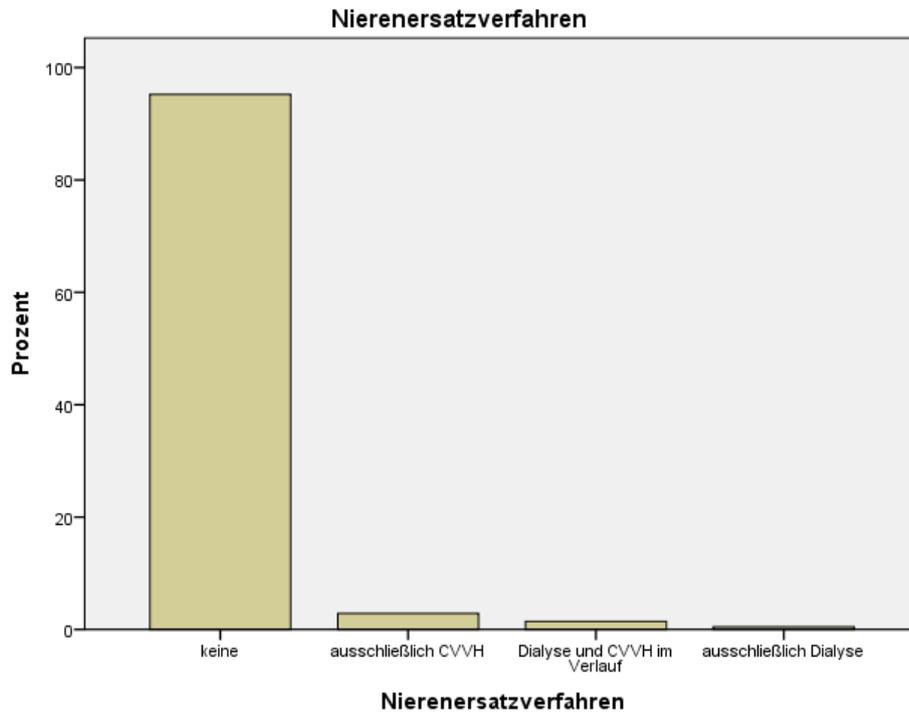


Diagramm 38: Anteil der Patienten mit Etablierung eines Nierenersatzverfahrens und dessen Modus.

Spezifische Therapie:

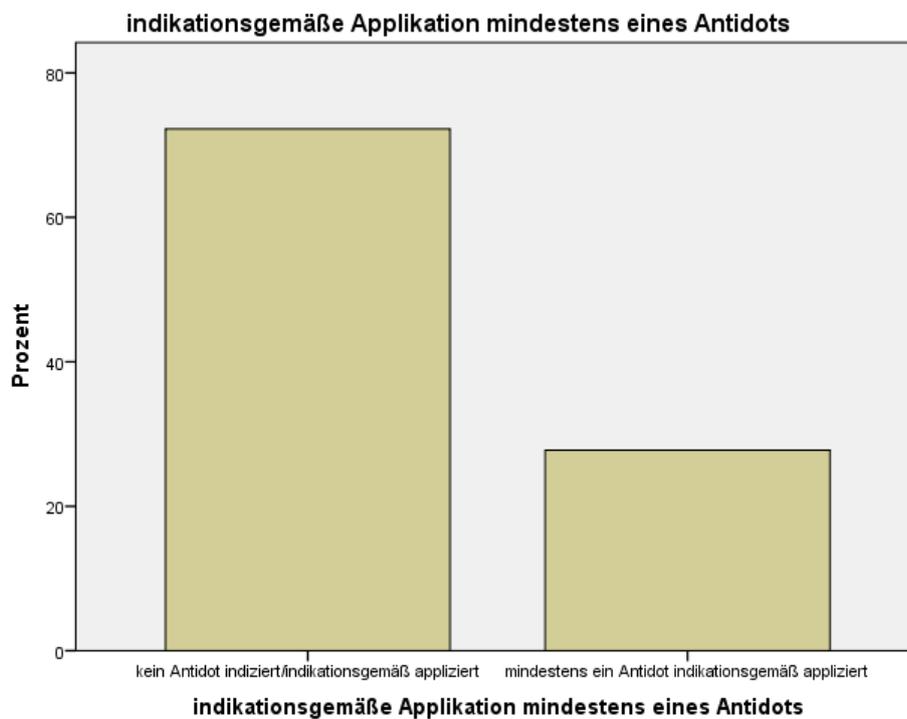


Diagramm 39: Anteil der indikationsgemäÙ applizierten Antidota.

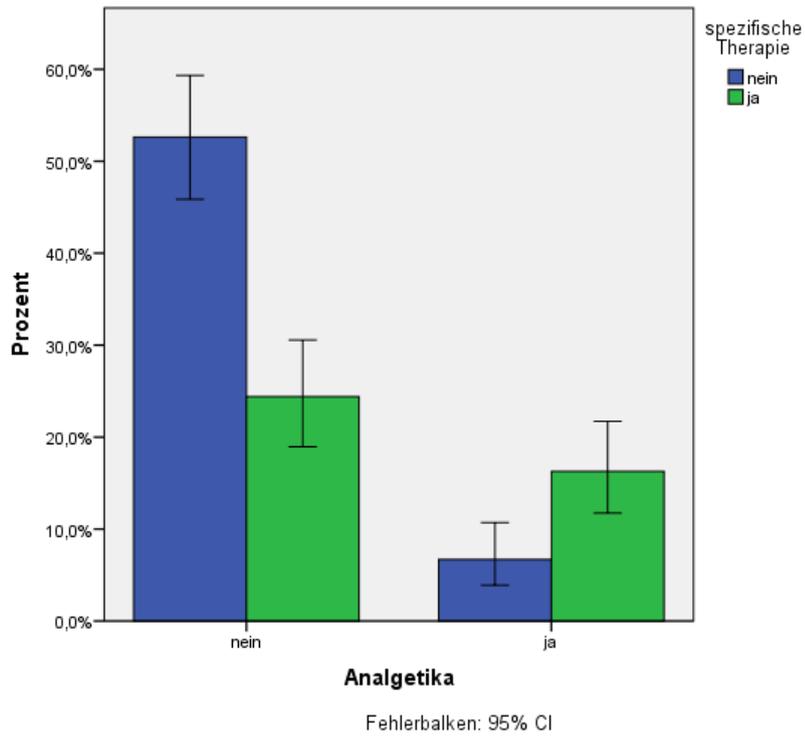


Diagramm 40: Einleitung einer spezifischen Therapie bei Intoxikationen durch Analgetika.

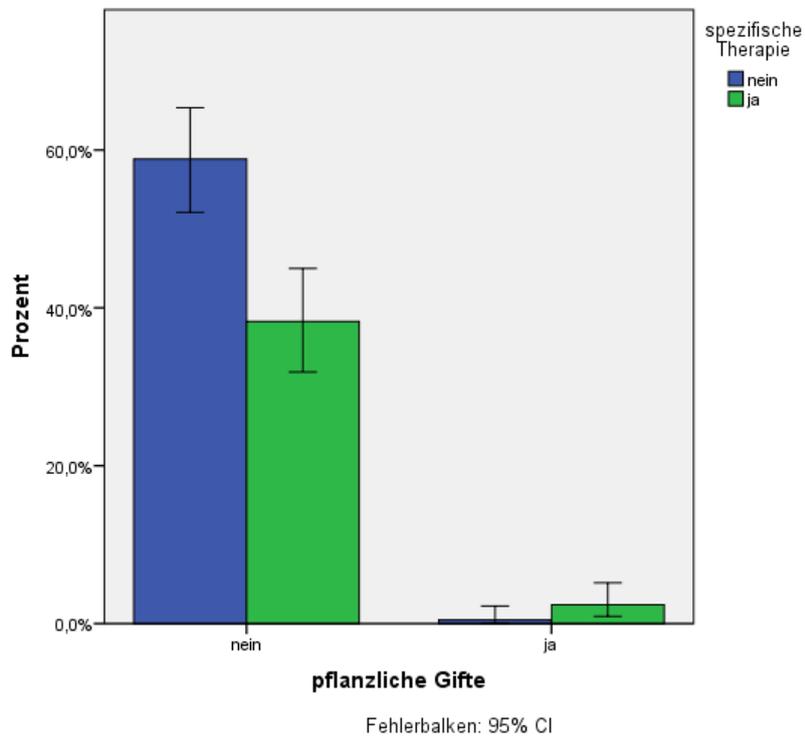
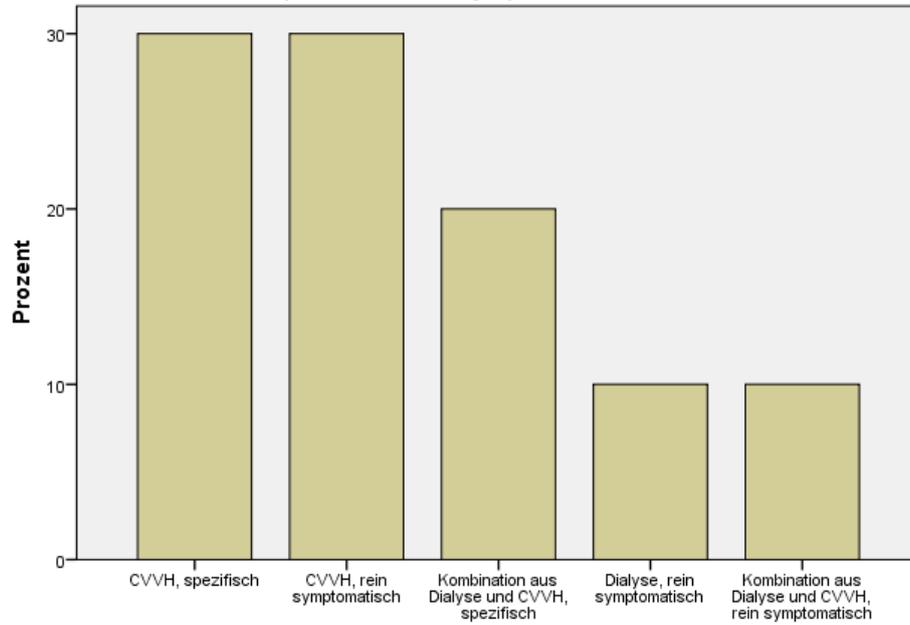


Diagramm 41: Einleitung einer spezifischen Therapie bei Intoxikationen durch pflanzliche Gifte

Gesamtübersicht über spezifische und symptomatische Nierenersatzverfahren



Gesamtübersicht über spezifische und symptomatische Nierenersatzverfahren

Diagramm 42: Anteil aller Nierenersatzverfahren in Hinblick auf Art des Verfahrens und Spezifität der Therapie..

Häufigkeit und Anteil aller applizierten Antidota in Bezug auf Fallzahl und Gesamtzahl der Antidota

Antidot	Häufigkeiten	Anteil an der Fallzahl (%)	Anteil an den Antidota (%)	Bemerkungen
Naloxon	21	10,0	27,3	siehe auch gesonderte Auswertung
N-Acetylcystein	17	8,1	22,1	einmal nicht als Antidot indiziert
Flumazenil	17	8,1	22,1	siehe auch gesonderte Auswertung
Physostigmin	6	2,9	7,8	zweimal nicht als Antidot indiziert
Glucose	3	1,4	3,9	
Silibinin	3	1,4	3,9	
Fomepizol	2	1,0	2,6	
Lipid Rescue	2	1,0	2,6	
Sauerstoff	2	1,0	2,6	
Calciumgluconat 10%, systemisch	1	0,5	1,3	
Digitalis-Antitoxin	1	0,5	1,3	
L-Carnithin	1	0,5	1,3	bei Valproinsäure-Intoxikation
PPSB	1	0,5	1,3	
Gesamtzahl Antidota	77			
Gesamtfallzahl	209			

Tabelle 36: Häufigkeit und Anteil aller applizierten Antidota in Bezug auf Fallzahl und Gesamtzahl der Antidota.

8.1.5 Verlauf

Entlassung und Outcome

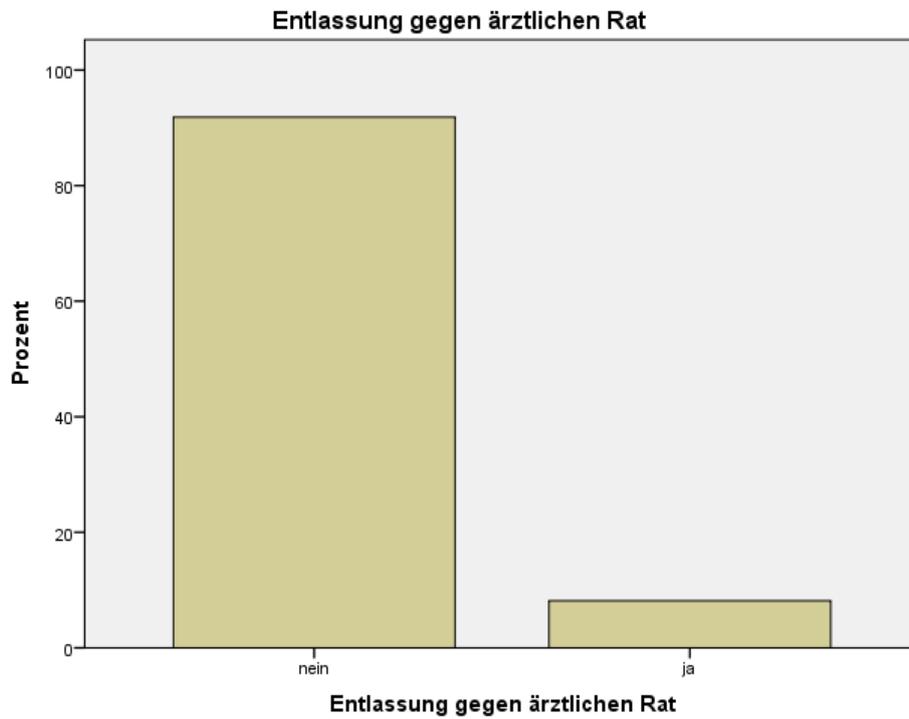


Diagramm 43: ICU-Entlassungen gegen ärztlichen Rat.

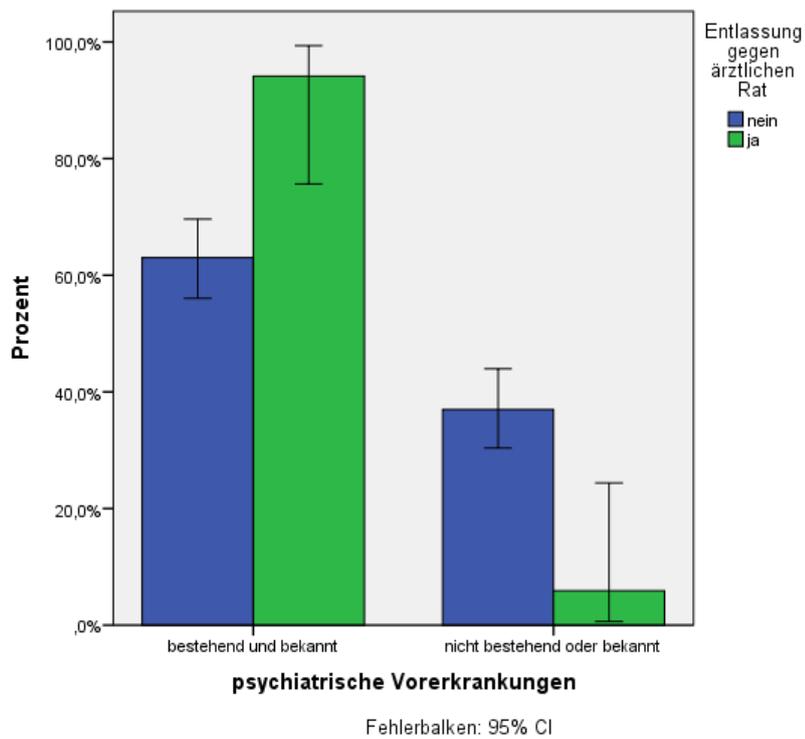


Diagramm 44: ICU-Entlassungen gegen ärztlichen Rat bei psychiatrischer Vorerkrankung.

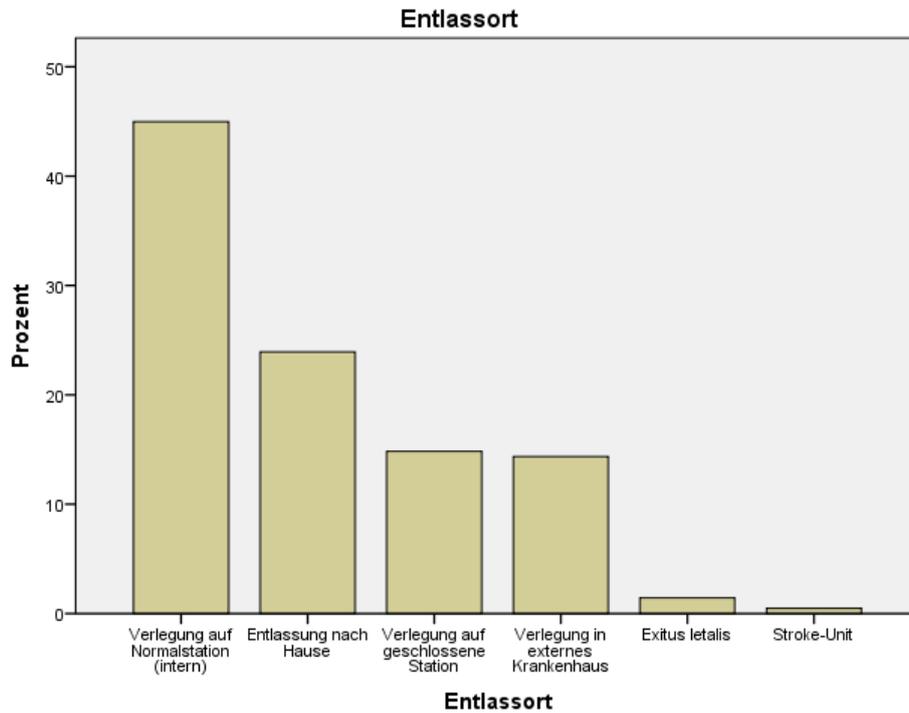


Diagramm 45: Anteile der Entlassorte der Patienten von ICU.

Defizite bei Entlassung



Diagramm 46: Anteil der Patienten mit nicht vorbekannter Nierenfunktionseinschränkung bei Entlassung.

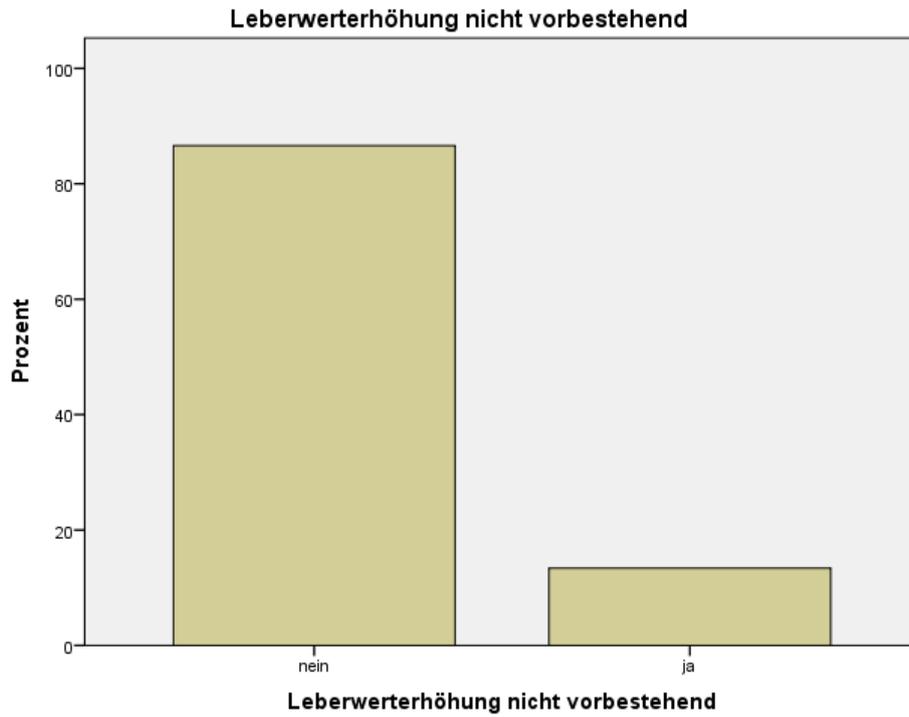


Diagramm 47: Anteil der Patienten mit nicht vorbekannter Leberwerterhöhung bei Entlassung.

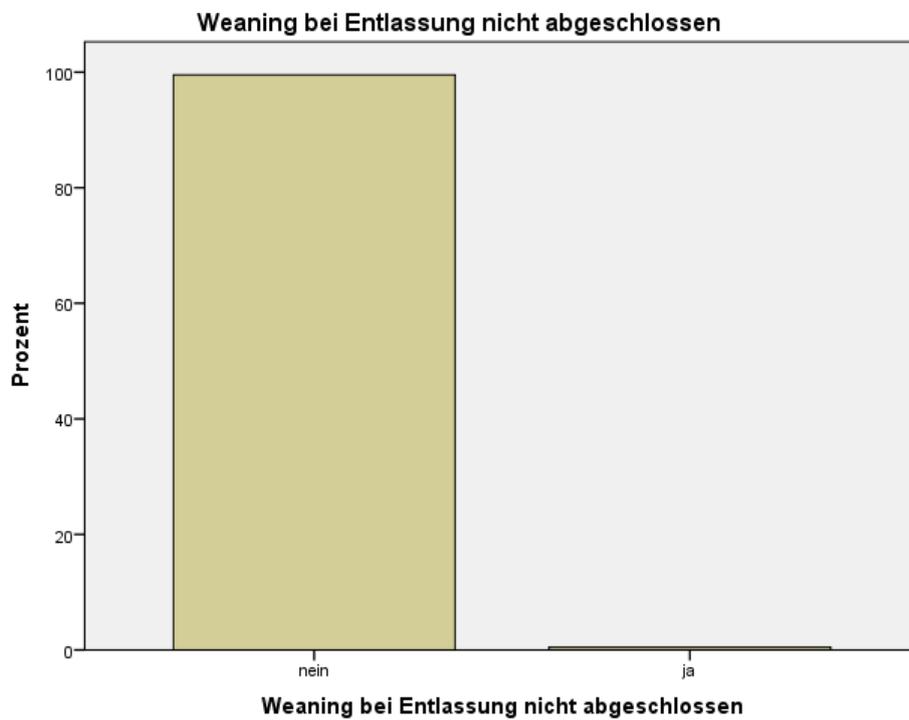


Diagramm 48: Anteil der Patienten mit nicht abgeschlossenem Weaning bei Entlassung.

9. Danksagung

Diese Dissertation ist allein mit der Unterstützung vieler Personen aus meinem universitären und privaten Umfeld überhaupt erst ermöglicht worden. Dafür möchte ich mich an dieser Stelle ganz herzlich bedanken:

Allen voran danke ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Stefan Kluge, Direktor der Klinik für Intensivmedizin am UKE, für die Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Begleitung.

Frau Dr. med. Stephanie Siedler, Oberärztin der Klinik für Intensivmedizin am UKE, danke ich besonders für ihre Unterstützung bei der Umsetzung, die unendliche Geduld, die zahlreichen Hinweise und Anmerkungen und nicht zuletzt ihrem Gespür dafür, wann ich aufmunternde Worte gebrauchen konnte.

Bei Herrn Dr. med. Jörn Grensemann, Oberarzt der Klinik für Intensivmedizin am UKE, möchte ich mich für das Feedback, die Korrekturen und Anregungen im Hinblick auf die statistische Auswertung bedanken.

Herrn PD Dr. med. Marcel Simon, Oberarzt der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik, danke ich für die Überlassung eines roten Fadens im Hinblick auf die Datenerhebung.

Ganz besonders und von Herzen danke ich meinen Eltern Petra und Stefan Trageser für ihre unendliche Unterstützung auf allen Ebenen bei jedem meiner Vorhaben, sowie dafür, dass ich diesen Weg einschlagen und bestreiten konnte.

Meiner ganzen Familie, allen voran meinen Brüdern Kai und Lukas Trageser, danke ich für die sehr effektive Ablenkung, den immer spannenden Diskurs und die Motivation, wann immer ich sie nötig hatte. Sonja und Mara sei an dieser Stelle im Besonderen für ihren Rückhalt gedankt.

Allen meinen Freunden möchte ich dafür danken, dass neben den Bemühungen für diese Arbeit in meiner Freizeit der nötige Ausgleich nie zu kurz kam. Vielen Dank für die vielen Momente des Lachens, der Ruhe, der Unternehmungen und der angeregten Gespräche.

10. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

11. 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: