Interdisziplinäre Notaufnahme
(Prof. Dr. med. S. Blaschke)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Notfallmedizinische Behandlung von Mischintoxikationen – eine retrospektive Kohortenstudie an einer universitären Notaufnahme

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität Göttingen

vorgelegt von

Theresa Göppel
aus
Feuchtwangen

Göttingen 2021

Dekan:	Prof. Dr. W. Brück
Referentin:	Prof. Dr. med. S. Blaschke-Steinbrecher
Ko-Referent:	Prof. Dr. med. A. Schaper
Drittreferent:	Prof. Dr. med. T. Meyer

Tag der mündlichen Prüfung: 21.07.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Notfallmedizinische Behandlung von Mischintoxikationen – eine retrospektive Kohortenstudie an einer universitären Notaufnahme“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den ....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis **III**

Tabellenverzeichnis **IV**

Abkürzungsverzeichnis **V**

1 Einleitung **1**

1.1 Epidemiologie 1

1.2 Toxische Substanzen 3

1.3 Präklinisches und klinisches Management bei Intoxikation 3

1.3.1 Diagnostik 4

1.3.2 Ausgewählte Therapieoptionen 5

1.3.3 Überwachung 6

1.4 Fragestellung 8

2 Material und Methoden **9**

2.1 Studiendesign und Studienpopulation 9

2.1.1 Auswahl der Patienten 9

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien 9

2.2 Datenerhebung 10

2.2.1 Datenerfassungsbogen 10

2.2.2 Demographische Daten 10

2.2.3 Klassifikation der Monitoringzeiträume 10

2.2.4 Komplikationen 11

2.2.5 Behandlung 11

2.2.6 Verlegung und Entlassung/Endpunkt 11

2.3 Datenauswertung 12

2.3.1 Umgang mit fehlenden Daten 12

2.3.2 Umgang mit toxischen Substanzen 12

2.3.3 Statistische Auswertung 12

3 Ergebnisse **14**
3.1 Patientenkollektiv 14
3.1.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht 15
3.1.2 Herkunft und Transportmittel 17
3.1.3 Psychiatrische Vorerkrankungen 19
3.1.4 Suizidale Absicht 20
3.2 Intoxikationssubstanzen 23
3.2.1 Darstellung der Einzelsubstanzen 23
3.2.2 Substanzen pro Patient 25
3.2.3 Kombinationen der Intoxikationssubstanzen 25
3.3 Verweildauer und Überwachung 26
3.3.1 Verweildauer 26
3.3.2 Überwachungs- und Entlassungsort 27
3.3.3 Aufenthalt in der Notaufnahme 28
3.4 Komplikationen und Behandlungen 30
3.4.1 Häufigkeit der Komplikationen und Behandlungen 30
3.4.2 Art der Komplikationen und Behandlungen 30
3.4.3 Komplikationen und Behandlungen bezogen auf die Kombinationen 32
3.5 Einzelsubstanzen 38
3.6 Verstorbene Patienten 41

4 Diskussion **43**
4.1 Ergebnisse 44
4.1.1 Allgemeine Ergebnisse 44
4.1.2 Komplikationen und Behandlungen 51
4.1.3 Einzelsubstanzen 53
4.1.4 Kombinationen 53
4.1.5 Ermittlung eines Risikokollektivs 56
4.2 Limitationen 58
4.3 Fazit 60

5 Zusammenfassung **62**

6 Literaturverzeichnis **64**

Abbildungsverzeichnis

3.1 Patientenauswahl 14
3.2 Anzahl der Patienten pro Jahr 15
3.3 Geschlechterverteilung 16
3.4 Altersverteilung nach Geschlecht 17
3.5 Transportmittel zum Krankenhaus 18
3.6 Auffindungsort 18
3.7 Psychiatrische Vorerkrankungen 20
3.8 Altersverteilung der Patienten mit und ohne suizidale Absicht 21
3.9 Häufigkeiten der Intoxikationssubstanzen 24
3.10 Häufigkeiten der Kombinationen 26
3.11 Überwachungsstation 28
3.12 Verlegungsort nach notfallmedizinischer Behandlung 29

Tabellenverzeichnis

3.1 Altersverteilung der Geschlechter 16
3.2 Psychiatrische Vorerkrankungen in Abhängigkeit vom Geschlecht Geschlecht 19
3.3 Suizidversuche in Abhängigkeit vom Geschlecht 21
3.4 Suizidale Absicht in Abhängigkeit vom Alter 21
3.5 Kreuztabelle Suizidale Absicht, psych. Vorerkrankung, Geschlecht . . 22
3.6 Häufigkeiten der Intoxikationssubstanzen 23
3.7 Durchschnittliche Anzahl der Substanzen pro Patient 25
3.8 Substanzen pro Patient 25
3.9 Behandlungen und Komplikationen im Gesamtzeitraum 30
3.10 Art der Komplikationen in den einzelnen Überwachungszeiträumen . 31
3.11 Art der Behandlungen in den einzelnen Überwachungszeiträumen . . 31
3.12 Komplikationen der Kombinationen in den einzelnen Überwachungszeiträumen 32
3.13 Behandlungen der Kombinationen in den einzelnen Überwachungszeiträumen 33
3.14 Behandlungen in Abhängigkeit von den Komplikationen 35
3.15 Art und Häufigkeit der Komplikationen und Behandlungen 36
3.16 Verweildauer bezogen auf die Kombinationen 38
3.17 Komplikationen der Einzelsubstanzen 39
3.18 Behandlungen der Einzelsubstanzen 40
3.19 Suizidale Absicht der Einzelsubstanzen 41
3.20 Verstorbene Patienten 41

Abkürzungsverzeichnis

ANV	akutes Nierenversagen
BAA	Bradyarrhythmia absoluta
BGA	Blutgasanalyse
CK	Creatin-Kinase
GCS	Glasgow Coma Scale
GIZ	Giftinformationszentrum
IMC	Intermediate-Care-Station
ITS	Intensivstation
KG	Körpergewicht
NAC	N-Acetylcystein
NSAR	nicht-steroidales Antiphlogisticum
PSS	Poisoning Severity Score
resp.	respiratorisch
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TAA	Tachyarrhythmia absoluta
THC	Tetrahydrocannabinol = Cannabinoid
TZA	Trizyklisches Antidepressivum
UMG	Universitätsmedizin Göttingen

1 Einleitung

‚Dosis sola facit venenum'
„Alle Ding sind Gifft und nichts ohn Gifft. Allein die Dosis macht, das ein Ding kein Gift ist“ (Paracelsus 2014). Diese Definition geht auf den Arzt, Naturforscher und Philosophen Paracelsus (1493–1541) aus dem 16. Jahrhundert zurück. Es ist als die erste Beschreibung der heute in der modernen Pharmakologie und Toxikologie gültigen Dosis-Wirkungsbeziehung zu sehen (Hahn et al. 2014). Paracelsus beschreibt bereits damals eine Grenzdosis, bei welcher ein gesunder Körper keinen Schaden zu erwarten hat und ab wann mit einer Vergiftung gerechnet werden muss (Hahn et al. 2014). Dies kann sowohl auf alle Bereiche der Medizin mit ihren Medikamenten und Behandlungen bezogen werden, genauso aber auch auf Dinge des alltäglichen Bedarfs. So kann beispielsweise das Trinken mehrerer Liter Wasser innerhalb kurzer Zeit schwere Komplikationen wie Hyponatriämie mit Krampfanfällen bis hin zum Koma auslösen (Katsarou und Singh 2010). Auch kann z. B. der Verzehr von großen Mengen von Muskatnuss schwere Gesundheitsstörungen bis hin zum Tod auslösen (Ehrenpreis et al. 2014).

Im klinischen Alltag und in der Pharmakologie spielt heute vor allem der Begriff der therapeutischen Breite eine wichtige Rolle. Dieser wird definiert als der „Abstand zwischen therapeutischer und toxisch wirksamer (ggfs. letaler) Dosis einer Substanz“ (Karow und Lang-Roth 2013). Passend dazu lässt sich das altgriechische Wort ‚Pharmakon' sowohl mit dem Begriff ‚Arzneistoff' als auch ‚Gift' übersetzen (Lüllmann et al. 2010).

1.1 Epidemiologie

Intoxikationen sind in den letzten Jahren ein zunehmendes Thema in der Notfallmedizin und in den Notaufnahmen geworden (Holzer et al. 2012; Meulendijks et al. 2003). Die Inzidenz wird mit 200.000 bis 400.000 Fällen pro Jahr angegeben (von Mach und Weilemann 2003a). Im Jahr 2011 beispielsweise wurden etwa 205.000 Patienten aufgrund akuter Vergiftungen in deutschen Krankenhäusern behandelt

(Müller und Desel 2013). Unterschieden werden müssen hierbei akzidentelle von vorsätzlichen Intoxikationen. Auswertungen der Giftinformationszentren (GIZ) im Jahr 2011 zeigten, dass es sich bei zwei Drittel (67 %) um akzidentelle Ereignisse und bei 20 % um Suizide bzw. versuchte Suizide handelte (Hahn et al. 2014). Es ist davon auszugehen, dass etwa 10.000 bis 15.000 Intoxikationen pro Jahr in Deutschland in suizidaler Absicht herbeigeführt werden, wobei einem Großteil davon ein notärztlicher Einsatz und eine stationäre Überwachung folgt. So sind Vergiftungen insgesamt für 1–2 % aller Hospitalisationen und 5–10 % aller Notarzteinsätze verantwortlich. Außerdem zählen Intoxikationen bei Erwachsenen, insbesondere aber bei Personen zwischen 35 und 40 Jahren, zu den häufigsten Todesursachen (Kramer et al. 2017; Pemmerl 2013).

In der Berichterstattung des Statistischen Bundesamtes werden alle Sterbefälle in Deutschland anhand des Diagnoseklassifiaktionssystems ICD-10 angegeben. Bei den Todesursachen wird unterschieden zwischen ‚Vergiftung' (T36–65), ‚akzidenteller Vergiftung' (X40–49) und ‚vorsätzlicher Vergiftung' (X60–65). Im Jahr 2019 wurden insgesamt 5579 Todesfälle in diesen Kategorien registriert. Dies entspricht einem Anteil von 0,6 % an allen Todesfällen (Destatis-Todesursachen 2020).

Letztlich ist es wichtig, sich bewusst zu machen, dass es aufgrund der uneinheitlichen Dokumentation eine nicht unerhebliche Diskrepanz zwischen den Zahlen zu Vergiftungen mit Todesfällen zwischen den Institutionen Giftinformationszentrum (GIZ) und dem Statistischen Bundesamt gibt (Hahn et al. 2014). Aufgrund einer generell fehlenden ärztlichen Meldepflicht gibt es insgesamt wenig aktuelle Daten zu Vergiftungshäufigkeiten. Die nach § 16 des Chemikaliengesetzes geregelte Meldepflicht bezieht sich nur auf ein spezielles Spektrum (chemische Stoffe, Haushalts-/Berufsprodukte) und lässt Stoffe wie Medikamente, Drogen, Tabak, Speisen und Getränke etc. außen vor (Hahn et al. 2014; Müller und Desel 2013).
Es ist derzeit also kaum möglich, ausreichend valide Aussagen über die Anzahl von Intoxikationen, deren Art und Schwere, Notwendigkeit einer Behandlung und Erfolg einer Therapie sowie zu den anfallenden Kosten zu machen (Hahn et al. 2014).

1.2 Toxische Substanzen

Eine Auswertung der Intoxikationssubstanzen des Jahres 2011 in sechs Giftinformationszentren (Berlin, Bonn, Freiburg, Göttingen, Homburg, Mainz) ergab, dass an erster Stelle Heilmittel mit 39 % (davon 99 % humane Arzneimittel) liegen. An zweiter Stelle folgen chemische/physikochemische Mittel mit 26 % (Hahn et al. 2014).
Generell ist zu sagen, dass sich die Stoffe der Intoxikationen im Laufe der Jahre verändert haben. Wurden in den sechziger und siebziger Jahren noch Barbiturate häufig verwendet, so finden sich heute Analgetika, Sedativa und Antidepressiva an den ersten Stellen, gefolgt von Herz-Kreislauf-Medikamenten (Kramer et al. 2017; Viertel et al. 2001). Bei bis zu 50 % der Patienten ist mit einer Mischintoxikation zu rechnen und etwa jeder Fünfte hat zusätzlich Alkohol ingestiert (von Mach und Weilemann 2003a).
An zwei konkreten Beispielen sollen diese Veränderungen über die Jahre dargestellt werden. Zum einen lässt sich bei Quetiapin mit der zunehmenden Verordnung auch eine kontinuierliche Zunahme der Intoxikationen beobachten. Wurde 2001 noch von < 100 Fällen berichtet, waren es 2012 bereits > 500 (Müller und Desel 2013).
Im Gegensatz dazu hat die Verkleinerung der Packungsgrößen von Paracetamol in Großbritannien im Jahr 1998 auf 16 Gramm pro Packung zu einem deutlichen Rückgang von ernsten Vergiftungen (und Todesfällen) mit diesem Medikament geführt (Hawton et al. 2013; von Mach et al. 2003). In Deutschland sind seit April 2009 Packungen mit mehr als zehn Gramm rezeptpflichtig. Die Giftinformationszentren (GIZ Nord und GIZ Hamburg) haben hierzulande bisher keinen eindeutigen Rückgang der Vergiftungsfälle dokumentiert (Aboutara et al. 2019).

1.3 Präklinisches und klinisches Management bei Intoxikation

Zu den Leitsätzen des präklinischen und klinischen Managements gehören die ‚6 W-Fragen' der Diagnostik und die ‚5-Finger-Regel' der Therapie (Pemmerl 2013; Spörri und Dirks 2000). Die 6 W-Fragen beinhalten: wer, was, wie viel, wann, warum und wie. Die 5-Finger-Regel besteht aus: Lebensrettenden Basismaßnahmen, Gifteliminations, Antidottherapie, Asservierung und Transport.
Soweit die Theorie. Es ist aber umso schwieriger, bei unkooperativen, vigilanzgemin-

derten oder bewusstlosen Patienten diese Fragen sofort und eindeutig zu eruieren. Und selbst getroffene Aussagen sind dann oft ungenau und fehlerhaft (Hafer und Kielstein 2014). Deshalb ist es wichtig, ggfs. eine Fremdanamnese durchzuführen bzw. den Auffindungsort genau zu inspizieren, um beispielsweise anhand leerer Tablettenblister/Flaschen eine grobe Abschätzung über Art und Menge der konsumierten Substanzen zu gewinnen. Weiterhin ist es wichtig, seinen Vergiftungsverdacht zügig zu erhärten und deren Schweregrad abzuschätzen oder diesen Verdacht zu verwerfen. Letztlich sichern lässt sich die Diagnose einer Vergiftung nur durch den Verdacht in Kombination mit dem klinischen Bild und dem Giftnachweis (Spörri und Dirks 2000).

Der Schweregrad einer Vergiftung lässt sich anhand des WHO Poisoning Severity Score bestimmen. Dies ist ein weltweit anerkannter, standardisierter Score zur Beurteilung der Schwere akuter Vergiftungen (Persson et al. 1998). Für die Kategorien Atmung, Gastrointestinaltrakt, zentrales Nervensystem, Herz-Kreislauf-System, Nierenfunktion, Leberfunktion, Stoffwechsel, Laborwerte und Muskulatur gibt es definierte Komplikationen. Diese werden unterschiedlichen Schweregraden (keine, leicht, mittelschwer, schwer, Tod) zugeordnet.
Als kompetente Ansprechpartner für klinisch tätige Ärzte dienen in der Regel die Giftinformationszentren. Im deutschsprachigen Raum finden sich insgesamt elf Zentren, davon neun in Deutschland, und je eins in Österreich und der Schweiz. Die Kernkompetenz dieser Institution umfasst die Diagnostik, Therapieempfehlung und sorgfältige Dokumentation von akuten Vergiftungen (GIZ). Es ist also im klinischen Alltag empfehlenswert, bei Verdacht auf eine Intoxikation das zuständige Giftinformationszentrum zu kontaktieren, um sich professionelle Unterstützung bezüglich der Differentialdiagnose und Umgang mit dem jeweiligen Patienten (d. h. notwendige/empfohlene Diagnostik und Therapie) zu holen (Pemmerl 2013; von Mach und Weilemann 2003a).

1.3.1 Diagnostik

Wie in allen Bereichen der Medizin sind auch hier die klinische Beurteilung und körperliche Untersuchung unerlässlich und können, wenn initial unbekannt, rasch Hinweise auf mögliche Intoxikationssubstanzen geben. Dabei helfen können die so-

genannten Toxidrome. Dies sind Kombinationen aus Symptomen welche Hinweise auf verschiedene Substanzen geben. Als Beispiel das anticholinerge Syndrom (‚trocken und heiß') mit den Symptomen Tachykardie, Hyperthermie, Mydriasis, trockene Schleimhäute, Harnverhalt. Als mögliche Auslöser kommen unter anderem TZA und Antihistaminika in Frage (Sieber 2001; Weidhase et al. 2014).
Urin- oder Speichelanalysen dienen als Drogenscreening, wobei Speichelproben bereits präklinisch problemlos verwertbar sind. Es können hieraus die acht gängigsten Substanzgruppen untersucht werden (Methadon, Benzodiazepine, Kokain, Amphetamine, Cannabinoide, Opiate, Barbiturate, trizyklische Antidepressiva). Blutuntersuchungen sollten neben einer Blutgasanalyse (BGA), Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte enthalten. Serumanalysen können vor allem bei Substanzen, deren Toxizität erst im Verlauf zunimmt, indiziert sein, z. B. bei Paracetamol. Die Indikation sollte aufgrund hoher Kosten und der Notwendigkeit von Spezialanalysen nur bei einer entsprechenden Verdachtsdiagnose gestellt werden (Pemmerl 2013; von Mach und Weilemann 2003a). Die Asservierung von Körperflüssigkeiten oder Erbrochenem ist nur als ein untergeordnetes Ziel anzusehen, da sie in der Regel kaum klinischen Nutzen bringt und allenfalls bei forensischen Fragen notwendig sein kann. Erfahrungsgemäß liegen andere Befunde früher vor, beziehungsweise wird bereits vorher aufgrund des klinischen Verdachts eine Behandlung durchgeführt (Pemmerl 2013). Als wichtigste apparative Diagnostik ist ein EKG durchzuführen, so können beispielsweise trizyklische Antidepressiva oder atypische Neuroleptika wie Quetiapin Störungen in der Erregungsausbreitung und ggfs. Herzrhythmusstörungen verursachen.

1.3.2 Ausgewählte Therapieoptionen

Eine konkrete, standardisierte Therapieempfehlung bei Mischintoxikationen abzugeben, gestaltet sich schwierig. Studien existieren kaum. Man findet wenige klinische Studien, kurze *Case Reports*, retrospektive Analysen und Tierversuche (Albertson et al. 2011). Die abgegebenen Empfehlungen beziehen sich in der Regel auf Monointoxikationen, weil hierbei die Pharmakokinetik der einzelnen Substanzen konkret beschrieben werden kann. Zusätzlich erschwert, wie bei allen Intoxikationen, eine ungenaue Mengenangabe ebenso wie eine nicht immer bekannte Interaktion der Einzelsubstanzen untereinander eine zuverlässige Einschätzung der Situation.

Übereinstimmend wird in allen Artikeln die symptomatische Therapie, Überwachung und Sicherung der Vitalparameter als wichtigstes stationäres Behandlungsziel definiert. Präklinisch sind die allgemeinen Notfallmaßnahmen indiziert (Müller und Desel 2013; Pemmerl 2013). Die Giftelimination und Antidotgabe spielen hingegen eine untergeordnete Rolle und sind nur unter bestimmten Voraussetzungen das Mittel der Wahl (Viertel et al. 2001). Die Grundlagen der Therapie sind zum einen die substanzspezifische Toxikokinetik (Vergiftung = Menge x Zeit) und zum anderen patientenbezogene Individualfaktoren (Ingestionslatenz, Füllungszustand des Magens, allgemeiner Gesundheitszustand) (von Mach und Weilemann 2003b).

Grundsätzlich unterscheidet man die primäre von der sekundären Giftelimination. Die primäre Giftelimination ist die Giftentfernung vor Resorption, dazu gehören induziertes Erbrechen, Magenspülung und Gabe von Aktivkohle. Als sekundäre Giftelimination werden alle Maßnahmen zur Giftentfernung nach Resorption, d. h. Entfernung von toxischen Substanzen aus dem Blutkreislauf, gesehen. Dazu gehören forcierte Diurese, Hämodialyse und Hämoperfusion (von Mach und Weilemann 2003b; Weilemann 2000).

1.3.3 Überwachung

Bei der Frage nach der Notwendigkeit und Dauer der stationären Aufnahme und Überwachungsdauer bei Mischintoxikationen gibt es derzeit keine allgemein gültigen Aussagen oder Empfehlungen.
In der Anfangsphase lässt sich der Schweregrad der Vergiftung nicht mit Sicherheit feststellen und eine mögliche akute Verschlechterung ist nicht vorherzusehen. So sind engmaschige Kontrollen der Vitalparameter, des neurologischen Status, des Säure-Basen-Haushaltes und des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes notwendig. Diese sind oft nur auf Überwachungsstationen (Intermediate-Care-Stationen (IMC) und Intensivstationen (ITS) personell und apparativ zu leisten. Daraus resultiert mutmaßlich die hohe Anzahl der intensivmedizinischen Überwachungen (Viertel et al. 2001).

In den Niederlanden wurde an einer Universitätsklinik eine Studie mit 313 intoxikierten Patienten (Alter > 14 Jahre, Zeitraum 2006–2008) durchgeführt und zwei Algorithmen getestet (Ambrosius et al. 2012). Die Frage war, ob es möglich ist, zum einen durch klinische Parameter (Atemfrequenz, Herzfrequenz, Blutdruck, EKG-Veränderungen, GCS) und zum anderen durch das Wissen über die Einnahme von bestimmten Substanzen (z. B. Antidiabetika, Cumarinderivate, Lithium, Paracetamol, Salicylate, Carbamazepin, Metformin, TZA, Valproinsäure) die Notwendigkeit einer stationären Aufnahme und Behandlung vorherzusagen. Und ist es damit möglich, stationäre Überwachungen und somit auch Arbeitsbelastung zu reduzieren und Kosten zu sparen? So werden in den Niederlanden etwa 76 % der Patienten, die sich mit einer Intoxikation in der Notaufnahme vorstellen, letztlich stationär überwacht, wobei der Großteil nach kurzer Aufenthaltsdauer und ohne Behandlung wieder entlassen werden kann. Ambrosius et al. (2012) postulieren, dass derzeit 5–10 % der Arbeitskraft in Notaufnahmen und auf Intensivstationen durch Patienten mit Intoxikationen beansprucht werden. Andere Zahlen aus Großbritannien sprechen gar von 10–20 % der Arbeitskraft (Jones und Volans 1999).
Bereits 2003 beschreiben Meulendijks et al. (2003), dass innerhalb der ersten sechs Stunden nach Vorstellung in der Klinik die Entscheidung für oder gegen eine stationäre Aufnahme getroffen werden kann. Diese Entscheidung wird anhand folgender Kriterien getroffen: welche Substanzen zu welchem Zeitpunkt und wie viel, Vorerkrankungen, Körpertemperatur, Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung, arterieller pH, Serum-Natrium/Kalium/Kreatinin, EKG-Veränderungen (QRS-Komplex, QTc-Zeit), epileptischer Anfall, auf Ansprache erweckbar.
Pemmerl (2013) empfiehlt im Falle des Vorliegens von mindestens einem der acht folgenden Kriterien die intensivmedizinische Überwachung: paCO2 > 45 mmHg, Intubation, Krampfanfall, fehlende Reaktion auf Ansprache, kein Sinusrhythmus, AV-Block Grad 2 oder 3, QRS-Dauer > 120 ms oder systolischer Blutdruck < 80 mmHg.

Auch diese Studien können am Ende keine konkreten Empfehlungen aussprechen bzgl. Überwachung und Therapie. Empfehlungen zu Handlungsweisen und Literatur gibt es vor allem zu Intoxikationen mit Einzelsubstanzen.

1.4 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, Komplikationen von Mischintoxikationen und die erfolgten Behandlungen in einem Patientenkollektiv einer universitären Notaufnahme zu untersuchen und hierbei Risikokollektive zu identifizieren, die potentiell einer intensiveren stationären Überwachung und/oder Therapie zugeführt werden müssen.

Es sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Treten bei bestimmten Kombinationen oder bei Beteiligung einer bestimmten Substanz häufiger schwerwiegende Komplikationen auf, welche einer stationären Behandlung bedürfen und somit die Verweildauer verlängern?

2. Gibt es Medikamentenkombinationen, welche erst zeitverzögert zu neu aufgetretenen Komplikationen und damit notwendigen Behandlungen führen?

Hierbei soll der Tatsache Rechnung getragen werden, dass Monointoxikationen im klinischen Alltag eher die Ausnahme sind und die Toxikokinetik bei Mischintoxikationen schlecht vorhersagbar ist.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Studie in der Universitätsmedizin Göttingen (UMG). Das Patientenkollektiv wurde in der interdisziplinären Notaufnahme (INA) der UMG rekrutiert. Die Auswahl erfolgte über die dort geführten Aufnahmebücher, in welche vom Pflegepersonal die primär vermutete Aufnahmediagnose eingetragen wurde. Gefiltert wurden daraus zunächst alle Patienten mit der Aufnahmediagnose ‚Intoxikation' oder ‚Mischintoxikation'. Der Studie zugrunde liegende Zeitraum war der 01.01.2008 bis 31.12.2012. Die Arbeit hat ein positives Votum durch die Ethikkomission der UMG erhalten (Antragsnummer 28/7/2020).

2.1.1 Auswahl der Patienten

Zunächst kamen nach initialer Durchsicht der Aufnahmebücher 805 Patienten für diese Untersuchung in Frage. Im nächsten Schritt wurden im Zentralarchiv der Universitätsmedizin Göttingen alle Patientenakten gesichtet und weiter analysiert. Aus Gründen der Anonymisierung und Pseudonymisierung wurden Patienten, welche wiederholt während des genannten Überwachungszeitraumes vorstellig waren, als jeweils neuer Fall betrachtet.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Um in die Studienpopulation aufgenommen zu werden mussten folgende Bedingungen erfüllt sein: Alter $\geq$ 16 Jahre; akute Intoxikation mit $\geq$ 2 Substanzen, welche nicht der gleichen Wirkstoffklasse angehören; einer vorhandenen und vollständigen Archivakte (Notarzt- bzw. Rettungswagenprotokoll, Bogen der Notaufnahme, Bogen der stationären Überwachung, Laborbefunde, Entlassungsbrief).

Patienten wurden aufgrund folgender Kriterien aus der Studie ausgeschlossen: Aufnahmediagnose im Verlauf nicht bestätigt; Intoxikation mit nur einer Substanz oder

mehrerer Substanzen derselben Wirkungsklasse; Archivakte nicht verfügbar oder unvollständig/leer.

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Datenerfassungsbogen

Die gesamte Untersuchung und damit die Grundlage dieser Studie basiert auf einem anonymisierten Datenerfassungsbogen, erstellt in einer Excel®-Tabelle (Microsoft® Office Excel® für Mac 2011, Microsoft Corporation, USA). Alle für diese Untersuchung relevanten Daten stammen aus den Patientenakten des Zentralarchivs und dem Befunddokumentationssystem (Ixserv.®-Programm, ixmid Software Technologie GmbH, Deutschland) der UMG. Zu keinem Zeitpunkt wurden personalisierte Patientendaten wie Name, Initialen oder Anschrift in den Erfassungsbogen aufgenommen. Die Erfassung und Auswertung erfolgte in pseudonymisierter Form mittels fortlaufender Nummer. Eine Identifikation war nur über den Untersucher möglich.

2.2.2 Demographische Daten

Zunächst wurden allgemeine epidemiologische Daten erfasst, um die Studienpopulation zu beschreiben. Dazu gehörten Geschlecht und Alter zum Ereigniszeitpunkt. Außerdem sollten folgende Fragen beantwortet werden: Anzahl der unterschiedlich eingenommenen Substanzen, maximal mögliche Menge/Dosis (nach Angaben der Patienten/Angehörigen, vorgefundenen Flaschen/Tablettenblistern etc.), Auffindungsort der Patienten (zu Hause, draußen, Verlegung aus einem anderen Krankenhaus etc.), Anwesenheit eines Notarztes, psychiatrische Vorerkrankungen (Einteilung nach ICD-10), Hinweise auf eine akute Suizidalität und anamnestisch bereits stattgefunden Suizidversuche.

2.2.3 Klassifikation der Monitoringzeiträume

Der beobachtete innerklinische Aufenthalt wurde auf 20 Stunden begrenzt und zur besseren Übersicht in drei Zeiträume unterteilt. Der Aufnahmezeitraum wurde definiert bei 0–3 Stunden, danach folgte der Zeitraum 4–12 Stunden und abschließend 13–20 Stunden. Der erste, kurz gewählte Zeitraum orientierte sich an der aktuellen

durchschnittlichen Aufenthaltsdauer in der Notaufnahme der UMG mit 4,5 Stunden (Korsten et al. 2014). Die große Zeitspanne der beiden folgenden Zeiträume sollte es ermöglichen, von möglichst vielen Patienten eine ausreichende Datenmenge in allen drei Zeiträumen zu erfassen.
Um den aktuellen Gesundheitszustand des Patienten abschätzen zu können, wurden, soweit möglich, für alle Zeiträume folgende Parameter erhoben: Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz, Körpertemperatur), Glasgow Coma Scale (GCS) oder Beschreibung der Vigilanz, BGA und Laborparameter.

2.2.4 Komplikationen

In einem nächsten Schritt wurden aus den gesammelten Werten alle von der Norm abweichenden Daten notiert und als Komplikationen betrachtet, ungeachtet dessen, ob sie klinisch relevant waren oder nicht. Betrachtet wurde neurologische, respiratorische und kardiopulmonale Komplikationen sowie laborchemische Veränderungen.

2.2.5 Behandlung

Aus den Patientenakten wurden ebenso wie die Komplikationen alle durchgeführten Behandlungen in den vorgegebenen Zeiträumen notiert, dazu gehörten u. a.: primäre und sekundäre Giftelimination, Volumensubstitution und Elektrolytausgleich, Intubation und maschinelle Beatmung, kreislaufunterstützende Maßnahmen und kardiopulmonale Reanimation.

2.2.6 Verlegung und Entlassung/Endpunkt

Aus dem Ixserv.®-Programm wurden Daten zur Verlegung auf andere Stationen innerhalb der UMG und der Entlassung notiert. Die jeweilige Verweildauer wurde in Stunden erfasst, außerdem der Entlassungsort (nach Hause, Verlegung in Psychiatrie oder ein anderes Krankenhaus, Tod).
Zusätzlich konnte den Archivakten entnommen werden, ob eine Entlassung regulär erfolgte oder auf eigenen Wunsch/gegen ärztlichen Rat.

2.3 Datenauswertung

Die erhobenen Daten wurden, um eine bessere Übersicht zu gewährleisten, in Excel-Tabellen überführt. Die Auswertung erfolgte unter Verwendung der Software IBM® SPSS® Statistics (Version 20, USA) und Microsoft Excel.

2.3.1 Umgang mit fehlenden Daten

Fehlten Daten in den Krankenakten, so wurde davon ausgegangen, dass die Parameter normwertig waren. Diese Vorgehensweise erfolgte in Anlehnung an andere retrospektive Studien (Ambrosius et al. 2012) und entspricht der üblichen Vorgehensweise bei Untersuchungen, die auf routinemäßig erhobenen Daten basieren.

2.3.2 Umgang mit toxischen Substanzen

Aufgrund der hohen Anzahl an Einzelsubstanzen zeigte sich die Auswertung als wenig aussagekräftig. So wurden zum besseren Vergleich die am häufigsten eingenommenen Substanzen verwendet. Von den insgesamt 82 verschiedenen Wirkstoffklassen wurden diejenigen ausgewählt, die > 11 Mal eingenommen wurden, sodass insgesamt 18 Klassen übrig blieben. Aus dieser Auswahl konnten danach die häufigsten Zweier-Kombinationen ermittelt werden. Es waren zwölf Zweier-Kombinationen, die je mindestens 15 Mal vorgekommen sind. Eine Auswertung von > 2 Kombinations-Substanzen stellte sich aufgrund der zu geringen Vergleichbarkeit bei zu niedriger Fallzahl als nicht sinnvoll heraus.

2.3.3 Statistische Auswertung

Für die deskriptive Auswertung wurden abhängig von der zu untersuchenden Datenvoraussetzung (metrisch oder kategorial) entweder Mittelwerte/Median und Standardabweichung (z. B. Alter) oder die absolute und relative Häufigkeit (z. B. Geschlecht) angegeben. Es wurden Balken- und Kreisdiagramme zur grafischen Veranschaulichung angefertigt. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0{,}05$ festgelegt. Das bedeutet, dass Werte $p \geq 0{,}05$ als nicht signifikant gelten, während Ergebnisse mit Werten zwischen $p < 0{,}05$ und 0,01 als signifikant betrachtet werden. Zwischen $p < 0{,}01$ und 0,001 sind die Ergebnisse als hoch signifikant, $p < 0{,}001$ als höchst

signifikant definiert.
Zur Anwendung kamen der Chi-Quadrat-Test und der Exakte Fisher-Test. Die Testung der Variablen auf Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogorow-Smirnow-Test. Zur Überprüfung der Signifikanz bei nicht normalverteilten Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Nicht standardisierbare Daten wurden auf Microsoft Excel festgehalten und manuell ausgewertet.
Die statistische Auswertung wurde von Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Statistik der UMG überprüft.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Nach Erfüllung der in Kapitel 2 (Material und Methoden) genannten Kriterien wurden von den zunächst 805 identifizierten Patienten 431 ausgeschlossen, sodass letztlich eine Studienpopulation von 374 Patienten bestehen blieb.

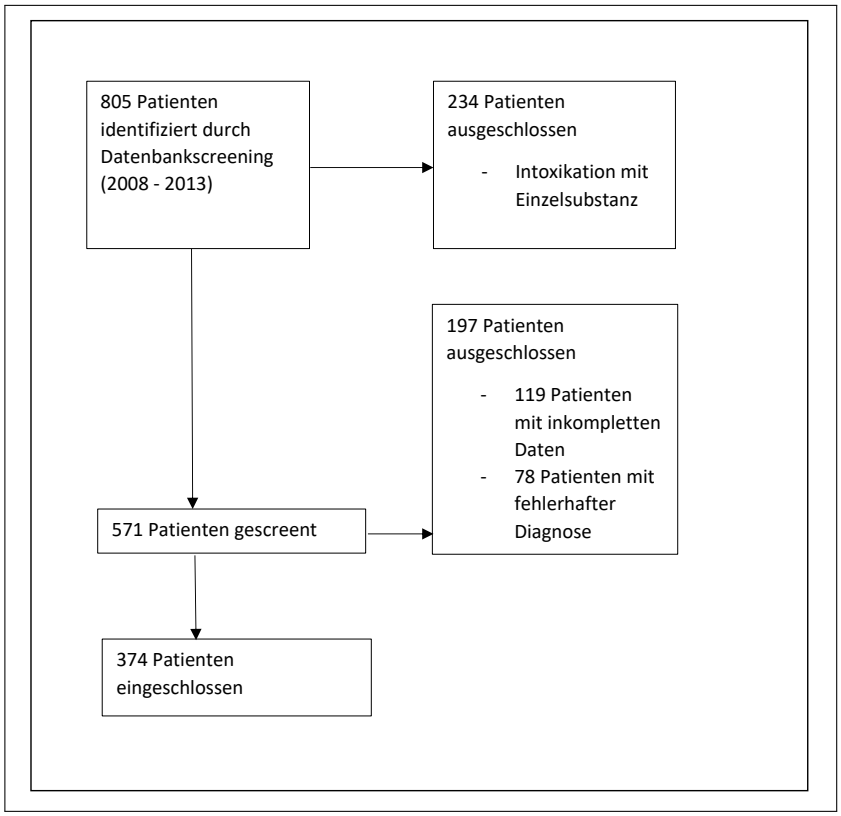

Abbildung 3.1: Flussdiagramm zur Selektion der Patientenkohorte

Den Hauptausschlussgrund bildete mit 29,1 % (n = 234) eine Monointoxikation, davon wiederum etwa ein Drittel der Patienten (n = 70) mit einer reinen Alkoholintoxikation. Eine nicht zur Verfügung stehende Archivakte führte in 119 Fällen (14,8 %) zu einem Ausschluss. Eine letztlich andere Behandlungsdiagnose lag zu 9,7 % (n = 78) vor.

Die Verteilung auf die einzelnen Jahre war wie folgt:

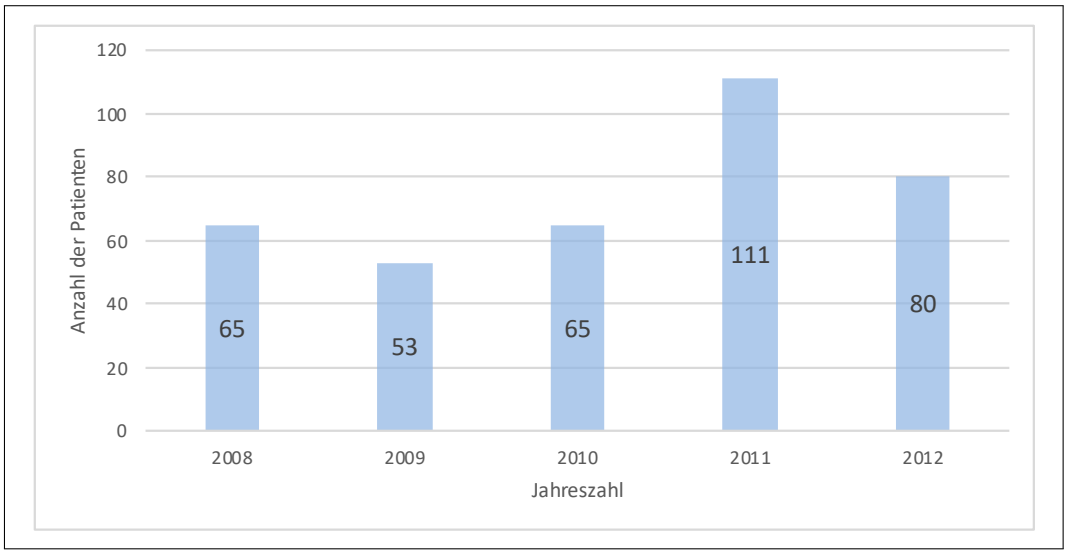

Abbildung 3.2: Anzahl der Patienten mit Mischintoxikationen pro Jahr

Das Aufkommen an Patienten mit Intoxikationen variierte in den einzelnen Jahren deutlich. Der niedrigste Wert mit 53 Patienten ergab sich im Jahr 2009 und der höchste Wert mit 111 Patienten 2011. Der Grund für den niedrigsten Wert im Jahr 2009 lag sicherlich im Fehlen einiger Daten im 4. Quartal.

3.1.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht

Das eingeschlossene Patientenkollektiv (n = 374) setzte sich bezogen auf Alter und Geschlecht folgendermaßen zusammen.

3.1.1.1 Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung lag hier zugunsten der weiblichen Patienten mit 54,3 % (n = 203) und 45,7 % (n = 171) männlichen Patienten. Der Unterschied war mit p = 0,113 nicht signifikant.

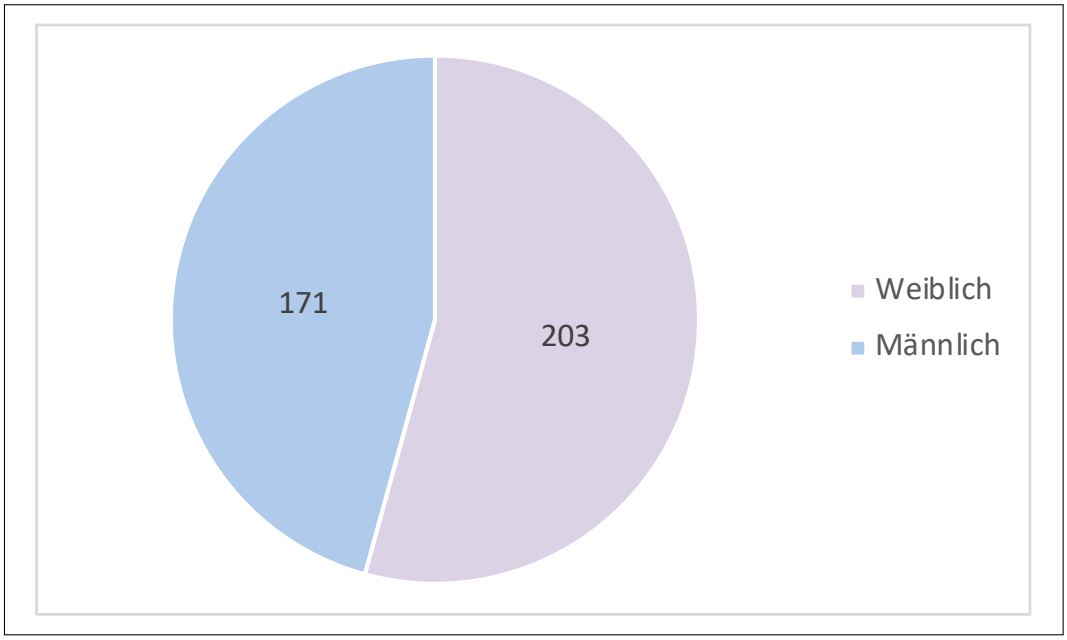

Abbildung 3.3: Geschlechterverteilung

3.1.1.2 Altersverteilung

Tabelle 3.1: Altersverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht

							Perzentile		
Geschlecht		n (Anzahl)	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	25.	50.(Median)	75.
w	Alter (Jahre)	203	39,6	13,9	16	84	29	39	50
m	Alter (Jahre)	171	37,5	12,8	16	86	26	38	46

Im Gesamtkollektiv betrug das Alter zum Ereigniszeitpunkt im Durchschnitt 38,7 Jahre (SD 13,4). Der älteste Patient war 86 Jahre und der jüngste 16 Jahre alt. Es zeigte sich, dass die weiblichen Patienten im Mittel 39,6 Jahre (SD 13,9, Min. 16 - Max. 84) alt waren und die männlichen Patienten 37,5 Jahre (SD 12,8, Min. 16 - Max. 86). Ein deutlicher Unterschied stellte sich allerdings im Altersgipfel dar. So gab es bei den Frauen zwei Gipfel jeweils um das 30. Lebensjahr und zwischen 45 und 55 Jahren und bei den Männern einen Gipfel um das 45. Lebensjahr.

Grafisch lässt sich die Altersverteilung bezogen auf das Geschlecht wie folgt darstellen:

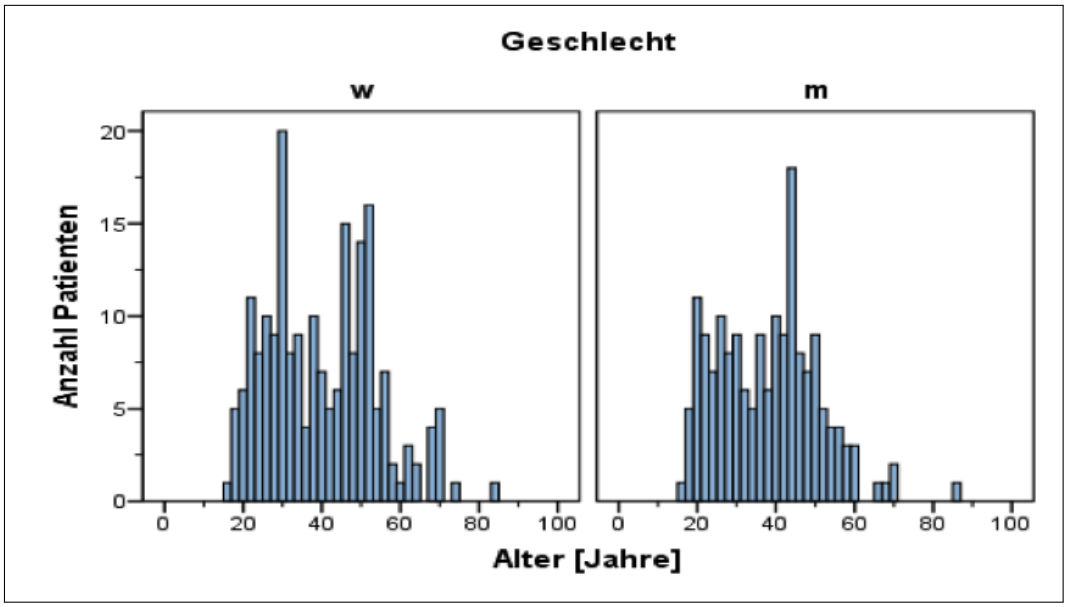

Abbildung 3.4: Altersverteilung nach Geschlecht

3.1.2 Herkunft und Transportmittel

3.1.2.1 Transportmittel zum Krankenhaus

Der Transport in die Interdisziplinäre Notaufnahme der UMG erfolgte bei dem größten Teil der Patienten mittels Rettungsdienst. Es wurden 218 Patienten (58,3 %) von einem Notarzt begleitet und 143 Patienten (38,2 %) mit dem Rettungswagen (RTW) gebracht. Nur ein kleiner Teil (n = 13 Personen, 3,5 %) kam selbstständig in die UMG.

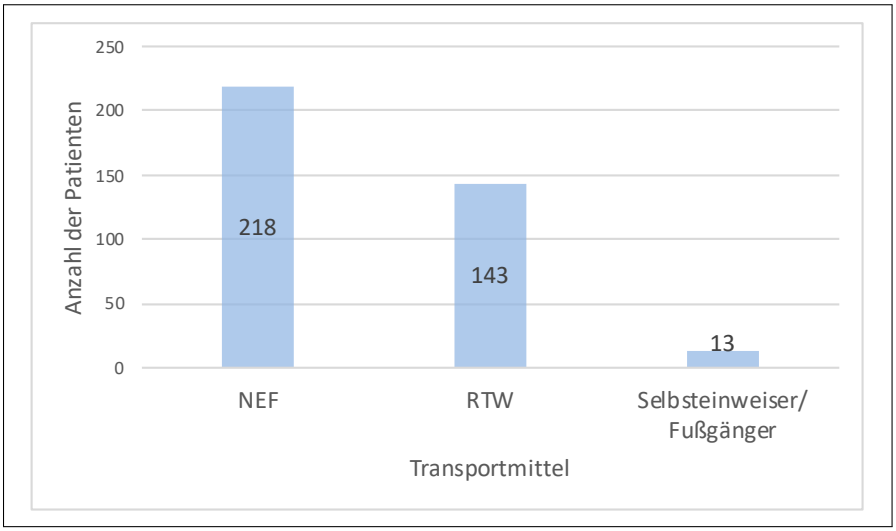

Abbildung 3.5: Transportmittel zum Krankenhaus

3.1.2.2 Auffindungsort

Der Hauptanteil, nämlich 282 Personen (75,4 %), wurde zu Hause vorgefunden. Als Verlegung aus einer psychiatrischen Klinik kamen 42 Patienten (11,2 %). 37 Personen (9,9 %) wurden als drittgrößter Anteil draußen vorgefunden. Sieben Personen wurden aus anderen Krankenhäusern verlegt und vier Personen aus einer hausärztlichen Praxis eingewiesen. Je ein Patient kam von seinem Arbeitsplatz und aus einer Therapieeinrichtung für Suchtkranke.

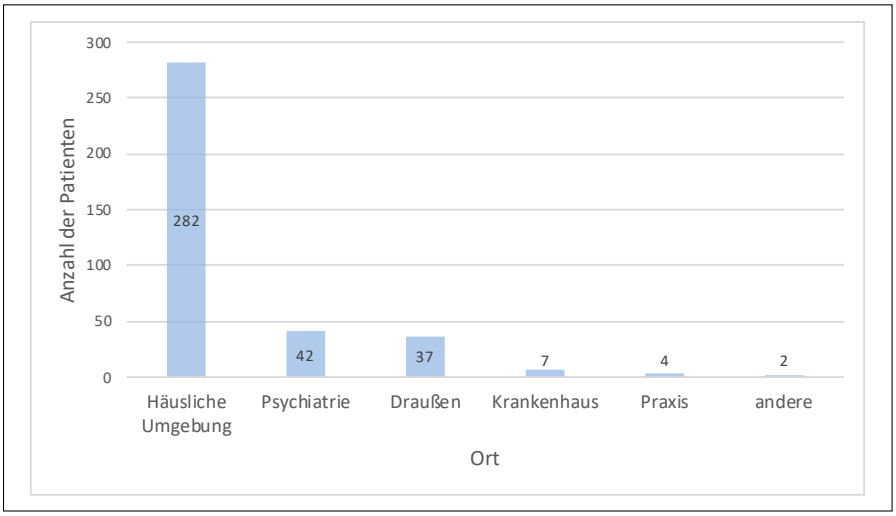

Abbildung 3.6: Auffindungsort

3.1.3 Psychiatrische Vorerkrankungen

Anamnestisch ergab sich bei 64,4 % (n = 241) der Patienten eine psychiatrische Vorerkrankung. Der Anteil der Frauen daran lag mit n = 147 (61 %) im Vergleich zu den Männern mit n = 94 (39 %) deutlich höher. Im Chi-Quadrat-Test ergab sich somit auch ein signifikanter Unterschied ($p < 0{,}001$).

Tabelle 3.2: Psychiatrische Vorerkrankung in Abhängigkeit vom Geschlecht

		Psychiatrische Vorerkrankungen		
		Ja	Nein	Gesamt
Geschlecht	w	147	56	203
	m	94	77	171
Gesamt		241	133	374

Die häufigste psychiatrische Vorerkrankung war die Depression (F32; n = 141), gefolgt von der emotional-instabilen Persönlichkeitsstörung (F60.3; n = 57). Allenfalls die akute Belastungsreaktion (F43.0) mit n = 17 und die bipolar affektive Störung (F31) mit n = 11 kamen noch mit Werten im zweistelligen Bereich vor.
In der Regel wurde bei den Patienten eine psychiatrische Vorerkrankung festgestellt. Nur 7,5 % (n = 28) litten an zwei verschiedenen Erkrankungen. Kein Patient des Kollektivs hingegen hatte mehr als zwei Vorerkrankungen aus diesem Bereich.

Die Verteilungshäufigkeiten der jeweiligen Vorerkrankungen sind in der folgenden Abbildung 3.7 grafisch dargestellt.

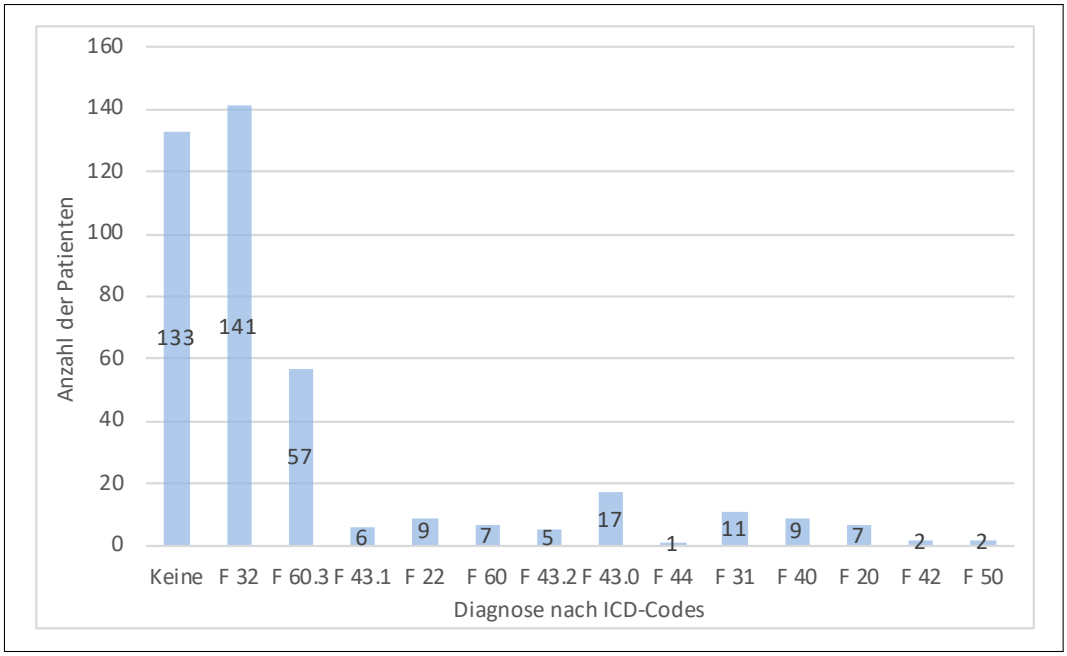

Abbildung 3.7: Art und Häufigkeit der psychiatrischen Vorerkrankungen

Definition der ICD-Codes: F32 Depressive Episode, F60.3 Emotional instabile Persönlichkeitsstörung, F43.1 Posttraumatische Belastungsstörung, F22 Anhaltend wahnhafte Störung, F60 Spezifische Persönlichkeitsstörung, F43.2 Anpassungsstörung, F43.0 Akute Belastungsreaktion, F44 Dissoziative Störung, F31 Bipolare affektive Störung, F40 Phobische Störung, F20 Schizophrenie, F42 Zwangsstörung, F50 Essstörung

3.1.4 Suizidale Absicht

3.1.4.1 Aktuelle suizidale Absicht

Diese Studie zeigte bei mehr als der Hälfte (54,3 %, n = 203) eine suizidale Absicht. Dabei lag die Anzahl der Frauen im Vergleich zu dem der Männer höher (123:80, w:m). Es ergab sich hierbei ein signifikanter Unterschied mit p = 0,008. Das Ergebnis wird in der folgenden Tabelle 3.3 dargestellt.

Tabelle 3.3: Häufigkeit der Mischintoxikation in suizidaler Absicht in Abhänigkeit vom Geschlecht

		Suizid		
		Ja	Nein	Gesamt
Geschlecht	w	123	80	203
	m	80	91	171
Gesamt		203	171	374

Das durchschnittliche Alter bei allen Patienten mit einem Suizidversuch lag bei 41,2 Jahren (SD 13,7). Im Vergleich waren die Patienten ohne suizidale Absicht im Mittel 35,7 Jahre (SD 12,5) alt. Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich, dass die Patienten mit einer suizidalen Absicht signifikant älter waren als diejenigen, die keinen Suizidversuch begangen haben. Das Ergebnis war mit $p < 0{,}001$ signifikant.

Tabelle 3.4: Suizidale Absicht in Abhängigkeit vom Alter

							Perzentile		
Suizid		n (Anzahl)	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	25.	50.(Median)	75.
nein	Alter (Jahre)	171	35,7	12,5	16	86	26	33	44
ja	Alter (Jahre)	203	41,2	13,7	17	84	30	43	50

Die Altersverteilung wird im Folgenden noch graphisch dargestellt.

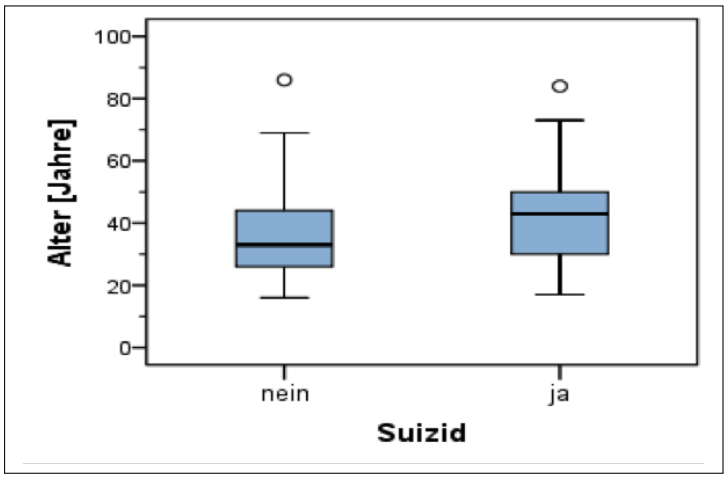

Abbildung 3.8: Altersverteilung der Patienten mit und ohne suizidale Absicht

3.1.4.2 Vorangegangene suizidale Absicht

Soweit es anhand der Patientenakten möglich war, wurde eine vorangegangene suizidale Absicht erfasst. Bei 95 Patienten zeigte sich, dass bereits in der Vergangenheit ein Suizidversuch stattgefunden hatte, das entspricht einem Viertel des gesamten Kollektivs (25,4 %). Von diesen 95 Patienten lag bei 82,1 % (n = 78) auch im aktuellen Fall eine erneute suizidale Absicht vor. Der Chi-Quadrat-Test zeigte dafür eine signifikante Korrelation ($p < 0{,}001$).

3.1.4.3 Korrelation zwischen Geschlecht, psychischer Vorerkrankung und suizidaler Absicht

Tabelle 3.5: Suizidale Absicht in Abhängigkeit von psychischen Vorerkrankungen und Geschlecht

Geschlecht				Psychische Vorerkrankungen nein	ja	Gesamt
w	Suizid	nein	n	27	53	80
			% innerhalb psych. Vorerkrankungen	48,2	36,1	39,4
		ja	n	29	94	123
			% innerhalb psych. Vorerkrankungen	51,8	63,9	60,6
	Gesamt		n	56	147	203
			% innerhalb psych. Vorerkrankungen	100	100	100
m	Suizid	nein	n	57	34	91
			% innerhalb psych. Vorerkrankungen	74	36,2	53,2
		ja	n	20	60	80
			% innerhalb psych. Vorerkrankungen	26	63,8	46,8
	Gesamt		n	77	94	171
			% innerhalb psych. Vorerkrankungen	100	100	100
Gesamt	Suizid	nein	n	84	87	171
			% innerhalb psych. Vorerkrankungen	63,2	36,1	45,7
		ja	n	49	154	203
			% innerhalb psych. Vorerkrankungen	36,8	63,9	54,3
	Gesamt		n	133	241	374
			% innerhalb psych. Vorerkrankungen	100	100	100

Bei den Patientinnen zeigte sich keine signifikante Abhängigkeit zwischen einer suizidalen Absicht und psychischen Vorerkrankung ($p = 0{,}113$). Betrachtet man aber die männlichen Patienten und auch das Gesamtkollektiv, so zeigte sich, dass das Vorliegen von psychischen Vorerkrankungen das Risiko für einen Suizidversuch erhöht. Diese Abhängigkeit war mit $p < 0{,}001$ signifikant.

3.2 Intoxikationssubstanzen

3.2.1 Darstellung der Einzelsubstanzen

Insgesamt konnten bei den 374 Patienten 993 verschiedene eingenommene Substanzen dokumentiert werden. Diese ließen sich letztlich noch in 82 verschiedene Wirkstoffklassen einteilen.
Wie in Kapitel 2 Material und Methoden bereits beschrieben konnten, aufgrund der Vielzahl der verschiedenen Substanzen nur eine Auswahl für die weitergehende Analyse verwendet werden. Die vorliegende Arbeit beschränkt sich somit auf die 18 häufigsten vorkommenden Substanzen. Alle wurden von mindestens zwölf Personen eingenommen. Die Verteilungshäufigkeiten der jeweiligen Substanzen sind in der folgenden Tabelle 3.6 und grafisch in Abbildung 3.9 dargestellt.

Tabelle 3.6: Häufigkeiten der Intoxikationssubstanzen

Wirkstoffklasse	Anzahl (n) n=993	Prozent (%)
Alkohole	221	22,3
Benzodiazepine	155	15,7
Opioide	63	6,3
NSAR	50	5
Trizyklische Antidepressiva	50	5
Neuroleptika atypisch	49	4,9
Neuroleptika schwachpotent	43	4,3
SSRI	39	3,9
THC	29	2,9
Hypnotika	27	2,7
Antiepileptika	23	2,3
a2-Blocker	23	2,3
ß-Blocker	23	2,3
Paracetamol	20	2
SNRI	16	1,6
Antihistaminika	15	1,5
Amphetamine	13	1,3
ACE-Hemmer	11	1,1
Andere*	123	12,4

*a1-Blocker, a2-Agonist, ACE-Hemmer+Thiazid, Alkaloid, Antibiotika, Anticholinergika, Antidementiva, Antidepressiva, Antiemetika, Antihypertensiva, Antitussiva, Anxiolytika, Baldrian, Barbiturat, Benzodiazepin-Antagonist, Bronchospasmolytika, CO2, Ca-Antagonist, COX-Hemmer, Cumarinderivat, Desinfektionsmittel, Dexpanthenol, Disulfiram, Diuretika, Expektorans, Folsäure, Gallensäurekomplexbildner, Glucocorticoid, Herzglykosid, Insulin, Johanniskraut, Kokain, Kontrazeptivum, MAO-Hemmer, Methanol, Muskelrelaxans, Narkotikum, NDRI, andere Neuroleptika, Neuroleptika hochpotent, Nicht-Opioid-Analgetika, Opioid-Antagonist, part. Serotonin-Antagonist, PDE5-Hemmer, Pilze, Protonenpumpeninhibitor, Sartan, Schilddrüsenhormon, Schleifendiuretika, Sedativa, SNDRI, Spasmolytikum, Statin, Sulfonylharnstoff, Sympathomimetika, Terpenester

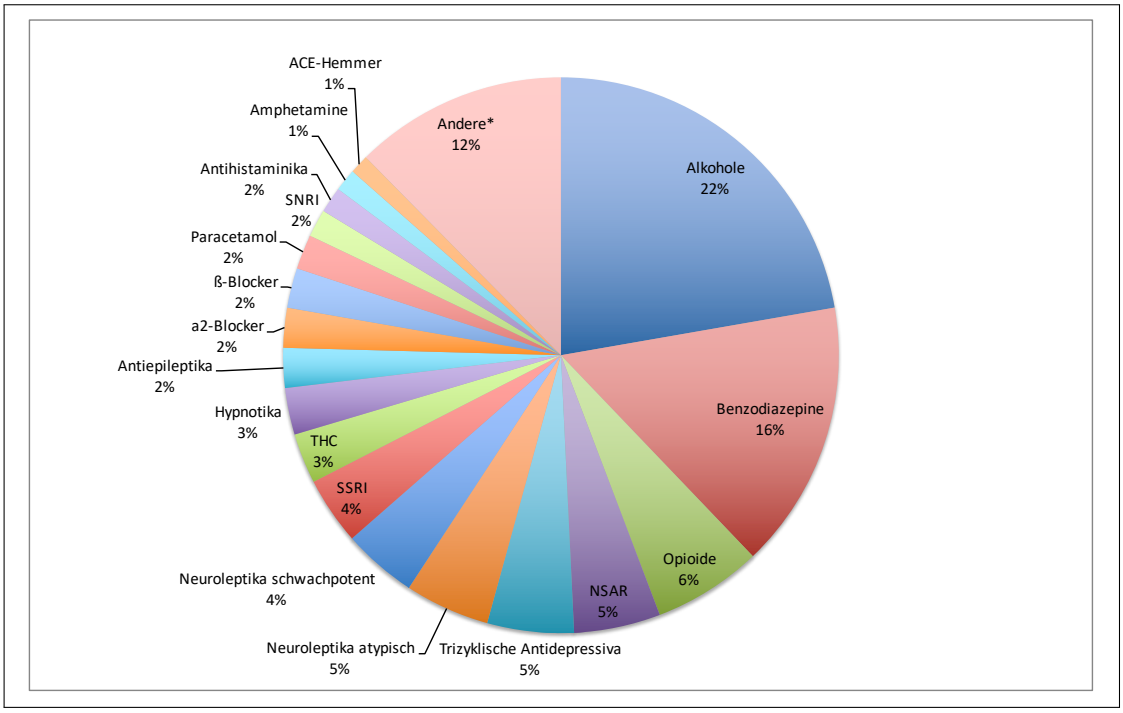

Abbildung 3.9: Häufigkeiten der toxischen Substanzen bei Mischintoxikationen

Bezogen auf die Patientenanzahl (n = 374) wurden Alkohol und Benzodiazepine am häufigsten im Rahmen einer Mischintoxikation eingenommen. Alkohol war in 59,1 % (n = 221), d. h. mehr als der Hälfte aller Fälle an der Mischintoxikation beteiligt. Benzodiazepine folgten als zweithäufigste Substanz in 41,4 % (n = 155). Auf die Gesamtzahl der eingenommenen Substanzen (n = 993) bezogen, ergaben sich die folgenden Ergebnisse: Alkohol und Benzodiazepine machten mit 22,3 % (n=221) bzw. 15,6 % (n = 155) den größten Anteil der Einzelsubstanzen aus. Opioide (6,3 %, n = 63), nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR) (5 %, n = 50) und trizyklische Antidepressiva (5 %, n = 50) waren ebenfalls häufig beteiligt.
Mit Ausnahme von Alkohol, NSAR und Paracetamol handelt es sich sonst überwiegend um verschreibungspflichtige Substanzen oder illegale Substanzen (THC, Amphetamine). Vorrangig aber sahen wir hier humane Arzneimittel. Als die drei großen Gruppen lassen sich Analgetika (NSAR, PCM, Opioide), neuro-psychiatrische Medikamente (Antidepressiva, Neuroleptika, Sedativa) und Herz-Kreislauf-Medikamente (ß-Blocker, ACE-Hemmer, a2-Blocker) beschreiben.

3.2.2 Substanzen pro Patient

Die Anzahl der eingenommenen Substanzen pro Patient wird in Tabelle 3.7 dargestellt. Es wurden durchschnittlich 2,7 (SD 1) verschiedene Wirkstoffklassen eingenommen, die Spannbreite reicht von zwei bis acht verschiedenen Substanzen.

Tabelle 3.7: Durchschnittliche Anzahl der Substanzen pro Patient

	Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
Anzahl Substanzen	2,7	2	1	2	8

Mehr als die Hälfte, nämlich 57,8 % (n = 216), nahmen nur zwei verschiedene Substanzen zu sich. Mit weiterer zunehmender Anzahl der Substanzen sank auch gleichzeitig deutlich die Häufigkeit ihrer Einnahme.

Tabelle 3.8: Anzahl der Substanzen pro Patient

Anzahl Substanzen	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
2	216	57,8
3	105	28,1
4	31	8,3
5	12	3,2
6	7	1,9
7	2	0,5
8	1	0,3

3.2.3 Kombinationen der Intoxikationssubstanzen

Ein Ziel dieser Arbeit war es, Risiko-Kombinationen toxischer Substanzen zu identifizieren, welche mehr Komplikationen und Behandlungen bedingen und die Aufenthaltsdauer somit verlängern. Zur besseren Auswertbarkeit der Daten wurden nach den 18 häufigsten Substanzen nun noch die häufigsten Kombinationen ausgewählt. Als Auswahlkriterium diente die Häufigkeit. Die zwölf häufigsten Kombinationen wurden jeweils mindestens 15-mal eingenommen.

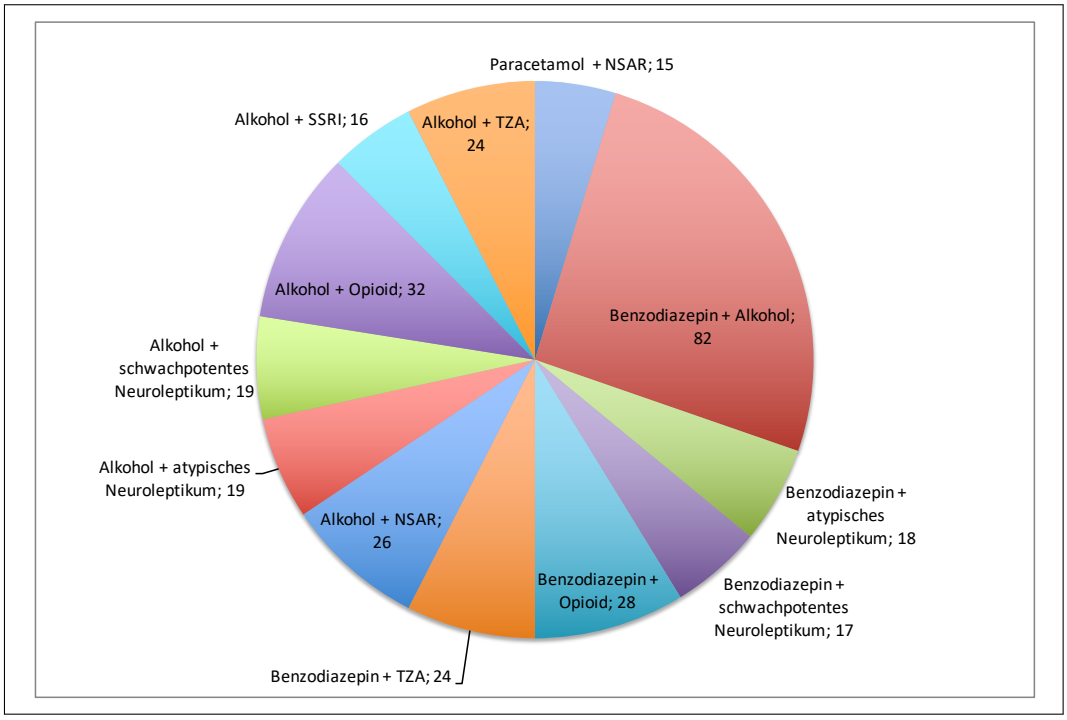

Abbildung 3.10: Anzahl der häufigsten Kombinationen toxischer Substanzen bei Mischintoxikationen

Die am häufigsten eingenommene Kombination war Alkohol zusammen mit Benzodiazepinen (n = 82, 21,9 %), gefolgt von Alkohol plus Opioiden (n = 32, 8,6 %) und Benzodiazepinen plus Opioiden (n = 28, 7,5 %).

3.3 Verweildauer und Überwachung

3.3.1 Verweildauer

Durchschnittlich wurde das Patientenkollektiv für 36,1 (SD 71,9) Stunden stationär überwacht. Das entspricht einer Zeitspanne von 1 bis 720 Stunden. Als Endpunkt wurde die Entlassung ins häusliche Umfeld, die Weiterbehandlung in einer psychiatrischen Klinik und Therapieeinrichtung oder der Todeszeitpunkt definiert.
Bei 54 Patienten konnte dies, durch eine Entlassung auf eigenen Wunsch bzw. gegen ärztlichen Rat, nicht sicher definiert werden. Diese Entlassungen liegen in einer Zeitspanne von 1 bis 55 Stunden, was einem Mittelwert von 13,8 (SD 11,1) Stunden entspricht.

Die mediane Verweildauer bis zur Entlassung aus der UMG verteilte sich folgendermaßen:

- Notaufnahme: 7,5 h (SD 5,6)
- Normalstation: 19,5 h (SD 9)
- IMC: 26 h (SD 93,5)
- ITS: 42 h (SD 67,6)

Patienten, die auf die Normalstation verlegt werden konnten, wurden dort 19,5 h (SD 9 h, Min. 3 h - Max. 23 h) behandelt, nach Verlegung auf die Intermediate-Care-Station (IMC) dauerte der gesamte Aufenthalt 26 h (SD 93,5 h, Min. 7 h – Max. 720 h). Wurde ein Patient auf die Intensivstation verlegt, so wurde er im Median 42 h (SD 67,6 h, Min. 9 h – Max. 376 h) behandelt. Patienten, die aus der Notaufnahme entlassen werden konnten, hielten sich im Median 7,5 h (SD 5,6 h) dort auf.
Über die direkt von der Notaufnahme in die Psychiatrie verlegten Patienten liegen aufgrund eines fehlenden *Follow-up* keine Daten bezüglich der dortigen stationären Aufenthaltsdauer vor.

3.3.2 Überwachungs- und Entlassungsort

Betrachtet man die Intensivstation (ITS) und die Intermediate-Care-Station (IMC) zusammen als sogenannte Überwachungsstation, so wurden 62,3 % der Patienten (n = 233) dort überwacht.

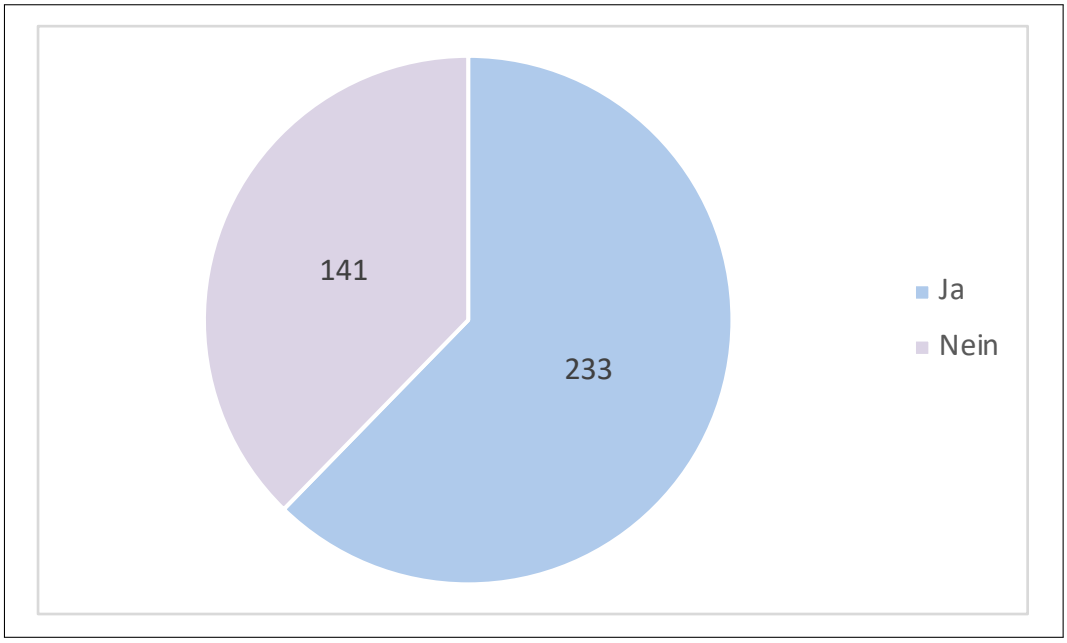

Abbildung 3.11: Anteil der Patienten auf den Überwachungsstationen

Bezieht man diese Zahl nun auf alle Patienten, die letztlich stationär überwacht wurden (n = 241), so ergab sich gar ein Anteil von 96,7 % derer, die auf einer Überwachungsstation gelegen haben.

Als Endpunkt der Untersuchung wurde die Entlassung oder Verlegung aus der UMG definiert, da in dieser retrospektiven Studie keine weitere Nachbetrachtung möglich war. Mehr als die Hälfte der untersuchten Patienten, 52,7 % (n = 197) wurden, entweder direkt oder nach stationärer Überwachung, zur weiteren Behandlung in die Psychiatrie verlegt. 45,5 % (n = 170) konnten wieder ins häusliche Umfeld entlassen werden.
Verstorben sind vier Patienten, dies entspricht 1,1 % des Kollektivs. Diese Personengruppe wird im Verlauf in Abschnitt 3.6 (Verstorbene Patienten) noch genauer beschrieben.

3.3.3 Aufenthalt in der Notaufnahme

Die folgende Abbildung 3.12 stellt die Verteilungshäufigkeiten direkt nach der Vorstellung in der Notaufnahme dar.

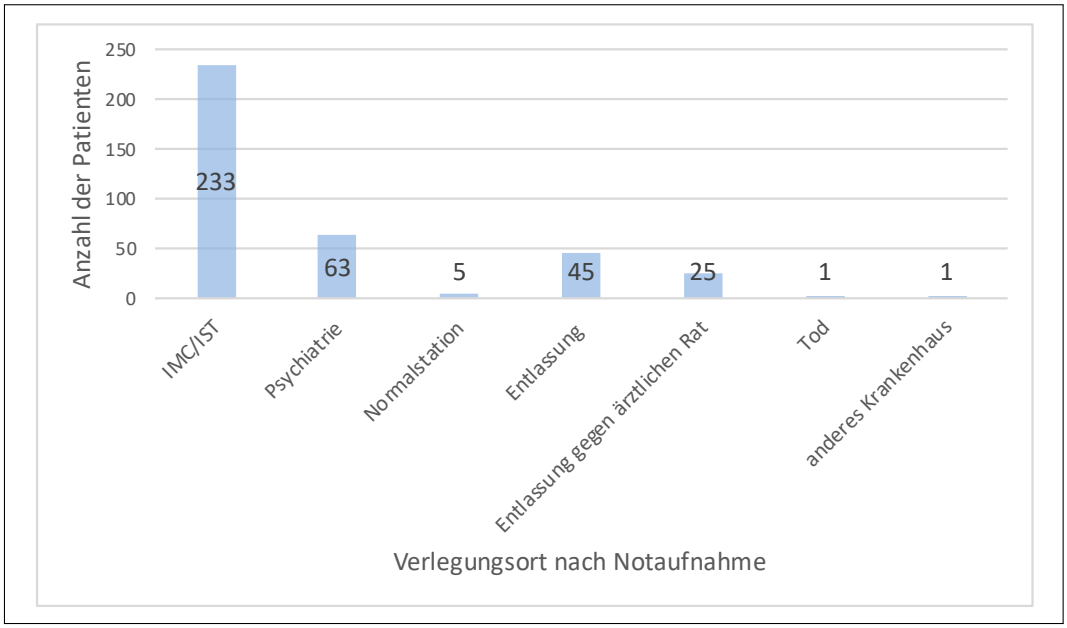

Abbildung 3.12: Verlegungsort nach notfallmedizinischer Behandlung

133 Patienten konnten aus der Notaufnahme wieder entlassen (n = 45, 12 %) oder zur psychiatrischen Weiterbehandlung direkt verlegt werden (n = 63, 16,8 %) und mussten nicht stationär überwacht werden. Darunter fallen allerdings 25 Personen, die sich gegen ärztlichen Rat bereits aus der Notaufnahme wieder entlassen haben. Nur fünf Personen wurden direkt auf einer Normalstation betreut, einer wurde in ein anderes Krankenhaus verlegt und eine Person starb noch in der Notaufnahme vor Weiterbehandlung auf einer Intensivstation.

Die mediane Verweildauer in der Notaufnahme vor Verlegung auf die Stationen gestaltete sich wie folgt:

- Normalstation: 3,5 h (SD 1,3)
- IMC: 5 h (SD 7,1)
- ITS: 2 h (SD 2,6)
- Psychiatrie: 8,5 h (SD 9,7)

Am schnellsten erfolgte die Verlegung bei intensivpflichtigen Patienten, danach wurden die Patienten auf die Normalstationen und auf die IMC-Station verlegt. Am

längsten dauerte eine Übernahme eines Patienten aus der Notaufnahme in eine psychiatrische Klinik.

3.4 Komplikationen und Behandlungen

3.4.1 Häufigkeit der Komplikationen und Behandlungen

In der folgenden Tabelle 3.9 werden alle Patienten mit ihren Komplikationen und notwendigen Behandlungen dargestellt.

Tabelle 3.9: Behandlungen und Komplikationen im Gesamtzeitraum

			Komplikationen		
			nein	ja	Gesamt
Behandlungen	nein	n	58	230	288
		% innerhalb der Komplikationen	96,7	73,2	77
	ja	n	2	84	86
		% innerhalb der Komplikationen	3,3	26,8	23
Gesamt		n	60	314	374
		% innerhalb der Komplikationen	100	100	100

Bei 314 Patienten (84 %) zeigten sich während der gesamten Überwachungszeit Abweichungen der Normwerte bzgl. Labor, Neurologie, kardiopulmonaler Situation etc., was somit als stattgehabte Komplikation gewertet wurde. Am Ende mussten sich aber nur 86 Personen (23 %) einer Behandlung unterziehen.
Vergleicht man nur die Personen mit Komplikationen (n = 314) mit denjenigen, die sich einer Behandlung unterziehen mussten (n = 86), so wurde nur etwa ein Viertel (27,4 %) dieser Patienten behandelt. Somit gab es wesentlich mehr Komplikationen als letztlich durchgeführte Behandlungen. Die sich daraus ergebende Abhängigkeit war mit $p < 0{,}001$ signifikant.

3.4.2 Art der Komplikationen und Behandlungen

Bisher wurde nur die Anzahl der Patienten mit Komplikationen oder durchgeführten Behandlungen betrachtet. Im Folgenden soll nun auch auf die Anzahl und Art der Komplikationen/Behandlungen eingegangen werden. Um das Ganze übersichtlich zu

gestalten, wurden in den Tabellen 3.10 und 3.11 die drei Überwachungszeiträume einzeln dargestellt.

Tabelle 3.10: Art/Anzahl der Komplikationen in den drei Überwachungszeiträumen

Komplikationen

0-3 Stunden			4-12 Stunden			13-20 Stunden		
	Häufigkeit (n)	Prozent %		Häufigkeit (n)	Prozent %		Häufigkeit (n)	Prozent %
Insgesamt	575	100		321	100		175	100
Art			Art			Art		
Sinustachykardie	135	23,5	Sinustachykardie	73	22,7	Sinustachykardie	49	28
Hypokaliämie	72	12,5	Hypotonie	63	19,6	Hypotonie	33	18,9
Hypertonie	58	10,1	Hypertonie	28	8,7	CK-Erhöhung	17	9,7
CK-Erhöhung	57	9,9	Hypokaliämie	19	5,9	Hypokaliämie	13	7,4
Hypotonie	50	8,7	Intubation	19	5,9	Azidose	11	6,3
Azidose	43	7,5	Azidose	18	5,9	Hypertonie	11	6,3
Intubation	33	5,7	CK-Erhöhung	15	4,7	Intubation	11	6,3
Bradypnoe/ Apnoe	19	3,3						
resp. Insuffizienz/ Hypoxie	16	1,7						
Hypothermie	14	2,4						
Rest < 10: ANV, Alkalose, anticholingerges Syndrom, Aspiration, Bradykardie (Sinusbradykardie, BAA), Exsikose, Hämatemesis, Harnverhalt, hypoxischer Hirnschaden, Elektrolytverschiebung (Na, K), Hyper- und Hypoglykämie, Hyperthermie, Hypoxie, Krampfanfall, Multiorganversagen, QT-Verlängerung, Reanimation, serotonerges Syndrom, Tachkardie (supraventrikuläre, TAA), Tachypnoe, Bewusstseinsstörung (Delir, Entzug, Halluzinationen, Psychose)			Rest <10: Alkalose, anticholinerges Syndrom, ANV, Hämatemesis, Hirnödem, Elektrolytverschiebung(Na,K), Hyper-und Hypoglykämie, Hyperkapnie, Hyper-und Hypothermie, hyperkinetisch-dystones Syndrom, Hypoxie, Krampfanfall, Multiorganversagen, QT-Verlängerung, SIRS, Sinusbradykardie, Tachkardie (supraventrikulär, TAA), Tachypnoe Bewusstseinstörung (Psychose)			Rest < 10: Alkalose, Elekrolytverschiebung (Na,K), Hyper-und Hypoglykämie, Hyper-und Hypothermie, Hirnödem, Multiorganversagen, Reanimation, resp. Insuffizienz, Sinusbradykardie, Tachkardie (supraventrikulär), Tachypnoe		

Am häufigsten waren im frühen Zeitraum eine Sinustachykardie (n = 135), Hypokaliämie (n = 72), art. Hypertonie (n = 58) und Erhöhung der CK (n = 57), im mittleren und späten Zeitraum zeigte sich ebenfalls am häufigsten eine Sinustachykardie (n = 73 und n = 49), gefolgt von der art. Hypotonie (n = 63 und n = 33).

Tabelle 3.11: Art/Anzahl der Behandlungen in den drei Überwachungszeiträumen

Behandlungen

0-3 Stunden			4-12 Stunden			13-20 Stunden		
	Häufigkeit (n)	Prozent %		Häufigkeit (n)	Prozent %		Häufigkeit (n)	Prozent %
Insgesamt	195	100	Insgesamt	130	100	Insgesamt	93	100
Art			Art			Art		
Kalium	43	22,1	Kalium	43	33,1	Kalium	39	41,9
Beatmung	33	16,9	Beatmung	19	14,6	Beatmung	11	11,8
Antidot	32	16,4	Antidot	12	9,2	Antidot	3	3,2
Naloxon	13		Naloxon	4		Naloxon	2	
Flumazenil	10		Flumazenil	5		N-Acetylcystein	1	
N-Acetylcystein	8		N-Acetylcystein	2		Glucoseinfusion	8	8,6
Digitalisantidot	1		Digitalisantidot	1		Katecholamine	7	7,5
Natriumbicarbonat	21	10,8	Katecholamine	9	6,9	Magnesium	6	6,5
Aktivkohle	21	10,8	Glucoseinfusion	7	5,4	Insulin	5	5,4
Glucoseinfusion	11	5,6	Natriumbicarbonat	6	4,6			
Magenspülung	8	4,1	Magnesium	6	4,6			
Rest <5: Diazepam, Elektrolyte (Ca, Mg), Insulin, Kreislaufmedikamente (Akrinor, Ebrantil, Katecholamine, Metoprolol, Vasopressin), Konakion, Volumen Dialyse, Hämofiltration			Rest <5: Aktivkohle, Elektrolyte (Ca), Insulin, Kreislaufmedikamente (Clonidin, Dobutamin, Ebrantil, Metorpolol, Nitro, Vasopressin), Konakion, Physotigmin, Resonium, Uralyt, Volumen Hämofiltration, Hypothermiebehandlung, Kardioversion, Magenspülung			Rest <5: Aktivkohle, Kreislaufmedikamente (Atropin, Clonidin, Digoxin, Nitro, Vasopressin), Konakion, Natriumbicorbonat, Resonium, Uralyt, Volumen Hypothermiebehandlung		

Die häufigste Intervention war in allen drei Zeiträumen die Kaliumsubstitution (n = 43, n = 43 und n = 39), gefolgt von der invasiven Beatmung (n = 33, n = 19, n = 11) und der Antidot-Gabe in den ersten beiden Zeiträumen (n = 32 und n = 12). Die Gabe von Aktivkohle und Natriumbicarbonat sind als frühe Behandlungsmethoden häufig, mit je n = 21.

3.4.3 Komplikationen und Behandlungen bezogen auf die Kombinationen

3.4.3.1 Komplikationen und Behandlungen in den einzelnen Überwachungszeiträumen

In den nachfolgenden Tabellen 3.12 und 3.13 wird die Anzahl der Patienten mit aufgetretenen Komplikationen und Behandlungen bezogen auf die Kombinationen dargestellt. Zunächst im Gesamtzeitraum und ebenso zu welchem Zeitpunkt bei dem Patienten erstmalig Ereignisse aufgetreten sind.

Tabelle 3.12: Anzahl der Personen mit Komplikationen in den einzelnen Überwachungszeiträumen

Kombination		erstmaliges Auftreten		
	Gesamtzeitraum	Zeitraum 1	Zeitraum 2	Zeitraum 3
		0 -3 h	4 - 12 h	13 - 20 h
Paracetamol + NSAR	13	8	5	0
Benzodiazepin + Alkohol	61	58	5	0
Benzodiazepin + atypisches Neuroleptikum	17	16	1	0
Benzodiazepin + schwachpotentes Neuroleptikum	15	15	0	0
Benzodiazepin + Opioid	24	23	1	0
Benzodiazepin + TZA	20	20	0	0
Alkohol + NSAR	21	14	7	0
Alkohol + atypisches Neuroleptikum	16	14	2	0
Alkohol + schwachpotentes Neuroleptikum	18	18	0	0
Alkohol + Opioid	25	24	1	0
Alkohol + SSRI	11	10	1	0
Alkohol + TZA	24	21	3	0

Die Tabelle gibt Aufschluss über die Anzahl der Personen, bei denen im Gesamtzeitraum Komplikationen aufgetreten sind. Außerdem wird für die einzelnen Zeiträume dargestellt, bei wie vielen Patienten erstmalig Ereignisse vorlagen.

Die vorangegangene Tabelle zeigt, dass bei keinem Patienten mit den genannten

Substanzkombinationen im 3. Überwachungszeitraum eine neue Komplikation aufgetreten ist. Aber auch im 2. Zeitraum lag die Anzahl der Patienten, bei denen noch neue Komplikationen hinzukommen, im einstelligen Bereich. In diesem zweiten Zeitraum sind nur zwei Kombinationen hervorzuheben. So treten bei der Kombination Paracetamol plus NSAR bei 5 von 13 Personen Komplikationen erst nach vier Stunden auf. Bei Alkohol plus NSAR sind es ein Drittel (7 von 21), bei denen Komplikationen erst im 2. Zeitraum auftreten. Bei drei Kombinationen (Benzodiazepin plus schwachpot. Neuroleptikum, Benzodiazepin plus TZA und Alkohol plus schwachpot. Neuroleptikum) kam es weder in Zeitraum zwei noch drei zu weiteren Komplikationen.
Vergleicht man die Gesamtzahl der Personen in Abbildung 3.10 mit denjenigen, bei denen Komplikationen während des Gesamtzeitraumes (Tabelle 3.12) aufgetreten sind, so zeigt sich, dass bei der Kombination Alkohol und TZA zu 100 % (24/24) Komplikationen auftraten. Gefolgt von Alkohol plus schwachpotente Neuroleptika und Benzodiazepinen plus atypische Neuroleptika (94,7 % und 94,4 %). Am wenigsten Komplikationen treten bei Alkohol plus SSRI auf (68,8 %).

Tabelle 3.13: Anzahl der Personen mit Behandlungen in den einzelnen Überwachungszeiträumen

Kombination		erstmaliges Auftreten		
	Gesamtzeitraum	Zeitraum 1	Zeitraum 2	Zeitraum 3
		0 - 3 h	4 - 12 h	13 - 20 h
Paracetamol + NSAR	9	9	0	0
Benzodiazepin + Alkohol	21	17	3	1
Benzodiazepin + atypisches Neuroleptikum	7	6	0	1
Benzodiazepin + schwachpotentes Neuroleptikum	4	3	1	0
Benzodiazepin + Opioid	16	15	1	0
Benzodiazepin + TZA	9	7	2	0
Alkohol + NSAR	9	8	0	1
Alkohol + atypisches Neuroleptikum	5	5	0	0
Alkohol + schwachpotentes Neuroleptikum	7	5	2	0
Alkohol + Opioid	12	9	2	1
Alkohol + SSRI	6	6	0	0
Alkohol + TZA	12	9	3	0

Die Tabelle gibt Aufschluss über die Anzahl der Personen, bei denen im Gesamtzeitraum Behandlungen durchgeführt wurden. Außerdem wird für die einzelnen Zeiträume dargestellt, bei wie vielen Patienten erstmalig Behandlungen notwendig waren.

Die vorangegangene Tabelle zeigt, dass im 3. Zeitraum bei vier Kombinationen je-

weils noch ein Patient hinzugekommen ist, bei dem eine neue Behandlung notwendig wurde. Auch in Zeitraum zwei kamen maximal drei Patienten mit einer neu aufgetretenen Behandlung hinzu. Bei drei Kombinationen (PCM plus NSAR, Alkohol plus atyp. Neuroleptikum und Alkohol plus SSRI) kam es weder in Zeitraum zwei noch drei zu weiterer Behandlungsnotwendigkeit.
Vergleicht man nun aber die Häufigkeiten in Abbildung 3.10 mit den durchgeführten Behandlungen 3.13, treten andere Kombinationen als bei den Komplikationen in den Vordergrund. Bei den Kombinationen Paracetamol plus NSAR war bei 60 % und bei Benzodiazepin plus Opioid bei 57,1 % eine Behandlung notwendig, gefolgt von Alkohol plus TZA mit 50 %. Die wenigsten Behandlungen erfolgten nach der Einnahme von Benzodiazepin plus schwachpot. Neuroleptikum (23,5 %).

3.4.3.2 Notwendige Behandlungen in Abhängigkeit von den aufgetretenen Komplikationen

Interessant ist die Frage, wie viele der Patienten mit Komplikationen letztlich auch behandelt wurden. Es ist deutlich aussagekräftiger, die Anzahl der Behandlungen auf die zunächst vorliegenden Komplikationen zu beziehen.
Dabei zeigte sich, dass die Medikamentenkombination NSAR plus Paracetamol die meisten notwendigen Behandlungen nach sich zog. So wurden dabei 69,2 % aller Patienten mit einer Komplikation auch behandelt. An zweiter und dritter Stelle der notwendigen Behandlungen in Abhängigkeit von den Komplikationen stehen hier Benzodiazepine plus Opioide und Alkohol plus SSRI mit 66,7 % und 54,5 %.

Tabelle 3.14: Notwendige Behandlungen in Abhängigkeit von den aufgetretenen Komplikationen

	Komplikationen im Gesamtzeitraum (n)	Behandlungen im Gesamtzeitraum (n)	Prozent %
Paracetamol + NSAR	13	9	69,2
Benzodiazepin + Alkohol	61	21	34,4
Benzodiazepin + atypisches Neuroleptikum	17	7	41,2
Benzodiazepin + schwachpotentes Neuroleptikum	15	4	26,7
Benzodiazepin + Opioid	24	16	66,7
Benzodiazepin + TZA	20	9	45
Alkohol + NSAR	21	9	45,8
Alkohol + atypisches Neuroleptikum	16	5	31,3
Alkohol + schwachpotentes Neuroleptikum	18	7	38,9
Alkohol + Opioid	25	12	48
Alkohol + SSRI	11	6	54,5
Alkohol + TZA	24	12	50

3.4.3.3 Art und Häufigkeit der Komplikationen und Behandlungen

Die nachfolgende Tabelle 3.15 gibt eine detaillierte Übersicht über die häufigsten aufgetretenen Komplikationen sowie die durchgeführten Behandlungen. Es zeigte sich, dass die Sinustachykardie als Komplikation bei allen Kombinationen, außer PCM plus NSAR, stets unter den häufigsten vorkommt, gefolgt von der arteriellen Hypotonie und Hypokaliämie. Ebenfalls oft treten eine art. Hypertonie sowie ein Anstieg der CK auf.

Die häufigste Behandlungsmethode ist die Kaliumsubstitution, gefolgt von der invasiven Beatmung. Die Gabe des Opioid-Antidots Naloxon ist bei Kombinationen mit Opioiden ebenfalls häufig zu beobachten. Die Gabe von Natriumbicarbonat zum Ausgleich einer Azidose ist als letzte relevant häufige Behandlungsmethode zu erwähnen. Die meisten anderen Behandlungen treten lediglich mit einer Häufigkeit von ≤ 2 auf.
Als Ausnahme fällt die Kombination PCM plus NSAR auf. Dort spielt die NAC Antidot-Gabe die größte Rolle und wurde innerhalb des 1. Zeitraums sechsmal angewendet. Bezieht man sich noch auf Tabelle 3.11, so wurde dieses Medikament im gleichen Zeitraum auch insgesamt nur achtmal angewendet.

Tabelle 3.15: Art und Häufigkeit der Komplikationen und Behandlungen

Komplikationen

Kombination		Zeitraum 0-3h	4-12h	13-20h
PCM + NSAR				
	Keine	7	6	9
	Hypokaliämie	3		
	Hypothermie	3		
	Hypotonie	3	5	
	andere* ≤2	9	8	8
Benzodiazepin + Alkohol				
	Keine	24	45	69
	Sinustachykardie	27	18	6
	Azidose	13		
	CK-Erhöhung	12	4	
	Hypotonie	11	9	
	Hypertonie	11	5	
	Hypokaliämie	7		
	Intubation	7	4	
	andere* ≤2	18	5	10
Benzodiazepin + atyp. Neuroleptikum				
	Keine	2	7	9
	Sinustachykardie	11	4	5
	Hypokaliämie	4		
	Hypotonie	4	3	
	andere* ≤2	11	8	5
Benzodiazepin + schwachpot. Neuroleptikum				
	Keine	2	9	9
	Sinustachykardie	12	5	6
	Hypokaliämie	3		
	andere *≤2	9	5	3
Benzodiazepin + Opioid				
	Keine	5	16	13
	Azidose	12		4
	Hypotonie	9	3	4
	Bradypnoe	7		
	Sinustachykardie	6	5	5
	Intubation	6	3	
	Hyperkaliämie	5		
	CK-Erhöhung		4	
	andere* ≤2	3	8	13
Benzodiazepin + TZA				
	Keine	4	13	15
	Sinustachykardie	13	7	5
	Hypotonie	4		
	Intubation	4	3	
	CK-Erhöhung	4		
	Azidose	3		
	andere* ≤2	12	6	8
Alkohol + NSAR				
	Keine	12	12	21
	Sinustachykardie	9	5	
	Hypokaliämie	5		
	CK-Erhöhung	3		
	Hypotonie		7	
	andere* ≤2	9	7	7

Behandlungen

Kombination		Zeitraum 0-3h	4-12h	13-20h
PCM + NSAR				
	Keine	6	9	11
	NAC	6		
	Kalium	3	4	3
	andere* ≤2	6	4	1
Benzodiazepin + Alkohol				
	Keine	65	72	78
	Beatmung	7	4	
	Kalium	5		
	andere* ≤2	10	12	5
Benzodiazepin + atyp. Neuroleptikum				
	Keine	12	14	14
	Aktivkohle	3		
	andere* ≤2	8	5	5
Benzodiazepin + schwachpot. Neuroleptikum				
	Keine	14	14	15
	andere* ≤2	9	7	3
Benzodiazepin + Opioid				
	Keine	12	20	21
	Beatmung	6	3	
	Naloxon	5	4	
	NaBi	4		
	Glucose + Insulin	3		
	Kalium		4	4
	andere* ≤2	9	6	9
Benzodiazepin + TZA				
	Keine	17	18	21
	NaBi	4		
	Beatmung	4	3	
	andere* ≤2	11	7	5
Alkohol + NSAR				
	Keine	18	24	24
	Kalium	4		
	andere* ≤2	5	1	2

Komplikationen

Kombination	Zeitraum 0-3h	4-12h	13-20h
Alkohol + atyp. Neuroleptikum			
Keine	5	10	11
Sinustachykardie	9		5
Hypokaliämie	5		
Intubation	4	3	3
Hypothermie	3		
Hypotonie		5	
andere* ≤2	14	7	3
Alkohol + schwachpot. Neuroleptikum			
Keine	1	5	11
Sinustachykardie	13	6	4
Hypokaliämie	6		
Hypotonie	4	6	
Hypertonie	3	3	4
andere* ≤2	19	7	6
Alkohol + Opioid			
Keine	8	18	24
Hypokaliämie	7		
Sinustachykardie	7	5	
Hypertonie	6		
Hypotonie	5	4	
CK-Erhöhung	4		
Bradypnoe	4		
resp. Insuffizienz	3		
Hypoxie	3		
Intubation	3		
Azidose		5	
andere* ≤2	3	5	8
Alkohol + SSRI			
Keine	6	8	11
Sinustachykardie	7		
Intubation	3		
Hypotonie		3	
andere* ≤2	11	14	8
Alkohol + TZA			
Keine	3	8	17
Sinustachykardie	11	6	3
Intubation	5	3	3
Hypotonie	5	6	
Hypokaliämie	5		
Hypertonie	4		
Azidose	4		
CK-Erhöhung	4		
andere* ≤2	9	9	7

Behandlungen

Kombination	Zeitraum 0-3h	4-12h	13-20h
Alkohol + atyp. Neuroleptikum			
Keine	14	15	13
Beatmung	4	3	3
Kalium		3	3
andere* ≤2	6	2	1
Alkohol + schwachpot. Neuroleptikum			
Keine	14	13	14
Kalium	4	3	5
andere* ≤2	3	8	1
Alkohol + Opioid			
Keine	23	27	30
Naloxon	5		
Beatmung	3		
Kalium		3	
andere* ≤2	1	4	2
Alkohol + SSRI			
Keine	10	14	14
NaBi	4		
Kalium	3		
Beatmung	3		
andere* ≤2	2	5	3
Alkohol + TZA			
Keine	15	16	18
Kalium	7	6	5
Beatmung	5	3	3
NaBi	3		
andere* ≤2	10	14	8

*Akrinor, Aktivkohle, Antihypertensivum, Arterenol, Beatmung, Calcium, Clonidin, Dialyse, Diazepam, Dobutamin, Flumazenil, Gelafundin, Glucose, Insulin, Kalium, Kardioversion, Kühlung, Lipofundin, Magenspülung, Magnesium, Metoprolol, NAC, NaBi, Naloxon, Suprarenin, Vasopressin

* Alkalose, anticholinerges Syndrom, akutes Nierenversagen, Aspiration, Bradypnoe, Elektrolytverschiebung (Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium), Hämatemesis, Hirnödem, Hyper-u. Hypoglykämie, Hyperkapnie, Hyper- u. Hypothermie, hyperkinetisch-dystones Syndrom, Hypoxie, Krampfanfall, Multiorganversagen, QT-Verlängerung, Reanimation, serotonerges Syndrom, Sinustachykardie, Sinusbradykardie, resp. Insuffizienz, Tachypnoe
Bewusstseinsstörung (Delir, Entzug, Halluzinationen, Psychosen)

Keine = Anzahl der Personen, bei denen keine Komplikation aufgetreten ist bzw. keine Behandlung durchgeführt wurde.

3.4.3.4 Verweildauer der Kombinationen

Tabelle 3.16: Verweildauer bezogen auf die Kombinationen

Kombination	Entlassungszeitpunkt Mittelwert in h	SD
Paracetamol + NSAR	30,1	16,5
Benzodiazepin + Alkohol	21,1	25,9
Benzodiazepin + atypisches Neuroleptikum	29,9	16,4
Benzodiazepin + schwachpotentes Neuroleptikum	26,7	14,4
Benzodiazepin + Opioid	41,2	69,8
Benzodiazepin + TZA	28,5	19,2
Alkohol + NSAR	20	21,2
Alkohol + atypisches Neuroleptikum	53	65
Alkohol + schwachpotentes Neuroleptikum	33	29,8
Alkohol + Opioid	13,8	7,5
Alkohol + SSRI	43,3	62
Alkohol + TZA	48	69,4

Die Tabelle stellt die mittlere Verweildauer der jeweiligen Kombination dar.

Patienten mit der Kombination Alkohol plus atypisches Neuroleptikum haben die längste durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer mit im Mittel 53 Stunden. Gefolgt von den Kombinationen Alkohol plus trizyklische Antidepressiva, Alkohol plus SSRI und Benzodiazepin plus Opioid (mit 48 h, 43,3 h und 41,2 h Überwachungszeit). Diese liegen alle über der mittleren Aufenthaltsdauer des Gesamtkollektivs von 36,1 Stunden. Die kürzeste stationäre Überwachung war bei der Kombination Alkohol plus Opioid mit im Mittel nur 13,8 Stunden notwendig.

3.5 Einzelsubstanzen

In diesem Kapitel werden nun die eingangs bereits genannten 18 Substanzen in Abhängigkeit zu den aufgetretenen Komplikationen und Behandlungen während des gesamten Überwachungszeitraumes, in den einzelnen Zeiträumen sowie zu Geschlecht, Alter und suizidaler Absicht betrachtet.

Überblickt man den gesamten Überwachungszeitraum, so zeigten sich für die Variable ‚Komplikationen in Abhängigkeit von den Einzelsubstanzen' bei der Einnahme

von Antiepileptika, Benzodiazepinen und ß-Blockern signifikant mehr Komplikationen ($p < 0{,}05$). Für die übrigen Substanzen war kein signifikantes Ergebnis, p-Werte $> 0{,}05$, zu beobachten. Darüber hinaus verzeichneten alle Patienten mit Antiepileptika, ß-Blockern und ACE-Hemmern aufgetretene Komplikationen.

Tabelle 3.17: Anzahl der Komplikationen in Abhängigkeit von den Einzelsubstanzen während des gesamten Überwachungszeitraumes

	Komplikationen - ja		Komplikationen - nein		p-Wert
insgesamt	n= 314		n = 60		
Patientenzahl	n	%	n	%	
Antiepileptika	23	7,3	0	0	0,034**
Benzodiazepine	123	39,2	32	53,3	0,041*
ß-Blocker	23	7,3	0	0	0,034**
a2-Blocker	21	6,7	2	3,3	0,555**
ACE-Hemmer	11	3,5	0	0	0,224**
Amphetamine	10	3,3	3	5	0,446**
Paracetamol	17	5,4	3	5	>0,999**
Antihistaminika	13	4,1	2	3,3	>0,999**
Alkohol	182	58	39	65	0,310*
Hypnotika	22	7	5	8,3	0,785**
Atyp. Neuroleptika	45	14,3	4	6,7	0,107*
Schwachpot. Neuroleptika	40	12,7	3	5	0,085*
NSAR	42	13,4	8	13,3	0,993*
Opioid	52	16,6	11	18,3	0,737*
SNRI	15	4,8	1	1,7	0,485*
SSRI	31	9,9	8	13,3	0,422*
THC	24	7,6	5	8,3	0,795**
TZA	46	14,6	4	6,7	0,096*

* Chi-Quadrat-Test

** Exakter Test nach Fisher

Betrachtet man den gesamten Überwachungszeitraum, so zeigte sich für die Variable ‚Behandlungen in Abhängigkeit von den Einzelsubstanzen' für den Großteil der Substanzen kein signifikantes Ergebnis (p-Werte $> 0{,}05$). Bei der Einnahme von Paracetamol zeigten sich wiederum signifikant mehr notwendige Behandlungen ($p < 0{,}001$). Hingegen gab es nach dem Konsum von Alkohol und trizyklischen Antidepressiva weniger notwendige Behandlungen. Diese Abhängigkeiten waren mit $p < 0{,}001$ und $p = 0{,}047$ signifikant.

Tabelle 3.18: Anzahl der Behandlungen in Abhängigkeit von den Einzelsubstanzen während des gesamten Überwachungszeitraumes

	Behandlungen - ja		Behandlungen - nein		p-Wert
insgesamt	n = 86		n = 288		
Patientenzahl	n	%	n	%	
Paracetamol	12	14	8	2,8	<0,001*
Alkohol	36	41,9	185	64,2	<0,001*
TZA	17	19,8	33	11,5	0,047*
a2-Blocker	4	4,7	19	6,6	0,510*
ACE-Hemmer	3	3,5	8	2,8	0,720**
Amphetamine	2	2,3	11	3,8	0,740**
Antiepileptika	9	10,5	14	4,9	0,058*
Antihistaminika	4	4,7	11	3,8	0,755**
Benzodiazepine	35	40,7	120	41,7	0,873*
Hypnotika	5	5,8	22	7,6	0,566*
Atyp. Neuroleptika	16	18,6	33	11,5	0,085*
Schwachpot. Neuroleptika	9	10,5	34	11,8	0,732*
NSAR	13	15,1	37	12,8	0,587*
Opioid	19	22,1	44	15,3	0,138*
SNRI	3	3,5	13	4,5	>0,999**
ß-Blocker	9	10,5	14	4,9	0,058*
SSRI	10	11,6	29	10,1	0,678*
THC	3	3,5	26	9	0,092*

* Chi-Quadrat-Test

** Exakter Test nach Fisher

Vergleicht man das Alter mit den verschiedenen Substanzen, so ergeben sich im Mann-Whitney-U-Test folgende signifikante Altersunterschiede: Patienten, die ACE-Hemmer ($p = 0{,}001$), Alkohol ($p < 0{,}001$), Hypnotika ($p = 0{,}004$) und ß-Blocker ($p = 0{,}001$) eingenommen haben, sind signifikant älter. Im Gegenzug sind diejenigen Patienten signifikant jünger, die Amphetamine ($p < 0{,}001$), NSAR ($p < 0{,}001$), SSRI ($p = 0{,}02$) und THC ($p < 0{,}001$) zu sich genommen haben.

Geschlechtsspezifische Abhängigkeiten wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests untersucht. Patientinnen haben signifikant häufiger schwachpotente Neuroleptika eingenommen ($p = 0{,}030$). Im Vergleich dazu hatten Männer häufiger Opioide eingenommen ($p = 0{,}002$), dieses Ergebnis ist hoch signifikant. Für alle übrigen untersuchten Medikamente lässt sich, bezogen auf das Geschlecht, keine weitere Abhängigkeit erkennen.

Patienten, die in suizidaler Absicht gehandelt haben, haben signifikant häufiger mindestens eine der folgenden Substanzen zu sich genommen: a2-Blocker, Paracetamol, Antihistaminika, Neuroleptika (schwachpotent), NSAR oder ß-Blocker. Alle p-Werte liegen < 0,05. Hingegen wurden Amphetamine, Benzodiazepine, Opioide oder THC signifikant seltener für Suizidversuche verwendet. Für die hier nicht tabellarisch aufgeführten Medikamente ergaben sich keine weiteren signifikanten Abhängigkeiten.

Tabelle 3.19: Suizidale Absicht in Abhängigkeit von den Einzelsubstanzen

	Suizidversuch - ja		Suizidversuch - nein		p-Wert
insgesamt	n = 203		n = 171		
Patientenanzahl	n	%	n	%	
a2-Blocker	18	8,9	5	2,9	0,017*
Amphetamine	0	0	13	7,6	0,001*
Paracetamol	16	7,9	4	2,3	0,018*
Antihistaminika	15	7,4	0	0	0,001*
Benzodiazepine	69	34	86	50,3	0,001*
Schwachpot. Neuroleptika	30	14,8	13	7,6	0,030*
NSAR	41	20,2	9	5,3	<0,001*
Opioide	14	6,9	49	28,7	<0,001*
ß-Blocker	19	9,4	4	2,3	0,005*
THC	3	1,5	26	15,2	<0,001*

* Chi-Quadrat-Test

3.6 Verstorbene Patienten

In dieser Studie kam es zu vier Todesfällen, dies entspricht 1,1 % des Gesamtkollektivs.

Tabelle 3.20: Übersicht der verstorbenen Patienten

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Alter in Jahren	86	33	38	44
Geschlecht	m	w	m	m
Substanzen	Benzodiazepin Opioid TZA	Benzodiazepin Opioid	Benzodiazepin Alkohol	TZA schwachpot. Neuroleptikum atyp. Neuroleptikum SNRI Muskelrelaxans
Suzidale Absicht	nein	ja	nein	ja
psychiatrische Vorerkrankungen	0	bipolare Störung	0	Depression
Verweildauer bis Todeszeitpunkt in h	40	56	12	720
Todesursachen	Herzkreislaufversagen	Hirnödem Multiorganversagen	plötzlicher Herztod	Herzkreislaufversagen

Die Patienten waren durchschnittlich 50,3 Jahre alt (SD 24,2). Es wurden im Mittel 3 ± 1,4 (Min. 2, Max. 5) verschiedene Wirkstoffklassen eingenommen. Der Todeszeitpunkt trat in einer Zeitspanne von 12 bis 720 Stunden nach der Aufnahme ein, das entspricht einem Mittelwert von 207 Stunden (SD 342,4).
Drei der Personen hatten bereits direkt in der Aufnahmesituation schwerwiegende neurologische, metabolische und kardio-respiratorische Komplikationen. Der vierte Patient zeigte sich im 1. Zeitraum in einem wachen Zustand lediglich mit einer milden Hypokaliämie. Die klinische Verschlechterung trat dann im 2. Zeitraum ein.

4 Diskussion

In Deutschland spielen Intoxikationen bzw. Mischintoxikationen aufgrund der Inzidenz in der präklinischen und klinischen Notfallmedizin eine große Rolle. Die Anzahl ist seit einigen Jahren zunehmend. (Holzer et al. 2012; Tintinalli et al. 2015). Die Notwendigkeit der Überwachung und deren Dauer ist unklar. Es existieren bisher wenige konkrete Verfahrensanweisungen/Algorithmen bezüglich Diagnostik, Therapie, Überwachung von Patienten mit Intoxikationen, insbesondere derer mit Mischintoxikationen.

Einzelne Studien haben versucht, anhand klinischer Parameter oder der einzelnen Intoxikationssubstanzen Algorithmen zu entwickeln, die helfen sollen, die Patienten in Risiko-Gruppen einzuteilen (Ambrosius et al. 2012; Meulendijks et al. 2003).

Vor diesem Hintergrund wurde unsere Studie durchgeführt, um an einem eigenen Patientenkollektiv zu prüfen, ob sich bezüglich der Intoxikationssubstanzen bestimmte Risikoprofile erstellen lassen, die bereits in der Aufnahmesituation für oder gegen eine stationäre oder sogar intensivmedizinische Überwachung sprechen. Im Unterschied zu den bisherigen Studien wurde versucht, Aussagen speziell zu Mischintoxikationen zu treffen, da diese in der klinischen Realität am häufigsten vorkommen. Für Einzelsubstanzen sind die Komplikationen in der Regel relativ gut vorhersehbar, für Mischintoxikationen liegen bis dato keine umfangreichen Studienergebnisse vor.

In dem vorliegenden Kapitel sollen nun die eingangs gestellten Fragen (Kapitel 1.5 Fragestellung) beantwortet werden. Die Ergebnisse werden mit anderen Studien verglichen und diskutiert. Bei der Literaturrecherche zu Intoxikationen finden sich einige monozentrische Studien, welche eine Beschreibung und Bewertung ihres Patientenkollektivs liefern, wobei sich aber keine dieser Studien konkret den Mischintoxikationen widmete. In der Regel sind in diesen Studien zusätzlich auch alle Patienten mit Monointoxikationen eingeschlossen (Ambrosius et al. 2012; Exiara et al. 2009; Holzer et al. 2012; Meulendijks et al. 2003; Testori et al. 2006; Viertel et al. 2001).

Die geringe Studienlage zur alltagsrelevanten Thematik von Notfallpatienten mit Mischintoxikationen steht im Widerspruch zu deren hoher Prävalenz in Notaufnahmen.

4.1 Ergebnisse

Die Ergebnisse werden im Folgenden im Vergleich zu anderen Studien der letzten Jahre dargestellt. Wichtig dabei ist es zur Kenntnis zu nehmen, dass deren Studienpopulationen sowohl Mono- als auch Mischintoxikationen beinhalten. Studien zu reinen Mischintoxikationen konnten nicht zum Vergleich herangezogen werden. Insofern ist die vorgelegte Studie einzigartig in der speziellen Beantwortung dieser Fragestellung.

4.1.1 Allgemeine Ergebnisse

4.1.1.1 Epidemiologie und Demographische Daten

In dem hier gewählten Beobachtungszeitraum von 2008 bis 2012 konnten 374 Personen in die Studie eingeschlossen werden. Die Anzahl der Patienten variierte von Jahr zu Jahr deutlich (Minimum 53, Maximum 110). Eine eindeutige Tendenz im Sinne einer Zunahme, wie vielfach postuliert (Holzer et al. 2012; Meulendijks et al. 2003), ließ sich in diesem kurzen Zeitraum nicht erkennen. Als Anhaltspunkt werden in der Interdisziplinären Notaufnahme der UMG jährlich insgesamt ca. 12.000 bis 13.000 Patienten behandelt (Blaschke et al. 2008).

In der Geschlechterverteilung zeigte sich in unserer Studie ein leichtes Überwiegen zugunsten der weiblichen Patienten (54,3 %). Durchschnittlich waren die Patienten 36,1 Jahre alt, wobei die Frauen mit 39,6 Jahren im Vergleich zu den Männern mit 37,5 Jahren älter waren. Vergleicht man diese Zahlen mit ähnlichen Studien, so zeigt sich mal ein Überwiegen der Frauen, mal der Männer. So fanden Ambrosius et al. (2012) 62,8 % Frauen in ihrem Kollektiv, Exiara et al. (2009) 61 % und Viertel et al. (2001) 54,4 %. Eine Verteilung zu Gunsten der Männer sahen Testori et al. (2006) mit 56 %, Eizadi Mood et al. (2011) mit 51,3 % und Holzner et al. (2012) mit dem Verhältnis w:m von 1:2.

4.1.1.2 Psychische Vorerkrankungen und suizidale Absicht

In der deutschen Allgemeinbevölkerung (im Altersbereich von 18 bis 75 Jahren) beträgt die Prävalenz einer psychischen Störung 27,7 %, wobei etwa jede dritte Frau und jeder vierte bis fünfte Mann betroffen ist. In der Häufigkeit führt die Angst-

störung (15,3 %) noch vor der Depression (7,7 %). Über die Hälfte dieser Personen (55,6 %) haben eine psychische Störung, zwei Diagnosen hingegen liegen noch bei 22,1 % vor (Jacobi et al. 2014).

In unserer Studie lag bei 64,4 % (n = 241) Personen eine psychische Vorerkrankung vor und somit bei mehr als der doppelten Anzahl im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Dabei waren Frauen signifikant häufiger betroffen als Männer (w:m, n = 147:94, $p < 0{,}001$).
Es führte klar die Depression. Diese betraf 37,7 % aller Studienteilnehmer bzw. kam bei 58,5 % aller mit vorliegenden psychischen Erkrankungen vor. Als zweithäufigste Erkrankung sahen wir die emotional-instabile Persönlichkeitsstörung. Die Anzahl an Personen mit zwei verschiedenen Diagnosen lag bei uns im einstelligen Bereich (7,5 %).

Betrachtet man neben den Vorerkrankungen auch die suizidale Absicht, so zeigte sich diese Absicht bei mehr als der Hälfte aller Patienten (54,3 %). Die Verteilung lag deutlich zugunsten der Frauen bei 60,6 % versus Männer 39,4 % und war signifikant unterschiedlich (p = 0,008).
Holzer et al. (2012), von Mach et al. (2003) und Viertel et al. (2001) beschreiben eine Verteilung von annähernd 2:1 (w:m). Ursächlich ist, dass Frauen bei der (versuchten) Selbsttötung häufiger Vergiftungen wählen als Männer, bei denen Ursachen wie Erhängen, Erschießen und Sturz in die Tiefe im Vordergrund stehen (Destatis-Suizide 2020; Kramer et al. 2017).
In der übrigen Literatur zeigen sich sonst unserer Studie ähnliche Werte: So kamen Viertel et al. (2001) und Schuster (2012) auf 52 %. Als Ausnahme fand sich nur bei Ambrosius et al. (2012) mit 68,6 % ein noch höheres Vorliegen einer suizidalen Absicht. Lediglich Hahn et al. (2014) sprechen nach Auswertung der Meldungen der GIZ von nur ca. 20 % versuchter Suizide. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in den GIZ auch deutlich mehr akzidentelle Ereignisse gemeldet werden.

Das durchschnittliche Alter der Suizidpatienten lag über dem des Gesamtkollektivs (38,7 Jahre) bzw. über dem derer, die ohne suizidale Absicht gehandelt haben (mit Suizidversuch 41,2 Jahre, ohne 35,7 Jahre). Das Ergebnis ist mit $p < 0{,}001$ signifikant. Dieses Ergebnis lässt sich nicht zwingend in anderen Kollektiven finden. So

waren diese Patienten bei Viertel et al. (2001) im Mittel jünger als das Gesamtkollektiv.

Suizidversuche unterliegen im Verlauf einer hohen Rezidivrate mit erhöhter Mortalität (Bron 2000). Wir konnten zeigen, dass in unserem Kollektiv ein Viertel (n = 95, 25,4 %) bereits in der Vorgeschichte ein Suizidversuch hinter sich hatte. Bei diesen Personen lag auch im aktuellen Fall zu 82,1 % erneut eine Selbsttötungsabsicht vor. Dieses Ergebnis war signifikant ($p < 0{,}001$). Ob es sich hierbei um ein Rezidiv innerhalb eines Jahres oder unseres Überwachungszeitraumes handelt, ist aufgrund der anonymisierten Daten nicht nachvollziehbar.

Wir konnten, bezogen auf das Gesamtkollektiv, nachweisen, dass das Vorliegen einer psychischen Erkrankung mit einer signifikant höheren Suizidrate einhergeht ($p < 0{,}001$). Dieses Ergebnis wird bei Boyer (2012) bestätigt. Dieser beschreibt, dass Patienten mit psychiatrischen Vorerkrankungen ein generell höheres Risiko für Medikamenten-Intoxikationen haben. Als Ursache wird hier vor allem der einfachere Zugang zu entsprechenden Medikamenten vermutet.

4.1.1.3 Substanzen

Von den 374 Personen wurden insgesamt 993 verschiedene Substanzen eingenommen, welche sich letztlich in 82 Wirkstoffklassen gruppieren ließen. Das Vorgehen wurde in Kapitel 3.2.1. ausführlich dargestellt. Die Anzahl an verschiedenen eingenommenen Wirkstoffklassen pro Patient lag bei 2,7 (± 1).
In über der Hälfte (59,1 %) lag eine Kombination mit Alkohol vor. Alkohol gilt, auch aufgrund der einfachen Verfügbarkeit, generell als die häufigste Kombinationssubstanz bei Mischintoxikationen und wird in der Literatur mit Werten zwischen 20 % und 50 % angegeben (Ambrosius et al. 2012; Kramer et al. 2017; von Mach und Weilemann 2003a).

Wie in Tabelle 3.6 und Abbildung 3.9 dargestellt, führten Alkohol und Benzodiazepine die Häufigkeitsverteilung an, gefolgt von Opioiden, nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR) und trizyklischen Antidepressiva. Diese Substanzen lassen sich auch in anderen Studien als die derzeit am häufigsten finden und variieren allenfalls in der Reihenfolge (Ambrosius et al. 2012; Eizadi Mood et al. 2011; Meulendijks et al.

2003). Aufgrund des stets unterschiedlichen Studiendesigns wird Alkohol mit einer variablen Häufigkeit von 12 % (Exiara et al. 2009; Viertel et al. 2001) über 50 % (Ambrosius et al. 2012; Testori et al. 2006) bis 73 % (Holzer et al. 2012) angegeben oder wurde gar nicht mit einbezogen (Eizadi Mood et al. 2011).
In unserer Studie handelt es sich neben Alkohol zum weitaus größten Teil um Medikamente. Nennenswert ist, dass es sich bei einer großen Gruppe um freiverkäufliche Substanzen, wie die Analgetika NSAR und PCM, handelt. Dies beschreiben bereits Schmidt und Dalhoff (2002) sowie Townsend et al. (2001) und postulieren einen Zusammenhang der Intoxikationssubstanzen mit der leichten Erreichbarkeit zum einen und den national und regional unterschiedlichen Verschreibungspraktiken zum anderen. Für Paracetamol wurde bereits eine Verkleinerung der Packungsgrößen in England 1998 und Deutschland 2009 vorgenommen (Hawton et al. 2013; von Mach et al. 2003), wodurch sich gerade in England bereits ein Rückgang der Todesfälle um 43 % und die Zahl der Listungen für Lebertransplantationen um 61 % zeigt (Hawton et al. 2013). Für Deutschland melden die GIZ Hamburg und Nord vor allem bei schweren Intoxikationsfällen bisher keinen Rückgang der Fallzahlen (Aboutara et al. 2019). Die US-Arzneibehörde ging noch einen Schritt weiter und reduzierte neben der freiverkäuflichen Menge auch die Dosis. So enthält jede Tablette nur noch 325 mg statt zuvor 500 mg Paracetamol (Hawton et al. 2013).

Als Empfehlung für die tägliche Arbeit in der Praxis sollte vermehrt ein Blick auf die verordneten Medikamente gelegt werden. Möglichst kleine Packungsgrößen erlauben eine engmaschigere Betreuung der Patienten und verringern eine Vorratshaltung. Erlaubt es die Therapie, sollten nebenwirkungsärmere Präparate denen mit einer geringeren therapeutischen Breite vorgezogen werden (z. B. SSRI statt TZA).

In einem Bericht zum Substanzkonsum in Deutschland innerhalb der letzten 20 Jahre zeigte sich, dass der Konsum von Alkohol (v. a. das sogenannte Rauschtrinken) und die Einnahme von Medikamenten bei Frauen zugenommen hat. Insgesamt wurden signifikant mehr Schmerzmedikamente eingenommen und weniger Beruhigungsmittel. Dieser Trend ist passend zu den aktuellen Verordnungszahlen. Illegale Drogen spielen in unserer Studie keine herausragende Rolle, auch weil alle Monointoxikationen ausgeschlossen wurden. Generell blieb der Konsum von illegalen Drogen in den letzten 20 Jahren stabil, ausgenommen von einem zunehmenden Cannabiskonsum

bei beiden Geschlechtern (Kraus et al. 2016).

Betrachtet man die Übersicht aller eingenommenen Substanzen, so lässt es die Vermutung zu, dass es sich in einem Großteil der Fälle um Kurzschluss-Reaktionen gehandelt hat, da die verfügbare Hausmedikation eingenommen wurde, ohne konkrete vorherige Planung und Information über ein potenzielles Risiko.
Es lassen sich passend zu dieser These in unserer Studie unterschiedliche Substanzen in Abhängigkeit vom Alter darstellen. So waren Patienten, die ACE-Hemmer, Alkohol, Hypnotika oder ß-Blocker eingenommen haben, signifikant älter. ACE-Hemmer und ß-Blocker sind als Standard-Antihypertensiva in vielen Hausapotheken vorrätig. Dahingegen waren die Personen mit der Einnahme von Amphetaminen, THC, NSAR und SSRI signifikant jünger.

Bei versuchten Suizidversuchen wurden NSAR, schwachpotente Neuroleptika, ß-Blocker, a2-Blocker, Paracetamol, Antihistaminika signifikant häufiger verwendet. Im Widerspruch zur Vermutung, dass bei Vorliegen einer psychischen Erkrankung eine signifikant höhere Suizidrate vorliegt, ließen sich eben jene Medikamente, die bei psychischen Erkrankungen (Antidepressiva, Neuroleptika) häufig verordnet werden, hier nicht darstellen.
Viertel et al. (2001) zählen Benzodiazepine und PCM/Analgetika zu den am häufigsten bei Suiziden verwendeten Medikamenten. Eine Zunahme der Intoxikationen mit Schmerzmitteln in (para-)suizidaler Absicht beschreiben Kaes et al. (2005) und führen dies ebenfalls auf die einfache Verfügbarkeit zurück. Exiara et al. (2009) sehen psychotrope Substanzen im Vordergrund bei Suizidversuchen. Nur von Mach und Weilemann (2002b) postulieren eine Zunahme des Anteils an Antidepressiva bei (para-)suizidalen Absichten.

4.1.1.4 Aufenthaltsort, -dauer und Entlassung

Wir sahen in unserer Studie eine hohe Prozentzahl an Patienten, die nach Vorstellung stationär behandelt wurden (n = 241, 64,3 %). Insgesamt konnten nur 12 % nach einer ambulanten Betreuung wieder entlassen bzw. 16,8 % direkt zur Weiterbetreuung in die Psychiatrie verlegt werden. Von den übrigen Patienten wurden 233 (62,3 %) auf einer der beiden Überwachungsstationen (IMC/ITS) betreut. Dies entspricht, bezogen auf die stationär betreuten Patienten, gar einem Anteil von 96,7 %.

Diese Zahlen lassen sich kaum in anderen Studien reproduzieren und so sind dort vor allem die Anzahl der überwachten Patienten auf den Intensivstationen deutlich niedriger. Nur 15,8 % wurden bei Ambrosius et al. (2012) und 3,3 % bei Testori et al. (2006) intensivmedizinisch überwacht. Direkte Entlassungen aus der Notaufnahme waren bei Testori et al. (2006) bei 29,3 % möglich. Diese Zahl konnte bis auf 65,7 % erhöht werden, wenn dort auf der Notfallstation auch noch Behandlungen durchgeführt wurden.

Die mittlere Aufenthaltsdauer unseres Kollektivs lag bei 36,1 Stunden (± 71,9 Stunden). Die Dauer je Station (Notaufnahme, Normalstation, IMC, ITS) nahm mit dem *Care Level* der Station zu. In der Notaufnahme verbrachten die Patienten bis zur Entlassung (nach Hause oder in psychiatrische Weiterbetreuung) im Median 7,5 Stunden, auf Normalstation 19,5 Stunden, auf der Intermediate-Care-Station 26 Stunden und auf der Intensivstation 42 Stunden. Über die Dauer der Betreuungszeit in der Psychiatrie liegen uns keine Daten vor, da kein *Follow-up* der Patienten erfolgte.
Aussagen über die Dauer der Überwachung bzw. Aufenthaltszeit finden sich kaum. Viertel et al. (2001) beschreiben eine längere Überwachungsdauer für die Intensivstation mit 3,1 Tagen. Da dort nur Patienten auf der Intensivstation betrachtet wurden, lässt sich diese lange Aufenthaltsdauer mit dem bereits vorselektionierten Patientengut gut erklären.

Als Endpunkt wurde hier die Entlassung in die häusliche Umgebung, Verlegung in die Psychiatrie, Verlegung in ein anderes Krankenhaus oder Tod definiert. In unserem Beobachtungszeitraum verstarben nur 1,1 % des Kollektivs.
45,5 % konnten nach der stationären Betreuung wieder in ihr häusliches Umfeld entlassen werden. Mehr als die Hälfte (n = 197) wurde nachfolgend psychiatrisch betreut. Im Vergleich zur vorliegenden Literatur verzeichneten wir mit 52,7 % eine deutlich höhere Zahl an einer anschließenden psychiatrischen Weiterbetreuung. So werden bei Viertel et al. (2001) 8,2 %, bei Ambrosius et al. (2012) 11 % und bei Schuster (2012) 33,4 % im Anschluss an die akute Betreuung einer psychiatrischen Abteilung zugewiesen. Es gibt zu Recht Forderungen nach einer routinemäßigen psychiatrischen Vorstellung aller Patienten mit vorsätzlichen Intoxikationen, bevor diese zurück in die häusliche Umgebung entlassen werden (Greene et al. 2005; Hafer

und Kielstein 2014). Durch dieses Vorgehen kann gemeinsam eine Entscheidung über eine notwendige Weiterbetreuung in der Psychiatrie gefällt werden. Es ist wichtig diesen Patienten eine frühestmögliche Betreuung durch geschultes Personal zukommen zu lassen (Meulendijks et al. 2003).
Die längste Verweildauer in der Notaufnahme hatten in unserem Kollektiv die Patienten, die anschließend psychiatrisch vorgestellt wurden. Dies lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass Psychiater nicht unmittelbar in der Notaufnahme verfügbar sind, die Patienten aufgrund der Intoxikation nicht sofort explorierbar sind und eine unmittelbare Verlegung in eine psychiatrische Abteilung nicht immer möglich ist (z. B. fehlende Bettenkapazität, andere organisatorische Gründe).
Der Unterschied in all diesen Bereichen basiert am ehesten auf den strukturellen Gegebenheiten in den verschiedenen Krankenhäusern. Vielerorts ist die anfangs notwendige kontinuierliche Überwachung nur auf den Stationen wie Intermediate-Care-Station oder Intensivstation zu gewährleisten, da in den Notaufnahmen die kontinuierliche Überwachungsmöglichkeit und Kapazität fehlt (Hafer und Kielstein 2014). Andere Häuser wiederum verfügen über sogenannte Aufnahmestationen und erreichen damit eine höhere Entlassmöglichkeit ohne stationäre Aufnahme. So trennen sowohl Ambrosius et al. (2012) als auch Testori et al. (2006) die Behandlungen, welche auch ambulant in der Notaufnahme durchgeführt werden können, von denen, die zwingend einer stationären Überwachung bedürfen.

4.1.1.5 Verstorbene Patienten

Trotz der hohen Anzahl an versuchten Suiziden von mehr als 50 % gab es auch in der vorgelegten Arbeit nur einen sehr geringen Anteil an verstorbenen Patienten mit insgesamt vier von 374 Patienten (entsprechend einem Anteil von 1,1 %). Diese Zahl bestätigt die insgesamt sehr niedrige Gesamtmortalität von (Misch-)Intoxikationen mit 0,5–1,3 % (Eizadi Mood et al. 2011; Greene et al. 2005; Sieber 2001; Testori et al. 2006). Gerade im Vergleich zu den anderen Suizidarten liegt die Mortalität der Intoxikation niedriger (Kapur et al. 2006).
In einer älteren Studie aus dem Jahr 1984 wird postuliert, dass diese niedrige Gesamtmortalität in Kliniken vor allem an der hohen Todesrate (über 90 %) außerhalb des Krankenhauses liegt (Exiara et al. 2009). Kapur et al. (2006) berichten, dass 11–28 % aller Patienten, die im Laufe an ihrer Intoxikation verstarben, noch lebend die Klinik erreichten.

Als Unterschiede im Vergleich zu unserem Gesamtkollektiv war auffallend, dass die Patienten im Median mit 3 ± 1,4 mehr Einzelsubstanzen zu sich genommen hatten, der Anteil der Männer höher (w:m, 1:3) und die Patienten insgesamt älter waren (im Durchschnitt 50,3 Jahre). Dies lässt sich mit der Todesursachenstatistik vereinbaren, in welcher der Anteil der Männer bei vollendeten Suiziden deutlich höher und der Altersgipfel zwischen 50 und 60 Jahren liegt (Destatis-Suizide 2020).

Über dies hinaus ist festzustellen, dass die häufigsten eingenommenen Substanzen dieser Studie Benzodiazepine (dreimal), Opioide und TZA (zweimal) waren. In Vergleichsstudien nennen sowohl Kapur et al. (2006) als auch Viertel et al. (2001) TZA, Benzodiazepine und Paracetamol als die häufigsten Substanzen. Kramer et al. (2017) sieht die Opioidüberdosierung als Haupttodesursache. Bei von Mach und Weilemann (2002b) treten 23,7 % der Todesfälle mit Beteiligung von TZA auf. Im Vergleich zu anderen Antidepressiva verursachen TZA gefährlichere Intoxikationen und können, auch bei Mischintoxikationen, mit einer Letalität von bis zu 15 % einhergehen (Sakka et al. 2007). Die GIZ benannten vor allem Rauchgas und illegale Drogen generell als die tödlichsten Substanzen bei Intoxikationen (Müller und Desel 2013).

Betrachtet man die Komplikationen, so waren bei drei der vier verstorbenen Personen bereits zum Aufnahmezeitpunkt schwerwiegende Kompliktionen und eine deutlich eingeschränkte Vigilanz vorhanden. Der vierte Patient war wach und zeigte zunächst als Komplikation lediglich eine Hypokaliämie. Die relevanten Komplikationen, die letztlich zum Tode führten, traten dann im 2. Überwachungszeitraum, also innerhalb von vier bis zwölf Stunden, auf.

Jones und Volans (1999) Sorge, dass mit besser verfügbaren Informationen über das Internet auch die Schwere der Intoxikationen steigt, hat sich zumindest angesichts der konstant niedrigen Todeszahlen bisher nicht bestätigt.

4.1.2 Komplikationen und Behandlungen

Mischintoxikationen führen in der Mehrzahl nicht zu behandlungsbedürftigen Komplikationen. Diese These konnten wir in unserer Arbeit bestätigen. Über den gesam-

ten Überwachungszeitraum sahen wir mit 314 Patienten deutlich mehr Personen mit Komplikationen als mit nachfolgenden Behandlungen (n = 86). Das Ergebnis stellte sich mit $p < 0{,}001$ als signifikant heraus. Somit musste sich weniger als ein Viertel des Gesamtkollektivs (23 %) einer Behandlung unterziehen. Demgegenüber stehen, wie bereits diskutiert, die hohe Anzahl an intensivmedizinisch überwachten Patienten (62,3 %).
Diese niedrige Behandlungsnotwendigkeit wird auch von Ambrosius et al. (2012) beobachtet, ohne dass dabei eine konkrete Zahl genannt wird. Schwerwiegende Komplikationen werden in der Literatur mit niedriger Inzidenz von 2 bis 5 % angegeben (Hahn et al. 2014; Tintinalli et al. 2015). Eizadi Mood et al. (2011) nennen Zahlen von 85,5 % ohne Komplikationen und 7,6 % mit schweren Komplikationen bei Mischintoxikationen. Als komplett asymptomatisch verlaufende Ingestionen berichten Hahn et al. (2014) von 44 % nach Auswertung der GIZ-Daten 2011. Es ist zu bedenken, dass dort alle Anrufe in den GIZ ausgewertet wurden, in allen anderen Studien aber ein bereits vorselektioniertes Patientengut innerhalb der Krankenhäuser betrachtet wurde, was die Diskrepanz der Zahlen erklären kann.
Eine Trennung nach relevanten bzw. schwerwiegenden und einfachen Komplikationen und Behandlungen wurde in der vorliegenden Studie nicht vorgenommen. Aufgrund der retrospektiven Analyse können wir keine Wertung über die Notwendigkeit der durchgeführten Behandlungen abgeben. Die unterschiedliche Zahl an Komplikationen insgesamt und den deutlich seltener durchgeführten Behandlungen legt die Vermutung nahe, dass es sich vielfach um nicht schwerwiegende Komplikationen handelte, die keiner Therapie bedurften.

Als die häufigste dokumentierte Komplikation sahen wir in allen drei Zeiträumen die Sinustachykardie, welche bei 36,1 % aller Patienten auftrat. Im ersten Überwachungsabschnitt folgten dann die Hypokaliämie und die arterielle Hypertonie. Neben der Einnahme von sympathomimetischen Substanzen ist die Agitation der Patienten einer der führenden Gründe für die Häufigkeit von Sinustachykardien und arterieller Hypertonie. In Zeitraum zwei und drei sahen wir als zweithäufigste Komplikation die arterielle Hypotonie.

Die häufigste durchgeführte Behandlung in allen drei Überwachungsabschnitten war die Kaliumsubstitution mit 10–11 %, gefolgt von einer invasiven Beatmung mit ab-

steigender Häufigkeit innerhalb der Zeiträume von 8,8 % bis 2,9 %. Eine ähnliche Beatmungsnotwendigkeit zeigte sich bei Testori et al. (2006) mit 6,4 %. Viertel et al. (2001) sehen in einem rein intensivmedizinisch betreuten Patientengut mit 29,9 % deutlich mehr beatmungspflichtige Personen. Es wurde nur die invasive/maschinelle Beatmung bewertet, eine Sauerstoff-Vorlage über Brille oder Maske wurde nicht als Therapie erfasst. Letztlich sollte die Indikation zur Intubation bei vigilanzgeminderten Patienten großzügig gestellt werden, da die Gefahr einer Aspiration deutlich erhöht ist und mit einem höheren Mortalitätsrisiko einhergeht (Hafer und Kielstein 2014; Weidhase et al. 2014).
Die Gabe eines Antidots lag im 1. Zeitraum mit 8,6% noch über den in der Literatur vermuteten Werten (1–5 %) (Pemmerl 2013; Weidhase et al. 2014). In der Realität scheinen diese Zahlen bisher noch nicht angekommen zu sein, denn auch andere klinische Studien berichten von noch deutlich höheren Einsatzzahlen, wie beispielsweise Viertel et al. (2001) mit 27 % und mit Exiara et al. (2009) 32,7 %.

4.1.3 Einzelsubstanzen

Betrachtet man den gesamten Zeitraum, so zeigten sich nur für Antiepileptika, Benzodiazepine und ß-Blocker signifikant häufiger Komplikationen. Die häufigeren und schwereren Komplikationen inkl. Todesfällen nach Intoxikationen mit Antidepressiva (v. a. TZA), wie Mach und Weilemann (2002a) sie beschreiben, sahen wir nicht. Bei den notwendigen Behandlungen sahen wir nur bei einer Substanz, nämlich Paracetamol, eine signifikante Assoziation ($p < 0{,}001$). Dies lässt sich sicherlich mit der Empfehlung einer frühzeitigen und großzügigen Behandlungsindikation (mit dem Antidot NAC) erklären und wird im folgenden Kapitel 4.2.5 noch ausführlicher diskutiert.

4.1.4 Kombinationen

Bei den Kombinationen bestätigte sich erneut, dass Paracetamol als Substanz im Rahmen von Intoxikationen einen erhöhten Behandlungsbedarf nach sich zieht. In der Kombination Paracetamol plus NSAR ließ sich mit 60 % die höchste Behandlungshäufigkeit nachweisen. Alle Behandlungen wurden bereits innerhalb der ersten zwölf Stunden (1. und 2. Zeitraum) begonnen. Dies ist mit Sicherheit mit der Empfehlung einer frühzeitigen und großzügigen Behandlung mit dem Paracetamol-

Antidot N-Acetylcystein (NAC) zu erklären. Ein Beginn der Therapie innerhalb von acht Stunden reduziert die Hepatotoxizität um fast 100 % (Greene et al. 2005). Der Therapiebeginn innerhalb der ersten zwölf Stunden nach Ingestion gilt als entscheidend für den Therapieerfolg. Eine Empfehlung zum Therapiebeginn besteht, wenn der Paracetamol-Plasmaspiegel vier Stunden nach Einnahme bei > 150 μg/ml liegt oder wenn die Bestimmung des Spiegels zeitnah nicht möglich ist und die Dosis wahrscheinlich bei > 7 g liegt (Karow und Lang-Roth 2013). Im Zweifel sollte also lieber eine frühzeitige und eventuell 'voreilige' Behandlung begonnen werden (Greene et al. 2005; Jones und Volans 1999; Kapur et al. 2006). Die Therapiedosis liegt bei insgesamt 300 mg/kg KG intravenös über 20 Stunden und 15 Minuten, aufgeteilt nach folgendem Schema: 150 mg/kg über 15 Minuten, anschließend 50 mg/kg über vier Stunden und 100 mg/kg über weitere 16 Stunden. Eine einmalige Gabe ist ausreichend (Karow und Lang-Roth 2013; Weidhase et al. 2014).
Es gilt die Annahme, dass Paracetamol in bis zu 10 % aller Intoxikationen als Begleitsubstanz vorkommt (Hafer und Kielstein 2014). Von Mach und Weilemann (2003) beschreiben NSAR als häufigste Kombinationssubstanz zu Paracetamol (bis zu 38 %) und Alkohol (bis zu 20 %). Auch wir stellten als häufigste Kombination mit Paracetamol die nicht-steroidalen Antiphlogistika (n = 15) fest.

Bei allen unseren Patienten mit der Kombination Alkohol plus TZA wurde im Verlauf des Aufenthaltes das Auftreten einer Komplikation dokumentiert, gefolgt von Alkohol plus schwachpotente Neuroleptika und Benzodiazepine plus atypische Neuroleptika mit einem Komplikationsauftreten von jeweils ca. 94 %.
Bei den Behandlungen führte die Kombination PCM und NSAR mit 69,2 % die Häufigkeit an, gefolgt von Benzodiazepinen plus Opioiden mit 66,7 %.

Bei der Frage nach der Rechtfertigung einer vielfach empfohlenen Überwachungsdauer von mindestens 24 Stunden wurde der Fokus bei der Auswertung der Mischintoxikationen auf das zeitliche Auftreten der Komplikationen bzw. Behandlungen gelegt. Letztlich ließ sich bei keinem Patienten (bei den Kombinationen) ein Neuauftreten von Komplikationen innerhalb des 3. Zeitraums darstellen. Allenfalls für den 2. Zeitraum ist erwähnenswert, dass bei PCM plus NSAR bei 5 von 13 Personen Komplikationen erstmalig aufgetreten sind, ebenso bei Alkohol plus NSAR bei 7 von 21. Die Komplikationen waren arterielle Hypotonie und Hypertonie, Hypokaliämie,

Sinustachykardie, akutes Nierenversagen und Azidose.
Auch bei den Behandlungen zeigte sich im 3. Zeitraum, d. h. nach mehr als zwölf Stunden, nur noch ein vereinzeltes Neuauftreten. Jeweils ein Patient erhielt bei den Kombinationen Benzodiazepin plus Alkohol, Benzodiazepin plus atypisches Neuroleptikum, Alkohol plus NSAR und Alkohol plus Opioid neu eine notwendige Behandlung. Es handelte sich dabei einmal um Kaliumsubstitution sowie dreimal um Glucosezufuhr. Wir konnten anhand der Aktenlage bei keinem Patienten eine Hypokaliämie bzw. Hypoglykämie nachvollziehen.

Auf der Grundlage dieser Studiendaten ist die Hypothese, dass bei Mischintoxikationen ein Überwachungszeitraum von bis zu zwölf Stunden ausreichend ist, gut begründet. Alle zu diesem Zeitpunkt asymptomatischen Patienten und bei abgeschlossener Behandlung können nach Ablauf dieser Zeit zur Weiterbehandlung in eine psychiatrische Klinik oder nach Hause entlassen werden. Dieser 2. Zeitraum, mit einer Definition von vier bis zwölf Stunden wurde in unserer Studie noch relativ breit gefasst, um möglichst sicher auch ein Auftreten von Spätkomplikationen zu erfassen. Meulendijks et al. (2003) postulieren in ihrer Studie, dass eine Entscheidung für oder gegen eine stationäre Aufnahme bereits nach sechs Stunden gefällt werden kann. Diese These unterstützen Hafner und Kielstein (2014) mit der Aussage, dass bei klinisch unauffälligen Patienten mit unauffälligem EKG-Monitoring eine Entlassung im Zeitraum zwischen sechs bis acht Stunden wahrscheinlich möglich ist.

Bezüglich einzelner Medikamente oder Kombinationen konnten wir einige wenige konkrete Empfehlungen finden. Laut Boyer (2012) können Patienten mit einer Opioid-Überdosis und nach der Gabe von Naloxon bei initialer Ateminsuffizienz nach Besserung bereits vier bis sechs Stunden später entlassen werden. Greene at al. (2004) stellten fest, dass Patienten mit einer TZA-Überdosis ohne Symptome einer Vergiftung innerhalb von sechs Stunden ohne Bedenken wieder aus dem klinischen Setting entlassen werden können, da Symptome nach einer relevanten Überdosierung innerhalb einer Stunde auftreten. Auch die notwendige Überwachungszeit nach SSRI-Intoxikation wird dort mit sechs Stunden angegeben.
Als bedenkliche Kombinationen werden SSRI plus NSAR oder TZA/Lithium/MAO-Hemmer gesehen, da das Risiko eines Serotonin-Syndroms bei Mischintoxikationen deutlich steigt (Greene et al. 2005; von Mach und Weilemann 2002). Nach einer

Überdosis mit NSAR sind nur in seltenen Fällen relevante Komplikationen zu erwarten und die notwendige Überwachungszeit wird mit vier Stunden angegeben (Greene et al. 2005). Bei Mono-Intoxikationen mit Benzodiazepinen sind in der Regel wenige schwerwiegende Probleme zu erwarten, umso schlechter wird dies aber in Kombination mit Alkohol vertragen (Greene et al. 2005; Schmidt und Dalhoff 2002). Diese These lässt sich in der vorliegenden Studien nicht bestätigen, denn bei Benzodiazepinen plus Alkohol handelte es sich bei uns um die größte Gruppe der Kombinationen mit n = 82. Das Verhältnis Komplikationen:Behandlung lag bei 58:17 und damit bei 19,4 %. Und auch als Ko-Substanzen zu Paracetamol werden Benzodiazepine oder Acetylsalicylsäure (ASS) mit einem höheren Risiko, schwerere Komplikationen (hepatische Enzephalopathie, renale Dysfunktion, Tod) zu erleiden, in Zusammenhang gebracht (Schmidt und Dalhoff 2002).

Die längste Verweildauer zeigte sich bei der Kombination von Alkohol plus atypisches Neuroleptikum (im Mittel 53 Stunden). Diese Zeitspanne lag damit deutlich über der mittleren Aufenthaltsdauer von 36,1 Stunden. Ebenfalls darüber lagen noch Alkohol plus TZA mit 48 Stunden, Alkohol plus SSRI mit 43,3 Stunden und Benzodiazepine plus Opioide mit 41,2 Stunden. Als Gründe für diese verlängerte stationäre Verweildauer lässt sich die hohe Anzahl an Patienten mit einer Beatmungspflichtigkeit, bereits ab dem Aufnahmezeitraum vermuten, was tabellarisch unter 3.15 dargestellt ist. Den kürzesten Aufenthalt verzeichnete die Kombination Alkohol plus Opioid (im Mittel 13,8 Stunden).

4.1.5 Ermittlung eines Risikokollektivs

Nach Auswertung aller Daten und mit der Frage nach Risikokollektiven lassen sich letztlich zwei Punkte hervorheben:

1. Bei allen Personen mit der Kombination Alkohol plus Trizyklische Antidepressiva (TZA) traten Komplikationen auf. Aber nur 33,3 % mussten sich nachfolgend auch einer Behandlung unterziehen, wobei noch bei zwei von acht (25 %) Patienten die notwendigen Behandlungen erst im 2. Zeitraum durchgeführt wurden.
Betrachtet man nun nochmal die TZA als Einzelsubstanz, so zeigte sich, dass im 1. Zeitraum signifikant mehr Komplikationen auftraten (Komplikation ja:nein,

n = 44:6, p = 0,047). Im Vergleich dazu mussten sich aber signifikant weniger Patienten einer Behandlung unterziehen (Behandlung ja:nein, n = 17:33, p = 0,047).
Mit 48 Stunden liegt diese Kombination an 2. Stelle der am längsten notwendigen Überwachung und damit auch über der durchschnittlichen Überwachungsdauer des Gesamtkollektivs (36,1 h).
Als Ursache sind deutlich die Trizyklischen Antidepressiva zu sehen, deren Intoxikationen mit schweren Nebenwirkungen einhergehen. Zum einen zeigt sich das anticholinerges Syndrom (‚trocken und heiß') mit Mydriasis, Tachykardie, Hyperthermie sowie teilweise agitierten Patienten. Zum anderen können lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen sowie neurologische Auffälligkeiten bis hin zum Krampfanfall auftreten (von Mach und Weilemann 2002; Weidhase et al. 2014). Studien haben gezeigt, dass Patienten insgesamt einen längeren stationären Aufenthalt und teilweise auch längere intensivmedizinische Betreuung benötigen (Graudins et al. 2002). Überblickt man die letzten Jahre, so zeigt sich ein Rückgang der Verordnungszahlen von TZA zugunsten anderer, nebenwirkungsärmerer Antidepressiva, z. B. SSRI und damit auch die Anzahl der schweren Intoxikationen. Im Gegenzug steigen seither aber auch die Intoxikationen mit eben jenen Antidepressiva (von Mach und Weilemann 2002), welche in der Regel weniger schwere Komplikationen nach sich ziehen (Graudins et al. 2002). Es besteht die Hoffnung, dass die Zahlen auch in Zukunft noch weiter rückläufig sein werden und schwerwiegende Intoxikationen mit TZA bald nur noch Einzelfälle sind. In unserem Kollektiv überwiegt die Einnahme von TZA im Vergleich zu den anderen Antidepressiva.

2. Paracetamol stellte sich hier als eine der wenigen Substanzen heraus, welche eine hohe Behandlungsbedürftigkeit nach sich zieht. Dies zeigte sich sowohl bei der Betrachtung der Einzelsubstanzen als auch in Kombination. Bei den Einzelsubstanzen mussten sich mit $p < 0{,}001$ signifikant mehr Personen einer Behandlung unterziehen. Bei der häufigsten Kombination PCM plus NSAR sahen wir bei 87,7 % der Patienten dokumentierte Komplikationen und immerhin 69,2 % wurden einer Behandlung unterzogen. Ursachen und Gründe dieser dringlichen Behandlungsbedürftigkeit wurden bereits ausführlich in Kapitel 4.1.4 diskutiert. Die aufgetretenen Komplikationen (Hypokaliämie, Hypothermie, Hypotonie) lassen sich nicht in direktem Zusammenhang mit den beiden Substanzen erklären. So werden weder für Paracetamol noch für NSAR bei Intoxikationen frühzeitig relevante Komplikationen beschrieben. Dem

kann eine multifaktorielle Genese zugrunde liegen. Es muss bedacht werden, dass dem Behandler ggfs. nicht immer alle Informationen über den Patienten vorlagen. Zu einen kann eine Vormedikation bei dem Patienten bestanden haben, die zum Zeitpunkt der Behandlung noch nicht berichtet wurde. Somit ist es nicht auszuschließen, dass es zu einer Interaktion mit einer oder mehreren weiteren Substanzen gekommen ist. Zum anderen verhält es sich ebenso mit Vorerkrankungen.
Grundsätzlich bleibt daher zu hoffen, dass nach der bereits stattgefundenen Änderung der Verpackungsgrößen für Paracetamol, es weiter zu einem Rückgang der Intoxikationen und schwerwiegenden Leberschädigungen kommt.

Abschließend lässt sich sagen, dass sich, außer den im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Fällen, mit den Daten unseres Patientenkollektiv der Universitätsmedizin Göttingen kein eindeutiges Risikoprofil ermitteln ließ. Wir konnten keine Substanz-Kombination definieren, welche zu mehr schwerwiegenden, behandlungsbedürftigen Komplikationen oder erst im Laufe der Überwachung zu gehäuftem Neuauftreten von Komplikationen führte und damit einer längeren Überwachungszeit zugeführt werden sollte. Der Fokus allein auf die Substanzen lässt es daher nicht zu, Empfehlungen auszusprechen. Das Hauptaugenmerk sollte auf den klinischen Zustand des Patienten gelegt werden. Insgesamt scheint jedoch, wie bereits erwähnt, eine Überwachungszeit bei klinisch stabilen Patienten von bis zu zwölf Stunden ausreichend zu sein.

4.2 Limitationen

Abschließend wird noch auf die Limitationen dieser Arbeit eingegangen. Die Ergebnisse einer monozentrischen Studie können aufgrund der jeweiligen strukturellen Gegebenheiten nicht ohne Weiteres auf andere Einrichtungen übertragen werden. Ebenso beeinflussen soziale und kulturelle Faktoren des jeweiligen Standortes die Zusammensetzung der Patientenpopulation.

Gerade bei Mischintoxikationen liegen dem Behandler möglicherweise nicht alle Informationen zu Substanzen, Menge und Einnahmezeitpunkt vor (Ambrosius et al. 2012; Hafer und Kielstein 2014; Meulendijks et al. 2003). Zwar können Symptomkomplexe Hinweise auf einzelne Substanzen geben, doch die Interaktionen der ver-

schiedenen Substanzen untereinander sind oft unbekannt und können zudem Symptome verfälschen (Ambrosius et al. 2012; Boyer 2012; Sieber 2001). Diese Unsicherheit muss bei jeder Behandlung von Intoxikationspatienten stets bedacht werden.

Der retrospektive Charakter erlaubte keine Einflussnahme auf die erhobenen Merkmale und die Dokumentationstechnik. Die erfassten Daten wurden aus den archivierten Patientenakten und den elektronischen Daten des Ixserv.®-Programms zusammengetragen. Neben den epidemiologischen Daten wurden alle von der Norm abweichenden Parameter bzgl. des Allgemeinzustandes bei Aufnahme, vorliegenden Komplikationen und durchgeführten Behandlungen festgehalten. Alle fehlenden Daten wurden hier als unauffällig dokumentiert, was der üblichen Vorgehensweise aus anderen Studien entspricht (Ambrosius et al. 2012; Gilbert et al. 1996). In diesem Vorgehen liegt das Risiko, mögliche relevante Ereignisse nicht erfasst zu haben.
Bereits die Erhebung der Daten ist erschwert, da neben den fehlenden Daten die Akteneinträge zum Teil vage formuliert oder unleserlich sind. Erforderliche Daten werden nicht gefunden oder es gibt widersprüchliche Einträge. Vor und während der Auswertung bereiten Übertragungsfehler aus Akten und der Umgang mit fehlenden Daten Probleme. Jeder Eintrag unterliegt zudem auch einer gewissen subjektiven Einschätzung über den Zustand des Patienten und der Notwendigkeit der Dokumentation (Gilbert et al. 1996). Demnach unterliegt auch die Interpretation folglich auch einer gewissen subjektiven Wertung des einzelnen Untersuchers.
Letzten Endes lässt sich diese Dokumentations-Problematik für weitere Studien mit dieser Fragestellung nur mit Hilfe eines vorgefertigten Bogens verbessern. Somit soll es allen betreuenden Personen möglich sein, lückenlos und objektiv die gewünschten Parameter zu dokumentieren um ein neutrales, valides Forschungsergebnis zu erhalten. Hinsichtlich der Datenerfassung ist es sicherlich ratsam, sich mehr an standardisierten, objektivierbaren Scores zu orientieren, wie beispielsweise dem Poisoning Severity Score, der Glasgow-Coma-Scale oder dem CTCAE-Katalog des National Institutes of Health. Dort werden Komplikationen in der Regel in fünf Schweregraden definiert, von milden Symptomen bis hin zum Tod (of Health 2010). Dies wiederum setzt eine adäquate Schulung des Personals bezüglich der Anwendung der Scores voraus. So beschrieben Viertel et al. (2001) in ihrer Studie einen Rückgang der Empfehlungen zur intensivmedizinischen Überwachung seit der Anwendung des PSS.

Um diesen Limitationen zu begegnen, erfolgte eine standardisierte Erfassung zuvor festgelegter und als wichtig erachteter Parameter. Die erfasste Patientenpopulation stellt somit ein großes und realitätsnahes Patientenkollektiv einer universitären Notaufnahme dar. Die Fallzahlen der häufigsten Substanzkombinationen lassen relevante Aussagen zu.

4.3 Fazit

Anhand der Auswertung der vorgestellten Studienergebnisse lässt sich die Hypothese bestätigen, dass eine Überwachungsdauer von zwölf Stunden bei Patienten mit Mischintoxikationen ausreichend ist. Patienten, die zu diesem Zeitpunkt asymptomatisch sind und/oder deren Behandlung abgeschlossen ist, können aus der notfallmedizinischen Versorgung entlassen werden. Mit dem Fokus allein auf die Substanzen ließ sich die Frage nach konkreten Risikoprofilen und daraus folgenden Empfehlungen nicht vollständig beantworten. Nur in Kombination klinischer Parameter und unter Berücksichtigung der eingenommenen Substanzen könnten Algorithmen über notwendige stationäre Aufenthalte und die Dauer erstellt werden. Sind allerdings Substanzen bekannt, deren Wirkungs- bzw. Nebenwirkungseintritt erst verzögert auftritt, sollte ein guter klinischer Zustand zu keiner Verzögerung der adäquaten Therapie führen. Gibt es dafür sichere, nebenwirkungsarme Behandlungsmethoden (wie z. B. N-Acetylcystein bei Paracetamol-Vergiftung), ist es ratsam die Patienten direkt großzügig behandelt werden, um die aktuell bereits niedrigen Morbiditäts- und Mortalitätszahlen von Intoxikationen auch weiterhin gering zu halten und ggfs. noch zu verringern.

Wir empfehlen die Durchführung prospektiver Studien zur Evaluation standardisierter Behandlungspfade mit festgelegten Kriterien der Überwachung und Beendigung derselben (z. B. Vigilanz, Vitalparameter, Laborparameter inkl. Blutgasanalyse etc.). Dies erlaubt die Erfassung besser vergleichbarer Daten und somit die Optimierung der Datenauswertung.

Wir unterstützen außerdem die Forderung von Hahn et al. (2014) nach einer nationalen Datenbank, um systematisch Vergiftungen (Toxikovigilanz) zu erfassen, wie bisher nur für unerwünschte Nebenwirkungen von Medikamenten erfolgt. Wir konn-

ten zeigen, dass es notwendig ist, viele Vergleichsdaten zu bekommen, um einen guten Überblick über das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei Mischintoxikationen zu bekommen. Dadurch ließe sich in Zukunft die Beratung der im klinischen Alltag betroffenen Ärzte noch deutlich verbessern und die Zahl der Krankenhausaufenthalte inkl. aller Kosten verringern.

5 Zusammenfassung

Die Prävalenz von Intoxikationen und Mischintoxikationen ist seit Jahren weiter zunehmend und damit ein relevantes Thema in der präklinischen und klinischen Notfallmedizin. Aus bisherigen Daten existieren kaum Empfehlungen zu Vorgehensweisen bezüglich Diagnostik, Therapie und Überwachung dieser Patienten. Trotz niedriger Morbidität und sehr geringer Mortalität überwiegt die Sorge vor schwerwiegenden Komplikationen und durch das Fehlen konkreter Behandlungsempfehlungen resultiert potenziell eine längere Überwachungsdauer und Überwachungsintensität, als in der Regel notwendig wäre.
In dieser Arbeit wurde an einem eigenen Patientenkollektiv geprüft, ob sich bezüglich der Substanzen bei Mischintoxikationen bestimmte Risikoprofile erstellen lassen, die einer intensiveren stationären Überwachung oder Therapie zugeführt werden müssen.

Es wurde dazu retrospektiv ein Patientenkollektiv der Notaufnahme der Universitätsmedizin Göttingen untersucht, insgesamt 374 Fälle in den Jahren 2008 bis 2012. In die Untersuchung flossen Daten bezüglich der Art und Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen, deren Behandlungsbedürftigkeit und Überwachungszeiten bei Patienten mit Mischintoxikationen ein.
Im Studienkollektiv lag der Anteil der Frauen bei 54,3 % (n = 203) höher. Das Alter lag im Median bei 38,7 Jahren (SD 13,4), wobei die Frauen mit 39,6 Jahren (SD 13,9) älter waren als die Männer mit 37,5 Jahren (SD 12,8). Insgesamt konnten 993 verschiedene Substanzen identifiziert werden, die in 82 Wirkstoffklassen zusammengefasst wurden. Somit lag die Anzahl der eingenommenen Substanzen pro Patient im Mittel bei 2,7 (Min. 2, Max. 8). Als häufigste Substanzkombination sahen wir Benzodiazepine plus Alkohol (n = 82), gefolgt von Alkohol plus Opioide (n = 32). Die häufigste dokumentierte Komplikation war die Sinustachykardie, gefolgt von der Hypokaliämie und Hypotonie. Als häufigste Behandlung wurde eine Kaliumsubstitution durchgeführt und die invasive Beatmung. Die Patienten wurden durchschnittlich 36,1 Stunden (SD 71,9) stationär überwacht.
Letztlich konnten wir keine Substanz-Kombination eindeutig definieren, welche mehr

schwerwiegenden, behandlungsbedürftigen Komplikationen zur Folge hatte oder erst im Laufe der Überwachung zu einem gehäuften Neuauftreten von Komplikationen führte und damit einer längeren Überwachungszeit bedurfte.
Lediglich zwei einzelne Substanzen sollten abschließend erwähnt werden: Paracetamol als Kombinationssubstanz führte zu einer Häufung der Behandlungsnotwendigkeit, welches sicherlich auf die Empfehlung einer frühzeitigen und großzügigen Behandlung mit N-Acetylcystein zurückzuführen ist. Die trizyklischen Antidepressiva als Kombinationssubstanz bedingten ebenfalls eine hohe Rate an Komplikationen und notwendigen Behandlungen. Als Beispielkombination waren bei allen Patienten mit TZA und Alkohol Komplikationen zu verzeichnen und bei 50 % war eine Behandlung notwendig. Zudem lag hierbei mit im Mittel 48 Stunden die zweitlängste Überwachungsdauer vor.

Auf Grundlage dieser Studiendaten können wir die Hypothese, dass bei Patienten mit Mischintoxikationen eine Überwachungsdauer von zwölf Stunden ausreichend ist, gut begründen. Alle zu diesem Zeitpunkt asymptomatischen Patienten und bei abgeschlossener Behandlung können zur Weiterbehandlung in eine psychiatrische Einrichtung oder nach Hause entlassen werden.
Die Empfehlung geht hin zu einem Fokus vor allem auf den klinischen Zustand des Patienten und zweitranging auf die Wertung der Substanzen. Sind allerdings Substanzen bekannt, deren Wirkungs- bzw. Nebenwirkungseintritt erst verzögert auftritt, sollte ein guter klinischer Zustand zu keiner Verzögerung der adäquaten Therapie führen.
Wir sehen die dringende Notwendigkeit, weitere, prospektive Studien mit größeren Gesamtkollektiven durchzuführen, um eine bessere Vergleichbarkeit gerade bei Mischintoxikationen zu erhalten. Eine nationale Datensammlung mit einer Meldepflicht würde helfen, die Behandlung der Patienten weiter zu optimieren und gleichzeitig auf diese Weise die vorhandenen klinischen Ressourcen zu adjustieren.

6 Literaturverzeichnis

1. Aboutara N, Jungen H, Schaper A, Sterneck M, Pueschel K, Iwersen-Bergmann S (2019): Poisoning with Paracetamol: cases from Hamburg and the GIZ Nord Poison Center with special respect to legislation change in 2009 concerning pack sizes. Rechtsmedizin 29, 274–280

2. Albertson TE, Owen KP, Sutter ME, Chan AL (2011): Gastrointestinal decontamination in the acutely poisoned patient. Int J Emerg Med 4, 65

3. Ambrosius RG, Vroegop MP, Jansman FG, Hoedemaekers CW, Aarnoutse RE, van der Wilt GJ, Kramers C (2012): Acute intoxication patients presenting to an emergency department in the Netherlands: admit or not? Prospective testing of two algorithms. Emerg Med J 6, 467–472

4. Blaschke S, Müller GA, Bergmann G (2008): Interdisziplinäre Notaufnahme - Das Göttinger Modell - mehr Effizienz, weniger Kosten. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 43, 314–317

5. Boyer EW (2012): Management of opioid analgesic overdose. N Engl J Med 367, 146–155

6. Bron B (2000): Vergiftung und Suizid: Wo und wie sollten Suizidpatienten behandelt werden? Dtsch Arztebl 97, 3027–3029

7. Statistisches Bundesamt (Destatis): Suizide in Deutschland 2019. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2020. `https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/suizide.html`; abgerufen am 14.04.2021

8. Statistisches Bundesamt (Destatis): Todesursachen in Deutschland 2019. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2020. `https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachenstatistik-5232101197015.xlsx?__blob=publicationFile`; abgerufen am 14.04.2021

9. Ehrenpreis JE, DesLauriers C, Lank P, Armstrong PK, Leikin JB (2014): Nutmeg poisonings: a retrospective review of 10 years experience from the Illinois Poison Center, 2001–2011. J Med Toxicol 10, 148–151

10. Eizadi Mood N, Sabzghabaee AM, Yadegarfar Gh, Yaraghi A, Ramazani Chaleshtori M (2011): Glasgow coma scale and its components on admission: are they valuable prognostic tools in acute mixed drug poisoning? Crit Care Res Pract, e952956

11. Exiara T, Mavrakanas TA, Papazoglou L, Papazoglou D, Christakidis D, Maltezos E (2009): A prospective study of acute poisonings in a sample of Greek patients. Cent Eur J Public Health 17, 158–160

12. Gilbert EH, Lowenstein SR, Koziol-McLain J, Barta DC, Steiner J (1996): Chart reviews in emergency medicine research: Where are the methods? Ann Emerg Med 27, 305–308

13. Giftinformationszentrum-Nord: `http://www.giz-nord.de`; abgerufen am 14.04.2021

14. Graudins A, Dowsett RP, Liddle C (2002): The toxicity of antidepressant poisoning: is it changing? A comparative study of cyclic and newer serotonin-specific antidepressants. Emerg Med 14, 440–446

15. Greene SL, Dargan PI, Jones AL (2005): Acute poisoning: understanding 90% of cases in a nutshell. Postgrad Med J 81, 204–216

16. Hafer C, Kielstein JT (2014): Therapie akuter Intoxikationen. Intensivmed up2date 10, 201–215

17. Hahn A, Begemann K, Stürer A (2014): Vergiftungen in Deutschland-Krankheitsbegriff, Dokumentation und Einblicke in das Geschehen. Bundesgesundheitsblatt 57, 638–649

18. Hawton K, Bergen H, Simkin S, Dodd S, Pocock P, Bernal W, Gunnell D, Kapur N (2013): Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analyses. BMJ 346, 403–411

19. Health National I (2017): Common Terminology Criteria for Adverse Events. U.S. Departement of Health and Human Services v5.0, 1–155

20. Holzer BM, Minder CE, Schätti G, Rosset N, Battegay E, Müller S, Zimmerli L (2012): Ten-year trends in intoxications and requests for emergency ambulance service. Prehosp Emerg Care 16, 497–504

21. Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Maske U, Hapke U, Gaebel W et al. (2014): Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Nervenarzt 85, 77–87

22. Jones AL, Volans G (1999): Management of self poisoning. BMJ 319, 1414–1417

23. Kaes J, von Mach MA, Weilemann I, Wiechelt J, Lauterbach M, Eich A, Sauer O, Weilemann LS (2005): Klinischer Stellenwert von Monointoxikationen mit Ibuprofen, Diclofenac und Metamizol. Intensivmed Notfallmed 42, 264–269

24. Kapur N, Turnbull P, Hawton K, Simkin S, Mackway-Jones K, Gunnell D (2006): The hospital management of fatal self-poisoning in industrialized countries: an opportunity for suicide prevention? Suicide and Life-Threatening Behavior 361, 302–312

25. Karow T, Lang-Roth R (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 21. Auflage; Thomas Karow Verlag, Köln 2013

26. Katsarou A, Singh S (2010): Hyponatraemia associated rhabdomyolysis following water intoxication. BMJ Case Rep, 2010:bcr0220102720

27. Korsten P, Sliwa B, Kühn M, Müller GA, Blaschke S (2014): Impact of professional quality management on interdisciplinary emergency care units. Euro J Emerg Med 21, 98–104

28. Kramer J, Eisinger J, Kraxner R, Schreiber W, van Tudler R (2017): Charakteristika von intoxikierten Patienten der Christophorus Flugrettung. Notfall Rettungsmed 20, 6–12

29. Kraus L, Piontek D, Atzendorf J, Gomes de Matos E (2016): Zeitliche Entwicklungen im Substanzkonsum in der deutschen Allgemeinbevölkerung. Sucht 62, 283–294

30. Lüllmann H, Mohr K, Lutz H (Hrsg.): Pharmakologie und Toxikologie. 17. Auflage; Thieme-Verlag, Stuttgart 2010

31. Meulendijks CF, von de Berg EJ, Fortuyn HD, Verkes RJ, van de Wilt GJ, Kramers C (2003): Predicting the need for hospital admission in patients with intentional drug overdose. Neth J Med 61, 164–167

32. Müller und Desel 2013 Müller D, Desel H (2013): Ursachen, Diagnostik und Therapie häufiger Vergiftungen. Dtsch Arztebl 110, 690–700

33. Paracelsus T: Das Buch Paragranum-Septem Defensiones. 3. Auflage; Holzinger, Berlin 2014

34. Pemmerl 2013 Pemmerl S (2013): Erstdiagnose und Erstbehandlungen von Vergiftungen. Intensivmed Notfallmed 108, 459–464

35. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J (1998): Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 36, 205–2013

36. Sakka SG, Kuethe F, Demme U, Hüttemann E (2007): Intoxikation mit einem trizyklischen Antidepressivum. Anaesthesist 56, 581–586

37. Schmidt LE, Dalhoff K (2002): Concomitant overdosing of other drug in patients with paracetamol poisoning. Br J of Clin Pharmacol 53, 535–541

38. Schuster T: Akute exogene Intoxication im Patientengut der Intensivstation der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg 1996-2000. Med. Diss. Würzburg 2012

39. Sieber 2001 Sieber RS (2001): Leitsymptome und Toxidrome als diagnostische Hilfe bei Intoxikationen. Swiss Med Forum 1, 406–409

40. Spörri R, Dirks B (2000): Intoxikationen. Notfall Rettungsmed 3, 115–129

41. Testori C, Richling N, Riedmüller E, Laggner AN (2006): Spektrum akuter Vergiftungen in einer Notaufnahme. Intensivmed Notfallmed 43, 403–408

42. Tintinalli et al. 2015 Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ,Yealy DM, Meckler GD, Cline DM (Hrsg.): General Management of Poisoned Patients. 8. Auflage; McGraw-Hill Education / Medical, New York 2015

43. Townsend E, Hawton K, Harriss L, Bale E, Bond A (2001): Substances used in deliberate self-poisoning 1985-1997: trends and associations with age, gender, repetition and suicide intent. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 36, 228–234

44. Viertel A, Weidmann E, Brodt HR (2001): Akute Vergiftungen in der internistischen Intensivmedizin. Dtsch Med Wochenschr 126, 1159–1163

45. Von Mach MA, Weilemann LS (2002): Zunehmende Bedeutung von Antidepressiva bei suizidalen und parasuizidalen Intoxikationen. Dtsch Med Wochenschr 127, 2053–2056

46. Von Mach MA, Weilemann LS (2003a): Aktuelle Diagnostik von Intoxikationen. Dtsch Med Wochenschr 128, 1121–1123

47. Von Mach MA, Weilemann LS (2003b): Aktuelle Therapie von Intoxikationen. Dtsch Med Wochenschr 128, 1779–1781

48. Von Mach MA, Lauterbach M, Kaes J, Hengstler JG, Weilemann LS (2003): Suizidale und parasuizidale Intoxikationen mit Paracetamol. Dtsch Med Wochenschr 128, 15–19

49. Weidhase L, Hentschel H, Mende L, Schulze G, Petros S (2014): Akute Vergiftungen im Erwachsenenalter. Internist 11, 53–63

50. Weilemann LS (2000): Primäre und sekundäre Giftelimination. Internist 41, 1071–1076

Danksagung

Der Initiatorin dieses Dissertationsthemas, Frau Prof. Dr. Sabine Blaschke, möchte ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und die förderliche und stets faire Kritik danken.

Herzlichen Dank an Herrn Dr. Peter Korsten für die kollegiale und freundschaftliche Zusammenarbeit, die sich stets konstruktiv und motivierend auf den Entstehungsprozess dieser Dissertation ausgewirkt hat.