

Aus der Abteilung für Pneumologie und internistische Intensivmedizin
im Zentrum für Innere Medizin der Universitätsmedizin Rostock
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. J.C. Virchow, FRCP, FCCP, FAAAAI)

**Klinische Symptome und intensivmedizinische Versorgung
bei akuten Intoxikationen**

-

Analyse einer Patientenstichprobe
der internistischen Intensivtherapiestation der Universitätsmedizin Rostock
aus den Jahren 2004 bis 2011 unter Verwendung des Poisoning Severity Scores
und des Therapeutic Intervention Scoring Systems

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Jan Schipper aus Rostock
geb. am 25.11.1975 in Berlin

Rostock, 2013

Dekan: Prof. Dr. med. habil. E.C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. J. Chr. Virchow, FRCP, FCCP, FAAAAI,
Abteilung für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin,
Zentrum für Innere Medizin, Universitätsmedizin Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. B. Hinz, Institut für Toxikologie und Pharmakologie,
Zentrum für Pharmakologie und Toxikologie,
Universitätsmedizin Rostock

3. Gutachter: PD Dr. med. habil. T. Köhnlein, Klinik für Pneumologie,
Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Hochschule Hannover

Datum der Einreichung: 17.01.2013

Datum der öffentlichen Verteidigung: 23.07.2013

(...) in sanctuariis Mithridatis, maximi regis, devicti Cn. Pompeius invenit in peculiari commentario ipsius manu conpositionem antidoti e II nucibus siccis, item ficis totidem et rutae foliis XX simul tritis, addito salis grano: ei, qui hoc ieiunus sumat, nullum venenum nociturum illo die.

Gaius Plinius Secundus, Naturalis historia, XXIII, 8, 149

In den geheimsten Zimmer des größten der überwundenen Könige, des Mithridats, hat der Gn. Pompejus in einem eignen Aufsätze von dessen eigner Hand eine Zusammensetzung eines Gegengiftes gefunden, von zwey trocknen Nüssen, eben so viel Feigen, mit zwanzig Rautenblättern zugleich gerieben, ein Körnlein Salzes dazu gethan: wann dies jemand nüchtern einnähme, dem solle an dem Tage kein Gift schaden.

Plinius Naturgeschichte, Uebersetzt von Johann Daniel Denso, Zweyter Band, Rostock und Greifswald, In Anton Ferdinand Rösens Buchhandlung, 1765, Seite 328

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
1.1 Häufigkeit akuter Intoxikationen in der Intensivmedizin	1
1.2 Ursachen von akuten Intoxikationen	2
1.2.1 Arzneimittelvergiftungen	2
1.2.2 Alkoholvergiftung	2
1.2.3 Drogenintoxikationen	3
1.2.4 Vergiftungen durch Chemikalien und Gase	3
1.2.5 Vergiftungen durch pflanzliche oder tierische Toxine	4
1.3 Klinische Versorgung von Patienten mit einer akuten Intoxikation	4
1.3.1 Anamnese	4
1.3.2 Klinische Manifestationen akuter Intoxikationen	5
1.3.3 Toxikologische Analytik bei akuten Vergiftungen	6
1.3.4 Allgemeine Therapieprinzipien und spezielle Maßnahmen	7
1.3.4.1 Sicherung der Vitalfunktionen	7
1.3.4.2 Primäre Giftelimination	7
1.3.4.3 Sekundäre Giftelimination	8
1.3.4.4 Antidottherapie	9
1.3.5 Outcome und Prognose bei akuten Intoxikationen	10
1.4 Schweregradskalen bei akuten Intoxikationen	11
1.4.1 Substanzspezifische Scores	11
1.4.2 Intensivmedizinische Scores	11
1.5 Poisoning Severity Score (PSS)	12
1.5.1 Grundlagen des PSS	12
1.5.2 Anwendung und Aussagekraft des PSS	17
1.6 Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28)	19
1.6.1 Grundlagen des TISS-28-Scores	19
1.6.2 Anwendung und Aussagekraft des TISS-28-Scores	22
1.7 Fragestellung dieser Untersuchung	22
2. Material und Methoden	23
2.1 Lokale Rahmenbedingungen der intensivmedizinischen Behandlung	23
2.2 Identifikation von Fällen und Informationsverarbeitung	23
2.3 Statistische Analyse	24

3. Ergebnisse	25
3.1 Beobachtungszeitraum und Fallzahlen	25
3.2 Zuweiser und Entlassungsziele	25
3.3 Aufnahmeweg der Substanzen	26
3.4 Geschlecht und Alter der Patienten	26
3.5 Toxikologische Analytik	27
3.6 Auslöser der Intoxikationen und Leitsubstanzen	27
3.7 Mischintoxikationen	28
3.8 Alkoholkonsum	29
3.9 Maßnahmen zur Giftelimination und intensivmedizinische Interventionen	29
3.9.1 Antidottherapie und Giftelimination	29
3.9.2 Intensivmedizinische Interventionen	30
3.10 Dauer der intensivmedizinischen Betreuung	30
3.11 Poisoning Severity Score (PSS)	32
3.11.1 Häufigkeitsverteilung der Schweregrade des PSS	32
3.11.2 PSS und Geschlecht der Patienten	32
3.11.3 PSS und Alter der Patienten	34
3.11.4 PSS und Auslöser der Intoxikationen	36
3.11.5 PSS bei Mischintoxikationen	40
3.11.6 PSS und Alkoholeinnahme	40
3.11.7 PSS und Organdysfunktionen	41
3.11.8 PSS und Dauer der intensivmedizinischen Betreuung	42
3.12 Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28)	44
3.12.1 Allgemeine statistische Ergebnisse	44
3.12.2 TISS-28-Wert und Geschlecht der Patienten	44
3.12.3 TISS-28-Wert und Alter der Patienten	44
3.12.4 TISS-28-Werte und Auslöser der Intoxikationen	45
3.12.5 TISS-28-Werte bei Mischintoxikationen	47
3.12.6 TISS-28-Werte und Dauer der intensivmedizinischen Betreuung	48
3.13 Zusammenhang zwischen Poisoning Severity Score und TISS-28-Wert	48
3.13.1 TISS-28-Werte in den Schweregradklassen des PSS	48
3.13.2 Korrelation zwischen PSS und TISS-28-Werten	50
4. Diskussion	53
4.1 Überlegungen zur Methodik	53
4.2 Lokale institutionelle und organisatorische Rahmenbedingungen	54
4.3 Demographische Aspekte – Geschlecht und Alter der Patienten	55
4.4 Toxikologische Analytik	56
4.5 Auslöser der akuten Intoxikationen	56
4.6 Drogen- und Alkoholkonsum als Ursache akuter Intoxikationen	57
4.7 Mischintoxikationen	59
4.8 Dauer der intensivmedizinischen Behandlung	59
4.9 Todesfälle und Mortalitätsrate	61

4.10 Klinische Vergiftungssymptome und therapeutische Maßnahmen	62
4.10.1 Primäre Giftelimination	62
4.10.2 Extrakorporale Verfahren zur sekundären Giftelimination	63
4.10.3 Antidottherapie	64
4.10.4 Supportive Therapie	65
4.10.5 Spezifische Organdysfunktionen und Intensivtherapie	65
4.11 Poisoning Severity Score	74
4.11.1 Allgemeines und Häufigkeitsverteilung der Schweregrade des PSS	74
4.11.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede der Schwere der Intoxikationen	75
4.11.3 Altersabhängige Unterschiede der Schwere der Intoxikationen	76
4.11.4 Auslöser der Vergiftungen und PSS-Schweregrade	77
4.11.5 PSS-Schweregrade und Dauer der intensivmedizinischen Betreuung	84
4.12 Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28)	84
4.12.1 TISS-28 und Geschlecht der Patienten	84
4.12.2 TISS-28 und Alter der Patienten	85
4.12.3 TISS-28 und Auslöser der Intoxikationen	86
4.12.4 TISS-28 bei Mischintoxikationen	89
4.12.5 TISS-28 und Dauer der intensivmedizinischen Betreuung	89
4.13 Schweregrad der Intoxikation und Aufwand der intensivmed. Behandlung	90
4.13.1 Interpretation der Ergebnisse für PSS und TISS-28	90
4.13.2 Differenzierte Analyse der Korrelation von PSS und TISS-28	91
4.14 Limitationen dieser Untersuchung	93
Zusammenfassung	94
Thesen	97
Literaturverzeichnis	99
Anhang	
Eidesstattliche Erklärung	
Danksagung	

1. EINLEITUNG

1.1 Häufigkeit akuter Intoxikationen in der Intensivmedizin

Die Diagnostik und Therapie akuter Vergiftungen gehört historisch zu den wichtigen Aufgaben der „konservativen“ Intensivmedizin. Nach Mitteilungen aus den 1960er Jahren, wurden auf einer der ersten Intensivbehandlungsstationen in Deutschland etwa 70% der Patienten wegen einer akuten exogenen Intoxikation behandelt (Schuster 1999).

Die Zahl von Patienten, die heute wegen einer akuten Vergiftung auf einer internistischen Intensivstation versorgt werden, ist im Verhältnis zu der Zahl aller behandelten Patienten niedriger als früher. Im Laufe der vergangenen Jahrzehnte wurden Maßnahmen zur Unfallverhütung und Suizidprävention ergriffen, die Betreuung psychisch kranker Patienten verbessert und Medikamente mit einem weniger ausgeprägten Risiko schwerer Komplikationen bei überdosierter Einnahme eingeführt. Außerdem sind die Kapazitäten für die internistische Intensivtherapie stark ausgeweitet worden.

Es werden aus Deutschland und auch international übereinstimmende Quoten von 2,4 bis 8,8% für den Anteil der Vergiftungsfälle unter allen nichtchirurgischen Intensivpatienten genannt (Fürst und Habscheidt 1993, Viertel et al. 2001, Lam et al. 2010, Liisanantti et al. 2011). Über einen deutlich höheren Prozentsatz von 17,8% auf einer deutschen Intensivstation mit einem toxikologischen Schwerpunkt berichten Schwake et al. (2009).

Im Verhältnis zu der großen Zahl von Fällen, in denen Menschen einer Substanz mit toxischem Potential ausgesetzt sind, ist die nur relativ selten eine intensivmedizinische Betreuung notwendig. So führte im Jahr 2010 von allen Expositionseignissen, die der American Association of Poison Control Centers in den USA gemeldet wurden, ein Anteil von 4,1% zu einer Behandlung auf einer Intensivstation (Bronstein et al. 2011). Laut den Ergebnissen einer multizentrischen Studie aus Spanien wurden 3,7% aller Patienten, die wegen einer Intoxikation in der Notaufnahme einer Klinik vorgestellt wurden, schließlich intensivmedizinisch betreut (Burillo-Putze et al. 2003).

Eine höhere Quote für Aufnahmen auf die Intensivstation wird mit 9,9% von Doshi et al. (2005) unter amerikanischen Patienten berichtet, die wegen eines versuchten Suizidversuchs oder einer Selbstverletzung („self-inflicted injury“) in die Kliniknotaufnahme kamen. Lund et al. (2012) fanden in Norwegen unter 1065 akuten Vergiftungsfällen, die in insgesamt fünf Kliniken registriert wurden, mit 49% eine wesentlich höhere Rate an Übernahmen auf die Intensivstation.

1.2 Ursachen von akuten Intoxikationen

1.2.1 Arzneimittelvergiftungen

Bei Erwachsenen in den sogenannten „Industriestaaten“ treten die meisten akuten Intoxikationen als Folge einer überdosierten Arzneimittelaufnahme auf. Diese Fälle machen zwischen 42,7 und 78,8% aller Patienten aus, die wegen einer Vergiftung zur Diagnostik und Therapie in einer Klinik vorgestellt werden (Burillo-Putze et al. 2003, Michel et al. 2000).

Die Arzneimittel werden nicht einheitlich kategorisiert, so dass die Häufigkeitsangaben für einzelne Substanzen oder Substanzgruppen in den Veröffentlichungen stark variieren. Wirkstoffe aus psychiatrischen Indikationsgebieten wie Benzodiazepine, Antidepressiva und Neuroleptika stellen regelmäßig die am häufigsten angetroffenen medikamentösen Auslöser von akuten Intoxikationen dar. Auch die überdosierte Einnahme von Analgetika ist eine häufige Ursache von akuten Vergiftungen. Sowohl peripher wirksame Substanzen wie Paracetamol und nichtsteroidale Antirheumatika, als auch zentral wirksame Stoffe wie Opiate spielen eine wichtige Rolle. Intoxikationen durch die Einnahme von verbreiteten und leicht zugänglichen Arzneimitteln wie Antihypertensiva und Antidiabetika kommen ebenfalls regelmäßig vor. Nicht selten resultiert eine Intoxikation aus der relativen oder absoluten Überdosierung von Medikamenten mit einer geringen „therapeutischen Breite“ wie Lithium, Carbamazepin und Valproat (Isbister et al. 2003, Doshi et al. 2005, Brooks et al. 2011, Manoguerra et al. 2008).

1.2.2 Alkoholvergiftung

Der Konsum von Alkohol ist im Zusammenhang mit Vergiftungen oft zu beobachten. Alkohol tritt dabei als alleiniger Auslöser oder als wichtiger zusätzlicher Faktor einer Mischintoxikation auf. Die Einnahme von Alkohol beeinflusst das klinische Bild und den Verlauf von Medikamentenvergiftungen. Die Berücksichtigung und Bewertung dieses Gesichtspunktes in der Literatur ist uneinheitlich. Bisweilen werden Fälle von Alkoholintoxikationen aus intensivmedizinischen Beobachtungsstudien ganz ausgeschlossen (Schwabe et al. 2009). In den Reviews von Mokhlesi et al. (2003) und Brooks et al. (2011), die sonst alle wichtigen Aspekte der Versorgung von Patienten mit einer akuten Intoxikation ansprechen, wird auf die Problematik der Ethanolvergiftung nicht eingegangen.

In Veröffentlichungen, die die Alkoholintoxikation thematisieren, variieren die Einschätzungen der Häufigkeit stark. Die Prävalenz des Alkoholkonsums unter Patienten mit einer Intoxikation wird mit Werten zwischen 8,4 und 64% angegeben (Hatzitolios et al. 2001, Burillo-Putze et al. 2003). Miller et al. (2010) fanden in einer retrospektiven Analyse von 84.005 stationären Patientenaufnahmen wegen versuchten Suizids in den USA einen Anteil von 83,5% für Intoxikationen. In 26,4% dieser Fälle war ein Alkoholkonsum an dem Vergiftungsgeschehen beteiligt, aber nur in 1,7% der Fälle wurde Ethanol als hauptsächliche auslösende Substanz bewertet. Im Gegensatz dazu fand sich in einer prospektiven Untersuchung aller Patientenaufnahmen während eines Monats auf 24 schottischen Intensivstationen ein hoher

Anteil von 8,3% der Fälle, welche allein auf Alkoholintoxikationen zurückzuführen waren (Geary et al. 2012). Es wird eine unvollständige Erfassung und Dokumentation („under-reporting“) von Alkoholkonsum und -intoxikationen angenommen (Doshi et al. 2005, Miller et al. 2010).

1.2.3 Drogenintoxikationen

Neben Arzneimitteln und Alkohol stellen illegale Drogen eine wichtige Ursache von akuten Intoxikationen dar. Ältere Untersuchungen ergaben, dass unter allen Patienten, die wegen einer Intoxikation intensivmedizinisch behandelt wurden, in etwa 3,6 bis 5% der Fälle die Einnahme von Drogen zu Grunde lag (Fürst und Habscheid 1993, Baldwin et al. 1993). In aktuellen Veröffentlichungen werden höhere Quoten von 22% und 23% und angegeben (Lund et al. 2012, Clark et al. 2011).

Das Spektrum der Substanzen unterscheidet sich regional stark. Es umfasst neben Heroin und Kokain auch eine zunehmende Zahl von Intoxikationen durch synthetische Drogen wie Amphetamine – unter anderem MDMA („Ecstasy“) – und das chemisch nicht verwandte „Liquid Ecstasy“ (Gamma-Hydroxy-Buttersäure, GHB). Mischintoxikationen und gleichzeitiger Alkoholkonsum sind häufig. Oft sind junge Patienten betroffen (Andresen et al. 2008, Galicia et al. 2011).

1.2.4 Intoxikationen durch Chemikalien und Gase

Intoxikationen mit Chemikalien und Gasen sind vor allem in weniger entwickelten Ländern und Schwellenländern häufig. Sie können Folge eines Unfalls sein, treten aber auch im Zusammenhang mit suizidalem Verhalten auf. Die Bedeutung dieser Vergiftungen spiegelt sich zum Beispiel in den zahlreichen Veröffentlichungen zur Therapie von Intoxikationen mit organophosphathaltigen Insektiziden wider, die trotz intensivmedizinischer Versorgung oft tödlich verlaufen (Eddleston et al. 2004 und 2008, Lee 2004, Marahatta et al. 2009).

Akute Vergiftungen durch die Inhalation von Kohlenmonoxid verursachen in manchen Regionen der Welt einen erheblichen Teil der intensivmedizinisch betreuten Fälle. So lag in einer Studie aus Hong Kong unter allen Aufnahmen auf eine Intensivstation wegen einer Intoxikation der Anteil der Patienten mit einer CO-Vergiftung bei 15,1% (Lam et al. 2010). Laut Mehmet et al. (2003) waren unter 230 Patienten, die auf einer türkischen Intensivstation wegen einer Intoxikation behandelt wurden, in 20% der Fälle Organophosphate und in 13% der Fälle Kohlenmonoxid als Auslöser zu finden.

Die Alkohole Ethylenglykol, Methanol und Isopropanol werden regelmäßig als Auslöser schwerer Intoxikationen beschrieben (Mokhlesi et al. 2003b, Koball et al. 2011).

Die Ingestion von Reinigungsmitteln und Kosmetika spielt in der Pädiatrie und bei der telefonischen Beratungstätigkeit der Giftinformationszentren eine wichtige Rolle. In den Jahren

2002 bis 2011 bezogen sich 31% aller Anfragen wegen Giftexpositionen im Kindesalter auf solche Stoffe (Gemeinsames Giftinformationszentrum Erfurt, 2012). In der intensivmedizinischen Betreuung erwachsener Patienten sind Vergiftungen durch Haushaltschemikalien selten (Lim 2009, Williams et al. 2012).

1.2.5 Vergiftungen durch pflanzliche oder tierische Toxine

Kontakte mit pflanzlichen Toxinen sind sehr häufig. Laut Bronstein et al. (2011) wurden im Jahr 2010 die US-amerikanischen Poison Control Centers in über 50.000 Fällen wegen der Exposition gegenüber einer potentiell giftigen Pflanze oder der Ingestion von Bestandteilen einer solchen kontaktiert. Schwere Intoxikationserscheinungen waren insgesamt selten.

Der absichtliche Konsum von „pflanzlichen Drogen“, die zum Beispiel aus dem Stechapfel oder der Engelstropfete gewonnen werden, kann zu einer gravierenden Vergiftung führen. Die Symptome betreffen vornehmlich das zentrale und das autonome Nervensystem (Levine et al. 2011). In Mitteleuropa werden die meisten tödlichen Pilzvergiftungen durch den Grünen Knollenblätterpilz (*Amanita phalloides*) verursacht. Die in diesem Pilz enthaltenen Cyclopeptide wirken hepatotoxisch. Tritt ein fulminantes Leberversagen auf, so müssen die Patienten intensivmedizinisch betreut werden (Jander et al. 2000, Ganzert et al. 2008). Vergiftungen als Folge von Bissen oder Stichen durch exotische (Haus-) Tiere kommen in Mitteleuropa vor, sind als intensivmedizinischer Fall aber eine Rarität (Schaper et al. 2009).

1.3 Klinische Versorgung von Patienten mit einer akuten Intoxikation

1.3.1 Anamnese

Bei einer akuten Intoxikation sind exakte Angaben über die in Frage stehende Substanz, deren Dosis und den Zeitpunkt der Exposition wichtig. Von Bedeutung sind auch der Weg der Stoffaufnahme – etwa als orale Ingestion, Inhalation oder intravenöse oder subkutane Injektion – und die Umstände der Intoxikation, also das Vorliegen einer akzidentellen Exposition oder einer absichtlichen Selbstvergiftung. Informationen über somatische und psychiatrische Vorerkrankungen und eine eventuelle Dauermedikation des Patienten sind für die Behandlung ebenfalls wichtig.

Häufig sind die anamnestischen Angaben bei Patienten mit einer akuten Intoxikation aber unvollständig oder unzuverlässig. Bei Patienten mit Bewusstseinsstörungen fehlen sie oftmals ganz (Pohjola-Sintonen et al. 2000). Hilfreich können fremdanamnestische Informationen und Kenntnisse über den Ort und die Umstände sein, unter denen der Patient aufgefallen ist.

1.3.2 Klinische Manifestationen akuter Intoxikationen

Die klinische Symptomatik von akuten Intoxikationen kann angesichts der Vielzahl der auslösenden Substanzen und derer Kombinationen fast alle Arten von lokalen und systemischen Krankheitszeichen umfassen (Mokhlesi und Corbridge 2003, Boyle et al. 2009).

Eine häufig verwendete Systematik, mit der typische Folgeerscheinungen vieler Vergiftungen erfasst werden, unterscheidet verschiedene „Toxidrome“, also klinische Syndrome, die im Zusammenhang mit einer akuten Intoxikation stehen. Sie werden nach ihrer neuropharmakologisch begründeten Symptomatik definiert. Die Störungen des Bewusstseins und des Vegetativums wird über die Wirkung der Toxine an verschiedenen Rezeptoren vermittelt (siehe Tabelle 1).

Tab. 1: Klinische Symptomatik wichtiger „Toxidrome“

Toxidrom	Symptomatik
opiodartiges Toxidrom	<ul style="list-style-type: none"> - Bewusstseinsminderung mit Miosis - Atemdepression - verminderte Darmmotilität
sedativ-hypnotisches Toxidrom	<ul style="list-style-type: none"> - Bewusstseinsminderung ohne Miosis - geringe Atem- und Kreislaufdepression - abgeschwächte Reflexe
anticholinerges Toxidrom	<ul style="list-style-type: none"> - Bewusstseinsminderung oder delirantes Syndrom mit Halluzinationen - Mydriasis - Tachykardie - Hyperthermie - trockene Schleimhäute - verminderte Darmmotilität und Harnverhalt
cholinerges Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> - Desorientierung, zerebraler Krampfanfall - Miosis - Bradykardie - Hypersalivation, Bronchospasmus, starkes Schwitzen, tränende Augen - Erbrechen, Diarrhoe
sympathomimetisches Toxidrom	<ul style="list-style-type: none"> - Agitiertheit - Mydriasis - Tachykardie und arterielle Hypertonie - Hyperventilation - Hyperthermie
serotoninerges Toxidrom	<ul style="list-style-type: none"> - Desorientierung - Mydriasis - Hyperreflexie und Muskelkloni - Tachykardie und arterielle Hypertonie - Hyperthermie, starkes Schwitzen
übersetzt und modifiziert nach Boyle et al. 2009 und Levine et al. 2011	

Neben den Merkmalen der Toxidrome sind zerebrale Krampfanfälle ein häufiges neurologisches Symptom bei Patienten mit einer akuten Intoxikation (Thundiyil 2011).

Organdysfunktionen außerhalb des Nervensystems werden durch laborchemische Analysen und apparative Diagnostik diagnostiziert. Die folgenden Beispiele illustrieren das Spektrum der Schädigungen, die durch eine akute Intoxikation verursacht werden können:

Bei einer Intoxikation mit trizyklischen Antidepressiva muss ein EKG registriert werden, um Störungen der kardialen Erregungsausbreitung und damit das Risiko für schwere Herzrhythmusstörungen zu erkennen (Arranto et al. 2003). Sympathomimetika wie Kokain können ein akutes Koronarsyndrom hervorrufen (Finkel und Marhefka 2011). Eine Paracetamolüberdosierung kann ein akutes Leberversagen auslösen (Ferner et al. 2011). Eine Intoxikation mit Ethylenglykol kann ein akutes Nierenversagen verursachen (Levine et al. 2012). Eine Vergiftung mit Neuroleptika oder Antihistaminika kann zu einer Rhabdomyolyse führen (Huerta-Alardín et al. 2005). Die Einnahme von Salicylaten in toxischer Dosierung bewirkt schwere Störungen des Säure-Basen-Haushaltes (Pearlman und Gambhir 2009). Vergiftungen mit Chloroquin und Nitroverbindungen verursachen eine ausgeprägte Methämoglobinbildung (Mokhlesi und Corbridge 2003). Die Inhalation von Kohlenmonoxid führt über die Bildung von CO-Hämoglobin zu einem insuffizienten Atemgasaustausch und -transport (Brooks et al. 2011). Durch die Ingestion von säurehaltigen Stoffen können lokale Verletzungen im oberen Gastrointestinaltrakt entstehen (Cheng et al. 2008).

Neben diesen primär durch die schädigende Substanz ausgelösten Effekten können auch sekundär entstehende Komplikationen wie ein prärenales Nierenversagen oder eine Aspirationspneumonie den Krankheitsverlauf prägen (Liisanantii 2003). Bleibende gesundheitliche Folgen einer Intoxikation wie eine Hirnschädigung nach prolongierter Hypoxie kommen vor, sind aber selten (Lund et al. 2012).

1.3.3 Toxikologische Analytik bei akuten Vergiftungen

Der schnelle toxikologische Nachweis der Substanz, die ein akutes Vergiftungsgeschehen auslöst, kann für die Therapie von weitreichender Bedeutung sein. Das gilt insbesondere dann, wenn ein potentiell schwerer Organschaden durch die Gabe eines Antidots oder andere spezielle Maßnahmen wie etwa die Hämodialyse verhindert oder abgemildert werden kann. Bei einer solchen Konstellation ist eine schnell durchführbare, quantitative Untersuchung aus dem Serum wertvoll. Nach den amerikanischen Leitlinien zur Anwendung toxikologischer Laboruntersuchungen bei Notfallpatienten sollen Tests zum Nachweis von Paracetamol, Salicylaten, Lithium, Carbamazepin, Valproat, Digoxin, toxischen Alkoholen einschließlich Ethanol und Eisen sowie die Oxymetrie zur Detektion von Methämoglobin und CO-Hb bereitgehalten werden, um bei Verdacht auf eine Intoxikation mit einer dieser Substanzen eine rasche Diagnostik zu ermöglichen (Wu et al. 2003).

In den meisten Fällen von Intoxikationen durch Sedativa, Antidepressiva oder Drogen ist das klinische Bild der Vergiftung ausschlaggebend für die Akuttherapie. Die Kenntnis des

Serumspiegels ist hier weniger bedeutsam und korreliert oft nicht gut mit dem Grad der neurologischen Beeinträchtigung (Greene et al. 2005). Der qualitative Nachweis der Substanzen im Urin kann zur differentialdiagnostischen Abgrenzung zum Beispiel gegenüber akuten neurologischen oder infektiösen Erkrankungen wie zerebralen Perfusionsstörungen oder einer Sepsis beitragen (Levine et al. 2011).

Zur Interpretation der Befunde der toxikologischen Analytik sind Informationen über Begleiterkrankungen und Komedikation des Patienten, den zeitlichen Ablauf des Intoxikationsgeschehens und die klinische Symptomatik erforderlich (Boyle et al. 2009). Auf der anderen Seite gibt es Limitationen der Sensibilität und Spezifität der toxikologischen Testverfahren, die bei der Bewertung von Ergebnissen berücksichtigt werden müssen (Wu et al. 2003, Greene et al. 2005).

Neben klinischen und wissenschaftlichen Fragestellungen können auch forensische Aspekte eine Indikation für eine laborchemische Untersuchung bei einer akuten Vergiftung darstellen. Der Substanznachweis kann zum Beispiel den Verdacht auf eine kriminelle Schädigung durch eine andere Person untermauern oder zur Klärung der Schuldfähigkeit oder der Todesursache beitragen.

1.3.4 Allgemeine Therapieprinzipien und spezielle Maßnahmen

1.3.4.1 Sicherung der Vitalfunktionen

Bei der Notfalltherapie von Patienten mit einer akuten Intoxikation finden zunächst dieselben Prinzipien Anwendung wie bei der Behandlung von Erkrankungen mit anderen Ursachen. So müssen im Falle beeinträchtigter Vitalfunktionen die Atmung und der Kreislauf durch die Zufuhr von Sauerstoff oder eine Infusionstherapie, gegebenenfalls auch durch eine Beatmung und die Gabe vasoaktiver oder positiv inotroper Medikamente stabilisiert werden. Eine adäquate Überwachung der Vitalparameter und der Organfunktionen ist erforderlich (Mokhlesi et al. 2003a).

1.3.4.2 Primäre Giftelimination

Bei der speziellen Therapie von Vergiftungen sind Maßnahmen zur Verhinderung einer fortgesetzten Absorption der toxischen Substanz und Maßnahmen zur Steigerung der Elimination des Stoffes zu unterscheiden.

Die Aufnahme des auslösenden Toxins aus dem Gastrointestinaltrakt kann prinzipiell durch das Auslösen von Erbrechen, eine Magenspülung, die Beschleunigung der intestinalen Passage und die Verwendung von Aktivkohle („Carbo medicinalis“) reduziert werden.

Die Nutzung des emetischen Effektes des Ipecac-Sirups wird nicht mehr empfohlen und hat nur unter sehr selten anzutreffenden Bedingungen wie etwa der fehlenden Erreichbarkeit einer angemessenen medizinischen Versorgung ein vertretbares Nutzen-Risiko-Verhältnis (Manoguerra et al. 2005).

Eine gastrale Lavage wird nur noch in ausgewählten Fällen empfohlen. Eine günstige Beeinflussung des Verlaufs der Intoxikation kann nur bei der Ingestion einer hochgradig toxischen Substanz und bei Anwendung der Lavage in einem kurzen Zeitfenster von etwa einer Stunde nach der Einnahme erwartet werden. Diese Zeitspanne kann verlängert sein, wenn der Auslöser der Vergiftung selbst durch eine anticholinerge Wirkung die Magenentleerung verzögert. Bei Intoxikationen mit Säuren oder Laugen, die zu Verletzungen der Schleimhaut im oberen Gastrointestinaltrakt führen können, ist das „blinde“ Einführen eines Schlauches zur Lavagetherapie wegen des Perforationsrisikos kontraindiziert. Zur Verhinderung einer Aspiration muss bei bewusstseinsgeminderten Patienten vor einer Magenspülung die Intubation erfolgen (Vale und Kuhlig 2004). Die Anwendungshäufigkeit der Magenspülung bei intoxikierten Patienten ist in den letzten Jahren rückläufig gewesen (Larkin et al. 2007, Westergaard et al. 2012).

Die Beschleunigung der intestinalen Passage durch Behandlung mit einer „Darm-Spüllösung“ (Polyethylenglykol) wird ebenfalls nur in Ausnahmefällen wie der Einnahme von Arzneimitteln mit einer speziellen galenischen Zubereitung zur verzögerten enteralen Wirkstofffreisetzung empfohlen (Lheureux 2004).

Die am besten untersuchte Maßnahme zur Minimierung der Absorption von toxischen Substanzen aus dem Magen-Darm-Trakt ist die Gabe von Aktivkohle innerhalb der ersten Stunde nach der Ingestion. Aktivkohle kann viele der Stoffe binden, die häufig bei (para-)suizidalen Überdosierungen anzutreffen sind. Dazu gehören Antidepressiva, Benzodiazepine und zahlreiche andere Arzneimittel. Einerseits wird die primäre enterale Absorption verhindert, andererseits kann bei Substanzen, deren Stoffwechsel einem enterohepatischen Kreislauf unterliegt, ein zusätzlicher Eliminationseffekt erwartet werden. Wichtige Stoffe, die nicht von Aktivkohle adsorbiert werden, sind toxische Alkohole, Lithium und Kohlenwasserstoffe. Neben der Einmalgabe ist die repetitive Verabreichung von Aktivkohle möglich. Die Magenspülung wird oft mit der anschließenden Applikation von Aktivkohle kombiniert. Für beide Maßnahmen muss ein sicherer Aspirationsschutz gewährleistet sein (Levine et al. 2011).

1.3.4.3 Sekundäre Giftelimination

Die sekundäre Giftelimination, also die Entfernung des bereits absorbierten Toxins aus dem Blutkreislauf, umfasst Maßnahmen zur Steigerung der renalen Elimination und extrakorporale Verfahren der Detoxifikation.

Eine Erhöhung der Urinausscheidung kann mit einer vermehrten Elimination von Giftstoffen einhergehen. Eine zusätzliche Alkalisierung des Urins kann bei bestimmten Toxinen wie zum Beispiel Salicylaten die Rückresorption aus dem Primärharn vermindern und so ebenfalls die

Entgiftungsrate steigern. Allerdings sind die Methoden der „forcierten Diurese“ und der „Harnalkalisierung“ mit der Infusion von großen Flüssigkeitsmengen, der Gabe von Diuretika und der systemischen Anwendung von Puffersubstanzen verbunden, die Nebenwirkungen auf den Volumen-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt der Patienten haben. Sie müssen engmaschig klinisch und laborchemisch überwacht werden (Boyle et al. 2009, Levine et al. 2011).

Das am häufigsten genutzte Verfahren zur extrakorporalen Elimination ist die Hämodialyse. Zu den wichtigen Substanzen, welche auf diesem Wege entfernt werden können, zählen Lithium, toxische Alkohole und Salicylate (Kraut et al. 2008). Die Indikationsstellung beruht neben der Einschätzung der klinischen Situation des Patienten auch auf laborchemisch-toxikologischen Befunden und pharmakokinetischen Überlegungen (Fertel et al. 2010). Neben der intermittierenden Hämodialyse kommen bei hämodynamisch instabilen Patienten auch kontinuierliche Dialyseverfahren zur Anwendung. Desweiteren gibt es Berichte über den Einsatz der Albumindialyse und des Plasmaaustausches zur Entfernung von Substanzen mit stärkerer Proteinbindung wie zum Beispiel Amitriptylin, Calciumantagonisten oder Amanitin (Sari et al. 2011, Pichon et al. 2012, Jander et al. 2000). Die Hämo-perfusion und die Peritonealdialyse spielen bei der Therapie akuter Intoxikationen nur noch sehr selten eine Rolle (Bunchman und Ferris 2011).

1.3.4.4 Antidottherapie

Die Anwendung supportiver Maßnahmen und die Techniken der primären und sekundären Giftelimination spielen bei der Behandlung von Patienten mit einer akuten Intoxikation die zentrale Rolle. Für eine Reihe von Substanzen stehen zusätzlich Antidote zur Verfügung, die die schädlichen Effekte unterbrechen und abmildern können. Es sind verschiedene pharmakologische Mechanismen zu unterscheiden, auf denen die Wirksamkeit von Antidoten beruht.

Der Antidotgabe bei Benzodiazepin- und Opiatvergiftungen liegt ein direkter kompetitiver Antagonismus an dem für die Toxinwirkung verantwortlichen Rezeptor zugrunde. So kann die sedierende, anxiolytische und muskelrelaxierende Wirkung von Benzodiazepinen durch die Gabe von Flumacenil, einem kompetitiven Antagonisten am GABA_A-Rezeptor, aufgehoben werden. Naloxon antagonisiert den Effekt von Opiaten an den Opiodrezeptoren. In beiden Fällen sind die relativ kurzen Halbwertszeiten der Antidote zu beachten, die eine repetitive oder kontinuierliche Gabe notwendig machen können (Aktoris et al. 2009a).

Ein Beispiel für eine indirekte Wirkung an bestimmten Rezeptoren ist die Intoxikation mit einem Organophosphat. Die Substanz inhibiert irreversibel die Acetylcholinesterase. Durch eine erhöhte Konzentration des Acetylcholins an muskarinergen und nikotinergen Rezeptoren werden die typischen schweren Vergiftungssymptome hervorgerufen. Als Antidot kann Atropin vor allem die muskarinergen Effekte durch kompetitive Hemmung an den Rezeptoren beeinflussen (Brooks et al. 2011).

Die Wirksamkeit eines Antidots kann auch auf der pharmakologischen Modulation der Verstoffwechslung einer giftigen Substanz beruhen. So kann N-Acetylcystein bei frühzeitiger Gabe die stark leberschädigende Wirkung von Paracetamol durch die Bindung reaktiver Metabolite abmildern oder verhindern (Aktories et al. 2009b). Desweiteren können Intoxikationen mit Schwermetallen wie etwa Quecksilber durch die Gabe von Chelatbildnern therapiert werden, welche die Elimination der toxischen Substanz steigern (Bernhoft 2012).

Intoxikationen, die durch die Zuführung von lebenswichtigen Stoffwechselfsubstraten therapiert werden, sind beispielsweise die CO-Vergiftung und die Insulinüberdosierung. Hier wirken Sauerstoff bzw. Glukose als Antidote (Brooks et al. 2011, Mégarbane et al. 2007).

Die Verabreichung spezifischer Antikörper bei Vergiftungen mit Digitalispräparaten oder nach Exposition gegenüber Schlangengift stellt eine Antidottherapie auf immunologischer Basis dar (Lapostolle et al. 2008, Prenzel et al. 2008).

Spezielle neuere Therapieansätze sind die „Hyperinsulinämie/Euglykämie-Therapie“ bei Intoxikationen mit verschiedenen Antihypertensiva (Engebretsen et al. 2011) oder die intravenöse Applikation höherprozentiger fetthaltiger Infusionslösungen (Finn et al. 2009, Taftachi et al. 2012).

1.3.5 Outcome und Prognose bei akuten Intoxikationen

Die Prognose der intensivmedizinisch behandelten Vergiftung ist im Allgemeinen günstig. Etwa 60% der Patienten können die Intensivstation innerhalb von 24 Stunden wieder verlassen (Clark et al. 2011), nur etwa 11% der Patienten müssen länger als 48 Stunden intensivmedizinisch betreut werden (Liisanantti et al. 2011). Zum Teil ist nach der Rückbildung der Vergiftungssymptome eine direkte Entlassung nach Hause möglich (Clark et al. 2011). Andererseits wurden von Hamad et al. (2000) bei 35% der Patienten, die nach einer Vergiftung zur Überwachung auf die Intensivstation aufgenommen wurden, ernste Komplikationen wie eine Pneumonie oder eine behandlungsbedürftige arterielle Hypotonie beobachtet.

Die Mortalität von Patienten, deren akute Intoxikation eine intensivmedizinische Betreuung nach sich zog, beträgt zwischen 0,7 und 4,7% (Schwake et al. 2009, Yates et al. 2008). In einer finnischen Registerstudie intensivmedizinisch behandelter Patienten mit einer akuten Intoxikation wurde eine Sterblichkeit von 2,3% während des Krankenhausaufenthaltes festgestellt (Liisanatti et al. 2011). Dieselben Autoren berichten über eine signifikant gesteigerte Mortalität der Patienten in den Jahren nach der stationären Behandlung einer akuten Vergiftung, wenn alle Todesursachen berücksichtigt werden (Liisanantti et al. 2012). In einer umfangreichen US-amerikanischen Untersuchung nahm bei Patienten, die in der Notaufnahme registriert wurden, in 1,4% der Fälle die Vergiftung einen letalen Verlauf (Miller et al. 2010). Höhere Mortalitätsraten finden sich unter älteren Patienten. So berichten Hu et al. (2010) über eine Mortalität von 9,6% unter Patienten, die mindestens 65 Jahre alt waren und wegen einer Vergiftung in der Notaufnahme vorgestellt wurden.

In der Berichterstattung des Statistischen Bundesamtes werden alle Sterbefälle anhand des Diagnoseklassifikationssystems ICD-10 unterschieden. Es wird zwischen den Todesursachen „Vergiftung“ (T36-65), „akzidentelle Vergiftung“ (X40-49) und „vorsätzliche Selbstvergiftung“ (X60-67) differenziert. Im Jahr 2010 wurden in Deutschland insgesamt 5514 Todesfälle in diesen Kategorien registriert, was einem Anteil von 0,6% an allen Todesfällen entsprach (Statistisches Bundesamt 2010).

1.4 Schweregradskalen bei Intoxikationen

1.4.1 Substanzspezifische Scores

In der Vergangenheit sind für verschiedene Auslöser von akuten Intoxikationen spezifische Schweregradeinteilungen und Risiko-Scores entwickelt worden. Sie beruhen auf der Feststellung klinischer Symptome, den Befunden laborchemischer Untersuchungen – zur Quantifizierung der toxischen Substanz oder zur Detektion von Organschäden – oder den Ergebnissen apparativer Diagnostik wie dem EKG. Die Skalen und Punktsysteme haben zum Ziel, die Beschreibung von Vergiftungsfällen zu standardisieren und prognostische Aussagen über deren Verlauf zu ermöglichen. Solche Scores gibt es unter anderem für Vergiftungen mit Lithium (Hansen und Amdisen 1975), Organophosphaten (Bardin et al. 1990) und trizyklischen Antidepressiva (Foulke 1995). Der Snakebite Severity Score (SSS) drückt den Schweregrad einer Vergiftung durch den Biss einer Klapperschlange aus (Dart et al. 1996). Das Rumack-Matthew-Nomogramm wird zur prospektiven Abschätzung der hepatotoxischen Effekte einer Paracetamolvergiftung eingesetzt (Rumack und Matthew 1975).

1.4.2 Intensivmedizinische Scores

Schweregradskalen werden in der Intensivmedizin zur Darstellung des Ausmaßes von Organdysfunktionen und zur Prognoseabschätzung eingesetzt. Die am häufigsten angewandten Scores sind der APACHE-II-Score („Acute Physiology and Chronic Health Evaluation“), der SAPS II-Score („Simplified Acute Physiology Score“) und der SOFA-Score („Sequential Organ Failure Assessment“). Sie beruhen auf der Erfassung und Gewichtung von pathophysiologischen Parametern und Organdysfunktionen bei den kritisch kranken Patienten (Bouch und Thompson 2008). Ihre Nützlichkeit und Zuverlässigkeit wurde für den Einsatz bei zahlreichen intensivmedizinisch relevanten Krankheitsbildern nachgewiesen (Hargrove und Nguyen 2005).

Für den Bereich der intensivmedizinischen Versorgung von Patienten mit einer akuten Intoxikation wird die Anwendung der genannten Scores kontrovers diskutiert. Als problematisch wird insbesondere die Beurteilung von vergiftungsbedingten Bewusstseinsstörungen mit den Mitteln der Glasgow Coma Scale (GCS) angesehen. Sie wurde auf dem Gebiet der Neurochirurgie von Teasdale und Jennett (1974) entwickelt und bildet in allen drei genannten intensivmedizinischen Scores die Grundlage der Quantifizierung neurologischer Defizite.

Hantson (2006) bezeichnet die GCS als ungeeignet für Patienten mit Intoxikationen, da diese Skalen fluktuierende Bewusstseinszustände nicht angemessen abbilden. Auch laut Zilker (2010) hat die GCS bei Intoxikationen keine prognostische Bedeutung. Qualitative Bewusstseinsstörungen wie Unruhe oder Halluzinationen und inadäquate Verhaltensweisen etwa bei Agitiertheit oder Aggressivität, wie sie bei Vergiftungen nicht selten zu beobachten sind, werden von der GCS und damit auch in den verbreitet genutzten Scores (APACHE II, SAPS II und SOFA) nicht differenziert berücksichtigt.

1.5 Poisoning Severity Score (PSS)

1.5.1 Grundlagen des PSS

Nachdem mit dem MSPC-Score (Multicentre Study of Poisoning in Children) 1995 bereits eine Bewertungsskala für die Schwere von Vergiftungsfällen im Kindesalter vorgelegt worden war (Marchi et al. 1995), veröffentlichten Persson et al. 1998 ein Schema zur Standardisierung der Beurteilung des Schweregrades von Intoxikationen, den Poisoning Severity Score. Dieser Score war in einer internationalen Kooperation von 14 „poison centers“ auf Initiative des International Programme on Chemical Safety (IPCS) der WHO, der Europäischen Union und der European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT) erarbeitet worden. Eine deutsche Einrichtung war in der Arbeitsgruppe nicht vertreten.

Der Poisoning Severity Score (PSS) sollte ein einfaches, aber verlässliches Instrument zur qualitativen Beschreibung von Vergiftungsfällen darstellen und die Vergleichbarkeit von Daten und die Erkennung von Risiken bei Intoxikationen verbessern.

Der neue Score beruhte auf der Auswertung von dokumentierten Beispielintoxikationen mit einer von neun Substanzen: dem Pilzgift Amanitin, ätzenden Stoffen, Ethylenglykol, organophosphathaltigen Insektiziden, Paracetamol, Mineralöldestillaten, Schlangengiften, Theophyllin und trizyklischen Antidepressiva.

In einer umfangreichen Liste (siehe Tabelle 3) werden mögliche Vergiftungsfolgen und die daraus resultierenden Schweregrade angegeben. Die Organfunktionen der Systeme „Gastrointestinaltrakt“, „Atmung“, „Nervensystem“, „Herz-Kreislauf-System“, „Stoffwechsel“, „Leberfunktion“, „Nierenfunktion“, „Blut“ und „Muskulatur“ sowie die drei Kategorien „lokale Vergiftungserscheinungen an der Haut“, „lokale Vergiftungserscheinungen am Auge“ und „lokale Folgen von Bissen und Stichen“ werden bewertet.

Zur Festlegung des Poisoning Severity Scores wird das schwerwiegendste Symptom oder die am stärksten ausgeprägte paraklinische Veränderung identifiziert. Der dazugehörige Schweregrad bestimmt den PSS-Wert. Therapeutische Maßnahmen wie die Gabe von Antidoten oder der Einsatz von Organ-ersatzverfahren beeinflussen den PSS nicht direkt (Persson et al. 1998).

Der PSS unterscheidet fünf Schweregrade von Intoxikationen. Der Schweregrad „PSS 0“ beschreibt einen Fall, in dem eine Vergiftung ausgeschlossen werden kann, da keine Symptome oder Befunde nachweisbar sind, die auf eine Toxinwirkung hinweisen. Bei milden, passageren und spontan rückläufigen Symptomen wird eine leichte Intoxikation diagnostiziert („PSS 1“). Sind die Vergiftungserscheinungen stärker ausgeprägt oder halten sie länger an, so liegt der Schweregrad „PSS 2“ („moderate“) vor. Schwere Symptome oder lebensbedrohliche Komplikationen kennzeichnen den Schweregrad „PSS 3“ („severe“). Ein letaler Ausgang der Intoxikation wird mit dem Schweregrad 4 („fatal“) bezeichnet.

Tab. 2: Einteilung der Schweregrade akuter Intoxikationen nach dem Poisoning Severity Score

Schweregrad	Bezeichnung	Beschreibung
0	„none“ – keine Vergiftung	keine auffälligen Symptome oder Befunde
1	„mild“ – leichte Vergiftung	geringfügige, passagere und spontan reversible Symptome und Befunde
2	„moderate“ – mittelgradige oder mäßig schwere Vergiftung	Symptome oder Befunde mit verstärkter Ausprägung oder verlängerter Dauer
3	„severe“ – schwere Vergiftung	schwere oder lebensbedrohliche Symptome oder Befunde
4	„fatal“ – tödliche Vergiftung	letaler Verlauf

Tab. 3: Organsystembezogene Kriterien zur Schweregradabschätzung einer akuten Intoxikation nach dem Poisoning Severity Score (Fortsetzung auf der nächsten Seite)

Atmung	
Schweregrad 0	- keine auffälligen Symptome oder Befunde
Schweregrad 1	- Atemwegsreizung, Husten, Luftknappheit, leichter Bronchospasmus - Thoraxröntgen: Veränderungen mit nur geringer oder fehlender klinischer Symptomatik
Schweregrad 2	- länger anhaltender Husten, Bronchospasmus, Luftnot, Stridor, Hypoxämie mit der Notwendigkeit der Sauerstoffzufuhr - Thoraxröntgen; Veränderungen mit mäßig starker Symptomatik
Schweregrad 3	- manifeste respiratorische Insuffizienz (z.B. schwerer Bronchospasmus, Verlegung der Luftwege, Glottisödem, Lungenödem, ARDS, Pneumonitis, Pneumonie, Pneumothorax) - Thoraxröntgen: Veränderungen mit schwerer Symptomatik
Schweregrad 4	- letaler Ausgang

Tab. 3: Organsystembezogene Kriterien zur Schweregradabschätzung einer akuten Intoxikation nach dem Poisoning Severity Score (Fortsetzung)

Zentrales Nervensystem	
Schweregrad 0	- keine auffälligen Symptome oder Befunde
Schweregrad 1	- Schläfrigkeit, Schwindel, Tinnitus, Koordinationsstörungen, Unruhe - geringe extrapyramidale, cholinerge oder anticholinerge Symptome - Parästhesien, geringe Störungen des Sehens oder des Hörens
Schweregrad 2	- Bewußtlosigkeit mit adäquater Reaktion auf Schmerzreiz - Bradypnoe, kurze Apnoe - Verwirrtheit, Agitiertheit, Halluzinationen, deliranter Zustand - vereinzelte fokale oder generalisierte zerebrale Krampfanfälle - deutliche extrapyramidale, cholinerge oder anticholinerge Symptome - lokalisierte Lähmungen ohne Gefährdung vitaler Funktionen - Störungen des Sehens und des Hörens
Schweregrad 3	- tiefes Koma mit inadäquater oder fehlender Reaktion auf Schmerzreiz - Atemdepression - extreme Agitiertheit - häufige generalisierte zerebrale Krampfanfälle, Status epilepticus, Opisthotonus - generalisierte Lähmung oder Lähmung mit Gefährdung vitaler Funktionen - Blindheit, Taubheit
Schweregrad 4	- letaler Ausgang
Nierenfunktion	
Schweregrad 0	- keine auffälligen Symptome oder Befunde
Schweregrad 1	- geringfügige Proteinurie oder Hämaturie
Schweregrad 2	- ausgeprägte Proteinurie oder Hämaturie - oligurisches oder polyurisches Nierenversagen - Creatinin 200-500 µmol/l
Schweregrad 3	- anurisches Nierenversagen - Creatinin >500 µmol/l
Schweregrad 4	- letaler Ausgang

(Fortsetzung auf der nächsten Seite)

Tab. 3: Organsystembezogene Kriterien zur Schweregradabschätzung einer akuten Intoxikation nach dem Poisoning Severity Score (Fortsetzung)

Herz-Kreislauf-System	
Schweregrad 0	- keine auffälligen Symptome oder Befunde
Schweregrad 1	- vereinzelte Extrasystolie - geringe und passagere arterielle Hypo- oder Hypertonie
Schweregrad 2	- Sinusbradykardie (Erwachsene: Herzfrequenz 40-50/min) - Sinustachykardie (Erwachsene: Herzfrequenz 140-180/min) - häufige Extrasystolie, Vorhofflimmern oder -flattern, AV-Block I. oder II.°, QRS-Verbreiterung, Verlängerung der QTc-Zeit, Repolarisierungsstörungen - Zeichen einer myokardialen Ischämie - ausgeprägte arterielle Hypo- oder Hypertonie
Schweregrad 3	- schwere Sinusbradykardie (Erwachsene: Herzfrequenz <40/min) - schwere Sinustachykardie (Erwachsene: Herzfrequenz >180/min) - lebensbedrohliche ventrikuläre Rhythmusstörungen, AV-Block III.°, Asystolie - Myokardinfarkt - Kreislaufchock, hypertensive Krise
Schweregrad 4	- letaler Ausgang
Gastrointestinaltrakt	
Schweregrad 0	- keine auffälligen Symptome oder Befunde
Schweregrad 1	- Erbrechen, Diarrhoe, abdominelle Schmerzen - Reizung oder Verätzung I.° oder geringfügige Ulzerationen der Mundschleimhaut - endoskopischer Befund einer Rötung oder eines Ödems der Schleimhaut im Gastrointestinaltrakt
Schweregrad 2	- Erbrechen, Diarrhoe, abdominelle Schmerzen von längerer Dauer oder stärkerer Intensität, Ileus - Verätzung I.° an kritischer Lokalisation oder Verätzungen II. oder III.° in umschriebenen Bereichen - Schluckstörungen - endoskopischer Befund ulzerierender, transmukosaler Schleimhautläsionen
Schweregrad 3	- schwere gastrointestinale Blutung, Hohlorganperforation - ausgedehnte Schleimhautverätzungen II. und III.° - schwere Schluckstörung - endoskopischer Befund ulzerierender, transmukosaler Schleimhautläsionen, zirkulärer Läsionen, Perforation
Schweregrad 4	- letaler Ausgang

(Fortsetzung auf der nächsten Seite)

Tab. 3: Organsystembezogene Kriterien zur Schweregradabschätzung einer akuten Intoxikation nach dem Poisoning Severity Score (Fortsetzung)

Stoffwechsel	
Schweregrad 0	- keine auffälligen Symptome oder Befunde
Schweregrad 1	<ul style="list-style-type: none"> - geringe Störung des Säure-Basen-Haushaltes (HCO_3^- 15-20 oder 30-40 mmol/l, pH 7,26-7,32 oder 7,50-7,59) - geringe Elektrolytstörung (K^+ 3,0-3,4 oder 5,2-5,9 mmol/l) - geringe Hypoglykämie (Erwachsene: 2,8-3,9 mmol/l) - kurze Hyperthermie/Fieberepisode
Schweregrad 2	<ul style="list-style-type: none"> - stärker ausgeprägte Störung des Säure-Basen-Haushaltes (HCO_3^- 10-14 oder >40 mmol/l, pH 7,15-7,24 oder 7,60-7,69) - stärker ausgeprägte Elektrolytstörung (K^+ 2,5-2,9 oder 6,0-6,9 mmol/l) - stärker ausgeprägte Hypoglykämie (Erwachsene: 1,7-2,8mmol/l) - länger anhaltende Hyperthermie/Fieber
Schweregrad 3	<ul style="list-style-type: none"> - schwere Störung des Säure-Basen-Haushaltes (HCO_3^- <10mmol/l, pH <7,15 oder >7,70) - schwere Elektrolytstörung (K^+ <2,5 oder >7,0 mmol/l) - schwere Hypoglykämie (Erwachsene: <1,7 mmol/l) - bedrohliche Hypothermie oder Hyperthermie
Schweregrad 4	- letaler Ausgang
Leberfunktion	
Schweregrad 0	- keine auffälligen Symptome oder Befunde
Schweregrad 1	- geringe Transaminasenerhöhung (ASAT, ALAT 2- bis 5-fach über der oberen Normgrenze)
Schweregrad 2	- stärkere Erhöhung der Transaminasen (ASAT, ALAT 5- bis 50-fach über der oberen Normgrenze), aber keine klinischen oder biochemischen Zeichen einer Leberdysfunktion (z.B. Veränderungen der Konzentrationen von Ammoniak oder der Gerinnungsfaktoren)
Schweregrad 3	- starke Erhöhung der Transaminasen (ASAT, ALAT >50-fach über der oberen Normgrenze) oder klinische oder biochemische Zeichen eines Leberversagens (z.B. Veränderungen der Konzentrationen von Ammoniak oder der Gerinnungsfaktoren)
Schweregrad 4	- letaler Ausgang

(Fortsetzung auf der nächsten Seite)

Tab. 3: Organsystembezogene Kriterien zur Schweregradabschätzung einer akuten Intoxikation nach dem Poisoning Severity Score (Fortsetzung)

Blut	
Schweregrad 0	- keine auffälligen Symptome oder Befunde
Schweregrad 1	- geringe Hämolyse - geringe Methämoglobinämie (metHb 10-30%)
Schweregrad 2	- stärkere Hämolyse - stärker ausgeprägte Methämoglobinämie (Met-Hb 30-50%) - Gerinnungsstörung ohne Blutungszeichen - Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie
Schweregrad 3	- schwere Hämolyse - schwere Methämoglobinämie (Met-Hb >50%) - Gerinnungsstörung mit Blutungskomplikation - schwere Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie
Schweregrad 4	- letaler Ausgang
Muskulatur	
Schweregrad 0	- keine auffälligen Symptome oder Befunde
Schweregrad 1	- geringe Muskelschmerzen - CK 250-1500 U/l
Schweregrad 2	- Muskelschmerzen und –steifheit - Muskelkrämpfe und -faszikulationen - Rhabdomyolyse ohne Komplikationen - CK 1500-10000 U/l
Schweregrad 3	- starke Muskelschmerzen, extreme Muskelsteifheit - ausgeprägte Muskelkrämpfe und –faszikulationen - Rhabdomyolyse mit Komplikationen, Kompartment-Syndrom - CK >10000 U/l
Schweregrad 4	- letaler Ausgang
<p><i>Die Kategorien „lokale Vergiftungsfolgen an der Haut“, „lokale Vergiftungsfolgen am Auge“ und „lokale Vergiftungsfolgen durch Bisse und Stiche“ wurden nicht berücksichtigt. Übersetzt nach Persson et al., Poisoning Severity Score; Grading of acute poisoning, J Toxicol Clin Toxicol 1998, 36(3): 205-213.</i></p>	

1.5.2 Anwendung und Aussagekraft des PSS

Seit der Publikation des Poisoning Severity Scores ist dieser auf seine Anwendbarkeit, seine Aussagekraft und seine Vergleichbarkeit mit anderen gebräuchlichen Schweregradskalen in der Akut- und Intensivmedizin untersucht worden. Dabei wurden unterschiedliche Szenarien bezüglich der auslösenden Substanzen und der Behandlungsmodalitäten einbezogen. Die Ergebnisse sind nicht einheitlich.

In einer Untersuchung von Casey et al. (1998) konnte der prognostische Wert des Poisoning Severity Scores gezeigt werden, wenn dieser zur Bewertung des Schweregrades zum Zeitpunkt der ersten Kontaktaufnahme mit einem Giftinformationszentrum bestimmt wurde. In 93% der Fälle stimmte der initial vergebene Score mit dem Wert überein, der bei einer zweiten Einschätzung nach dem Abschluss der Behandlung festgelegt wurde.

In einer Fallserie wurde von Alam und Braitberg (2005) eine positive Korrelation zwischen dem PSS-Schweregrad und der Behandlungsdauer nachgewiesen. Es wurde allerdings nicht nach den Auslösern der Vergiftungen differenziert und die Studie war nicht auf intensivmedizinisch versorgte Patienten beschränkt. Muster et al. (2012) führten in der Schweiz unter 1515 Patienten, die wegen einer akuten Intoxikation auf der Notfallstation betreut wurden, eine retrospektive Untersuchung unter Nutzung des PSS durch.

Bei einer Analyse von 54 Vergiftungsfällen durch Organophosphate konnten Akdur et al. (2010) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem PSS und der Dauer der stationären Therapie nachweisen. Auch Sam et al. (2009) nutzten den PSS bei ihrer Untersuchung von 71 Fällen von Organophosphatvergiftungen. Sie sahen gute Korrelationen zwischen dem PSS-Wert, dem APACHE II-Score und der GCS bei ihren Patienten und konnten auch eine gute Vorhersagekraft des PSS für einen tödlichen Verlauf feststellen. Cevik et al. (2006) untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Poisoning Severity Score und dem klinischen Outcome bei 182 Patienten mit einer Kohlenmonoxidvergiftung und fanden eine „moderate“ positive Korrelation.

In zwei Studien wurde der PSS auf Fälle von Intoxikationen mit atypischen Neuroleptika angewandt. Palenzona et al. (2004) berichten über einen Trend zu höheren PSS-Graden mit steigender (Über-) Dosierung von Olanzapin. Eyer et al. (2011) nutzten den PSS, um in einer retrospektiven Untersuchung von 20 intensivmedizinisch versorgten Patienten den Schweregrad einer Intoxikation mit Quetiapin zu beschreiben. Ein Vergleich mit anderen Scores oder eine Einschätzung des prognostischen Wertes des PSS erfolgte nicht.

Der Poisoning Severity Score wird von der World Health Organization (WHO) zur Klassifikation von Vergiftungen unabhängig von der Art und der Anzahl der auslösenden Substanzen empfohlen.

Es findet sich in der Literatur bisher keine Untersuchung von intensivmedizinisch behandelten akuten Intoxikationsfällen, in die Patienten mit allen Vergiftungsursachen eingeschlossen wurden und in der zugleich der Poisoning Severity Score verwendet wurde.

1.6 Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28)

1.6.1 Grundlagen des TISS-28-Scores

Das Therapeutic Intervention Scoring System (TISS) ist ein Werkzeug zur Quantifizierung des Aufwandes der Patientenversorgung in der Intensivmedizin. In seiner ursprünglichen Form wurde es 1974 von Cullen et al. vorgestellt. Es wurden insgesamt 76 typische therapeutische Maßnahmen aufgelistet, die bei der Betreuung schwerkranker Patienten auf einer Intensivstation von Bedeutung sind. Diese Maßnahmen wurden in Abhängigkeit von dem zeitlichen, personellen und organisatorischen Aufwand, der mit ihnen verbunden war, in vier Kategorien eingeteilt und mit 1 bis 5 Punkten bewertet. Täglich wurden die durchgeführten Maßnahmen registriert und durch Addition der Punktwerte der TISS-Score für die vorangegangenen 24 Stunden ermittelt.

In die Berechnung des TISS-Wertes gehen keinerlei Patientencharakteristika wie etwa Alter, Geschlecht oder Komorbidität ein. Auch die Ursache der schweren Erkrankung oder Art und Ausmaß von Organversagen werden nicht berücksichtigt. Bereits in der ersten Publikation wiesen die Autoren auf die Nutzung des TISS zur Risikostratifizierung bezüglich des zu erwartenden Verlaufs – also für eine prognostische Aussage – hin. Außerdem wurde die Bestimmung des TISS-Wertes als Informationsgrundlage für die Kostenanalyse und die Steuerung des Ressourceneinsatzes in der Intensivmedizin angeregt (Cullen et al. 1974).

Reis Miranda et al. veröffentlichten 1996 einen vereinfachten TISS-Score mit einer auf 28 reduzierten Zahl von Items, die sich auf die Kategorien „Basismaßnahmen“, „Unterstützung und Überwachung der Atmung, des Herz-Kreislauf-Systems, der Nierenfunktion, des ZNS und des Stoffwechsels“ sowie „Spezifische Interventionen“ verteilten. Eine umfangreiche prospektive und multizentrische Studie zeigte, dass die Aussagekraft des neuen Bewertungssystems der des ursprünglichen Scores gleichwertig war. Außerdem war es leichter und schneller anzuwenden (Reis Miranda et al. 1996). Tabelle 4 enthält die detaillierte Aufstellung der Maßnahmen, die Eingang in den TISS-28 finden.

Tab.4: Maßnahmenkatalog des Therapeutic Intervention Scoring Systems TISS-28 (nach der Vorlage der Deutschen interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin DIVI)

Art der Intervention	Beschreibung	Punktzahl
Basismaßnahmen		
Monitoring	regelmäßige Kontrolle der Vitalparameter (mind. 4-stündliche Dokumentation von RR und HF) und tägliche Bilanzierung des Flüssigkeitshaushaltes	5
Labor	biochemische oder mikrobiologische Laboruntersuchung	1
Medikation	jede Medikamentengabe unabh. von der Dosis und der Applikationsart (ausgenommen Katecholamine und Diuretika)	ein Medikament = 1
		zwei oder mehr Med. = 2
Verbandswechsel	routinemäßiger Verbandswechsel und Dekubituspflege	1
	häufiger Verbandswechsel ($\geq 3x$ tägl.) oder sehr umfangreiche Wundpflege	2
Drainagen	Pflege aller Drainagen (außer nasogastrale Sonde)	3
Respiration		
Beatmung	jegliche Beatmungsform mit maschineller Unterstützung	5
	Spontanatmung mit Sauerstoffzufuhr (Maske, nasale Sonde)	2
künstliche Luftwege	Pflege eines endotrachealen Tubus oder eines Tracheostomas	1
Atemtherapie	Physiotherapie, endotracheales Absaugen, Inhalationstherapie (außer Dosieraerosole)	1

(Fortsetzung auf der nächsten Seite)

Tab.4: Maßnahmenkatalog des Therapeutic Intervention Scoring Systems TISS-28 (Fortsetzung)

Herz-Kreislauf-System		
vasoaktive Medikation	Katecholamingabe (jede Substanz, jede Dosierung)	ein Medikament = 3 zwei od. mehr Med. = 4
Flüssigkeitstherapie	intravenöse Flüssigkeitszufuhr von mind. 6000ml in 24h oder mind. 1000ml Blutprodukte (außer Humanalbumin)	4
arterieller Gefäßzugang		5
Pulmonalkatheter		8
zentralvenöser Katheter		2
Reanimation	Wiederbelebung bei Herz-Kreislauf-Stillstand	3
Niere		
Diuretika	medikamentöse Unterstützung der Diurese (Furosemid >1mg/kgKG in 24 Std. oder analoge Medikation)	3
Ausfuhr	quantitative Bestimmung der Urinmenge	2
Dialyse	Hämofiltration, Hämodialyse, andere Methoden	3
ZNS		
ICP-Messung	Messung des intrakraniellen Drucks	4
Metabolismus		
Azidose / Alkalose	spezifische Therapie bei pH-Wert $\leq 7,33$ oder $\geq 7,49$ oder Infusion von mind. 2 mmol/kgKG Natriumbikarbonat	4
parenterale Ernährung	intravenöse Alimentation mittels Glukoselösung und aminoäure- oder fetthaltigen Lösungen	3
enterale Ernährung	mind. 500ml Sondenkost über gastrale Sonde	2
Interventionen		
auf der Intensivstation	z.B. Intubation, ZVK-Anlage, Kardioversion, Schrittmacher- anlage, Endoskopie, gastrale Lavage etc.	eine Intervention = 3 mind. 2 Intervent. = 5
außerhalb d. Intensivstation	z.B. CT-Diagnostik, Operation	5
SUMME		

1.6.2 Anwendung und Aussagekraft des TISS-28-Scores

Der TISS-28-Score ist zur Analyse der Behandlung verschiedener Gruppen von intensivmedizinischen Patienten eingesetzt worden. Seine Aussagekraft wurde bei Patienten aus einem ITS-Register (Moreno und Morais 1997, Castello-Lorente 2000), bei Patienten auf multidisziplinären Intensivstationen mit „gemischten“ – also chirurgisch oder konservativ behandelten – Patienten (Hariharan et al. 2007) und bei Patienten, die wegen eines schweren Traumas über den Schockraum auf die Intensivstation kamen (Geiger 2006), untersucht. Die Ergebnisse hinsichtlich der Beurteilung des pflegerischen und therapeutischen Aufwandes der Patientenversorgung und der Einschätzung des Ressourcenaufwandes waren gut.

Lefering (1999) nennt die Quantifizierung therapeutischer Interventionen ein empfindliches Instrument zur Abschätzung des Verlaufes bei solchen Patienten, die zwar einer intensivmedizinischen Behandlung bedürfen, bei denen aber ein niedriges Mortalitätsrisiko vorliegt. Kiphut et al. (2010) konnten zeigen, dass ein hoher TISS-28-Wert am Aufnahmetag bei Patienten, die auf einer „konservativen“ neurologischen Intensivstation behandelt werden mussten, signifikant mit einem schlechten funktionell-neurologischen Outcome verbunden war. Bei Graf et al. (2003) korrelierte der TISS-28-Wert am Aufnahmetag auf eine internistische Intensivstation mit dem SAPS II-Wert. Außerdem wurde eine befriedigende Diskriminationsfähigkeit des TISS-28 hinsichtlich des Überlebens und Versterbens von Patienten ermittelt.

Die tägliche Dokumentation eines auf 10 Maßnahmen konzentrierten „Core-10-TISS“-Wertes bildet in Verbindung mit dem SAPS-II-Score die Grundlage der Abrechnung der „intensivmedizinischen Komplexbehandlung“ im DRG-System.

1.7 Fragestellung dieser Untersuchung

In dieser Arbeit sollen Charakteristika akuter Intoxikationen im Erwachsenenalter, die einer intensivmedizinischen Behandlung bedürfen, anhand einer umfangreichen Patientenstichprobe aus den Jahren 2004 bis 2011 retrospektiv untersucht werden. Es sollen demographische Eigenschaften der Betroffenen wie Geschlecht und Alter analysiert werden und eine Darstellung des aktuellen Spektrums der auslösenden Substanzen erfolgen.

Es gibt bisher keine Beschreibung der Verwendung des Poisoning Severity Scores bei einer im Hinblick auf die Vergiftungsursache unselektierten Patientenpopulation einer Intensivstation. Eine Anwendung des TISS-28-Systems zur Quantifizierung der intensivmedizinischen Maßnahmen bei einer akuten Intoxikation ist bisher nicht publiziert worden. Deshalb sollen erstmalig die Häufigkeit und Schwere klinischer Vergiftungsfolgen sowie typische intensivmedizinische Interventionen mit Hilfe der beiden Skalen beschrieben werden. Der Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Intoxikation und dem Aufwand der intensivmedizinischen Versorgung soll durch eine Berechnung der Korrelation zwischen PSS und TISS-28 analysiert werden. Die Ergebnisse sollen mit den Befunden anderer Studien zu inhaltlich verwandten Fragestellungen verglichen werden.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Lokale Rahmenbedingungen der intensivmedizinischen Behandlung

Die Intensivtherapiestation des Zentrums für Innere Medizin der Universitätsklinik Rostock umfasst zehn Behandlungsplätze. Die apparative und personelle Ausstattung ermöglicht eine vollständige intensivmedizinische Versorgung mit kontinuierlichem Monitoring der Vitalparameter, invasiver und nichtinvasiver Beatmung und intermittierender oder kontinuierlicher Nierenersatztherapie. Alle relevanten laborchemischen, radiologischen und endoskopischen Modalitäten zur Diagnostik und Therapie schwerer Akuterkrankungen sind in der Klinik jederzeit verfügbar. Es gibt abgesehen vom Notaufnahmebereich keine Aufnahmestation und keine „Intermediate Care“-Station in der Klinik. Die Entscheidung zur Aufnahme von Patienten mit einer akuten Intoxikation wird durch den diensthabenden Arzt der Intensivstation getroffen. Das räumlich benachbarte Zentrum für Pharmakologie und Toxikologie der Universitätsmedizin Rostock unterhält einen ständigen Rufdienst für die sofortige toxikologische Analytik von Probenmaterial.

2.2 Identifikation von Fällen und Informationsverarbeitung

Alle Fälle von Intoxikationen, die zu einer stationären Behandlung im Zentrum für Innere Medizin der Universität Rostock führen, werden an das Landeszentrum für die Diagnostik und Therapie von Vergiftungen in Mecklenburg-Vorpommern gemeldet, welches organisatorisch ebenfalls an die Universitätsmedizin Rostock angeschlossen ist.

Für den Zeitraum vom 01.01.2004 bis zum 31.12.2011 wurden aus diesem Register alle Patienten identifiziert, die wegen einer Vergiftung auf der internistischen Intensivtherapiestation der Universitätsklinik Rostock betreut wurden.

Nicht eingeschlossen wurden Patienten, die wegen medizinisch vordergründiger anderer Zustände – zum Beispiel wegen Traumata durch einen unter starkem Alkoholeinfluss geschehenen Unfall oder im Rahmen selbstverletzenden Verhaltens – in einer anderen Klinik chirurgisch versorgt werden mussten. Auch Fälle, die im Bereich der Notaufnahme oder auf einer Normalstation versorgt werden konnten, wurden nicht erfasst. Wiederaufnahmen von Patienten wegen eines erneuten Intoxikationsereignisses wurden als eigenständige Fälle gezählt.

Aus den Krankenunterlagen wurden Informationen über das Geschlecht und das Alter der Patienten, die Einnahme potentiell toxischer Stoffe, klinische Untersuchungsbefunde und Laborparameter, die Dauer der intensivmedizinischen Betreuung und die Anwendung intensivmedizinischer Maßnahmen entnommen. Zur Einstufung des Schweregrades der Vergiftung wurde der „Poisoning Severity Score“ (PSS) bestimmt. Der Aufwand der intensivmedizinischen Behandlung wurde mit dem „Therapeutic Intervention Scoring System“ (TISS-28) quantifiziert. Die Krankenunterlagen waren hinsichtlich der untersuchten Merkmale vollständig. Die Auswertung erfolgte retrospektiv.

Im Falle von Mischintoxikationen wurde der auslösende Stoff des Vergiftungsgeschehens nach dem folgenden Prinzip definiert: in jedem Fall wurden zunächst alle Substanzen registriert, für die aufgrund der anamnestischen, klinischen und laborchemischen Informationen eine Beteiligung an dem aktuellen Intoxikationsgeschehen anzunehmen und die für die Diagnostik und Therapie in Betracht zu ziehen waren. Um eine aussagekräftige Darstellung zu ermöglichen, wurde für unter Berücksichtigung der anamnestischen Angaben, des klinischen Bildes der Erkrankung und der toxikologischen Laborbefunde für jeden Fall eine „Leitsubstanz“ identifiziert. Diese war als das bestimmende Agens der Intoxikation anzusehen. Die „Leitsubstanz“ war dann die Grundlage für die Differenzierung der Fälle nach dem auslösenden Stoff.

Die Leitsubstanzen wurden in insgesamt 12 Gruppen unterschieden. Neben den Einzelsubstanzen Paracetamol und Lithium, die wegen der Besonderheiten ihrer toxischen Effekte bzw. der Therapie isoliert betrachtet wurden, handelte es sich um die Gruppen „Antidepressiva“, „Neuroleptika“, „Benzodiazepine“, „Antiepileptika“, „Andere Analgetika“ (außer Paracetamol), „Andere Medikamente“, „Alkohol“, „Drogen“ und „Andere giftige Substanzen“ (keine Arzneimittel). Soweit nicht anders vermerkt, bezeichnet der Begriff „Alkohol“ immer die Substanz Ethanol.

2.3 Statistische Analyse

Die Patientenmerkmale und die Charakteristika der Behandlung auf der Intensivstation wurden in einer Datenbank zusammengefasst. Es wurde das Programm Microsoft® Office Excel 2007 verwendet. Die anschließenden statistischen Analysen wurden mit dem Programm SPSS® Statistics 17.0 durchgeführt.

Für quantitative Merkmale wurden die Mittelwerte mit der Standardabweichung und der Median bestimmt, im Falle der Parameter „Patientenalter“ und „Dauer der intensivmedizinischen Behandlung“ auch das Minimum und das Maximum. Für alle quantitativen Merkmale wurde eine Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Testes ausgeschlossen. Deshalb wurden Mittelwertunterschieden zwischen zwei unabhängigen Stichproben mit dem parameterfreien U-Test nach Mann und Whitney analysiert. Die Verteilung von Häufigkeiten qualitativer Merkmale wurde mit dem Chi-Quadrat-Test („exakter Fisher-Test“) untersucht. Zur Beschreibung des Zusammenhanges zwischen dem Schweregrad der Vergiftung nach dem PSS-System und dem Aufwand der intensivmedizinischen Versorgung, welcher durch den TISS-28-Score ausgedrückt wurde, erfolgte die Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (R_s) für ordinalskalierte bzw. nicht normalverteilte Variablen. Für die Annahme eines signifikanten Ergebnisses wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ festgelegt.

Die Anwendung der Scoring-Systeme PSS und TISS-28 wird in der Einleitung detailliert erläutert.

3. ERGEBNISSE

3.1 Beobachtungszeitraum und Fallzahlen

Im Beobachtungszeitraum vom 01.01.2004 bis zum 31.12.2011 wurden insgesamt 4257 Patienten wegen einer akuten schweren Erkrankung auf der Intensivstation des Zentrums für Innere Medizin der Universitätsmedizin Rostock behandelt. Darunter waren 311 Patienten, die wegen der (Verdachts-) Diagnose einer akuten Intoxikation aufgenommen wurden. Somit lag der Anteil der Vergiftungsfälle an allen internistisch-intensivmedizinischen Fällen bei 7,3%. Zehn Patienten – vier Männer und sechs Frauen – wurden während des Erfassungszeitraumes zweimal wegen einer akuten Intoxikation aufgenommen. Eine Patientin mit einer Persönlichkeitsstörung musste innerhalb von 24 Monaten fünf Mal betreut werden.

3.2 Zuweiser und Entlassungsziele

Die Mehrheit der Patienten (245 von 311 Fällen, 78,8%) wurde durch den Rettungsdienst im Zentrum für Innere Medizin vorgestellt und entweder direkt auf die Intensivstation aufgenommen oder aus der internistischen Notaufnahme übernommen.

60 Patienten (19,3% aller Fälle) wurden aus einer anderen medizinischen Einrichtung auf die Intensivstation verlegt. Hier dominierte als Zuweiser zahlenmäßig die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Rostock mit 42 Fällen. Innerhalb der Universitätsklinik wurde außerdem je ein Patient aus der Klinik für Chirurgie und aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin übernommen. Desweiteren wurden insgesamt 16 Patienten aus den regionalen Akutkrankenhäusern in Bad Doberan (n=1), Bützow (n=1), Güstrow (n=2), Hagenow (n=1), Neubrandenburg (n=1), Pasewalk (n=1), Ribnitz-Damgarten (n=2), Wismar (n=3) und aus dem Rostocker Klinikum Südstadt (n=4) verlegt. Eine Ausnahme bildeten Patienten, die sich als Notfall selbständig in der Klinik vorstellten (n=6, 1,9% aller Fälle).

Nach der intensivmedizinischen Betreuung wurden 171 der 311 Patienten (55,0% der Fälle) zur ambulanten oder stationären Behandlung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie vorgestellt. Bei 47 Patienten (15,1% der Fälle) war eine weitere Therapie auf einer internistischen Normalstation notwendig. 86 Patienten (27,7% der Fälle) konnten direkt nach Hause entlassen werden. Vier Patienten (1,3% der Fälle) wurden auf eine andere Intensivstation verlegt. Es handelte sich um einen Fall mit der Indikation zur neurochirurgischen Intervention bei einem großen Hirninfarkt, zwei Fälle von Rückverlegungen in die zuweisenden heimatnahen Kliniken – darunter eine schwangere Patientin – und eine Verlegung einer 17-Jährigen Patientin auf die Intensivstation der Kinder- und Jugendklinik der Universitätsmedizin Rostock. Drei Patienten verstarben an ihrer Intoxikation (1,0% der Fälle).

3.3 Aufnahmeweg der Substanzen

295 der 311 Patienten (94,9%) nahmen die zur Intoxikation führende Substanz oral auf. Nur in zwei Fällen (0,6%) wurde sie intravenös appliziert. Es handelte sich jeweils um Heroinintoxikationen. Drei Fälle waren durch die subkutane Injektion von Insulinen verursacht (1,0% der Fälle). Bei weiteren drei Patienten (1,0% der Fälle) war es durch die Inhalation von Rauchgasen zu Vergiftungserscheinungen gekommen. In acht Fällen (2,6%) war eine Drogenmischintoxikation mit oraler Aufnahme der Leitsubstanz und begleitendem inhalativen Konsum von Cannabisprodukten zu registrieren.

3.4 Geschlecht und Alter der Patienten

Unter den 311 Patienten waren 148 Männer (47,6%) und 163 Frauen (52,4%). Das Alter der Betroffenen betrug im Mittel 39,31 Jahre ($\pm 15,735$, Median 39 Jahre). Die männlichen Patienten waren mit 35,60 Jahren ($\pm 13,626$, Median 33,5 Jahre) im Durchschnitt jünger als die weiblichen (42,67 Jahre, $\pm 16,773$, Median 42 Jahre). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Die Altersspanne reichte von 17 bis 85 Jahre, die Quartile lagen bei 26, 39 und 50 Jahren. Die Verteilung der Fälle nach Geschlecht und Alter ist in der Abbildung 1 dargestellt.

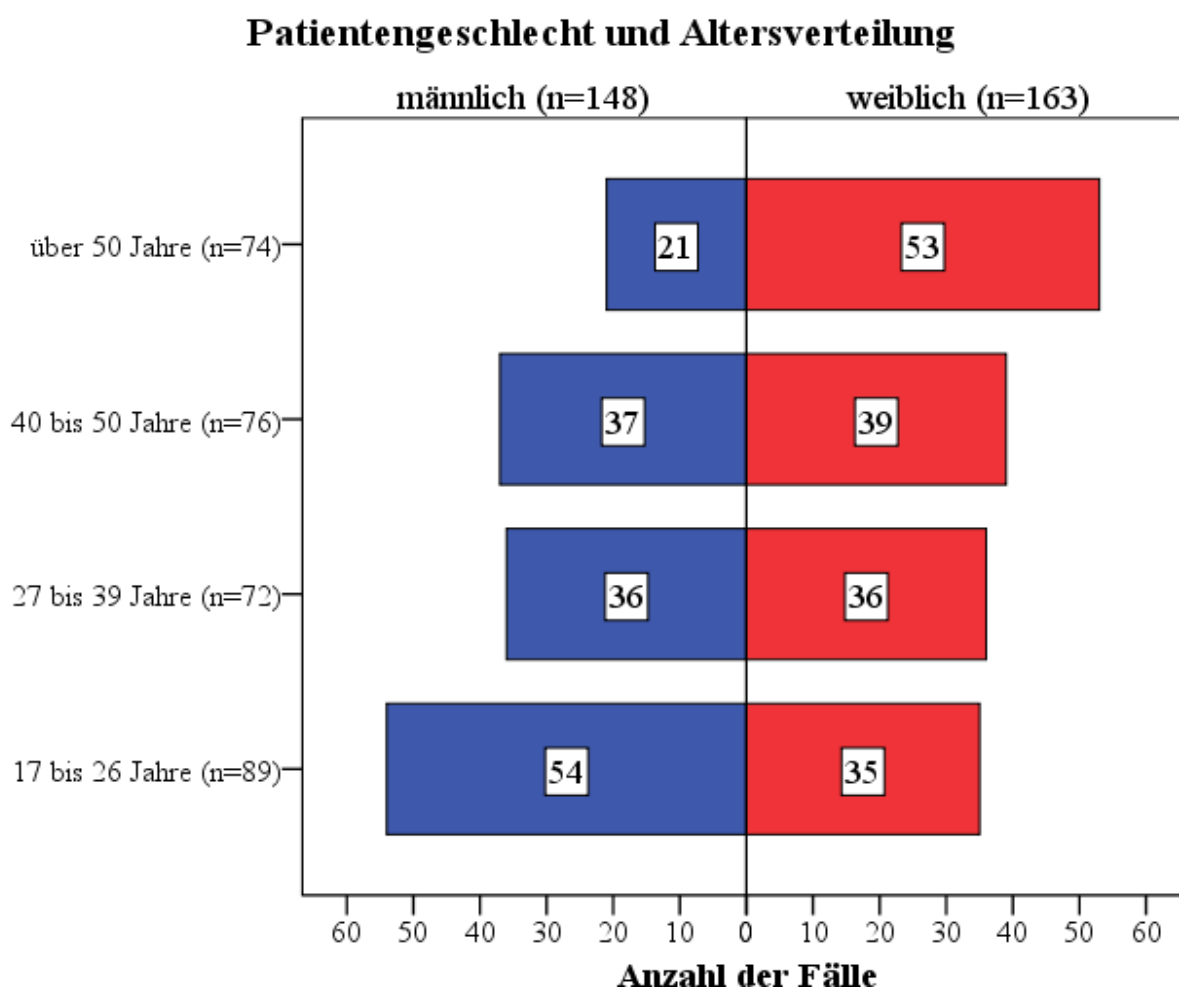


Abb. 1: Patientenalter und Geschlecht (Bildung der Altersklassen anhand der Quartilwerte)

3.5 Toxikologische Analytik

Die toxikologische Diagnostik umfasste die unverzügliche Analyse von je einer Blut- und einer Urinprobe des Patienten. Bei entsprechender Indikation wurden auch Verlaufsuntersuchungen angefordert. Insgesamt wurde bei 277 von 311 Patienten (89,1%) mindestens einmal eine toxikologische Diagnostik durchgeführt. In 265 Fällen konnte die Einnahme der in Frage stehenden Substanz verifiziert werden. Damit gelang in 85,2% aller Vergiftungsfälle der Nachweis der auslösenden Substanz. Bei 221 Patienten konnte eine Stoffkonzentration bestimmt werden, die als relevant erhöht oder bedrohlich anzusehen war („supratherapeutischer“ oder „toxischer“ Spiegel). Dieses entspricht einem Anteil von 79,8% an allen toxikologischen Analysen.

3.6 Auslöser der Intoxikationen und Leitsubstanzen

Eine vollständige Liste aller 117 Einzelstoffe, die an den Intoxikationen beteiligt waren findet sich in den Tabellen A und B im Anhang. Für jeden einzelnen Fall wurde eine Leitsubstanz der Vergiftung definiert (vgl. Material und Methoden).

Der häufigste Auslöser war mit 93 Fällen (29,9%) Alkohol. Medikamente aus der Gruppe der Psychopharmaka waren ebenfalls oft als Hauptursache einer Vergiftung zu beobachten. So wurden 43 Fälle (13,8%) festgestellt, die durch die Einnahme von Antidepressiva verursacht waren. Neuroleptika waren in 20 Fällen (6,4%) für die Vergiftungserscheinungen verantwortlich. Lithium war in 8 Fällen (2,6%) Leitsubstanz der Intoxikation. Benzodiazepine waren in 27 Fällen (8,7%), andere Hypnotika in 22 Fällen (7,1%) ursächlich. Auch Schmerzmittel waren regelmäßig Auslöser von Intoxikationen. Allein Paracetamol war in 18 Fällen (5,8%) als Leitsubstanz zu registrieren, andere Analgetika kamen mit insgesamt 8 Fällen (2,6%) seltener vor. In 19 Fällen (6,1%) wurde die Vergiftung durch ein Antiepileptikum ausgelöst. Andere Arzneimittel – darunter Antihypertensiva, Antidiabetika und Parkinsonmittel – konnten bei insgesamt 23 Patienten (7,4%) als Ursache festgestellt werden. Weitere 17 Fälle (5,5%) waren Folge des Konsums illegaler Drogen. Vergiftungen mit anderen – nichtmedikamentösen – toxischen Substanzen wie giftigen Pilzen oder Chemikalien lagen in 13 Fällen (4,2%) vor.

In den Gruppen Alkohol und Drogen überwog der Anteil der männlichen Patienten signifikant. Unter den acht Fällen mit einer Lithiumintoxikation war ein paritätisches Geschlechterverhältnis festzustellen. In allen anderen Kategorien war jeweils mehr als die Hälfte der Patienten weiblich, ohne dass eine statistisch signifikante Häufung festgestellt werden konnte (siehe Abbildung 2).

Geschlecht und Leitsubstanzen

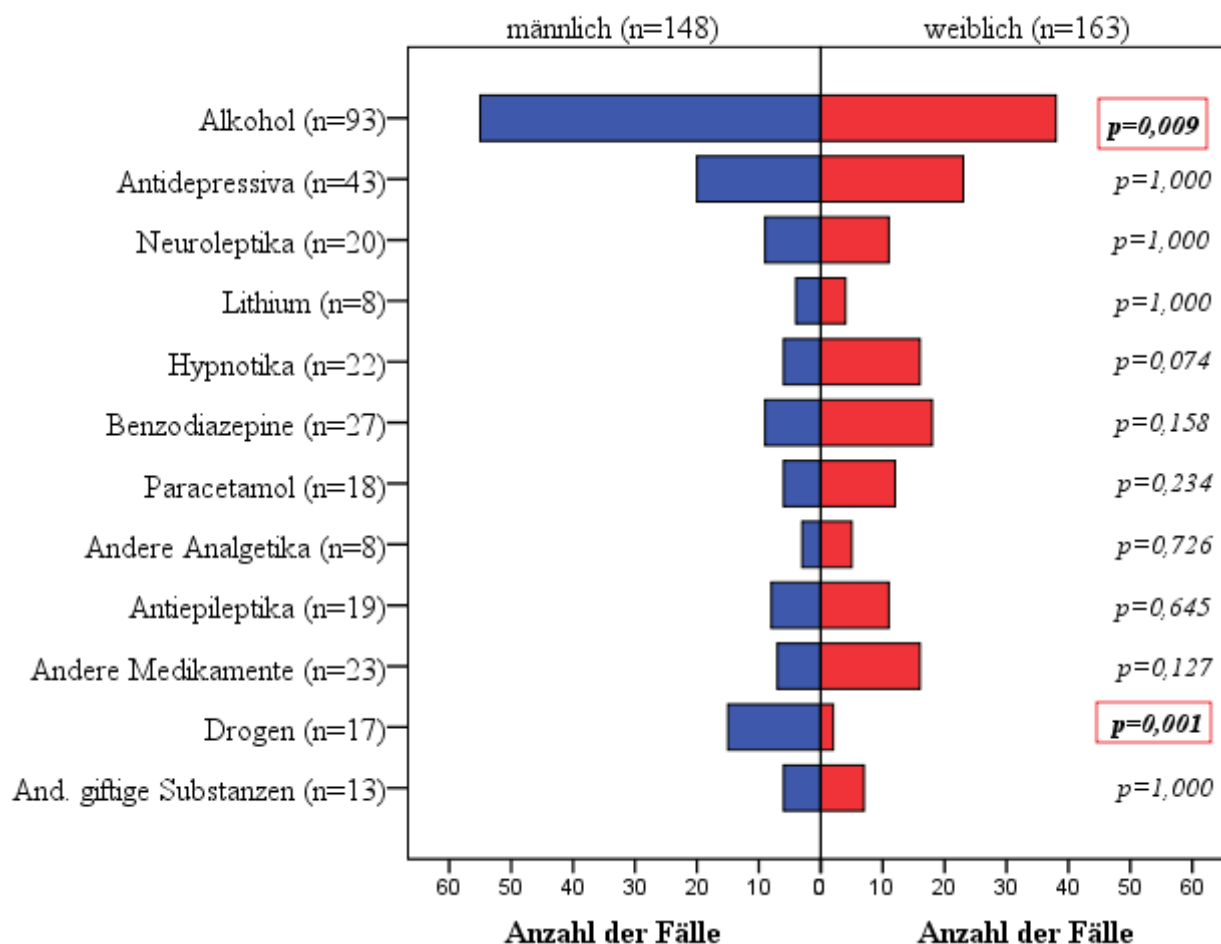


Abb. 2: Absolute und geschlechtsspezifische Häufigkeiten der Leitsubstanzen

3.7 Mischintoxikationen

Eine Mischintoxikation wurde angenommen, wenn bei einem Patienten aufgrund (fremd-)anamnestischer Informationen und/oder toxikologischer Befunde die Einnahme von mehr als einer potentiell schädigenden oder überdosierten Substanz vorlag. Dieses war unter den insgesamt 311 Patienten in 156 Fällen (50,2%) gegeben.

Unter den weiblichen Patienten waren die Mischintoxikationen mit einem Anteil von 55,8% (91 von 163 Fällen) signifikant häufiger als bei den männlichen Patienten (65 von 148 Fällen, 43,9%, $p=0,041$). Das mittlere Alter aller Patienten mit einer Mischintoxikation war mit 37,85 Jahren ($\pm 14,448$, Median 36,5 Jahre) etwas geringer als das von Patienten, bei denen nur eine Substanz für die Intoxikation verantwortlich war (40,78 Jahre, $\pm 16,851$, Median 40 Jahre, $p=0,211$).

Die durchschnittliche Anzahl der Substanzen, denen gegenüber Patienten mit einer Mischintoxikation exponiert waren, betrug 2,66 ($\pm 1,069$). In 90 Fällen wurden zwei, in 44 Fällen drei und in 11 Fällen vier unterschiedliche Substanzen eingenommen. In 6 Fällen waren fünf und in 4 Fällen sechs verschiedene Stoffe beteiligt. Der Maximalwert lag bei acht verschiedenen Pharmaka.

3.8 Alkoholkonsum

Die Einnahme von Alkohol war bei insgesamt 155 der 311 Patienten – also in 49,8% der Fälle – zu verzeichnen. Unter den 148 männlichen Patienten war in 83 Fällen (56,1%) der Konsum von Alkohol festzustellen, unter den 163 weiblichen Patientinnen war dies in 72 Fällen so (44,2%). Die häufigere Einnahme von Alkohol in der Gruppe der männlichen Patienten stellte einen statistisch signifikanten Unterschied dar ($p=0,041$).

Das Durchschnittsalter aller Patienten, die Alkohol zu sich genommen hatten, lag mit 36,21 Jahren ($\pm 12,547$, Median 35 Jahre) niedriger als in der Komplementärgruppe (42,38 Jahre, $\pm 17,879$, Median 42 Jahre). Dieser Befund war statistisch signifikant ($p=0,007$).

Die durchschnittliche Blutalkoholkonzentration unter den Patienten mit einer alleinigen Alkoholintoxikation betrug 2,9‰ ($\pm 1,42$). Sie lag bei den Männern mit 3,1‰ ($\pm 1,33$) höher als unter den betroffenen Frauen mit 2,3‰ ($\pm 1,49$). Der für diesen Unterschied ermittelte p-Wert lag mit $p=0,078$ knapp oberhalb des gewählten Signifikanzniveaus. Die höchste registrierte Blutalkoholkonzentration betrug 5,3‰.

3.9 Maßnahmen zur Giftelimination und intensivmedizinische Interventionen

Die Behandlungsdaten der Patienten wurden hinsichtlich der Anwendung von Maßnahmen der primären und sekundären Giftelimination und typischer intensivmedizinischer Interventionen ausgewertet.

3.9.1 Antidottherapie und Giftelimination

Die Gabe eines Antidots war in 58 der 311 Fälle (18,6%) zu verzeichnen. Eingesetzt wurden Acetylcystein (16 Fälle), Flumacenicil (14 Fälle), Physostigmin (11 Fälle), Naloxon (6 Fälle), PPSB (3 Fälle), Sauerstoff (3 Fälle), Glukose (2 Fälle), Atropin (1 Fall), Diazepam (1 Fall) und Glucagon (1 Fall).

In 77 Fällen (24,8%) wurde medizinische Kohle zur Reduktion der Aufnahme des Toxins aus dem Gastrointestinaltrakt angewandt. Eine „Magenspülung“ wurde bei 26 Patienten (8,4%) durchgeführt. In 13 Fällen (4,2%) wurde durch eine Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts versucht, einen Teil der oral aufgenommenen Substanzen zu entfernen.

16 der 311 Patienten (5,1%) wurden dialysiert. In 12 Fällen (3,9% aller Patienten) wurde die Indikation hauptsächlich unter dem Aspekt der extrakorporalen Giftelimination gestellt, wobei darunter in drei Fällen gleichzeitig eine akute Nierenfunktionsstörung oder eine erhebliche Entgleisung des Elektrolyt- bzw. Säure-Basen-Haushaltes durch die Dialyse günstig beeinflusst wurde. In drei Fällen (1,0% aller Patienten) wurde wegen eines akuten Nierenversagens im Rahmen der Intoxikation dialysiert. Ein Patient war schon vor dem Vergiftungsereignis terminal niereninsuffizient und auf eine intermittierende Hämodialyse angewiesen. Diese Therapie wurde während der intensivmedizinischen Betreuung bedarfsgerecht fortgeführt.

3.9.2 Intensivmedizinische Interventionen

Die am häufigsten angewandte supportive Maßnahme war die intravenöse Flüssigkeitsgabe. In 286 der 311 Fälle (92,0%) war sie Bestandteil der Therapie.

Die Zufuhr von Sauerstoff über eine Nasensonde oder eine Gesichtsmaske erfolgte nach klinischer Notwendigkeit und der pulsoxymetrisch überwachten Sauerstoffsättigung der Patienten. Außerdem wurden alle intubierten und maschinell beatmeten Patienten als Fälle von zusätzlicher Sauerstoffgabe definiert. Insgesamt erhielten 118 der 311 Patienten (37,9%) Sauerstoff. 37 der 311 Patienten (11,9% der Fälle) waren zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation intubiert und maschinell beatmet. Vier Patienten (1,3% aller Fälle), die spontanatmend zur Aufnahme gelangten, wurden wegen respiratorischer Insuffizienz nichtinvasiv beatmet. Es wurden 18 Patienten (5,8% der Fälle) auf der Intensivstation wegen einer insuffizienten Atmung oder zum Schutz vor einer Aspiration orotracheal intubiert und maschinell beatmet. In zwei Fällen wurden nacheinander beide Beatmungstechniken angewandt, so dass sich eine Gesamtzahl von 57 Patienten ergab, die maschinell beatmet wurden. Dieses entspricht, bezogen auf alle 311 Fälle, einer Quote von 18,3%.

Bei 49 der 311 Patienten (15,8%) wurde ein zentralvenöser Katheter, bei 42 der 311 Patienten (13,5%) ein arterieller Gefäßzugang angelegt.

Von den 311 Patienten erhielten 29 eine Katecholamintherapie mit Noradrenalin, Dobutamin, Adrenalin oder Dopamin, was einem Anteil von 9,3% entspricht. Zwei Patienten (0,6% der Fälle) wurden bei Herz-Kreislauf-Stillstand präklinisch reanimiert. Beide verstarben später auf der Intensivstation. Unter allen anderen Patienten war während der intensivmedizinischen Betreuung keine elektrische Kardioversion oder Reanimation notwendig.

Patienten, bei denen eine längere intensivmedizinische Behandlung erforderlich war, erhielten eine „künstliche“ Ernährung. Diese wurde meist als kombinierte enterale und parenterale Gabe von entsprechenden Lösungen realisiert und erfolgte bei 18 der 311 Patienten (5,8% der Fälle). 36 der 311 Patienten (11,6% der Fälle) wurden zur Therapie eines bakteriellen Infektes systemisch antibiotisch behandelt. Insgesamt erhielten 115 der 311 Patienten (37,0%) eine sedierende Medikation während ihrer intensivmedizinischen Betreuung. Bei 73 der 311 Patienten (23,5%) wurde zum Selbst- bzw. Fremdschutz und zur Ermöglichung einer adäquaten medizinischen Behandlung eine zeitweilige Fixierung ärztlich angeordnet und umgesetzt.

3.10 Dauer der intensivmedizinischen Betreuung

Die Dauer des Aufenthaltes der Patienten auf der Intensivstation wurde in Stunden gemessen, der Durchschnittswert unter allen 311 Patienten betrug 27,30 Stunden ($\pm 42,527$, Median 16 Stunden). Die Spannweite der absoluten Dauer der intensivmedizinischen Behandlungen war mit einem Minimum von 2 Stunden und einem Maximum von 357 Stunden sehr groß. Insgesamt mussten 83 der 311 Patienten (26,7%) länger als 24 Stunden intensivmedizinisch überwacht und therapiert werden.

Zwischen den Geschlechtern war kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Häufigkeit eines mehr als 24stündigen Aufenthaltes auf der Intensivstation zu eruieren. Es fanden sich aber deutliche Differenzen zwischen den verschiedenen Altersklassen und den nach der Leitsubstanz der Intoxikation gebildeten Gruppen (siehe Tabelle 5a/b).

Unter den jüngsten Patienten, deren Alter 17-26 Jahre betrug, war nur in 18,0% der Fälle (16 von 89 Patienten) eine längere Überwachung und Therapie erforderlich. Dieses Ergebnis erwies sich im Vergleich mit den anderen Patienten als signifikant ($p=0,033$). Dem stand eine signifikant erhöhte Häufigkeit längerer ITS-Aufenthalte unter den über 50-jährigen Patienten gegenüber (31 von 74 Fällen, 41,9%, $p=0,001$).

Patienten, die wegen einer Drogen- oder Alkoholintoxikation intensivmedizinisch betreut wurden, konnten signifikant häufiger nach einer Behandlungsdauer von maximal 24 Stunden entlassen oder verlegt werden. Nur bei 1 von 17 Drogenfällen (5,9% der Patienten) und in 9 von 93 Fällen einer Alkoholvergiftung (9,7% der Patienten) war ein längerer Aufenthalt zu verzeichnen. Für beide Ergebnisse war eine statistische Signifikanz nachzuweisen (Alkohol: $p<0,001$; Drogen: $p=0,049$).

Signifikant häufiger als in der jeweiligen Komplementärpopulation traten Aufenthalte mit einer Dauer von über 24 Stunden in der Gruppe „Antidepressiva“ mit 41,9% (18 von 43 Fällen, $p=0,025$) auf. In den anderen Substanzgruppen lagen die relativen Häufigkeiten längerer ITS-Aufenthalte zwischen 22,7% und 50,0%, eine signifikante Abweichung lag nicht vor.

	ges.	ITS-Aufenthalt >24 Stunden		
		n	rel. %	<i>p-Wert</i>
männlich	148	37	25,0%	<i>p=0,608</i>
weiblich	163	46	28,2%	<i>p=0,608</i>
17 – 26 Jahre	89	16	18,0%	<i>p=0,033</i>
27 – 39 Jahre	72	13	18,1%	<i>p=0,068</i>
40 – 50 Jahre	76	23	30,3%	<i>p=0,456</i>
über 50 Jahre	74	31	41,9%	<i>p=0,001</i>

Tab. 5a: Dauer der intensivmedizinischen Behandlung in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter der Patienten

	ges.	ITS-Aufenthalt >24 Stunden		
		n	rel. %	p-Wert
Alkohol	93	9	9,7%	p<0,001
Antidepressiva	43	18	41,9%	p=0,025
Neuroleptika	20	8	40,0%	p=0,192
Lithium	8	4	50,0%	p=0,216
Benzodiazepine	27	10	37,0%	p=0,254
Hypnotika	22	5	22,7%	p=0,805
Paracetamol	18	7	38,9%	p=0,272
Andere Analgetika	8	3	37,5%	p=0,444
Antiepileptika	19	8	42,1%	p=0,177
Andere Medikamente	23	6	26,1%	p=1,000
Drogen	17	1	5,9%	p=0,049
And. giftige Substanzen	13	4	30,8%	p=0,752
gesamt	311	83	26,7%	

Tab. 5b: Dauer der intensivmedizinischen Behandlung in Abhängigkeit vom Auslöser der Intoxikation

3.11 Poisoning Severity Score (PSS)

3.11.1 Häufigkeitsverteilung der Schweregrade des PSS

Insgesamt waren 103 der 311 Fälle (33,1%) dem niedrigen Schweregrad PSS 1 zuzuordnen. Symptome und Befunde, die dem Schweregrad PSS 2 entsprachen, waren bei 125 Patienten (40,2% der Fälle) zu beobachten. Eine schwere Intoxikation (PSS 3) hatten 66 Patienten (21,2% der Fälle). In 14 Fällen (4,5% der Patienten) konnte der Verdacht auf eine Vergiftung ausgeräumt werden (PSS 0). Drei Patienten (1,0% der Fälle) verstarben an den Folgen ihrer Intoxikation (PSS 4).

3.11.2 PSS und Geschlecht der Patienten

Die Verteilung der Häufigkeiten der einzelnen PSS-Schweregrade zwischen männlichen und weiblichen Patienten war signifikant unterschiedlich.

Eine leichte Intoxikation (PSS 1) lag bei 36 der insgesamt 148 männlichen Patienten (24,3%) vor. Wesentlich häufiger war bei den weiblichen Patientinnen eine nur milde Ausprägung der Vergiftungserscheinungen zu beobachten. Es waren 67 der 163 Fälle (41,1%) diesem PSS-Schweregrad zuzuordnen. Der Unterschied erwies sich als signifikant (p=0,002).

Intoxikationserscheinungen, die dem PSS-Grad 2 entsprachen, traten unter den männlichen Patienten in 42,6% der Fälle (63 von 148 Patienten) auf. Unter den weiblichen Patientinnen war dieser Schweregrad mit einer Rate von 38,0% (62 von 163 Fällen) etwas seltener. Ein signifikanter Unterschied bestand hier nicht ($p=0,421$).

Dahingegen war eine relevante Häufung schwerwiegender Intoxikationen (PSS 3) unter den männlichen Patienten festzustellen. Es waren 40 von 148 Patienten betroffen (27,0%). Unter den weiblichen Patienten traten nur in 16,0% der Fälle (26 von 163 Patientinnen) entsprechend gravierende Vergiftungserscheinungen auf ($p=0,019$).

Hinsichtlich der Häufigkeit von Fällen mit einem Score von „0“ oder „4“ war zwischen den Geschlechtern kein signifikanter Unterschied feststellbar. Bei 4,7% der männlichen Patienten (7 von 148 Fällen) und bei 4,3% der Patientinnen (7 von 163 Fällen, $p=1,000$) konnte eine Intoxikation ausgeschlossen werden (PSS 0). Unter den drei letal verlaufenen Fällen (PSS 4) waren zwei Patienten männlich und eine weiblich (siehe Abbildung 3).

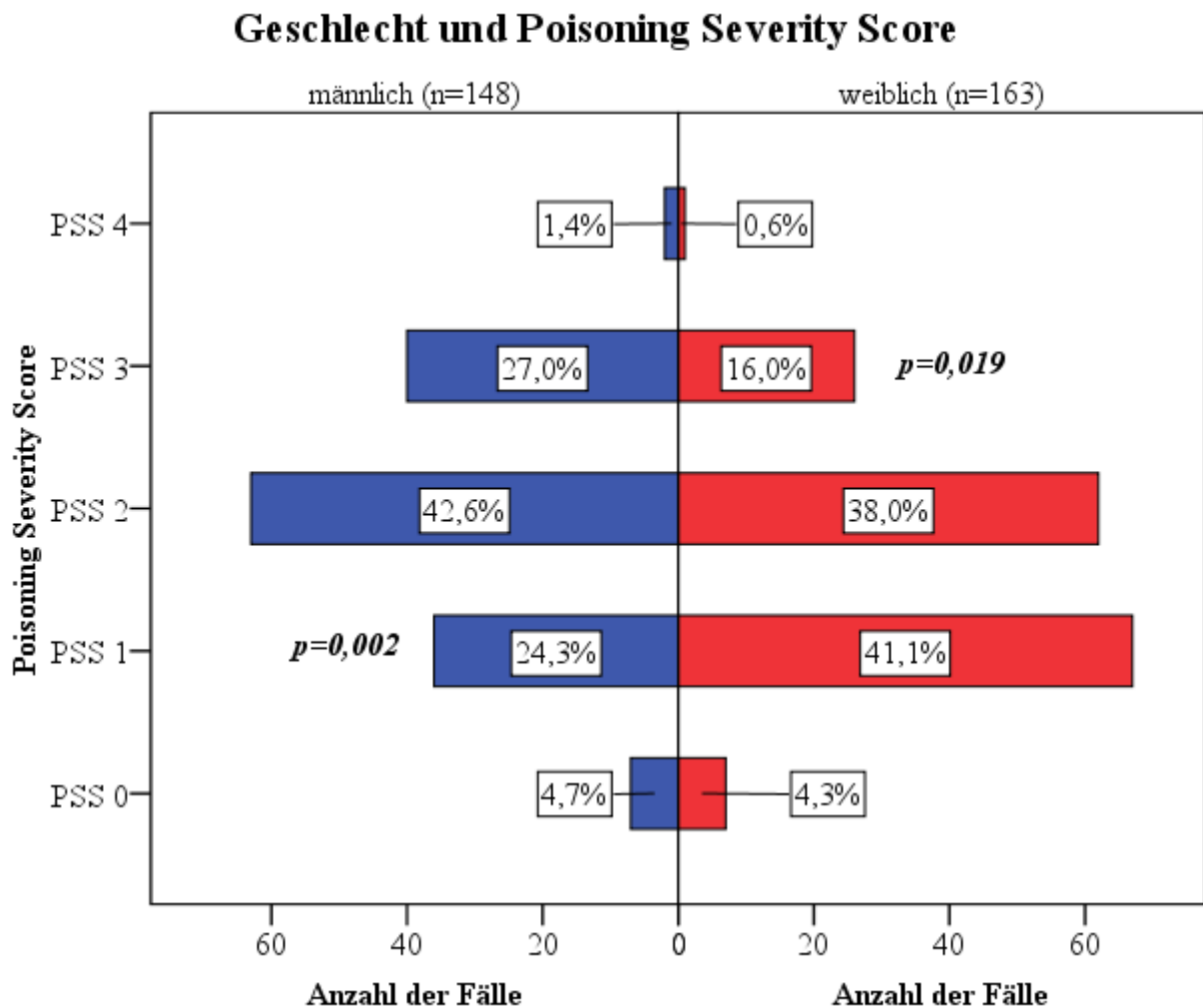


Abb. 3: Häufigkeitsverteilung der PSS-Schweregrade nach dem Geschlecht

3.11.3 PSS und Alter der Patienten

Das mittlere Alter aller 311 Patienten betrug 39,31 Jahre ($\pm 15,735$, Median 39 Jahre).

In der Gruppe „PSS 0“ betrug das Durchschnittsalter 32,86 Jahre ($\pm 12,727$, Median 31 Jahre). Dieses war der niedrigste Wert für eine nach dem Poisoning Severity Score gebildete Patientengruppe. Eine statistisch signifikante Abweichung war aber nicht nachweisbar ($p=0,110$).

In den Gruppen „PSS 1“ und „PSS 2“ waren vergleichbare Mittelwerte für das Alter von 38,44 Jahren ($\pm 15,530$, $p=0,475$, Median 37 Jahre) bzw. 38,00 Jahren ($\pm 14,881$, $p=0,327$, Median 36 Jahre) festzustellen. Signifikant höher lag das Durchschnittsalter mit 44,05 Jahren ($\pm 17,225$, Median 44,5 Jahre) bei den schwer intoxikierten Patienten der Gruppe „PSS 3“ ($p=0,010$). Die drei Patienten, die an der akuten Vergiftung verstarben, waren im Mittel 49,67 Jahre alt ($\pm 17,673$, $p=0,319$, Median 41 Jahre).

Die Verteilung der relativen Häufigkeiten der Schweregrade in den vier nach den Quartilen gebildeten Altersklassen zeigt ein signifikant vermehrtes Auftreten schwerer Intoxikationen (PSS 3) bei den über 50-jährigen Patienten (32,4%, $p=0,009$). Alle anderen Häufigkeiten wichen nicht signifikant von den erwarteten Werten ab ($p>0,05$, siehe Tabelle 6 bzw. Abb. 4).

Alter		PSS 0	PSS 1	PSS 2	PSS 3	PSS 4
17 – 26 Jahre	n=89 rel.% Sig.	6 6,7% $p=0,236$	30 33,7% $p=0,895$	38 42,6% $p=0,610$	15 16,9% $p=0,283$	0 0,0% $p=0,560$
27 – 39 Jahre	72	3 4,2% $p=1,000$	28 38,9% $p=0,255$	28 38,9% $p=0,891$	12 16,7% $p=0,326$	1 1,4% $p=0,547$
40 – 50 Jahre	76	4 5,3% $p=0,752$	22 28,9% $p=0,403$	34 44,7% $p=0,420$	15 19,7% $p=0,872$	1 1,3% $p=0,570$
über 50 Jahre	74	1 1,4% $p=0,201$	23 31,1% $p=0,777$	25 33,8% $p=0,223$	24 32,4% $p=0,009$	1 1,4% $p=0,559$
Gesamt	311	14 4,5%	103 33,1%	125 40,2%	66 21,2%	3 1,0%

Tab.6: Patientenalter und Häufigkeit der Schweregradklassen nach dem Poisoning Severity Score

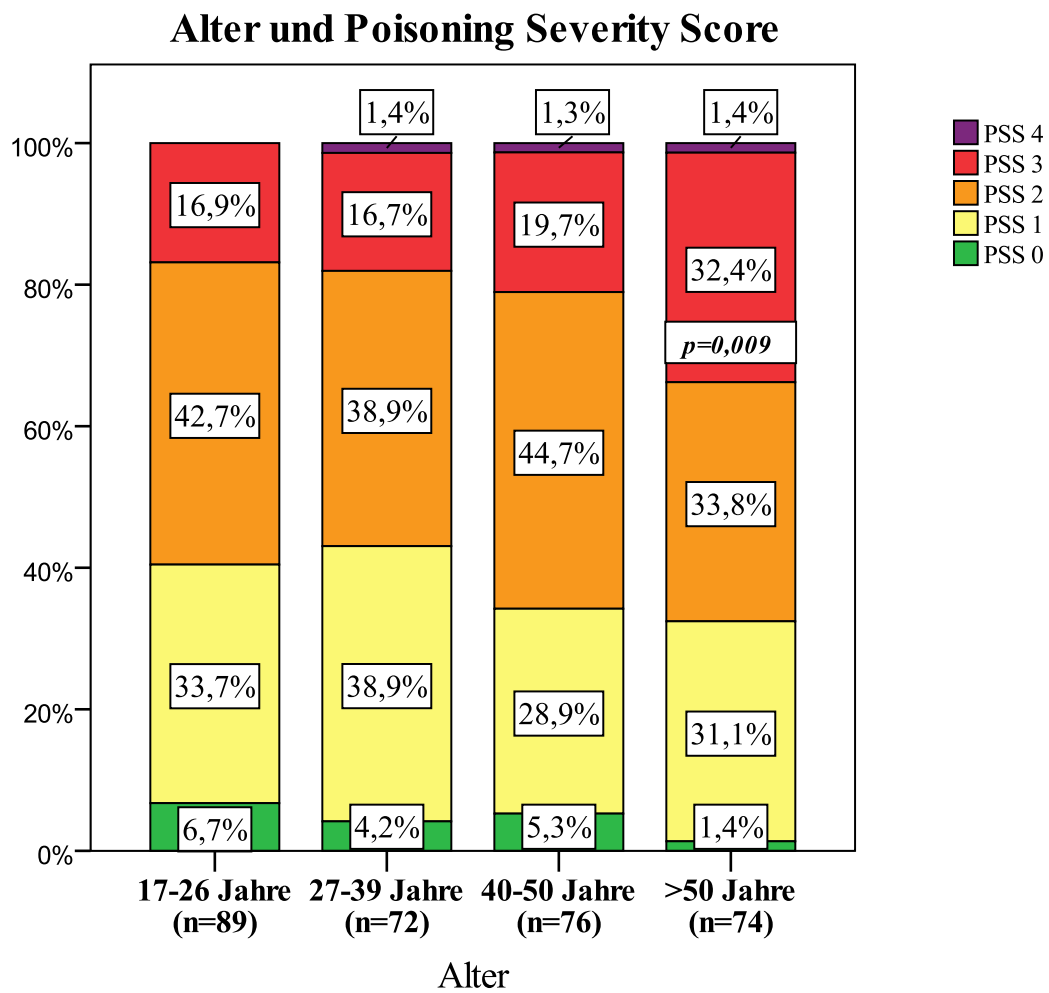


Abb. 4: Verteilung der relativen Häufigkeiten der PSS-Schweregrade in den Altersklassen

3.11.4 PSS und Auslöser der Intoxikationen

Die Häufigkeitsverteilung der PSS-Schweregrade in den nach den Leitsubstanzen der Intoxikation stratifizierten Patientengruppen ist in der Tabelle 7 und zur besseren Veranschaulichung in der Abbildung 5 dargestellt.

		PSS 0	PSS 1	PSS 2	PSS 3	PSS 4
Alkohol	n=93 rel.% Sig.	0 0,0% <i>p=0,013</i>	33 35,5% <i>p=0,600</i>	43 46,2% <i>p=0,166</i>	16 17,2% <i>p=0,291</i>	1 1,1% <i>p=1,000</i>
Antidepressiva	43	4 9,3% <i>p=0,112</i>	11 25,6% <i>p=0,298</i>	15 34,9% <i>p=0,505</i>	13 30,2% <i>p=0,158</i>	0 0,0% <i>p=1,000</i>
Neuroleptika	20	0 0,0% <i>p=0,611</i>	6 30,0% <i>p=1,000</i>	10 50,0% <i>p=0,358</i>	3 15,0% <i>p=0,585</i>	1 5,0% <i>p=0,181</i>
Lithium	8	0 0,0% <i>p=1,000</i>	2 25,0% <i>p=1,000</i>	6 75,0% <i>p=0,064</i>	0 0,0% <i>p=0,210</i>	0 0,0% <i>p=1,000</i>
Benzodiazepine	27	1 3,7% <i>p=1,000</i>	13 48,1% <i>p=0,090</i>	4 14,8% <i>p=0,004</i>	9 33,3% <i>p=0,137</i>	0 0,0% <i>p=1,000</i>
Hypnotika	22	0 0,0% <i>p=0,610</i>	11 50,0% <i>p=0,100</i>	11 50,0% <i>p=0,371</i>	0 0,0% <i>p=0,006</i>	0 0,0% <i>p=1,000</i>
Paracetamol	18	3 16,7% <i>p=0,040</i>	8 44,4% <i>p=0,309</i>	2 11,1% <i>p=0,011</i>	5 27,8% <i>p=0,551</i>	0 0,0% <i>p=1,000</i>
Andere Analgetika	8	0 0,0% <i>p=1,000</i>	5 62,5% <i>p=0,121</i>	1 12,5% <i>p=0,150</i>	2 25,0% <i>p=0,679</i>	0 0,0% <i>p=1,000</i>
Antiepileptika	19	1 5,3% <i>p=0,594</i>	6 31,6% <i>p=1,000</i>	6 31,6% <i>p=0,479</i>	6 31,6% <i>p=0,254</i>	0 0,0% <i>p=1,000</i>
Andere Medikamente	23	2 8,7% <i>p=0,277</i>	5 21,7% <i>p=0,259</i>	10 43,5% <i>p=0,826</i>	5 21,7% <i>p=1,000</i>	1 4,3% <i>p=0,206</i>
Drogen	17	1 5,9% <i>p=0,553</i>	1 5,9% <i>p=0,015</i>	12 70,6% <i>p=0,011</i>	3 17,5% <i>p=1,000</i>	0 0,0% <i>p=1,000</i>
And. giftige Substanzen	13	2 15,4% <i>p=0,111</i>	2 15,4% <i>p=0,233</i>	5 38,5% <i>p=1,000</i>	4 30,8% <i>p=0,485</i>	0 0,0% <i>p=1,000</i>
Gesamt	311	14 4,5%	103 33,1%	125 40,2%	66 21,2%	3 1,0%

Tab. 7: Relative Häufigkeiten der Schweregrade von Vergiftungen in Abhängigkeit von der Leitsubstanz der Intoxikation

Ausschluß einer Intoxikation (PSS 0)

In insgesamt 14 Fällen (4,5%) konnte der Verdacht auf eine Intoxikation ausgeräumt werden (Poisoning Severity Score 0). Signifikant am häufigsten war der Ausschluß einer Intoxikation in der Gruppe „Paracetamol“, in der 3 von 18 Fällen (16,7%) mit dem PSS-Wert „0“ zu werten waren ($p=0,040$). Desweiteren war der Verdacht auf eine Vergiftung – absteigend nach relativer Häufigkeit – bei Patienten in den Substanzgruppen „Andere giftige Substanzen“, „Antidepressiva“, „Andere Medikamente“, „Drogen“, „Antiepileptika“ und „Benzodiazepine“ zu entkräften. In den Substanzgruppen „Hypnotika“ und „Alkohol“ traten keine solchen Fälle auf. Für die zahlenmäßig große Gruppe „Alkohol“ stellte dieses einen statistisch signifikanten Befund dar (0 von 93 Patienten, $p=0,013$).

Leichte Intoxikationen (PSS 1)

103 Patienten (33,1%) hatten eine leichte Vergiftung (PSS 1). Die relative Häufigkeit für das Vorliegen dieses Schweregrades war in den Gruppen, die die Einnahme von Schmerzmitteln zusammenfassten, überdurchschnittlich hoch („Andere Analgetika“ mit 5 von 8 Fällen, 62,5%, und „Paracetamol“ mit 8 von 18 Fällen, 44,4%). Unter den Patienten mit einer Hypnotikaeinnahme zeigten 50% (11 von 22 Fällen) nur leichte Symptome und Befunde. Auch Benzodiazepine führten bei etwa der Hälfte der Patienten nur zu geringen Vergiftungserscheinungen (13 von 27 Fällen, 48,1%). Die Patienten mit einer Alkoholintoxikation waren in 35,5% der Fälle (33 von 93 Patienten) dem Schweregrad PSS 1 zuzuordnen. Gering unterdurchschnittliche Häufigkeiten waren für die Gruppen „Antiepileptika“ (6 von 19 Fällen, 31,6%), „Neuroleptika“ (6 von 20 Fällen, 30,0%), „Antidepressiva“ (11 von 43 Fällen, 25,6%) und „Lithium“ (2 von 8 Fällen, 25,0%) zu registrieren. Noch seltener traten leichtgradige Intoxikationen in den Gruppen „Andere Medikamente“ (5 von 23 Fällen, 21,7%) und „Andere giftige Substanzen“ (2 von 13 Fällen, 15,4%) auf. Unter den Patienten mit einer Drogenintoxikation war nur ein Fall mit milder Symptomatik anzutreffen (1 von 17 Fällen, 5,9%). Diese Beobachtung stellte eine signifikante Abweichung dar ($p=0,015$).

Mittelschwere Intoxikationen (PSS 2)

Mit insgesamt 125 Fällen (40,2% aller Patienten) war der PSS-Wert „2“ als Ausdruck einer mittelschweren Intoxikation das am häufigsten vertretene Score-Ergebnis. In der Gruppe der Patienten mit einer Drogenintoxikation war mit 12 von 17 Fällen (70,6%) eine signifikante Konzentration in diesem Stratum zu registrieren ($p=0,011$). Auch eine Lithiumvergiftung führte oft zu einer dem Schweregrad PSS 2 entsprechenden Symptomatik (6 von 8 Patienten, 75,0%, $p=0,064$).

Im Gegensatz dazu war für die Gruppen „Paracetamol“ (2 von 18 Fällen, 11,1%, $p=0,011$) und „Benzodiazepine“ (4 von 27 Fällen, 14,8%, $p=0,004$) ein signifikantes Unterschreiten der erwarteten Häufigkeiten festzustellen. Intoxikationen mit „Anderen Analgetika“ wurden ebenfalls nur selten als mittelschwere Vergiftung eingeschätzt (1 von 8 Fällen, 12,5%).

Im Bereich der durchschnittlichen Häufigkeit lagen die Werte in den Gruppen „Alkohol“ (43 von 93 Patienten, 46,2%), „Antidepressiva“ (15 von 43 Patienten, 34,9%), „Neuroleptika“ (10 von 20 Patienten, 50,0%), „Hypnotika“ (11 von 22 Patienten, 50,0%), „Antiepileptika“ (6 von 19 Patienten, 31,6%), „Andere Medikamente“ (10 von 23 Patienten, 43,5%) und „Andere giftige Substanzen“ (5 von 13 Fällen, 38,5%).

Schwere Intoxikationen (PSS 3)

In 66 Fällen (21,2%) waren die Kriterien für das Vorliegen einer schweren Intoxikation (PSS 3) erfüllt. Eine signifikante Häufung von Fällen dieses Schweregrades für eine bestimmte Substanzgruppe war nicht zu eruieren. Jeweils etwa ein Drittel der Patienten in den Gruppen „Benzodiazepine“ (9 von 27 Fällen, 33,3%), „Antiepileptika“ (6 von 19 Fällen, 31,6%), „Andere giftige Substanzen“ (4 von 13 Fällen, 30,8%) und „Antidepressiva“ (13 von 43 Fällen, 30,2%) zeigte schwere Vergiftungssymptome. Patienten mit einer Paracetamolintoxikation (5 von 18 Fällen, 27,8%) oder einer Intoxikation durch „Andere Analgetika“ (2 von 8 Fällen, 25,0%) wurden etwas seltener diesem Schweregrad zugeordnet. Die relative Häufigkeit in der Gruppe „Andere Medikamente“ entsprach mit 21,7% (5 von 23 Patienten) dem Mittelwert aller Fälle.

Seltener als im Durchschnitt aller Fälle wurde der Schweregrad PSS 3 bei Patienten mit einer Intoxikation durch Alkohol (16 von 93 Fällen, 17,2%), Drogen (3 von 17 Fällen, 17,6%) oder Neuroleptika (3 von 20 Fällen, 15,0%) festgestellt. In den Gruppen „Lithium“ und „Hypnotika“ trat überhaupt kein Fall einer schweren Vergiftung auf. Im Falle der Hypnotikaintoxikationen war das Fehlen solcher gravierender Verlaufsformen ein statistisch signifikanter Befund (0 von 22 Patienten, $p=0,006$).

Letale Intoxikationen (PSS 4)

Drei Patienten (1,0%) verstarben infolge ihrer Vergiftung, ihnen war somit ein Poisoning Severity Score von 4 zuzuordnen. Je ein letaler Verlauf betraf die Gruppen „Neuroleptika“, „Andere Medikamente“ und „Alkohol“.

Leitsubstanzen und Poisoning Severity Score

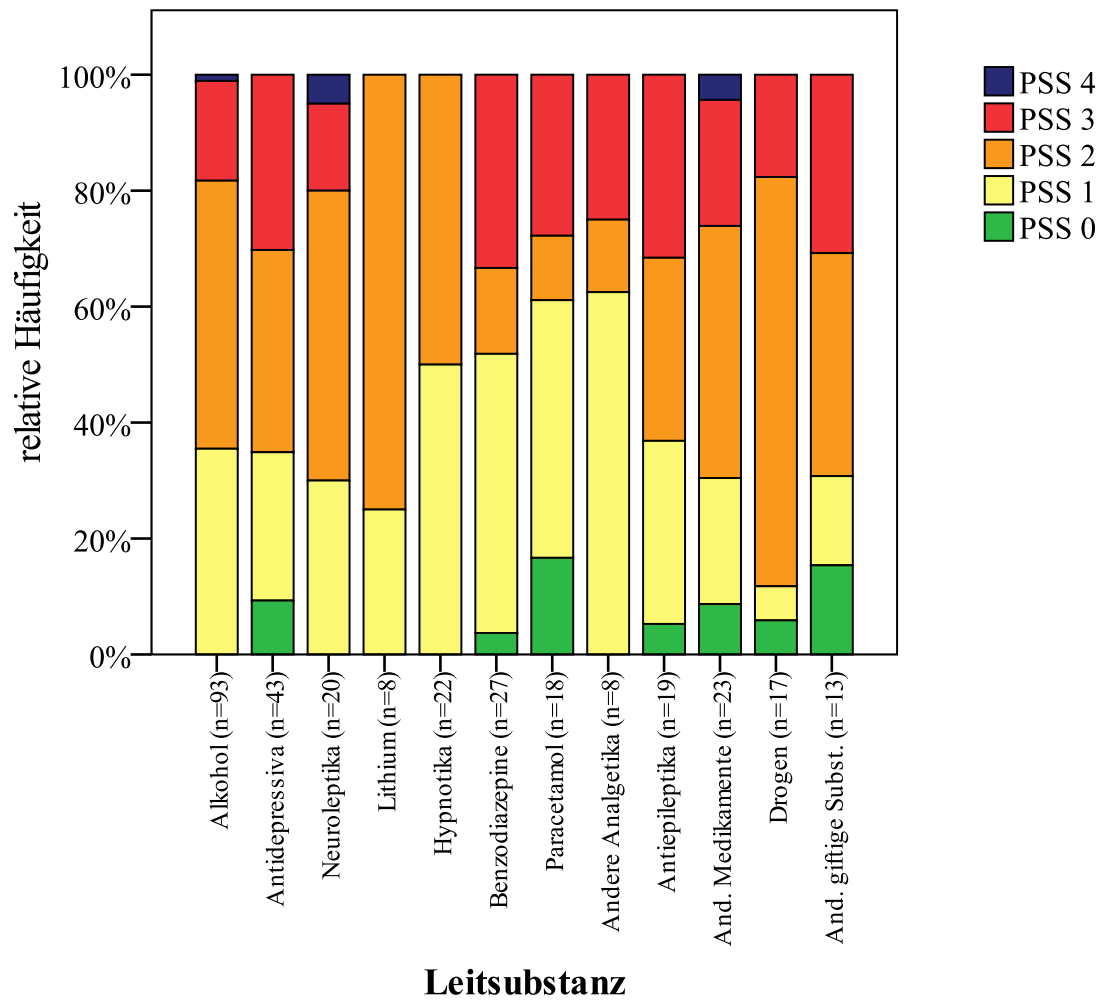


Abb. 5: Relative Häufigkeiten der Schweregrade von Vergiftungen in Abhängigkeit von der Leitsubstanz der Intoxikation

3.11.5 PSS bei Mischintoxikationen

Ein Vergleich der Häufigkeiten des Auftretens der verschiedenen Schweregrade zwischen Patienten mit und solchen ohne eine Mischintoxikation führte zu den folgenden Ergebnissen:

Der Ausschluss einer Vergiftung (PSS 0) trat unter den Patienten, bei denen nur eine einzelne Substanz in Frage stand, signifikant häufiger auf als unter den Patienten, bei denen der Verdacht auf eine Mischintoxikation bestand. Es handelte sich um 7,1% (11 von 155 Fällen) bzw. 1,9% (3 von 156 Fällen) der Patienten ($p=0,031$).

Der mit 39,7% (62 von 156 Patienten) größte Anteil der Fälle von Mischintoxikationen war mit dem „milden“ Schweregrad PSS 1 zu beschreiben. Unter den Patienten, bei denen eine Einzelsubstanz der Auslöser der Vergiftungserscheinungen war, lag der Anteil der Fälle mit dem Schweregrad PSS 1 mit 26,5% signifikant niedriger (41 von 155 Fällen, $p=0,016$).

In beiden Gruppen waren ähnlich hohe Raten des Schweregrades PSS 2 zu verzeichnen. Von den Patienten mit einer Mischintoxikation waren 38,5% (60 von 156 Fällen) hier einzuordnen, bei den Patienten ohne Mischintoxikation lag der Anteil bei 41,9% (65 von 155 Fällen, $p=0,564$).

Schwere Verlaufsformen (PSS 3) waren in 19,9% der Fälle mit einer Mischintoxikation zu beobachten (31 von 156 Patienten). Etwas häufiger war dieses in der Vergleichsgruppe der Fall (35 von 155 Patienten, 22,6%, $p=0,582$).

Alle letalen Ereignisse betrafen Patienten, die mit einer Einzelsubstanz intoxikiert waren (3 von 155 Fällen, 1,9%, $p=0,123$).

3.11.6 PSS und Alkoholeinnahme

Etwa bei der Hälfte aller betreuten Patienten war anamnestisch oder mittels toxikologischer Analytik zu eruieren, dass im Zusammenhang mit der akuten Intoxikation Alkohol konsumiert worden war (155 von 311 Patienten, 49,8%). Im Hinblick auf die Verteilung dieser Fälle auf die fünf PSS-Klassen war der Alkoholkonsum nicht mit einer statistisch signifikanten Abweichung von den erwarteten Häufigkeiten verbunden. Insbesondere waren die Patienten, die Alkohol eingenommen hatten, weder relevant häufiger noch seltener von schweren oder letalen Verläufen (PSS 3 oder 4) betroffen (siehe Tabelle 8).

Alkoholeinnahme	PSS 0	PSS 1	PSS 2	PSS 3	PSS 4	gesamt
	n=14	n=103	n=125	n=66	n=3	n=311
Ja	3	52	68	31	1	155
	1,9%	33,5%	43,9%	20,0%	0,6%	100%
Nein	11	51	57	35	2	156
	7,1%	32,7%	36,5%	22,4%	1,3%	100%
p-Wert	0,052	0,904	0,204	0,678		

Tab. 8: Alkoholeinnahme und Schweregrad der Intoxikation

3.11.7 Poisoning Severity Score und Organdysfunktionen

Zur Bestimmung des Poisoning Severity Scores wurden klinische und apparativ oder laborchemisch ermittelte Befunde aus insgesamt neun Kategorien berücksichtigt. Störungen der jeweiligen Organsysteme und –funktionen, die mindestens dem Schweregrad PSS 1 entsprachen, traten mit unterschiedlicher Häufigkeit auf. Da bei einem Patienten gleichzeitig Symptome für Dysfunktionen mehrerer Organsysteme vorliegen konnten, addieren sich die Häufigkeiten zu mehr als 100%.

Bei weitem am häufigsten waren Symptome einer zentralnervösen Störung im Rahmen der akuten Intoxikation. Solche neuropsychiatrischen Auffälligkeiten waren bei 274 der 311 Patienten (88,1%) festzustellen. Die Raten an Vergiftungssymptomen in den Kategorien Herz-Kreislauf-System (90 Fälle, 28,9%), Atmung (88 Fälle, 28,3%), Stoffwechsel (88 Fälle, 28,3%) und Gastrointestinaltrakt (86 Fälle, 27,7%) waren annähernd gleich hoch. Seltener waren Dysfunktionen oder Schädigungen in den Kategorien Muskulatur (40 Fälle, 12,9%), Nierenfunktion (29 Fälle, 9,3%), Blutbild (23 Fälle, 7,4%) und Leberfunktion (21 Fälle, 6,8%) zu registrieren.

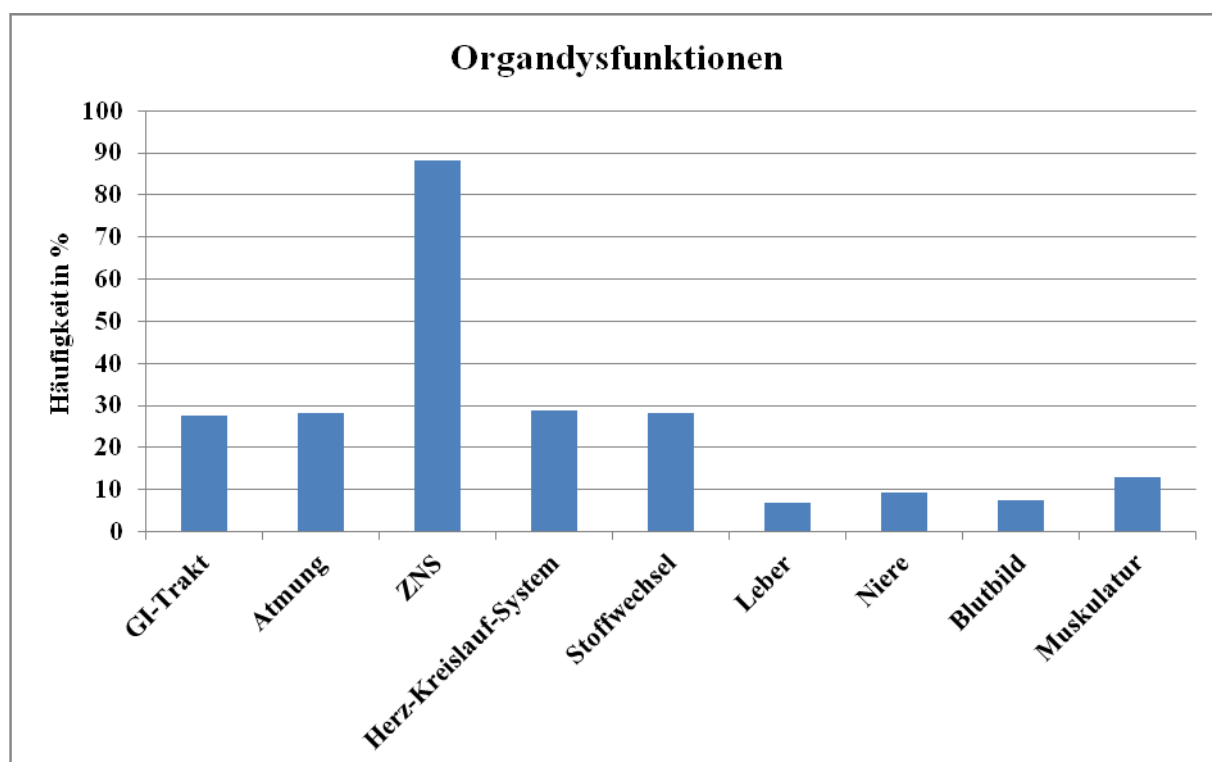


Abb.6: Häufigkeit vergiftungsbedingter Organdysfunktionen (mindestens PSS 1)

Nach den Vorgaben zur Anwendung des Poisoning Severity Scores (Persson et al. 1998) wurde das Ausmaß der Dysfunktion für jedes Organsystem bestimmt und der höchste gefundene Schweregrad als PSS-Schweregrad der Intoxikation übernommen. Bei weitem am häufigsten determinierte dabei die Schwere der ZNS-Störung die Einstufung der Vergiftung. Sie war in 180 der 311 Fälle (57,9%) allein maßgeblich für den PSS-Wert. Bei 81 Patienten (26,0% der Fälle) ergab sich der PSS-Schweregrad aus vergleichbar starken Symptomen in

mehr als einer Kategorie. Sehr viel seltener beruhte die Schweregradeinschätzung auf einer isolierten oder im Vergleich mit anderen Symptomen und Befunden eindeutig am stärksten ausgeprägten Dysfunktion des Gastrointestinaltraktes (6 Fälle, 1,9%), der Atmung (6 Fälle, 1,9%), des Herz-Kreislauf-Systems (3 Fälle, 1,0%), des Stoffwechsels (6 Fälle, 1,9%), der Leberfunktion (5 Fälle, 1,6%), der Nierenfunktion (3 Fälle, 1,0%), des Blutes (1 Fall, 0,3%) und der Muskulatur (6 Fälle, 1,9%).

3.11.8 PSS und Dauer der intensivmedizinischen Betreuung

Die durchschnittliche Behandlungsdauer aller Intoxikationsfälle auf der Intensivstation betrug 27,30 Stunden ($\pm 42,527$, Median 16 Stunden).

Mit steigendem Schweregrad der Vergiftung nach dem Poisoning Severity Score war ein Anstieg der mittleren Dauer der Überwachung und Therapie auf der Intensivstation verbunden. Patienten, bei denen eine Intoxikation letztlich ausgeschlossen wurde (PSS 0) verblieben im Mittel für 14,07 Stunden ($\pm 4,649$, $p=0,208$, Median 14 Stunden) auf der Intensivstation. In Fällen leichter oder mittelgradiger Vergiftungen (PSS 1 bzw. PSS 2) waren etwas längere durchschnittliche Behandlungszeiträume feststellbar. Sie lagen bei 16,09 Stunden ($\pm 11,732$, Median 13 Stunden) und 18,15 Stunden ($\pm 12,735$, Median 15 Stunden). Beide Werte stellten eine signifikante Unterschreitung der mittleren Behandlungsdauer dar (PSS 1: $p<0,001$; PSS 2: $p=0,035$). Deutlich länger mussten die 66 Patienten mit einer Intoxikation des Schweregrades PSS 3 intensivmedizinisch betreut werden. In dieser Gruppe dauerte die Behandlung im Mittel 62,62 Stunden ($\pm 74,571$, $p<0,001$, Median 34 Stunden). Die höchste durchschnittliche Dauer des ITS-Aufenthaltes war in der Gruppe der Patienten zu finden, die letztlich an den Folgen der Intoxikation auf der Intensivstation verstarben (170,33 Stunden, $\pm 177,376$, Median 150 Stunden). Aufgrund der sehr kleinen Anzahl der Patienten in der Gruppe PSS 4 ($n=3$) konnte hier kein signifikanter Unterschied zu den überlebenden Patienten berechnet werden.

Die Differenzen in der absoluten Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom Schweregrad der Intoxikation nach der PSS-Klassifikation spiegelten sich auch in den relativen Häufigkeiten von Behandlungen wider, die länger als 24 Stunden in Anspruch nahmen. Dieses traf insgesamt auf 83 der 301 Patienten zu (26,7% der Fälle).

In der PSS-Gruppe „0“ war in keinem Fall ein ITS-Aufenthalt von mehr als 24 Stunden notwendig (0,0%, $p=0,025$). Unter den Patienten mit nur leichtgradigen Intoxikationserscheinungen (PSS 1) lag der Anteil bei 12,6% (13 von 103 Fällen, $p<0,001$). Eine höhere relative Häufigkeit war mit 20,8% der Fälle in der Gruppe PSS 2 zu verzeichnen (26 von 125 Patienten, $p=0,067$). Signifikant häufiger war mit einer Quote von 63,6% der Fälle eine mehr als 24-stündige in Betreuung bei den Patienten mit schweren Vergiftungsfolgen (PSS 3) erforderlich (42 von 66 Patienten, $p<0,001$). Von den drei Fällen mit letalem Ausgang überlebten zwei Patienten die ersten 24 Stunden.

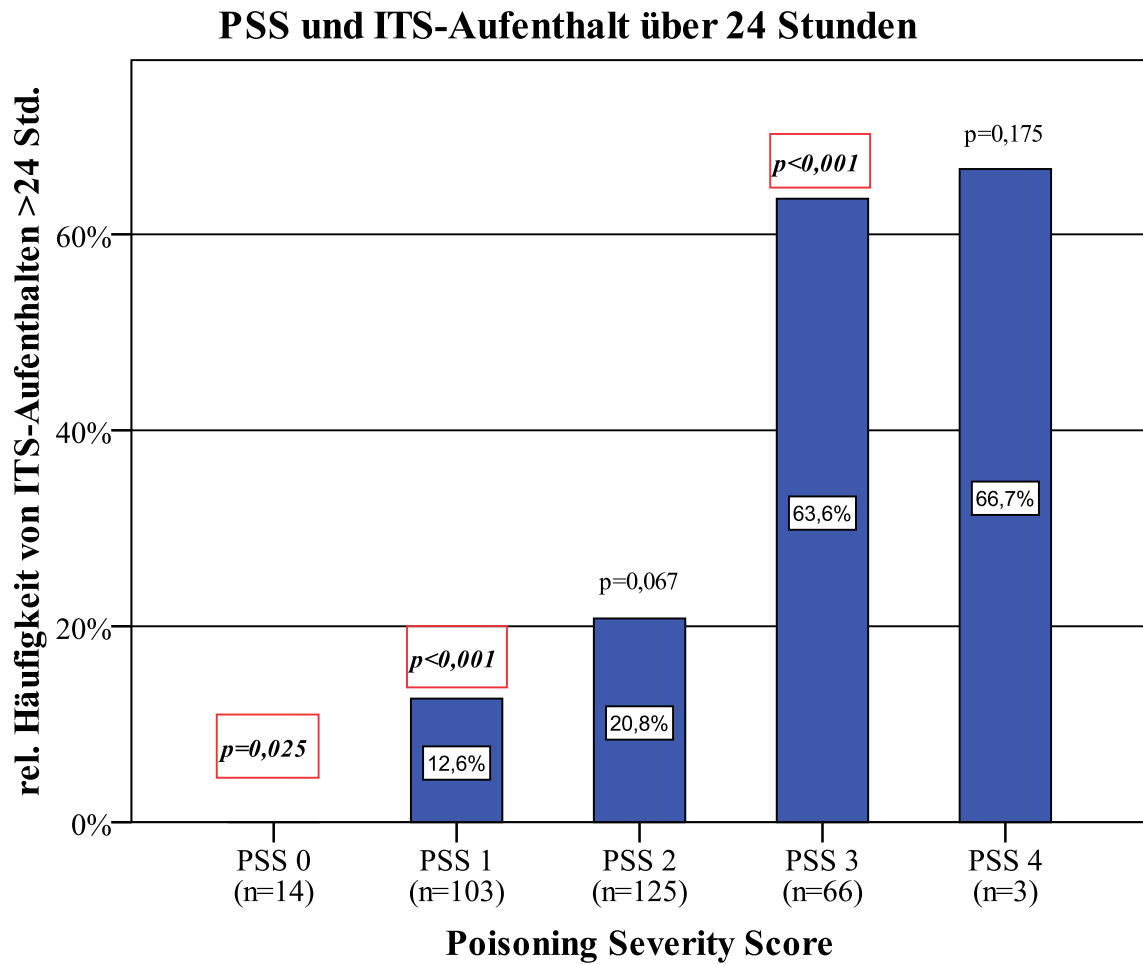


Abb. 7: Relative Häufigkeit eines ITS-Aufenthaltes >24 Stunden in Abhängigkeit vom Schweregrad der Intoxikation (PSS)

3.12 Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28)

3.12.1 Allgemeine statistische Ergebnisse

Unter Einbeziehung aller 311 Patienten war ein mittlerer TISS-28-Wert für den ersten Behandlungstag von 14,95 Punkten ($\pm 8,567$, Median 11) und ein durchschnittlicher Gesamt-TISS-28-Wert von 28,23 Punkten ($\pm 57,988$, Median 11) zu ermitteln. Der Korrelationskoeffizient für die TISS-28-Punktzahlen am Aufnahmetag und die Gesamt-TISS-28-Werte war unter Verwendung der Berechnung nach Spearman mit $R_s=0,946$ ($p<0,001$) zu bestimmen. Im Folgenden werden die TISS-28-Werte für die ersten 24 Stunden der intensivmedizinischen Betreuung ausführlich dargestellt. Eine zusammenfassende Übersicht mit den TISS-28-Punktzahlen für den gesamten stationären Aufenthalt findet sich als Tabelle C und Tabelle D im Anhang.

3.12.2 TISS-28-Werte und Geschlecht der Patienten

Der TISS-28-Wert für die ersten 24 Stunden der intensivmedizinischen Betreuung war bei den männlichen Patienten mit 15,28 Punkten ($\pm 8,525$, Median 11 Punkte) gering höher als bei den weiblichen Patientinnen (14,66 Punkte, $\pm 8,621$, Median 11 Punkte). Dieser Unterschied war im statistischen Test nicht signifikant ($p=0,434$).

3.12.3 TISS-28-Werte und Alter der Patienten

Die jungen Patienten im Alter zwischen 17 und 26 Jahren zeigten mit 12,85 Punkten ($\pm 6,499$, Median 11 Punkte) den geringsten Mittelwert des TISS-28-Wertes am ersten Behandlungstag. Dieses Ergebnis war im statistischen Vergleich signifikant niedriger ($p=0,008$).

Bei den Patienten im Alter zwischen 27 und 39 Jahren oder zwischen 40 und 50 Jahren waren die mittleren TISS-28-Werte nicht relevant gesteigert oder vermindert. Während in der zweitjüngsten Altersgruppe der Wert 14,15 Punkte ($\pm 7,875$, Median 11 Punkte, $p=0,403$) betrug, so war in der Gruppe der 40 bis 50 Jahre alten Patienten ein Wert von 14,64 Punkten ($\pm 8,044$, Median 11 Punkte, $p=0,850$) zu ermitteln.

Wesentlich höhere TISS-28-Werte waren in der Altersklasse der über 50-Jährigen zu konstatieren. Der Wert für den ersten Behandlungstag betrug im Mittel 18,58 Punkte ($\pm 10,700$, Median 14 Punkte). Der dazugehörige p-Wert wies auf einen hochsignifikanten Zusammenhang hin ($p<0,001$).

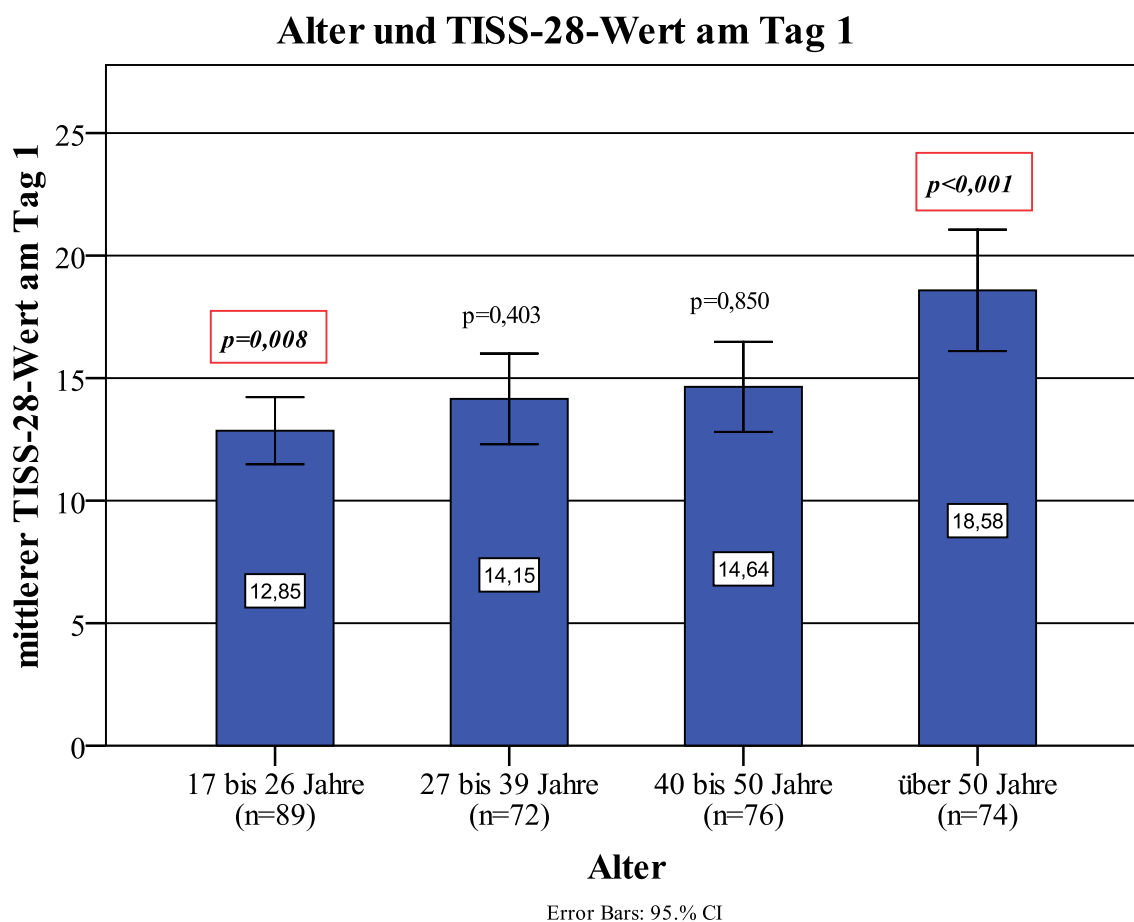


Abb. 8: TISS-28-Punktzahl am Tag 1 der intensivmedizinischen Behandlung in Abhängigkeit vom Patientenalter

3.12.4 TISS-28-Werte und Auslöser der Intoxikationen

Die Ergebnisse der Berechnung der TISS-28-Werte für die intensivmedizinische Initialbehandlung in den ersten 24 Stunden in Abhängigkeit von der Leitsubstanz der Vergiftung sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Der höchste Mittelwert fand sich unter den Patienten mit einer Lithiumintoxikation. Dieser Wert erwies sich im Vergleich zum Mittelwert der Gesamtheit der anderen Patienten im statistischen Test als signifikant erhöht. Ein vermehrter Therapieaufwand war auch an den überdurchschnittlich hohen TISS-28-Werten am ersten Tag in den Gruppen „Andere giftige Substanzen“, „Antiepileptika“ und „Andere Analgetika“ abzulesen. In den Substanzgruppen „Andere Medikamente“, „Antidepressiva“ und „Benzodiazepine“ lag der Mittelwert ebenfalls über dem Durchschnitt aller Patienten.

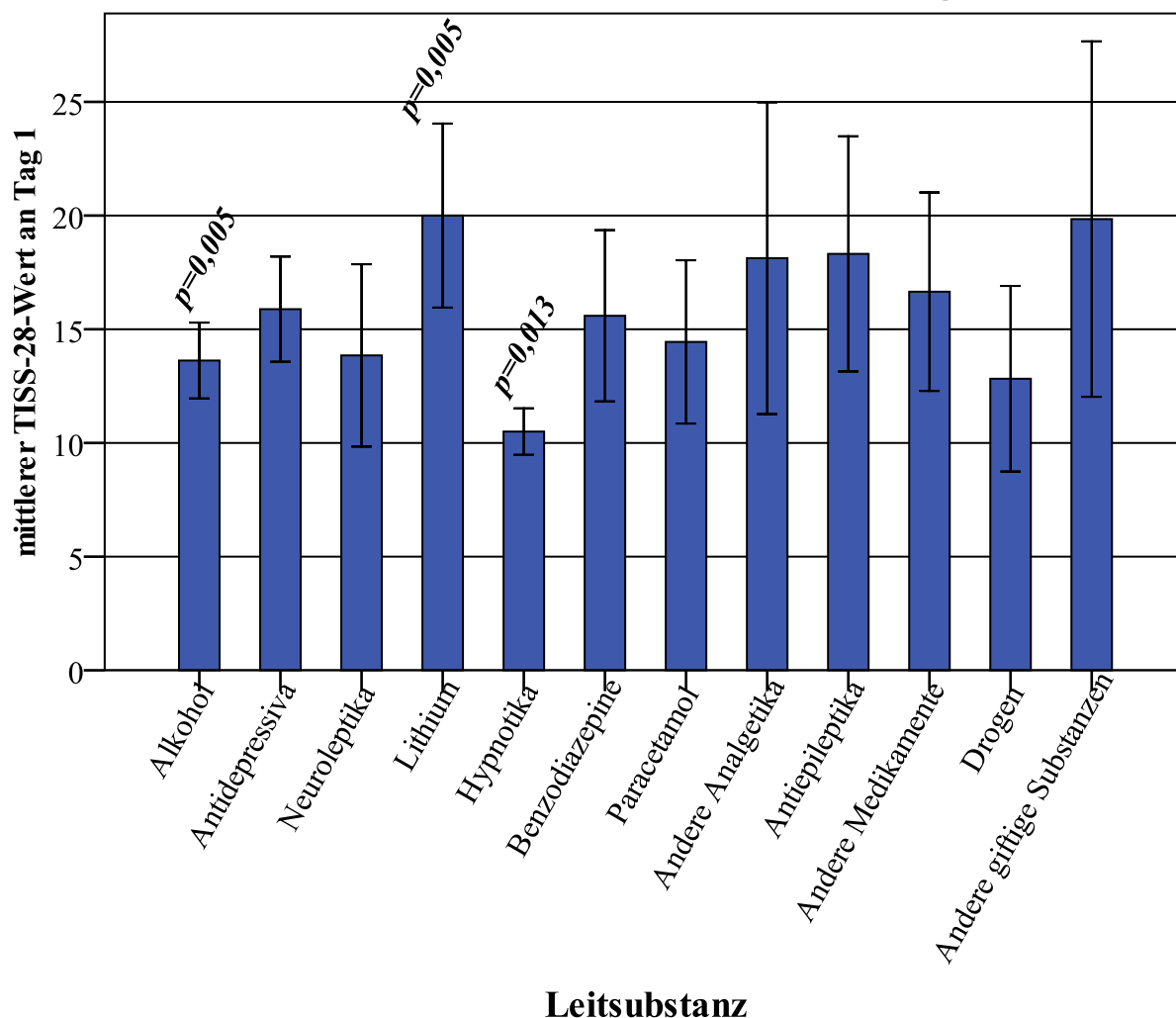
Dahingegen waren in den Gruppen „Paracetamol“, „Neuroleptika“, „Alkohol“, „Drogen“ und „Hypnotika“ innerhalb der ersten 24 Stunden der intensivmedizinischen Behandlung TISS-28-Werte unter dem Durchschnittsergebnis aller Patienten zu registrieren. Für die niedrige Punktzahl in der zahlenmäßig großen Gruppe „Alkohol“ und für den niedrigsten absoluten

Wert in der Gruppe „Hypnotika“ waren p-Werte von $p=0,005$ und $p=0,013$ zu errechnen, so dass hier signifikante Abweichungen vorlagen.

TISS-28-Punkte am Aufnahmetag					
Leitsubstanz	N	Mittelwert	Standard-abweichung	p-Wert	Median
Alkohol	93	13,62	$\pm 8,100$	0,005	11
Antidepressiva	43	15,88	$\pm 7,513$	0,173	13
Neuroleptika	20	13,85	$\pm 8,567$	0,781	11
Lithium	8	20,00	$\pm 10,729$	0,005	18,5
Benzodiazepine	27	15,59	$\pm 9,520$	0,867	11
Hypnotika	22	10,50	$\pm 2,304$	0,013	10
Paracetamol	18	14,44	$\pm 7,221$	0,419	11
Andere Analgetika	8	18,13	$\pm 8,202$	0,088	15,5
Antiepileptika	19	18,32	$\pm 10,729$	0,113	13
Andere Medikamente	23	16,65	$\pm 10,093$	0,258	11
Drogen	17	12,82	$\pm 7,939$	0,145	10
And. giftige Substanzen	13	19,85	$\pm 12,935$	0,108	16
Gesamt	311	14,95	$\pm 8,567$		11

Tab. 9: Aufwand der intensivmedizinischen Behandlung am Aufnahmetag (TISS-28-Wert) in Abhängigkeit von der Leitsubstanz der akuten Intoxikation

Leitsubstanzen und TISS-28-Wert an Tag 1



Error Bars: 95.% CI

Abb. 9: TISS-28-Punktzahl am Tag 1 der intensivmedizinischen Behandlung in Abhängigkeit von der auslösenden Substanz

3.12.5 TISS-28-Werte bei Mischintoxikationen

Während der Mittelwert unter den Patienten mit einer Mischintoxikation bei 14,39 Punkten ($\pm 7,587$, Median 11 Punkte) lag, war unter den Patienten, deren Vergiftungserscheinungen nur auf der Einnahme einer einzelnen Substanz beruhte, ein etwas höherer durchschnittlicher TISS-28-Wert von 15,52 Punkten ($\pm 9,442$, Median 11 Punkte) festzustellen. Eine statistische Signifikanz bestand nicht ($p=0,417$).

3.12.6 TISS-28-Werte und Dauer der intensivmedizinischen Betreuung

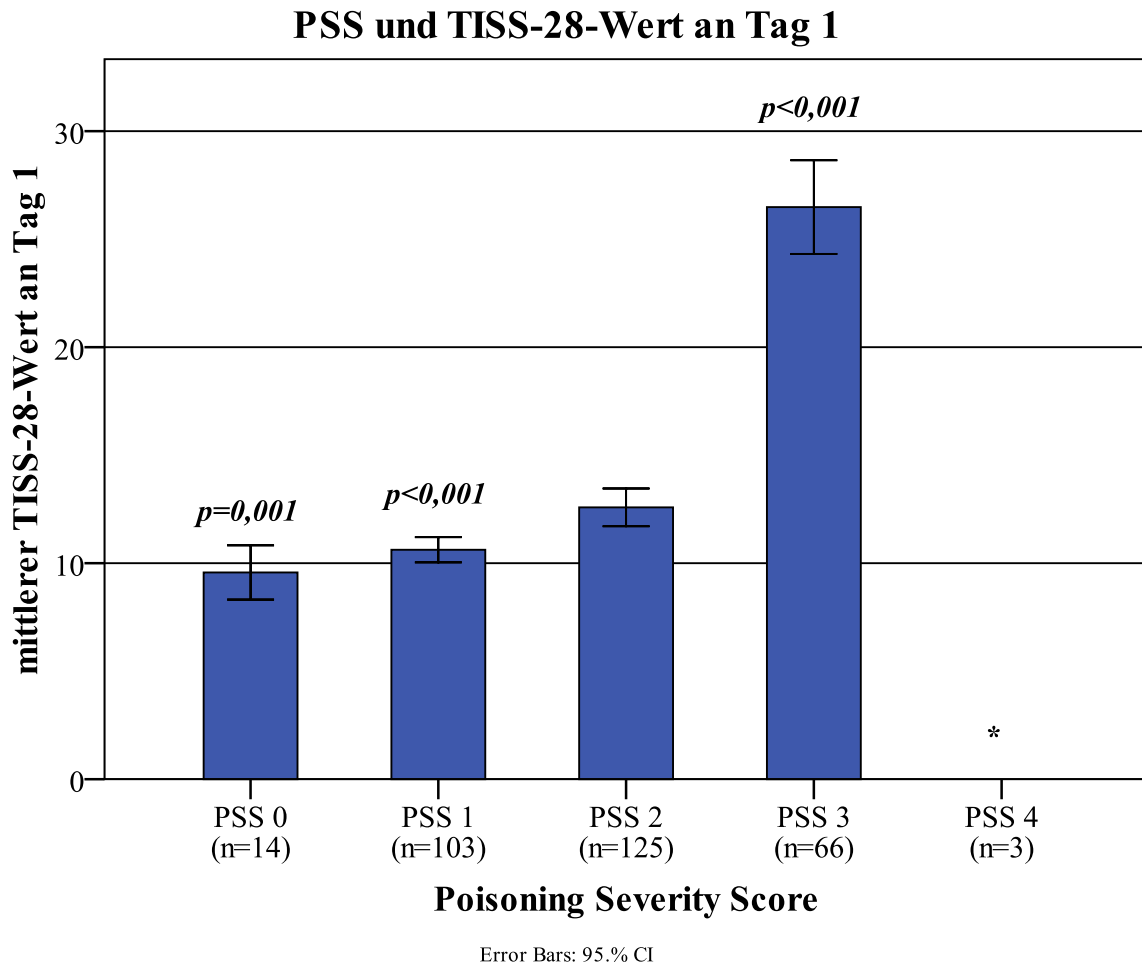
Für diejenigen 83 Patienten, bei denen eine Behandlung auf der Intensivstation von mehr als 24-stündiger Dauer notwendig wurde, war am ersten Behandlungstag ein durchschnittlicher TISS-28-Wert von 21,77 Punkten ($\pm 10,585$, Median 20) zu registrieren. Signifikant geringer war der durchschnittliche TISS-28-Wert bei den Patienten, die nicht länger als einen Tag behandelt werden mussten (12,26 Punkte, $\pm 5,743$, Median 11, $p < 0,001$).

3.13 Zusammenhang zwischen Poisoning Severity Score und TISS-28-Wert

3.13.1 TISS-28-Werte in den Schweregradklassen des PSS

Unter den Patienten, bei denen eine Vergiftung ausgeschlossen werden konnte, lag der durchschnittliche TISS-28-Wert am ersten Tag bei 9,57 Punkten ($\pm 2,174$, Median 9). Ein etwas höherer Mittelwert ergab sich in der Gruppe der Patienten mit einer leichten Intoxikation (PSS 1) mit 10,62 Punkten ($\pm 2,984$, Median 10). Wiederum etwas höher lag der Durchschnittswert für den TISS-28-Wert während der ersten 24 Stunden in der Gruppe PSS 2 mit 12,58 Punkten ($\pm 4,940$, Median 11). In der Gruppe PSS 3 wurde ein mehr als doppelt so hoher Mittelwert von 26,48 Punkten ($\pm 8,820$, Median 26) ermittelt. Dieser wurde in der Gruppe der Patienten mit einem letalen Verlauf (PSS 4) noch übertroffen, für die durchschnittlicher Wert von 34,00 Punkten ($\pm 19,925$, Median 45) bestimmt wurde.

Die mittleren TISS-28-Werte am ersten Tag waren in den Gruppen PSS 0 und PSS 1 signifikant geringer als in den jeweils komplementären PSS-Gruppen ($p = 0,001$ und $p < 0,001$). In der Gruppe PSS 2 lag der Mittelwert deutlich unter dem Durchschnitt aller Patienten. Der p-Wert für diesen Zusammenhang zeigte einen knapp nicht signifikanten Befund an ($p = 0,056$). Dahingegen war der durchschnittliche TISS-28-Wert in den ersten 24 Stunden in der Gruppe PSS 3 signifikant erhöht. Bei geringer Fallzahl ($n = 3$) war für den höchsten mittleren TISS-28-Wert für den ersten Behandlungstag in der Gruppe PSS 4 kein signifikanter Unterschied zu errechnen.



* PSS 4 aus Gründen der graphischen Darstellbarkeit nicht abgebildet, Daten siehe Text

Abb. 10: Aufwand der intensivmedizinischen Behandlung am Aufnahmetag (TISS-28-Wert) in Abhängigkeit vom Schweregrad der Intoxikation

3.13.2 Korrelation zwischen PSS und TISS-28-Werten

Die Abbildung 11 veranschaulicht die Verteilung der TISS-28-Werte am Aufnahmetag in Abhängigkeit von der Schwere der Intoxikation als Streudiagramm. Für den Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer akuten Vergiftung nach der PSS-Skala und dem TISS-28-Wert für die ersten 24 Stunden der intensivmedizinischen Betreuung konnte unter Verwendung der Berechnungsformel nach Spearman ein Rangkorrelationskoeffizient von $R_s=0,620$ ($p<0,001$) ermittelt werden.

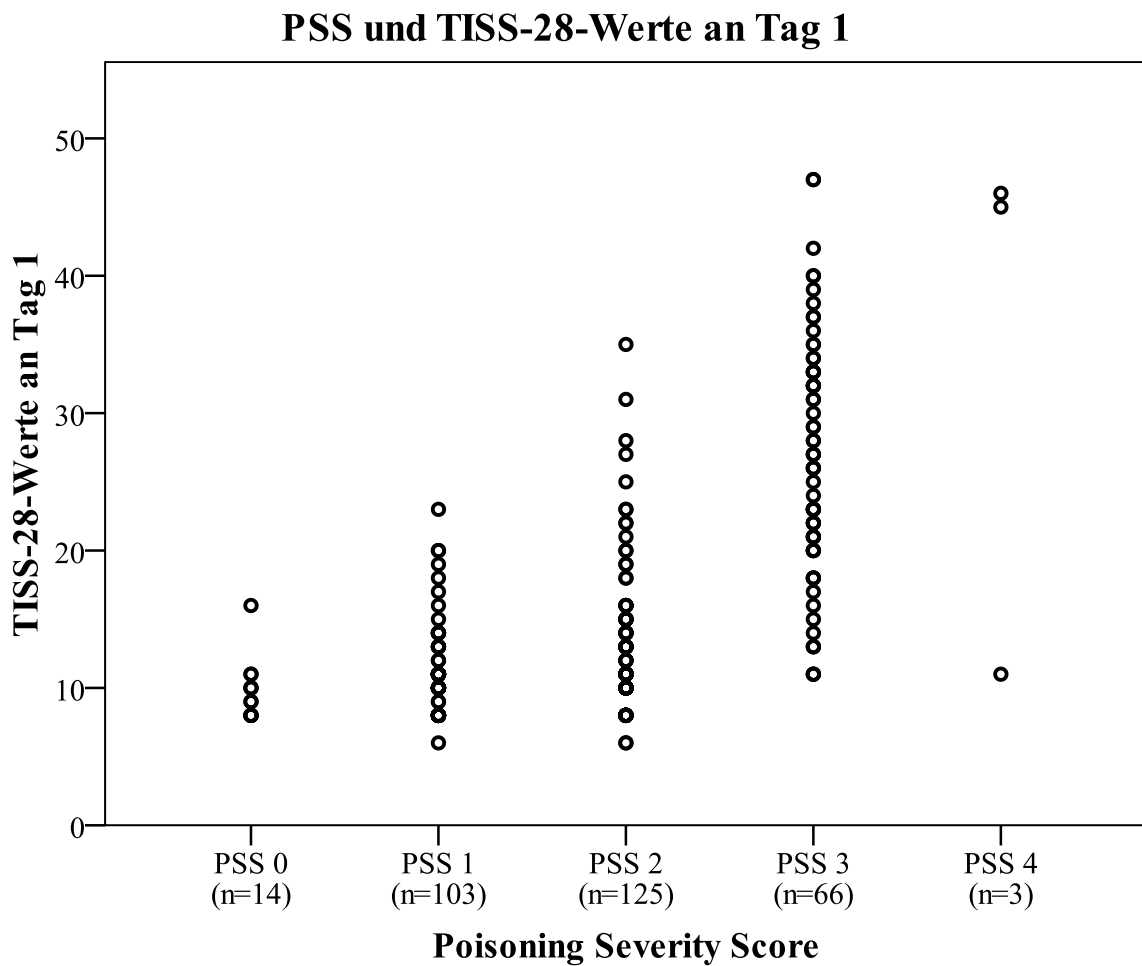


Abb. 11: Streudiagramm aller TISS-28-Werte am Aufnahmetag in Abhängigkeit vom PSS-Schweregrad

Die Tabelle 10 zeigt eine Aufschlüsselung der Werte des Korrelationskoeffizienten R_s für den Zusammenhang zwischen dem PSS und der TISS-28-Punktzahl am Tag 1 differenziert nach den Kriterien Geschlecht, Alter und Vorliegen einer Mischintoxikation bzw. einer Alkoholeinnahme im Rahmen der Intoxikation.

PSS-Schweregrad – TISS-28 Tag 1			
	n	Korrelationskoeffizient (R_s)	2-seitige Signifikanz (p)
männlich	148	0,694	<0,001
weiblich	163	0,550	<0,001
17-26 Jahre	89	0,530	<0,001
27-39 Jahre	72	0,513	<0,001
40-49 Jahre	76	0,644	<0,001
≥50 Jahre	74	0,728	<0,001
Mischintox. ja	156	0,617	<0,001
Mischintox. nein	155	0,625	<0,001
Alkohol ja	155	0,592	<0,001
Alkohol nein	156	0,654	<0,001
gesamt	311	0,620	<0,001

Tab. 10: Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Intoxikation (Poisoning Severity Score) und dem Aufwand der intensivmedizinischen Behandlung am Aufnahmetag (TISS-28-Punktzahl)

■ „ R_s “ für PSS und TISS-28-Tag 1 über dem Durchschnitt und signifikanter Befund ($p < 0,05$)

■ „ R_s “ für PSS und TISS-28-Tag 1 unter dem Durchschnitt u. signifikanter Befund ($p < 0,05$)

Der Korrelationskoeffizient nahm unter den 148 männlichen Patienten einen höheren Wert an als unter den 163 weiblichen Patientinnen. Es zeigte sich mit steigender Altersklasse eine Tendenz zu höheren Werten des Korrelationskoeffizienten mit einem Maximum in der Gruppe der über 50-jährigen Patienten. Zwischen Patienten mit einer Mischintoxikation und solchen mit Einnahme von lediglich einer einzelnen Substanz war nur ein geringer Unterschied der Korrelationskoeffizienten erkennbar. Unter den Patienten, bei denen im Zusammenhang mit der akuten Vergiftung eine Alkoholeinnahme stattgefunden hatte, zeigte sich ein niedrigerer Korrelationskoeffizient als unter denen, die keinen Alkohol getrunken hatten.

Die Analyse der Korrelationskoeffizienten für den Schweregrad der Intoxikation (PSS-Wert) und den Behandlungsaufwand – ausgedrückt als TISS-28-Punktzahl – in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Leitsubstanz der Vergiftung ließ ein differenziertes Bild entstehen (siehe Tabelle 11).

PSS-Schweregrad – TISS-28 Tag 1			
Substanz	n	Korrelationskoeffizient (R_s)	2-seitige Signifikanz (p)
Alkohol	93	0,628	<0,001
Antidepressiva	43	0,769	<0,001
Neuroleptika	20	0,400	0,080
Lithium	8	0,000	1,000
Benzodiazepine	27	0,780	<0,001
Hypnotika	22	0,162	0,471
Paracetamol	18	0,563	0,015
And. Analgetika	8	0,866	0,005
Antiepileptika	19	0,853	<0,001
And. Medikamente	23	0,576	0,004
Drogen	17	0,753	<0,001
And. giftige Subst.	13	0,766	0,002
Gesamt	311	0,620	<0,001

Tab. 11: Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Intoxikation (PSS) und dem Aufwand der intensivmedizinischen Behandlung am Aufnahmetag (TISS-28-Wert) in Abhängigkeit von der auslösenden Substanz

■ „ R_s “ für TISS-28-Tag 1 über dem Durchschnitt und signifikanter Befund ($p < 0,05$)

■ „ R_s “ für TISS-28-Tag 1 unter dem Durchschnitt und signifikanter Befund ($p > 0,05$)

■ „ R_s “ für TISS-28-Tag 1, Befund nicht signifikant

Der Korrelationskoeffizient lag in den Gruppen „Alkohol“, „Antidepressiva“, „Benzodiazepine“, „Andere Analgetika“, „Antiepileptika“, „Drogen“ und „Andere giftige Substanzen“ oberhalb des R_s -Wertes für die gesamte Studienpopulation. Der p-Wert zeigte in all diesen Gruppen ein signifikantes Ergebnis an ($p < 0,001$).

Dahingegen war für die Substanzgruppen „Paracetamol“ und „Andere Medikamente“ nur eine unterdurchschnittlich starke Korrelation der Parameter zu ermitteln. Dieses war auch im statistischen Test signifikant. In den Gruppen „Neuroleptika“ und „Hypnotika“ waren vergleichsweise niedrige Korrelationskoeffizienten zu finden, die korrespondierenden p-Werte lagen oberhalb des gewählten Signifikanzniveaus. In der Gruppe „Lithium“ trat für den TISS-28-Wert am Tag 1 der neutrale Wert $R_s = 0,000$ für den Korrelationskoeffizienten auf, ohne dass die Signifikanz dieses Befundes zu verifizieren waren.

Die Substanzgruppen mit einem überdurchschnittlich hohen Korrelationskoeffizienten (in der Tabelle 11 „grün“) umfassten mit insgesamt 212 von 311 Fällen (68,2%) die Mehrheit der Patienten. In den Gruppen mit niedrigeren R_s -Werten („gelb“) waren 15,7% der Patienten (49 von 311 Fällen) vertreten. In den Substanzgruppen ohne Nachweis einer signifikanten Korrelation („rot“) waren 16,1% der Patienten (50 von 311 Fällen) repräsentiert.

4. DISKUSSION

4.1 Überlegungen zur Methodik

Die klinische Erforschung von Intoxikationen beruht auf der Beobachtung von Patienten, die aufgrund ihrer Vergiftungssymptome medizinisch versorgt werden. Die vorliegende Arbeit ist ein Beispiel für diesen methodischen Typus. Zwei wesentliche Verlaufsformen von akuten Intoxikationen werden von dieser Art der Beobachtung naturgemäß nicht erfasst:

Einerseits ist zu unterstellen, dass ein erheblicher Anteil aller Menschen, bei denen es zum absichtlichen oder akzidentellen Kontakt mit einer toxisch wirksamen Substanz kommt, keine medizinische Behandlung erfährt oder benötigt. Milde, selbstlimitierende Verläufe von Vergiftungen – insbesondere durch Alkohol und Drogen, aber auch durch Arzneimittel und giftige Substanzen anderer Art – führen bei weitem nicht immer zu einer professionellen medizinischen Überwachung und Therapie.

Andererseits werden am diametral entgegengesetzten Ende des klinischen Spektrums tödliche Intoxikationen wie zum Beispiel suizidale Selbstvergiftungen, bei denen keine rechtzeitige medizinische Behandlung stattfinden konnte, in ihrem Verlauf nicht klinisch beobachtet. Es kann lediglich ihr letaler Ausgang per se festgestellt werden. Möglicherweise wird nicht einmal ein kausaler Zusammenhang mit einem Vergiftungsereignis erkannt.

In beiden Szenarien wird der Betroffene nicht zum Patienten. Das akute Intoxikationsgeschehen entgeht, abgesehen von einer eventuellen postmortalen forensischen Diagnostik und Begutachtung im letztgenannten Beispiel, der wissenschaftlichen Analyse.

Untersuchungen, die sich mit der klinischen Symptomatik und der medizinischen Versorgung von Patienten mit akuten Intoxikationen befassen, lassen sich zumeist in eine der folgenden Kategorien einordnen:

Zum einen gibt es Analysen auf der Grundlage der Daten regionaler oder nationaler Giftinformationszentren mit großen Fallzahlen. Beispielhaft sind hier die Jahresberichte der US-amerikanischen „American Association of Poison Control Centers“ zu nennen, in denen umfassende Statistiken über die zahlreichen (passiv) registrierten Expositions- und Intoxikationsereignisse veröffentlicht werden (Bronstein et al. 2010). Spezifische Informationen über Art und Umfang einer eventuellen intensivmedizinischen Therapie finden sich hier jedoch nicht.

Andere Analysen beruhen auf Daten von Vergiftungsfällen, welche aus nationalen Registern intensivmedizinischer Behandlungen entnommen wurden. Hierzu zählt etwa die Arbeit von Liisanantti et al. (2011) aus Finnland.

Der bei weitem größte Teil toxikologisch-intensivmedizinischer Untersuchungen besteht aus unizentrischen Studien, die die variablen Charakteristika der Überwachung und Therapie bei akuten Intoxikationen unter den jeweiligen lokalen Bedingungen beschreiben. Oftmals beschränken sich die Veröffentlichungen dabei auf Vergiftungen mit einem spezifischen

Toxin wie Kohlenmonoxid (Cevik et al. 2006) oder einer definierten Gruppe von auslösenden Substanzen wie beispielsweise Antidepressiva (Arranto et al. 2003).

In Deutschland sammeln die regionalen Giftinformationszentren Daten von Intoxikationsfällen, in die sie durch Anfragen von Seiten der betreuenden Ärzte oder anderer involvierter Personen einbezogen werden. Eine umfassende, systematische Erfassung aller Vergiftungsfälle – etwa in Analogie zu den meldepflichtigen Infektionskrankheiten – gibt es nicht (Schaper et al. 2006). Ein zentrales Register intensivmedizinischer Behandlungen existiert nicht.

Es gibt nur wenige veröffentlichte Darstellungen der intensivmedizinischen Versorgung von Patienten mit einer akuten Intoxikation hierzulande aus den letzten 20 Jahren. Dabei handelt es sich um die Arbeiten von Fürst und Habscheid (1993), Viertel et al. (2001) und Schwake et al. (2009). Sie beschreiben die demographischen Kennwerte der betroffenen Patienten, das Spektrum der die Intoxikation auslösenden Substanzen, die Häufigkeit schwerwiegender Organdysfunktionen, die Dauer und die eingesetzten Verfahren der intensivmedizinischen Therapie und anhand der Mortalität den Verlauf der Vergiftungsfälle. Nur in der jüngsten Arbeit (Schwake et al. 2009) wird mit dem SAPS II ein intensivmedizinischer Score zur Quantifizierung des Schweregrades der Vergiftungserscheinungen genutzt. Der im Jahr 1998 veröffentlichte und von der WHO empfohlene Poisoning Severity Score fand bisher in keine Anwendung. Der zur objektiven Quantifizierung des intensivmedizinischen Behandlungsaufwandes geeignete TISS-28-Score wurde – auch international – überhaupt noch nicht gezielt in Fällen von Intoxikationen eingesetzt.

4.2 Lokale institutionelle und organisatorische Rahmenbedingungen

Das Zentrum für Innere Medizin der Universitätsmedizin Rostock gewährleistet die akutmedizinische Versorgung von Notfallpatienten aus seinem lokalen Umfeld und ist die Klinik der Maximalversorgung für einen großen, überregionalen Einzugsbereich. Die internistische Intensivtherapiestation mit zehn Patientenplätzen ist durch ihre technische und personelle Ausstattung für die Betreuung aller Patienten geeignet, die an den Folgen einer akuten Intoxikation leiden. Sie stellt somit einen geeigneten Ort für die Untersuchung allgemeiner und spezieller Aspekte der aktuellen intensivmedizinischen Behandlung von Patienten mit einer akuten Vergiftung dar.

Während des achtjährigen Beobachtungszeitraums dieser Erhebung wurden auf der Intensivstation 4257 Patienten mit schweren Erkrankungen betreut. In 311 Fällen war die Behandlung wegen einer akuten Intoxikation erforderlich. Damit lag der Anteil der Patienten mit einer Vergiftung unter allen intensivmedizinisch versorgten Patienten bei 7,3%.

Fürst und Habscheidt (1993) fanden mit 8,8% eine ganz ähnliche Quote im konservativ-intensivmedizinischen Bereich ihres Zentrums. Dahingegen registrierten Viertel et al. (2001) mit nur 2,3% einen deutlich geringeren Anteil von intoxikierten Patienten. Die Autoren weisen auf erweiterte Überwachungskapazitäten im Bereich ihrer Notaufnahmestation als Erklärung für die auffällig niedrige Zahl von Vergiftungsfällen auf ihrer Intensivstation hin.

Als Ausnahme ist die von Schwake et al. (2009) berichtete Rate von 17,3% aller Patienten anzusehen, welche auf einer Intermediate Care Station und einer Intensivtherapiestation mit einem „toxikologischen Schwerpunkt“ beobachtet wurde.

Die Beispiele zeigen, dass lokale strukturelle und organisatorische Unterschiede wie das Vorhandensein einer IMC-Station oder anderer Überwachungsmöglichkeiten die Ergebnisse unizentrischer Studien durch die Auswahl der auf der eigentlichen Intensivstation betreuten Patienten mit einer akuten Vergiftung beeinflussen können.

Außerhalb Deutschlands wurden von Lam et al. (2010) und von Clark et al. (2011) in unizentrischen Untersuchungen sowie durch Liisanantti et al. (2011) anhand eines nationalen finnischen Registers intensivmedizinischer Behandlungsfälle mit 3,4 bis 4,5% geringere Anteile von Vergiftungsfällen an den Gesamtfallzahlen festgestellt. Diese Ergebnisse sind darauf zurückzuführen, dass auf den betreffenden „gemischten“ Intensivstationen auch chirurgische Patienten perioperativ versorgt wurden.

Mit einer Fallzahl von 311 Patienten ist die Patientenstichprobe der vorliegenden Arbeit ähnlich groß wie in vergleichbar strukturierten Untersuchungen (Fürst und Habscheid 1993, Viertel et al. 2001, Schwake et al. 2009).

4.3 Demographische Aspekte – Geschlecht und Alter der Patienten

Das zahlenmäßige Geschlechterverhältnis unter den Patienten war annähernd ausgeglichen. Der Anteil weiblicher Patientinnen überwog mit 52,4% leicht. Dieser Befund bestätigt die konstanten Ergebnisse anderer Arbeiten. Fürst und Habscheidt (1993) fanden einen Anteil von 53,4% weiblicher Patienten, Viertel et al. (2001) berichten über eine Quote von 54,4%. Schwake et al. (2009) ermittelten in einer Gruppe von Patienten, die wegen einer absichtlichen Selbstintoxikation intensivmedizinisch betreut werden mussten, einen Anteil von 52,4%.

Höhere Anteile männlicher Patienten sind bei der gezielten Analyse von Alkohol- und Drogenintoxikationen beobachtet worden. So konnten Geary et al. (2012) unter Patienten mit einer schweren Alkoholvergiftung eine Quote von 71,4% männlicher Patienten eruieren. Galicia et al. (2011) analysierten 505 Fälle von Intoxikationen mit Liquid Ecstasy und fanden einen Anteil männlicher Betroffener von 68%.

Demgegenüber ist in Untersuchungen von explizit suizidalen oder parasuizidalen Selbstvergiftungen regelmäßig ein wesentlich höherer Anteil weiblicher Patientinnen festgestellt worden. In den Studien von Hatzitolios et al. (2001) und Maier et al. (2011) lagen die Quoten bei 68,0 bzw. 66,3%.

Auch das Durchschnittsalter aller Patienten von 39,3 Jahren stimmt mit den Ergebnissen früherer und andernorts durchgeführter Erhebungen überein. Es wurden Mittelwerte für das Patientenalter zwischen 33 und 41 Jahren berichtet (Fürst und Habscheidt 1993, Viertel et al. 2001). Es konnte ein signifikanter Unterschied des Durchschnittsalters zwischen den Geschlechtern ermittelt werden, wobei die männlichen Patienten mit im Mittel 35,6 Jahren

gegenüber den weiblichen Patientinnen mit im Mittel 42,7 Jahren jünger waren. Der Befund ist dadurch zu erklären, dass in denjenigen Patientengruppen, die durch eine Alkohol- oder Drogenintoxikation definiert waren, mit 34,4 bzw. 24,0 Jahren ein besonders niedriges Durchschnittsalter und gleichzeitig mit 58,2% bzw. 93,3% ein signifikantes Überwiegen der männlichen Patienten vorlag ($p=0,018$ und $p<0,001$).

4.4 Toxikologische Analytik

Toxikologisch-laborchemische Untersuchungen haben einen festen Platz in der Versorgung von Patienten mit einer akuten Vergiftung. Die Empfehlungen zu ihrer differenzierten Anwendung wurden in interdisziplinär erarbeiteten Leitlinien niedergelegt (Wu et al. 2003).

In Fällen mit fehlender oder unzuverlässiger Anamnese, schweren oder mehrdeutigen klinischen Intoxikationserscheinungen und bei der Entscheidungsfindung bezüglich eingreifender Therapieformen wie etwa der extrakorporalen Giftelimination ist die toxikologische Analytik von großer Bedeutung.

In unserer Untersuchung fand sich mit 89,1% ein hoher Anteil von Fällen, in denen eine toxikologische Laboruntersuchung durchgeführt wurde. Dieser Umstand ist auf die häufig kritischen Vergiftungserscheinungen bei den intensivmedizinisch betreuten Patienten und auch auf die exzellente lokale Verfügbarkeit der Labormethoden und der fachlichen Beratung zurückzuführen. Die hohe Rate an positiven Substanznachweisen von 95,7% insgesamt und der mit 79,8% ebenfalls hohe Anteil von quantitativen Befunden, welche auf eine relevante Überdosierung hinweisen, unterstützen den Eindruck einer indikationsgerechten Auswahl kritisch betroffener Patienten zur intensivmedizinischen Überwachung und Therapie.

4.5 Auslöser der akuten Intoxikationen

Insgesamt waren 117 verschiedene Einzelsubstanzen an den 311 Vergiftungsfällen beteiligt, die in dieser Arbeit analysiert wurden. Dieser Umstand illustriert das breite Spektrum auslösender Stoffe von akuten Intoxikationen. Bei der großen Mehrheit der Einzelsubstanzen handelte es sich um Arzneimittel. Unter den nichtmedikamentösen Stoffen war vor allem Alkohol (Ethanol) von Bedeutung. Außerdem waren Vergiftungen durch illegale Drogen wie Amphetamine und GHB zu finden. Schließlich spielten auch toxische Stoffe eine Rolle, denen gegenüber die Patienten durch den Verzehr giftiger Pflanzen und Pilze, die Inhalation von Rauchgas oder die Ingestion von Chemikalien exponiert waren.

Arzneimittel (60,4% der Fälle) und Alkohol (29,9% der Fälle) waren am häufigsten als Leitsubstanzen der Vergiftungen zu ermitteln. Der Konsum illegaler Drogen (5,5% der Fälle) und Intoxikationen mit anderen giftigen Substanzen (4,2% der Fälle) lagen seltener vor. Mischintoxikationen machten 50,2% der Fälle aus.

In der Gruppe der medikamentenbedingten Vergiftungen waren vor allem Antidepressiva (13,8% aller Fälle), Neuroleptika (6,4% aller Fälle), Hypnotika (7,1% aller Fälle), Analgetika

(8,4% aller Fälle) und Antiepileptika (6,1% aller Fälle) zu registrieren. Aber auch Arzneimittel aus anderen Indikationsgebieten wie Antihypertensiva, Antidiabetika und Parkinsonmittel spielten mit insgesamt 7,4% aller Fälle eine relevante Rolle.

Aufgrund von unterschiedlichen Systematiken zur Gruppierung der Substanzen ist ein Vergleich mit anderen Studien nicht uneingeschränkt möglich. Ältere Untersuchungen aus Deutschland und aktuelle Untersuchungen aus Ländern mit vergleichbaren sozio-demographischen Bedingungen wie Norwegen oder der Schweiz zeigen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Arbeit grundsätzlich, dass Medikamente und Alkohol häufig an der Entstehung von schweren Vergiftungen beteiligt sind (Fürst und Habscheidt 1993, Viertel et al. 2001, Lund et al. 2012, Muster et al. 2012).

Schwake et al. (2009) ermittelten bei absichtlichen Selbstintoxikationen Sedativa wie Benzodiazepine und Antihistaminika, Antidepressiva, Analgetika und Neuroleptika als die dominierenden Arzneimittel. Medikamente aus den Gruppen der Antihypertensiva oder der Antikoaganzien waren seltener anzutreffen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Schwarz et al. (2004) in ihrer Untersuchung „medikamentöser Parasuizide“, wobei hier alkoholbedingte Intoxikationen nicht explizit berücksichtigt wurden. In der älteren, aber sehr umfangreichen multizentrischen Erhebung von Michel et al. (2000) – der „WHO/EURO Multicentre Study on Parasuicide“ –, in der über 20.000 Fälle absichtlicher Selbstvergiftungen aus den Jahren 1989 bis 1993 analysiert wurden, wird ein Anteil von 78,8% für medikamentenbedingte Intoxikationen und eine Quote von 14,0% für Vergiftungen durch Alkohol genannt. Die detaillierten Befunde hinsichtlich der Art der eingenommenen Arzneimittel mit einem deutlichen Schwerpunkt bei den ZNS-wirksamen Substanzen stimmen gut mit den Beobachtungen in unserer Patientenpopulation überein.

4.6 Drogen- und Alkoholkonsum als Ursache akuter Intoxikationen

In einigen Veröffentlichungen liegt der Anteil von Patienten, deren Symptomatik auf den Konsum illegaler Drogen (Heroin, Kokain, Amphetamine oder GHB) zurückzuführen war, recht hoch. Bei Lund et al. (2012) aus Oslo beruhten 22,3% aller Intoxikationsfälle auf der Einnahme von Drogen, bei Clark et al. (2011) aus Edinburgh waren es 22,9%. Hamad et al. (2000) aus New York City nennen einen Anteil von 15%. Viertel et al. (2001) aus Frankfurt am Main fanden unter ihren Patienten allein in 12,9% der Fälle den Konsum von Heroin als Auslöser einer Intoxikation.

Die Häufigkeit der Einnahme illegaler Drogen von 5,5% bei unseren Rostocker Patienten ist eher mit den Zahlen von Fürst und Habscheidt (1993) aus Würzburg und Muster et al. (2012) aus Bern zu vergleichen, die Werte von 3,6% bzw. 8,6% angeben.

Die Zahlen lassen den Eindruck entstehen, dass es eine Häufung von „Drogennotfällen“ in medizinischen Zentren gibt, die ein eher großstädtisches Einzugsgebiet haben. Hier scheint ein relevanter „Metropolen-Bias“ oder – aus der umgekehrten Perspektive – ein „Kleinstadt-Bias“ die Zusammensetzung der Patientenpopulationen in unizentrischen Studien zu beeinflussen. In der Tat sind bei der gezielten Analyse der Ursachen tödlicher Vergiftungen

Unterschiede zwischen städtischen und ländlichen Gebieten eindeutig nachgewiesen worden (Shah und Landen 2005).

Unter den in dieser Studie evaluierten Patienten war in 29,9% der Fälle Alkohol als wesentliche Ursache der Vergiftung auszumachen. Ethanol war damit diejenige Einzelsubstanz, deren Einnahme am häufigsten für eine akute Intoxikation mit der Notwendigkeit der intensivmedizinischen Behandlung verantwortlich war. Insgesamt war bei der Hälfte aller Patienten (49,8%) die Einnahme von Alkohol im Zusammenhang mit der akuten Intoxikation zu eruieren.

In vergleichbaren Untersuchungen wird der Alkoholkonsum bisweilen gar nicht (Liisanantii et al. 2011) oder nicht als eigenständiger Auslöser betrachtet (Viertel et al. 2001). In der Veröffentlichung von Geary et al. (2012) über die mit 25,4% von allen Fällen hohe Zahl alkoholbedingter Patientenaufnahmen auf Intensivstationen wird nicht zwischen akuten Intoxikationen und chronischen Folgen des Alkoholabusus unterschieden, so dass eine sinnvolle Gegenüberstellung der Ergebnisse nicht möglich ist.

Lam et al. (2010) fanden bei ihrer Analyse von schweren Vergiftungen mit nur einem einzigen Auslöser in 23,0% der Fälle eine Alkoholintoxikation als Ursache. Der Anteil von Fällen mit begleitendem Alkoholkonsum unter Patienten mit einer absichtlichen Selbstintoxikation wird von Miller et al. (2012) mit 26,7% beziffert. Fürst und Habscheidt (1993) registrierten bei 41% ihrer intensivmedizinisch betreuten Patienten die Einnahme von Alkohol. Auch Clark et al. (2011) stellten in 41% der Fälle Alkoholkonsum fest. Bei 7,7% der Patienten war Ethanol die einzige auslösende Substanz.

Der Alkoholkonsum in unserer Patientenpopulation hat im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen eine größere Bedeutung. Als wichtigste Ursache ist das Trinkverhalten in der Bevölkerung anzusehen. In den nordöstlichen Bundesländern Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg und Sachsen-Anhalt lag der Pro-Kopf-Verbrauch an hochprozentigen Spirituosen im Jahr 2010 etwa doppelt so hoch wie im deutschlandweiten Durchschnitt (Wiesgen-Pick 2012).

Ein weiterer Grund für die vermehrte Beobachtung von Alkoholintoxikationen kann darin bestehen, dass diese in anderen Studien nicht immer „gleichrangig“ mit anderen Vergiftungen analysiert, sondern als Begleitphänomen registriert wurden. Außerdem können die lokalen Versorgungsstrukturen – etwa die Nutzung von Überwachungsmöglichkeiten außerhalb der Intensivstation – die Zusammensetzung Patientienstichprobe beeinflusst haben. Auch der niedrige Anteil von Vergiftungen durch Drogenmissbrauch oder andere toxische Substanzen wie Pestizide oder Kohlenmonoxid kann zu einer relativen Erhöhung des Anteils der alkoholbedingten Fälle in unserer Untersuchung beigetragen haben.

4.7 Mischintoxikationen

Die Häufigkeit von Mischintoxikationen wird konstant mit Werten zwischen 47,5 und 56,8% angegeben (Lund et al. 2012, Maier et al. 2011). In unserer Patientenstichprobe lag in Übereinstimmung mit diesen Daten in 50,2% der Fälle eine Mischintoxikation vor. Die Quote war unter den weiblichen Patienten mit 55,8% signifikant höher als unter den männlichen mit 43,9%. Eizadi-Mood et al. (2011) fanden in einer Analyse von Mischintoxikationen ein ganz ähnliches Zahlenverhältnis mit 54% weiblichen und 46% männlichen Patienten. Dazu passend beobachteten Schwarz et al. (2004) bei parasuizidalen Tablettenintoxikationen bei Frauen die Tendenz, mehrere Substanzen einzunehmen.

Fürst und Habscheidt (1993) registrierten bei Mischintoxikationen in 44,4% der Fälle einen Alkoholkonsum, 48,6% der Fälle waren reine Arzneimittelkombinationen. Unter den hier dargestellten Patienten war mit 65,4% der Fälle eine Beteiligung von Alkohol häufiger, die Einnahme von mehreren Medikamenten ohne Alkoholkonsum mit 31,4% der Fälle seltener. Dieses Ergebnis unterstreicht die überdurchschnittlich große Bedeutung der Alkoholeinnahme in unserer Stichprobe.

4.8 Dauer der intensivmedizinischen Behandlung

In allen Studien zur stationären Versorgung von Patienten mit einer akuten Intoxikation wird eine „rechtsschiefe“ Verteilung der Behandlungsdauer beschrieben (Liisanantti et al. 2011). Diese beruht auf dem Umstand, dass die Mehrheit der Patienten nur für einige Stunden oder ein bis zwei Tage einer intensiven Überwachung und Therapie bedürfen. Komplizierte Verläufe mit bisweilen um ein Vielfaches längerem ITS-Aufenthalt betreffen nur eine Minderheit.

Die Patienten in unserer Stichprobe wurden im Mittel 27,3 Stunden lang intensivmedizinisch betreut. In 73,3% der Fälle erfolgte die Verlegung oder Entlassung innerhalb von 24 Stunden. Liisanantti et al. (2011) beschreiben eine ähnliche mittlere Behandlungsdauer von 32,1 Stunden und einen Anteil von 11,5% der Fälle mit einer intensivmedizinischen Betreuung von mehr als 48 Stunden. Fürst und Habscheidt (1993) berichten über die Beendigung des ITS-Aufenthaltes innerhalb von 24 Stunden bei 71,8% ihrer Patienten. Die Ergebnisse unserer Arbeit decken sich in diesem Aspekt sehr gut mit den Befunden vergleichbarer Studien.

Die Häufigkeit, mit der eine intensivmedizinische Betreuung über mehr als 24 Stunden notwendig wurde, war nicht vom Geschlecht der Patienten abhängig. Es zeigten sich mit 25,0% unter den Männern und 28,2% unter den Frauen sehr ähnliche Quoten.

Deutlich stärkere Abweichungen der Häufigkeit protrahierter Verläufe bestanden bei den Faktoren Alter und auslösende Leitsubstanz der Intoxikation. Junge Patienten, deren Alter zwischen 17 bis 26 Jahren lag, konnten signifikant häufiger als alle anderen Patienten nach weniger als 24 Stunden aus der intensivmedizinischen Behandlung entlassen werden. Nur 18,0% dieser Patienten wurden länger als 24 Stunden betreut ($p=0,033$). Dem stand mit

41,9% der Fälle eine wesentlich höhere Rate längerer Aufenthalte in der Altersklasse der über 50-jährigen Patienten gegenüber ($p=0,001$).

Lam et al. (2010) konnten in ihrer Untersuchung das Patientenmerkmal „Alter über 65 Jahre“ als unabhängigen Risikofaktor für einen verlängerten intensivmedizinischen Aufenthalt nach einem akuten Vergiftungsereignis identifizieren. Mühlberg et al. (2005) fanden unter Patienten, die älter als 65 Jahre waren und wegen einer durch Arzneimittel hervorgerufenen Vergiftung auf einer toxikologischen Intensivstation betreut werden mussten, ebenfalls eine längere Behandlungsdauer.

Akute Intoxikationen mit Alkohol oder einer den illegalen Drogen zuzurechnenden Substanz gingen eindeutig seltener mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung von mehr als 24 Stunden Dauer einher. Nur 9,7% bzw. 5,9% der Patienten mussten länger betreut werden. In beiden Kategorien war der Unterschied zu den übrigen Fällen signifikant ($p<0,001$ und $p=0,049$). Neben dem im Durchschnitt niedrigeren Alter der Betroffenen ist als weitere Erklärung die rasche natürliche Elimination der auslösenden Substanzen wie Alkohol, Amphetamine oder GHB und damit deren zügig abklingende klinische Wirkung als Ursache für die kurzen Aufenthalte der Patienten anzusehen. Galicia et al. (2011) konnten beispielsweise ermitteln, dass Patienten mit einer „Liquid Ecstasy“-Intoxikation im Mittel bereits nach etwa 60 Minuten wieder einen GCS-Wert von 15 Punkten zeigten, also wach und orientiert waren. Der toxikologische Nachweis von GHB ist durch die schnelle Elimination nur innerhalb eines kurzen Zeitfensters möglich (Brailsford et al. 2012).

Die relativ kurzen Behandlungszeiträume im Falle von Alkohol- oder Drogenintoxikationen sind also unter anderem durch typische pharmakokinetische Eigenschaften der Substanzen erklärlich. Sie dürfen aber nicht als Ausdruck geringer Schweregrade der toxischen Wirkung missverstanden werden. Auf diesen Zusammenhang wird im Kapitel „Poisoning Severity Score und Leitsubstanzen“ näher eingegangen.

Eine signifikante Häufung von Fällen mit mehr als 24-stündiger intensivmedizinischer Betreuungsnotwendigkeit war in der Patientengruppe mit einer Intoxikation durch Antidepressiva festzustellen. In 41,9% der Fälle war eine protrahierte Überwachung und Therapie erforderlich ($p=0,025$). Auch hier liegt die Vermutung nahe, dass ein Zusammenhang mit den pharmakokinetischen Charakteristika der auslösenden Substanz besteht, denn die angetroffenen Wirkstoffe zeichnen sich durch lange Eliminationshalbwertszeiten aus (siehe „PSS und Leitsubstanzen“).

4.9 Todesfälle und Mortalitätsrate

Bei drei Patienten war ein letaler Ausgang der akuten Intoxikation zu konstatieren. In einem Fall lag eine Vergiftung mit Clozapin vor. Die lebensbedrohlichen kardiotoxischen Effekte bei einer Überdosierung dieses Neuroleptikums sind in der Literatur beschrieben (Khalaf et al. 2011).

Der zweite Fall wurde durch eine schwere Ethanolvergiftung mit Asphyxie nach einem Aspirationsgeschehen in sitzender Position ausgelöst. Zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation war bei dem Patienten noch eine Blutethanolkonzentration von 3,6‰ zu messen. Jones et al. (2011) fanden unter 976 Todesfällen durch alleinige Alkoholintoxikationen post mortem eine mittlere Blutethanolkonzentration von 2,49‰. Der kausale Zusammenhang zwischen der alleinigen Alkoholvergiftung und dem letalen Verlauf erscheint vor diesem Hintergrund plausibel.

In den beiden genannten Fällen war es bereits präklinisch zum Herz-Kreislauf-Stillstand gekommen. Nach primär erfolgreicher Reanimation verstarben beide Patienten später auf der Intensivstation an einer schweren hypoxischen Hirnschädigung. Beide Patienten waren männlichen Geschlechts, sie waren 41 bzw. 38 Jahre alt.

Der dritte Todesfall betraf eine 70-jährige Patientin, die nach einer überdosierten Phenprocoumoneinnahme mit den Zeichen einer gastrointestinalen Blutung bei schwerer plasmatischer Gerinnungsstörung sowie mit Ateminsuffizienz als Folge einer Aspiration intensivmedizinisch betreut wurde. Die Behandlung des hämorrhagischen Schocks und des respiratorischen Versagens blieben bei der multimorbiden Patientin erfolglos.

Die Mortalitätsrate von 1% in der hier untersuchten Patientengruppe liegt im Vergleich mit den Ergebnissen ähnlich strukturierter Arbeiten im Bereich des Durchschnitts. Fürst und Habscheidt (1993) und Lund et al. (2012) berichten über Mortalitätsraten von 1,2 bzw. 0,8% in ihren Stichproben. Schwake et al. (2009) registrierten unter den Patienten mit einer absichtlichen Arzneimittelintoxikation in 0,7% der Fälle einen tödlichen Verlauf. Liisananti et al. (2003) konnten in einer umfangreichen Studie unter 2755 Patienten eine Mortalitätsrate von 2,3% feststellen. Höhere Mortalitätsraten werden von Viertel et al. (2001) und Clark et al. (2011) mit 4,2 und 4,0% der Fälle mitgeteilt.

Bei der Beurteilung der Häufigkeiten tödlicher Verläufe muss berücksichtigt werden, dass zwischen den Publikationen Unterschiede in den Kriterien zur Auswahl von Patienten für eine intensivmedizinische Behandlung zu unterstellen sind. Diese sind schon aufgrund des meist unizentrischen Studiendesigns der Untersuchungen und der daraus resultierenden Abweichungen hinsichtlich der lokalen organisatorischen Bedingungen der Therapie von Patienten mit akuten Vergiftungen anzunehmen. Auch regionale Besonderheiten des Spektrums der Auslöser der Vergiftungen können den Anteil leichter oder schwerer Vergiftungen und damit auch das Risiko letaler Verläufe beeinflussen.

Insgesamt bestätigt der Anteil von 99% Überlebenden in der hier präsentierten Patientenstichprobe die grundsätzlich gute Prognose quoad vitam von akuten Intoxikationen, wenn eine rechtzeitige notfall- und intensivmedizinische Versorgung stattfindet.

4.10 Klinische Vergiftungssymptome und therapeutische Maßnahmen

4.10.1 Primäre Giftelimination

Die Gabe von Aktivkohle ist – unter der Voraussetzung einer Intoxikation mit einer adsorbierbaren Substanz – die Intervention mit der am besten belegten Wirksamkeit. Je früher nach der Toxinaufnahme der Einsatz der Aktivkohle erfolgt, desto größer ist der dekontaminierende Effekt. Nach Ablauf von mehr als einer Stunde ist mit einer Abnahme der Giftelimination zu rechnen (Chyka et al. 2005, Albertson et al. 2011).

Auch die Durchführung einer gastralen Lavage („Magenspülung“) ist nur innerhalb eines kurzen Zeitfensters nach der oralen Aufnahme einer toxischen Substanz zur primären Giftelimination geeignet. Der Nachweis einer generell günstigen Beeinflussung des klinischen Verlaufs von Vergiftungen ist aber nicht erbracht. Gleichzeitig ist das Verfahren mit einem erheblichen Komplikationsrisiko verbunden. Insbesondere können vermehrt gefährliche Aspirationsereignisse auftreten (Albertson et al. 2011). Die Magenspülung wird nur noch in Ausnahmefällen und nach gründlicher Abwägung von Risiko und Nutzen empfohlen. Es ist eine Abnahme der Anwendungshäufigkeit zu verzeichnen (Westergaard et al. 2012).

Unter den 311 Patienten in dieser Untersuchung war in 24,8% der Fälle die Gabe von Aktivkohle Teil der Behandlung. Bei 8,4% der Patienten wurde der Magen zur primären Giftelimination gespült.

Lund et al. (2012) berichten über eine Anwendungsquote von 16% für die Gabe von Aktivkohle. In derselben Erhebung wurde bei 9% der Patienten eine Magenspülung vorgenommen. Lam et al. (2010) nennen Häufigkeiten von 58,9% für die Aktivkohlegabe und 14,7% für die gastrale Lavage. Westergaard et al. (2012) fanden unter dänischen Patienten, die im Jahr 2010 wegen einer Vergiftung stationär – nicht notwendigerweise intensivmedizinisch – betreut wurden, eine Rate von 7,9% für die Magenspülung und konnten gegenüber 2007 einen relativen Rückgang des Einsatzes dieser Methode um 41% dokumentieren. Larkin et al. (2007) konnten eine ähnliche Entwicklung in den USA zeigen. Die Veränderung der Therapiestrategie, in der die Magenspülung ihre ehemalige Bedeutung verloren hat, lässt sich an den kontrastierenden Zahlen in der älteren Studie von Fürst und Habscheidt (1993) ablesen, die noch in 58% der von ihnen analysierten Intoxikationsfälle eine gastrale Lavage durchführten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit fügen sich gut in das Bild der aktuellen Praxis der primären Giftelimination ein. Die Anwendungshäufigkeit der Methoden hängt wesentlich von dem Spektrum der in den einzelnen Studienpopulationen angetroffenen Toxine ab. Zum Beispiel ist bei einem hohen Anteil von alkoholbedingten Intoxikationen ein relativ seltener Einsatz der Aktivkohlegabe und der Magenspülung zu erwarten, da diese Methoden in solchen Fällen unwirksam sind. Auch Besonderheiten der Notfallversorgung von Patienten mit Vergiftungen, die den Zeitraum zwischen Exposition und Beginn der medizinischen Maßnahmen mitbestimmen – wie etwa die lokale Organisation des Rettungswesens oder sogar die von der Besiedlungsdichte abhängige Entfernung zu der nächsten Klinik – könnten

die Anwendung der Aktivkohlegebe und der gastralen Lavage beeinflussen, da diese Behandlungen mit dem Ablauf der ersten 60 bis 120 Minuten nach der Toxineinnahme meist nicht mehr sinnvoll sind.

4.10.2 Extrakorporale Verfahren zur sekundären Giftelimination

Die Dialysetherapie dient im Rahmen der Behandlung akuter Intoxikationen der sekundären Giftelimination oder als Ersatz- oder Unterstützungsverfahren beim Nierenversagen. Bisweilen liegen beide Indikationen zugleich vor. Während die Anwendungshäufigkeit der Hämodialyse – auch bedingt durch ihre verbesserte Verfügbarkeit – angestiegen ist, nimmt die Bedeutung der Hämo-perfusion als Entgiftungsverfahren stark ab (Fertel et al. 2010).

In der hier vorgestellten Patientengruppe erfolgte in 5,1% der Fälle eine Dialysebehandlung. Es kamen intermittierende und kontinuierliche Verfahren zur Anwendung. Die Indikation zur Hämodialyse wurde überwiegend, nämlich in 12 der 16 Fälle, mit dem vordergründigen Ziel der sekundären Giftelimination gestellt. Allein in acht Fällen war eine Lithiumintoxikation ausschlaggebend für die Entscheidung zur extrakorporalen Behandlung. Außerdem kam die Hämodialyse zur Behandlung von Vergiftungen mit Ethanol, Propanol und Metformin zum Einsatz. Die zu erwartende Besserung von Komplikationen eines parallel bestehenden akuten Nierenversagens sowie von Störungen des Elektrolyt- und des Säure-Basen-Haushaltes flossen in die Indikationsstellung mit ein. In drei Fällen war die Dialysebehandlung wegen eines schweren akuten Nierenversagens erforderlich. Ein weiterer Patient war schon vor dem Intoxikationsereignis wegen einer terminalen Niereninsuffizienz Dialysepatient.

Ältere Untersuchungen aus Deutschland stellen den regelmäßigen Einsatz der Hämo-perfusionstherapie bei Patienten, die wegen einer akuten Vergiftung intensivmedizinisch betreut wurden, dar. Fürst und Habscheidt (1993) berichten über die Nutzung dieses Verfahrens bei 10,1% ihrer Patienten. Auch bei Viertel et al. (2001) lag der Anteil bei 10,2% der Fälle. Die Hämodialyse wurde in diesen beiden Studien in 3,4 bzw. 6,8% der Fälle angewandt, so dass sich in der Summe relativ hohe Werte für die Häufigkeit extrakorporaler Verfahren von 13,5 bzw. 17,0% ergaben.

Aktuellen Berichten sind geringere Quoten von Fällen, in denen ein Dialyseverfahren zur Behandlung einer akuten Intoxikation eingesetzt wurde, zu entnehmen. So beziffern Clark et al. (2011) den Anteil mit 6%. Lund et al. (2012) fanden eine auffällig geringe Häufigkeit von nur 0,6%. Damit waren in dieser Studie mit insgesamt 1065 Vergiftungsfällen Reanimationen (12 Fälle) doppelt so häufig wie Dialysebehandlungen (6 Fälle), was nicht gut mit den Beobachtungen anderer Autoren in Übereinstimmung zu bringen ist. Schwake et al. (2009) berichten über den Einsatz der Hämodialyse bei 12,1% der Patienten, die wegen unerwünschten Arzneimittelwirkungen intensivmedizinisch betreut werden mussten. Demgegenüber lag der Anteil in der Gruppe von Patienten mit einer absichtlichen Selbstintoxikation nur bei 1,1%. Die Hämo-perfusion spielte in den vergangenen Jahren nur noch in Einzelfällen eine Rolle (Holubek et al. 2005).

Insgesamt fügt sich die in dieser Arbeit beobachtete Anwendungshäufigkeit der Dialysetherapie von 5,1% der Fälle gut in das Bild der vergleichbaren aktuellen Untersuchungen ein, die ebenfalls einstellige Prozentzahlen angeben.

4.10.3 Antidottherapie

Der Einsatz von Antidoten ist ein wesentlicher Bestandteil der Therapie von Intoxikationen. Das gilt insbesondere für die Behandlung klinisch schwerer oder potentiell gefährlicher Vergiftungen auf der Intensivstation. Von herausgehobener Bedeutung sind der Wirkstoff N-Acetylcystein zur Behandlung der Paracetamolintoxikation und die Antidote Flumazenil und Naloxon zur Aufhebung der Wirkung von Benzodiazepinen und Opiaten.

De facto ist aber ein großer Teil aller Intoxikationen durch eine angemessene supportive Therapie erfolgreich zu behandeln (Boyle et al. 2009). Für eine Reihe wichtiger Auslöser von Intoxikationen wie trizyklische Antidepressiva und Neuroleptika steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Auch müssen die der Antidottherapie inhärenten Risiken bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden. So kann die Gabe von Flumazenil zur Behandlung einer Benzodiazepinüberdosierung unter Umständen zu ausgeprägten zerebralen Krampfanfällen führen (Greene et al. 2005).

Die in Publikationen mitgeteilte Häufigkeit der Anwendung von Antidoten ist abhängig von dem Spektrum der Vergiftungsursachen in der jeweiligen Patientenstichprobe. Fürst und Habscheidt (1993) geben an, dass in 20,5% der von ihnen untersuchten Fälle eine Antidotgabe erfolgte. Viertel et al. (2001) setzten bei 27,9% der Fälle ein solches Mittel ein. N-Acetylcystein war die am häufigsten genutzte Substanz, gefolgt von Naloxon und Flumazenil.

Diese Angaben stimmen gut mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit überein, in der insgesamt in 18,6% der Fälle ein Antidot zum Einsatz kam. In 16 von 18 Fällen mit einer Paracetamolüberdosierung oder dem Verdacht darauf wurde N-Acetylcystein gegeben. Damit war dieses Medikament auch in den hier analysierten Fällen das am häufigsten verabreichte Antidot.

Die hohe Anwendungsrate von N-Acetylcystein lässt sich auf eine Kombination von Gründen zurückführen, die die Entscheidung für die Verabreichung dieses Antidots begünstigen. Die zumeist bewusstseinsklaren Patienten können in der Regel konkrete Angaben über die Dosis und den Ingestionszeitpunkt machen, so dass eine im Vergleich mit anderen Intoxikationen hohe Zuverlässigkeit der Diagnosestellung durch die Anamnese möglich ist. Außerdem fällt die Risiko-Nutzen-Abwägung fast immer zugunsten der Antidottherapie aus, da bei der Paracetamolvergiftung mit der Gabe eines gut verträglichen Antidots einer potentiell lebensbedrohlichen Organschädigung – dem akuten Leberversagen – entgegengewirkt werden kann (Bebarta et al. 2010).

Die Verwendung von Flumazenil (14 Fälle), Physostigmin (11 Fälle) und Naloxon (6 Fälle) weist auf die Bedeutung ausgeprägter zentralnervöser Vergiftungserscheinungen bei den Patienten in dieser Untersuchung hin. Andere Indikationen umfassten die Gabe von

Prothrombinkonzentrat (PPSB) bei plasmatischer Gerinnungsstörung als Folge der überdosierten Einnahme eines Vitamin-K-Antagonisten (3 Fälle), die Sauerstoffzufuhr bei Kohlenmonoxidvergiftung (3 Fälle), die intravenöse Glukoseinfusion bei Hypoglykämie durch absichtliche Insulinüberdosierung (2 Fälle) und in jeweils einem Fall die Atropingabe bei suizidaler Ingestion von Dimethoat – einem Insektizid mit ausgeprägten cholinergen Effekten –, die Therapie mit Diazepam als Antagonist bei einer Chloroquinvergiftung und den Einsatz von Glukagon bei einer Betablockerintoxikation. Diese speziellen Fälle illustrieren die Tatsache, dass in der untersuchten Patientengruppe auch seltene Intoxikationsursachen zu finden waren.

4.10.4 Supportive Therapie

Die intravenöse Gabe von Infusionslösungen gehört zu den typischen supportiven Therapieformen bei Patienten mit einer akuten Intoxikation. Sie dient der Sicherstellung einer ausreichenden Hydratation auch bei fehlender oraler Flüssigkeitsaufnahme, kann kreislaufstabilisierend wirken, den Elektrolyt- und den Säure-Basen-Haushalt günstig beeinflussen und die Diurese und damit die renale Giftelimination fördern. Die Infusionsbehandlung war mit einer Anwendungshäufigkeit von 92% aller Fälle die am häufigsten eingesetzte therapeutische Maßnahme. In den vergleichbaren publizierten Untersuchungen werden keine Zahlen hinsichtlich der intravenösen Flüssigkeitsgabe genannt. Wahrscheinlich wurde diese Basismaßnahme für so selbstverständlich gehalten, dass eine Nennung im beschränkten Rahmen eines Zeitschriftenartikels entbehrlich erschien.

Auch die Anreicherung der Einatemluft mit Sauerstoff durch ist eine regelmäßig angewandte Therapiemaßnahme bei der Basisversorgung von Patienten, die wegen Vergiftungserscheinungen behandelt werden müssen. Sie wurde als einfache O₂-Insufflation bei 37,9% unserer Patienten eingesetzt. Die einzige Veröffentlichung, in der explizit auf die Zufuhr von Sauerstoff eingegangen wird, ist die von Schwake et al. (2009). Hier wird eine ganz ähnliche Quote von 33,8% berichtet.

4.10.5 Spezifische Organdysfunktionen und Intensivtherapie

Zentralnervöse Vergiftungserscheinungen

In unserer Patientenstichprobe waren neuropsychiatrische Vergiftungserscheinungen die am häufigsten zu beobachtenden Intoxikationsfolgen. Sie lagen in 88,1% der Fälle vor. Es handelte sich um quantitative Bewusstseinsstörungen wie Somolenz oder Koma oder um qualitative Symptome wie Halluzinationen oder desorientiert-agitierte Zustandsbilder. Außerdem waren zerebrale Krampfanfälle und Funktionsstörungen des autonomen Nervensystems als neurologische Intoxikationszeichen zu werten.

Die große Häufigkeit der neuropsychiatrischen Symptome beruht auf dem Umstand, dass die auslösenden Substanzen der meisten Intoxikationen ihre Hauptwirkung am Nervensystem des Patienten entfalten. Die Mehrheit der Arzneimittel, die für die Vergiftungen ursächlich waren, zielt auf die pharmakologische Beeinflussung des zentralen Nervensystems. Auch beim Alkohol- und Drogenkonsum ist die Veränderung des Bewusstseinszustandes der erwartete Effekt der Substanzeinnahme.

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Analyse mit anderen Arbeiten ist durch eine uneinheitliche Systematik und Nomenklatur eingeschränkt. In einigen Publikationen wird nichts über die Häufigkeit klinischer Symptome einer Störung der ZNS-Funktion berichtet (Fürst und Habscheidt 1993, Viertel et al. 2001).

Lam et al. (2010) nennen einen Anteil von 74% der Fälle in ihrer Studie, in denen ein veränderter Bewusstseinszustand („altered mental status“) mit einem Wert der Glasgow Coma Scale (GCS) ≤ 8 oder ein zerebrales Krampfereignis zu konstatieren war. Liisanantti et al. (2011) stützen sich in ihrer Untersuchung ebenfalls auf die GCS als Indikator einer ZNS-Störung und fanden eine Rate von 71,9% für Fälle mit einem GCS-Wert ≤ 14 . Das Auftreten zerebraler Krampfanfälle oder qualitativer Bewusstseinsstörungen wird von der Glasgow Coma Scale nicht differenziert erfasst. Schwake et al. (2009) ermittelten unter Patienten mit einer absichtlichen Selbstintoxikation eine Quote von 67,3% der Fälle mit Somnolenz, Sopor, Koma, Desorientierung oder Krampfanfällen.

Die in der vorliegenden Untersuchung mit 88,1% der Fälle hohe Rate von klinisch apparenten Beeinträchtigungen der ZNS-Funktion ist auf zwei Faktoren zurückzuführen. Erstens ist in der Stichprobe – wie schon beschrieben – ein relativ hoher Anteil von Patienten mit einer Alkoholintoxikation vertreten. Zweitens wird schon eine milde neuropsychiatrische Symptomatik mit „Schläfrigkeit“, „Unruhe“ oder „Koordinationsstörungen“ durch den Poisoning Severity Score als Vergiftungserscheinung definiert. Die PSS-Systematik stellt also ein besonders empfindliches Instrument für die Feststellung einer – wenn auch geringgradigen – Alteration der ZNS-Funktion dar. Außerdem trägt der „Katalog“ der relevanten Symptome im PSS der Vielfalt der Bewusstseinsstörungen Rechnung, die Folge einer Vergiftung sein können. Dieses stellt einen wichtigen methodischen Unterschied gegenüber der Glasgow Coma Scale dar.

Respiratorische Vergiftungssymptome, Intubation und maschinelle Beatmung

Respiratorische Intoxikationszeichen waren bei insgesamt 28,3% aller Patienten in der hier dargestellten Population zu beobachten. Das Spektrum reichte von Hustenreiz und leichter Dyspnoe bis zur akuten Ateminsuffizienz.

Die Indikation zur orotrachealen Intubation mit nachfolgender maschineller Beatmung wird bei Patienten mit einer akuten Intoxikation entweder wegen primär respiratorischer Symptome oder aufgrund schwerer neurologischer Störungen gestellt. Aufgrund einer schweren Funktionsstörung des ZNS können die Schutzreflexe erloschen oder der Atemantrieb stark gemindert sein, was zu Aspiration und Hypoventilation führen kann. Auch

eine geplante Magenspülung oder die Applikation von Aktivkohle erfordern bei bewusstseinsgeminderten Patienten die Intubation zum Aspirationsschutz. Eine originär auf eine pulmonale Dysfunktion zurückzuführende respiratorische Insuffizienz – etwa aufgrund einer Pneumonie – kommt seltener vor und stellt in der Regel eher eine Komplikation der Vergiftung als einen unmittelbar toxischen Effekt dar. Abzugrenzen sind Folgeerscheinungen der seltenen inhalativen Giftexpositionen.

In unserer Patientengruppe wurde in insgesamt 17,6% der Fälle eine invasive Beatmung durchgeführt. Die Angaben über die Häufigkeit der Intubation und Beatmung von Patienten mit einer akuten Vergiftung variieren in der Literatur stark. Lund et al. (2011) und Schwake et al. (2009) geben mit 7,7 bzw. 8,2% niedrigere Raten an. Fürst und Habscheidt (1993) berichten über eine Quote von 14,2% unter den von ihnen betreuten Patienten. In der Studie von Hamad et al. (2000) war in 21% der Fälle eine Intubation notwendig. Viertel et al. (2001) führten bei 30% ihrer Patienten eine invasive Beatmung durch. Mit 68 bzw. 69% lag der Anteil beatmeter Patienten in den Untersuchungen von Lam et al. (2010) und Clark et al. (2011) wesentlich höher.

Die relative Häufigkeit der Intubationen hängt unter anderem von bestimmten Merkmalen der Patientenpopulation ab. So finden sich in der Untersuchung von Lam et al. (2010) ungewöhnlich viele Patienten mit einer Kohlenmonoxidvergiftung, was die erhöhte Häufigkeit an Beatmungsindikationen zum Teil erklären kann.

Ein noch größerer Einfluss auf die Quote invasiver Beatmungen ist für das „Atemwegsmanagement“ von Patienten mit einer intoxikationsbedingten ausgeprägten Bewusstseinsstörung anzunehmen. Die Indikationsstellung zur Intubation bei solchen Patienten wird kontrovers diskutiert.

Liisanantti et al. (2003) fanden unter Patienten, die wegen einer Selbstintoxikation in die Klinik gebracht wurden, im Verlauf von 48 Stunden in 28,4% der Fälle eine Aspirationspneumonitis. Auch Eizadi-Mood et al. (2009) beschreiben ein hohes Risiko für diese Komplikation. Allerdings fällt in beiden Erhebungen eine ungewöhnlich hohe Quote von Magenspülungen von 100 bzw. 90% auf, obwohl diese Maßnahme nicht als Routineverfahren empfohlen wird (Vale und Kuhlig 2004).

Die Vermeidung einer Aspiration hat in jedem Fall einen hohen Stellenwert. Duncan und Thakore (2008) sowie Donald et al. (2009) konnten aber zeigen, dass auch Patienten mit einem GCS-Wert von unter 8 Punkten, die keine Aktivkohlegabe und keine Magenspülung erhielten, bei guter Beobachtung häufig ohne Intubation sicher behandelt werden können.

Lam et al. (2010) und Clark et al. (2011), die sehr hohe Intubationsquoten referieren, berichten zugleich über eine meist sehr kurze Beatmungsdauer bei ihren Patienten. Diese Daten weisen darauf hin, dass die Intubationen ganz überwiegend zur Sicherung der Atemwege während der oftmals relativ kurzen Phase der schweren neurologischen Beeinträchtigung erfolgten und nicht Ausdruck einer erhöhten Rate von Fällen mit respiratorischer Insuffizienz aufgrund primär pulmonaler Vergiftungserscheinungen war.

Die zitierten Publikationen illustrieren verschiedene Interpretationen des Ermessensspielraums, den der behandelnde Arzt bei der Indikationsstellung zur Intubation hat. Die Intubationshäufigkeit von 17,6% in unserer Patientenstichprobe ist im Vergleich mit den divergierenden Ergebnissen anderer Studien als durchschnittlich einzuschätzen.

Aspiration und Infektionen

Die Diskussion über entzündliche und infektiologische Komplikationen bei Patienten, die wegen einer akuten Intoxikation auf einer Intensivstation betreut werden müssen, ist auf das Problem der Aspirationspneumonitis und der Pneumonie fokussiert. Mit dem Auftreten dieser Komplikationen ist eine erhöhte Mortalität und eine im Durchschnitt längere Behandlungsdauer auf der Intensivstation verbunden (Christ et al. 2006).

In den Publikationen werden sehr unterschiedliche Angaben zur Häufigkeit der Aspirationspneumonitis und der Pneumonie gemacht. Mehrere Autoren geben eine Rate zwischen 3 und 5,9% an (Fürst und Habscheidt 1993, Schwake et al. 2009, Lund et al. 2012). In Untersuchungen, die sich speziell mit den Gefahren einer Aspiration bei akuten Intoxikationen befassen, wurden deutlich höhere Inzidenzen zwischen 17 und 28,4% gefunden (Liisanantti et al. 2003, Christ et al. 2006).

Diese Diskrepanz kann mit den uneinheitlichen Kriterien für die Diagnosestellung einer „chemischen“ Pneumonitis bzw. einer erregervermittelten Pneumonie zusammenhängen. Auch unterscheiden sich „patientenseitige“ Faktoren wie Art und Dauer von schweren Bewusstseinsstörungen, die möglicherweise das Risiko für das Eintreten einer Lungenentzündung beeinflussen, und die vergiftungsbezogenen Therapiemodalitäten – zum Beispiel der Einsatz der Magenspülung als einer aspirationsträchtigen Maßnahme – zwischen den Studien.

Eventuell wird in Analysen, die eher eine globale Darstellung der intensivmedizinischen Versorgung von intoxikierten Patienten zum Gegenstand haben, aufgrund ihrer Konzeption ein spezieller Aspekt wie die Häufigkeit einer Aspirationspneumonitis oder das Auftreten pulmonaler Infektionen unterschätzt. Auf der anderen Seite kann die höhere Ereignisrate in Studien, die explizit auf die Erfassung dieser Ereignisse ausgerichtet sind, auch durch einen Bestätigungsfehler („confirmation bias“) bedingt sein.

In der vorliegenden Arbeit wurde nicht die klinische Diagnose einer Infektion, sondern als Surrogatmarker die Anwendung einer antimikrobiellen Therapie erfasst. Damit wurde die Schwierigkeit der Falldefinition der infektiologischen Komplikation – hauptsächlich der Lungenentzündung – umgangen.

In 11,6% aller hier untersuchten Fälle wurde eine antibiotische Therapie durchgeführt. Diese Rate liegt genau zwischen den oben genannten minimalen und maximalen Häufigkeiten pulmonaler Infektionen. Es ist anzunehmen, dass die Größenordnung des Problems der intoxikationsassoziierten und zumeist pulmonal lokalisierten Entzündungen durch diesen Wert realistisch angezeigt wird.

Dysfunktionen des Herz-Kreislauf-Systems

In 28,9% der hier dargestellten Fälle führte die akute Intoxikation zu Beeinträchtigungen des Herz-Kreislauf-Systems. Im Poisoning Severity Score werden in dieser Kategorie EKG-Veränderungen wie eine Verbreiterung des QRS-Komplexes und die Verlängerung der QTc-Zeit, manifeste Herzrhythmusstörungen sowie hypotone und hypertensive Blutdruckdysregulationen und myokardiale Perfusionsstörungen zusammengefasst. Wie auch auf dem Gebiet der zentralnervösen Symptome einer Vergiftung registriert der PSS bereits beim Vorliegen von ungefährlichen Zeichen wie „Extrasystolie“ oder passager erhöhten oder verminderten Blutdruckwerten „milde“ Intoxikationszeichen.

In mehreren Veröffentlichungen über die intensivmedizinische Versorgung von Patienten mit akuten Vergiftungen wird nicht ausdrücklich auf die Häufigkeit von Symptomen, die das Herz-Kreislauf-System betreffen, eingegangen (Fürst und Habscheidt 1993, Viertel et al. 2001, Schwake et al, 2009, Clark et al. 2011).

Den Untersuchungen, in denen diese Problematik thematisiert wird, sind uneinheitliche Ergebnisse zu entnehmen. Lam et al. (2011) berichten über eine vergleichsweise geringe kumulative Inzidenz von 13,6% der Fälle mit „Arrhythmie, Leitungsverzögerung im EKG, Myokardschädigung oder katecholaminpflichtiger arterieller Hypotonie“. Hamad et al. (2000) fanden bei 20% ihrer Patienten, die wegen einer Intoxikation auf der Intensivstation betreut wurden, EKG-Veränderungen und Arrhythmien und bei nur 3% der Fälle eine arterielle Hypotonie. Maier et al. (2011) konstatieren eine hohe Quote an EKG-Veränderungen bei Intensivpatienten, deren Intoxikation auf legale Arzneimittel – vornehmlich Psychopharmaka – zurückzuführen war. Sie sahen in 14,5% der Fälle eine QRS-Verbreiterung und bei 45,8% der Fälle eine verlängerte QTc-Zeit. Lund et al. (2012) konnten hingegen unter allen hospitalisierten Vergiftungspatienten nur bei 1% der Fälle eine QRS-Verbreiterung und bei 6% der Fälle eine QTc-Verlängerung nachweisen.

Bemerkenswert ist der hohe Anteil an Patienten mit einer intoxikationsbedingten „Dysfunktion“ (32,3%) oder einem „Versagen“ (35,5%) des Herz-Kreislauf-Systems in der Studie von Liisanantti et al. (2011). Die Feststellung dieser Zustände fußte auf dem SOFA-Score der Patienten. Dieser wird hinsichtlich des Herz-Kreislauf-Systems ausschließlich durch eine Beurteilung des Blutdrucks und der Notwendigkeit des Einsatzes von Katecholaminen gebildet. EKG-Veränderungen oder Herzrhythmusstörungen werden nicht erfasst.

Der heterogene Charakter der kardiovaskulären Störungen und die unterschiedliche Registrierung und Gewichtung der Symptome führt in der Literatur zu einem undeutlichen Bild der Häufigkeit und Schwere von Dysfunktionen des Herz-Kreislauf-Systems im Hinblick auf den Auslöser der Intoxikation unselektierten Patientenpopulation. Der Poisoning Severity Score gestattet durch eine umfassende Auflistung möglicher zirkulatorischer und rhythmologischer Befunde und Komplikationen eine differenzierte Einschätzung des Schweregrades von Vergiftungserscheinungen. Die einfacher strukturierten, häufig eingesetzten intensivmedizinischen Scores (SOFA, SAPS II, APACHE II) bieten diese Option nicht.

Katecholamintherapie

Bei 9,3% unserer Patienten wurden Katecholamine zur Therapie einer ausgeprägten Kreislaufinsuffizienz eingesetzt. Überraschenderweise wird in Untersuchungen, die sich mit der intensivmedizinischen Versorgung von Patienten mit einer akuten Intoxikation beschäftigen, nur unregelmäßig über die Gabe von Katecholaminen zur Kreislaufstabilisierung berichtet.

Schwake et al. (2009) setzten bei Patienten, die wegen einer akuten Selbstvergiftung behandelt werden mussten, in 5,6% der Fälle „inotrope Substanzen“ ein. Clark et al. (2011) nennen eine Quote von 6% ihrer Patienten, bei denen eine medikamentöse „inotrope Unterstützung“ notwendig war. Liisanantti et al. (2011) aus Finnland nahmen in ihrer umfangreichen Registerstudie ein Kreislaufversagen („cardiovascular failure“) immer dann an, wenn ein auf die Hämodynamik bezogener SOFA-Score von 3 oder 4 vorlag. Diese Score-Punktwerte sind durch die Gabe von Noradrenalin, Adrenalin oder Dopamin definiert. Die Untersucher stellten die Anwendung dieser Medikamente bei 35,5% der Patienten fest. Es handelt sich um eine ungewöhnlich hohe Quote von Patienten mit einer Katecholamintherapie. Diese erscheint umso erstaunlicher, da trotz der daraus abzulesenden erheblichen akuten kardiovaskulären Morbidität weder eine verlängerte mittlere intensivmedizinische Behandlungsdauer – hier: 32,1 Stunden –, noch eine erkennbar erhöhte Mortalität – nämlich „nur“ 2,3%, – einherging. Hamad et al. (2000) registrierten in ihrer Studie nur bei 3% aller intensivmedizinisch betreuten Patienten mit einer akuten Vergiftung zum Zeitpunkt der Aufnahme einen systolischen Blutdruck unter 100 mmHg. Zum Einsatz von vasoaktiven Medikamenten nehmen sie nicht Stellung.

Die sehr unterschiedlichen Mitteilungen zur Katecholamintherapie bei akuten Intoxikationen machen eine Einordnung der eigenen Daten schwierig. Mit 9,3% liegt der Anteil der entsprechend therapierten Patienten in unserer Stichprobe in dem weiten Bereich zwischen den publizierten Extremwerten und in der Größenordnung der von Schwake et al. (2009) und Clark et al. (2011) beschriebenen Häufigkeit.

Schwere Herzrhythmusstörungen und Herz-Kreislauf-Stillstand

Bei zwei Patienten (0,6%) in unserer Stichprobe wurde eine kardiopulmonale Reanimation durchgeführt, in beiden Fällen war der Herz-Kreislauf-Stillstand schon präklinisch vor dem Eintreffen des Rettungsdienstes eingetreten. Beide Patienten verstarben nach primär erfolgreicher Wiederbelebung im weiteren Verlauf auf der Intensivstation.

Während der intensivmedizinischen Behandlung war in keinem der insgesamt 311 Intoxikationsfälle eine elektrische Kardioversion oder Reanimation zur Therapie bedrohlicher Herzrhythmusstörungen erforderlich.

Fürst und Habscheidt (1993) berichten über Reanimationsbehandlungen bei 1,6% ihrer Fälle, bei Lund et al. (2012) war es 1% der Fälle. Beide Studien machen keine Aussage dazu, ob die Wiederbelebungen vor oder während der Behandlung auf der Intensivstation stattfanden.

Maier et al. (2011) differenzieren die von ihnen beobachteten Herz-Kreislauf-Stillstände nach einer absichtlichen Selbstvergiftung in 1,6% präklinische und 2,6% innerklinische Ereignisse.

In Untersuchungen, die sich auf Herzrhythmusstörungen bei Intoxikationen mit bestimmten Substanzen konzentrieren, werden schwerwiegende kardiale Komplikationen wie Torsades-de-pointes-Tachykardien beschrieben. Hochpotente Neuroleptika und Antidepressiva stehen dabei im Fokus der Darstellungen und die Bedeutung verschiedener EKG-Befunde wie Alterationen der QRS-Dauer und QTc-Zeit werden diskutiert (Arranto et al. 2003, Buckley et al. 2003). Höheres Alter, weibliches Geschlecht, das Vorliegen einer prädisponierenden Herzerkrankung und Störungen des Elektrolyt- und des Säure-Basen-Haushaltes stellen Risikofaktoren für solche Herzrhythmusstörungen dar (Wenzel-Seifert et al. 2011).

Akut lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen waren in unserer Patientenstichprobe sehr selten. Das im Mittel relativ niedrige Alter der Patienten und die damit zu unterstellende geringe kardiovaskuläre Komorbidität sowie ein engmaschiges Monitoring und „Management“ des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes können dazu beigetragen haben.

Gastrointestinale Vergiftungssymptome

Gastrointestinale Vergiftungssymptome waren in 27,7% aller Fälle zu beobachten. Allein 23,2% aller Patienten zeigten mindestens einmaliges Erbrechen als Reaktion auf die akute Intoxikation. Die Bedeutung dieser an sich meist harmlosen Symptomatik liegt vor allem in dem Risiko eines Aspirationsgeschehens, wenn gleichzeitig eine höhergradige Beeinträchtigung des Bewusstseins vorliegt. Angaben zu der Häufigkeit oder Ausprägung gastrointestinaler Symptome sind den zum Vergleich herangezogenen Studien nicht zu entnehmen.

Stoffwechselstörungen

Ein wesentlicher Aspekt des intensivmedizinischen Monitorings in Vergiftungsfällen ist die Erkennung von Stoffwechselfysregulationen. Störungen des Glukosestoffwechsels sowie des Elektrolyt- und des Säure-Basen-Haushaltes sind besonders zu beachten. In unserer Patientengruppe waren bei insgesamt 28,3% der Patienten Abweichungen der Laborbefunde zu registrieren. Am häufigsten war eine milde Elektrolytentgleisung im Sinne einer Hypokaliämie festzustellen, die in der Regel problemlos durch eine orale oder intravenöse Substitutionstherapie ausgeglichen werden konnte. Schwake et al. (2009) fanden in der von ihnen untersuchten Gruppe von Fällen mit einer absichtlichen Selbstintoxikation mit Medikamenten bei 28,3% der Patienten eine Hypokaliämie.

Bemerkenswert ist, dass in den detaillierten Vorgaben des PSS pathologische Natriumkonzentrationen im Serum keine Erwähnung finden. Der Natrium- und Wasserhaushalt eines Patienten kann zum Beispiel als Folge einer Drogenintoxikation mit MDMA („Ecstasy“) gefährlich dysreguliert sein (Halpern et al. 2011).

Störungen der Nierenfunktion

Bei 9,3% der Fälle war eine Störung der Nierenfunktion mit inadäquat geringer Diurese und/oder Erhöhung der Retentionsparameter zu konstatieren. Der Einsatz eines Nierenersatzverfahrens zur Behandlung eines akuten Nierenversagens war nur bei drei Patienten (1,0% der Fälle) erforderlich.

In anderen Untersuchungen der intensivmedizinischen Therapie akuter Intoxikationen werden für das akute Nierenversagen Häufigkeiten von 1,2% (Fürst und Habscheidt 1993) bis 3,7% (Lam et al. 2010) angegeben. Liisanantti et al. (2011) fanden einen Anteil von 2,4% der Patienten mit einem Nierenversagen („renal failure“), stellten aber zusätzlich bei 8,8% der Patienten eine akute Einschränkung der Nierenfunktion („renal dysfunction“) fest. Aus dieser differenzierten Betrachtungsweise ergibt sich eine mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vergleichbare Einschätzung der Häufigkeit renaler Komplikationen im Rahmen akuter Vergiftungen.

Die Einordnung der Ergebnisse ist aber durch eine fehlende Klarheit der Begriffe und Definitionen erschwert. Durch die Veröffentlichung der „RIFLE“- und „AKIN“-Kriterien (Bellomo et al. 2004, Mehta et al. 2007) ist außerdem eine neue Grundlage für die Diagnosestellung und Schweregradeinteilung der akuten Nierenschädigung geschaffen worden, die die Kriterien des 1998 publizierten Poisoning Severity Scores nicht mehr aktuell erscheinen lassen.

Störungen der Leberfunktion

Mit einer Häufigkeit von 6,8% der Fälle war eine akute Leberschädigung eine eher seltene Intoxikationsfolge. Ein fulminantes Leberversagen mit der Indikation zur Organtransplantation wurde nicht beobachtet.

In zahlreichen Veröffentlichungen aus Großbritannien und den USA wird die Bedeutung der Paracetamolintoxikation als häufiges Ereignis und als verbreitete Ursache des lebensbedrohlichen akuten Leberversagens betont (Dart et al. 2006). Clark et al. (2011) berichten, dass in ihrer Untersuchung von intensivmedizinisch betreuten Patienten mit akuten Vergiftungen 40% der Todesfälle auf eine Paracetamolintoxikation zurückzuführen waren. Auch Wiegand et al. (2012) fanden in ihrer Analyse in 23% der Fälle Paracetamol als Auslöser letaler Verläufe.

Im Gegensatz zu diesen Daten wird in Arbeiten, die außerhalb des angelsächsischen Raumes erstellt wurden, praktisch gar nicht systematisch auf hepatische Vergiftungsfolgen eingegangen (Liisanantti et al. 2011), obwohl auch hier Überdosierungen von Paracetamol zu den häufigen Intoxikationsursachen gezählt werden. So beobachteten Schwake et al. (2009) bei 13% ihrer Patienten eine Paracetamolvergiftung. Die Autoren machen aber keine ausdrücklichen Angaben zum Auftreten eines akuten Leberversagens. Etwas niedrigere Anteile von Paracetamolüberdosierungen in ihren Studienpopulationen mit 6,8 bis 11% werden von Lam et al. (2011), Viertel et al. (2001) und Lund et al. (2012) mitgeteilt.

Auch andere, seltener anzutreffende Substanzen können Ursache einer akut-toxischen Leberschädigung sein. So war in dieser Untersuchung ein Fall mit hepatotoxischen Vergiftungsfolgen nach der akzidentellen Ingestion eines tetrachlorkohlenstoffhaltigen Lösungsmittels vertreten.

Hämatologische Veränderungen

Der Kriterienkatalog des Poisoning Severity Score fasst in der Kategorie „Blut“ das Auftreten einer Hämolyse oder einer Methämoglobinämie sowie Zytopenien und Gerinnungsstörungen als Folgeerscheinungen von akuten Intoxikationen zusammen. Eine plasmatische Koagulopathie wird allerdings auch in der Kategorie „Leberfunktion“ als möglicher Ausdruck einer hepatotoxischen Giftwirkung benannt, so dass hier keine ganz trennscharfe Abgrenzung vorliegt.

Bei 7,4% unserer Patienten waren Blutbildveränderungen zu konstatieren. Überwiegend handelte es sich um eine Anämie oder eine Thrombozytopenie. Hämolyse und Methämoglobinämie spielten – wie auch in den relevanten Vergleichsarbeiten – in der hier analysierten Patientenpopulation keine Rolle.

Auf das Auftreten von Blutbildveränderungen wird in den Berichten über die allgemeine klinische Versorgung von Intoxikationspatienten in der Regel nicht eingegangen. Eine Ausnahme stellt die Untersuchung von Liisanantti et al. (2011) dar, in der eine Thrombozytopenie als Risikofaktor für die Notwendigkeit einer verlängerten intensivmedizinischen Behandlung identifiziert wurde. Eine Thrombozytopenie ist ein häufig bei schweren Akuterkrankungen zu beobachtendes Phänomen (Parker 2012).

Rhabdomyolyse

Ein akuter Muskelzellzerfall kann durch zahlreiche verschiedene Toxine ausgelöst werden. Die Induktion einer Rhabdomyolyse ist gerade für solche Substanzen typischerweise beschrieben, die regelmäßig im Zusammenhang mit akuten Intoxikationen anzutreffen sind. Huerta-Alardín et al. (2005) nennen in ihrem Review unter anderem Antidepressiva, Neuroleptika, Benzodiazepine, Antihistaminika, diverse illegale Drogen und Alkohol. In unserer Patientenpopulation waren nach den Kriterien des PSS in 12,9% der Fälle klinische und laborchemische Zeichen einer vergiftungsbedingten Rhabdomyolyse nachweisbar.

Unter den zum Vergleich herangezogenen Publikationen finden sich nur in den Arbeiten von Fürst und Habscheidt (1993) und von Lund et al. (2012) konkrete Angaben zur Häufigkeit einer Rhabdomyolyse. Es werden niedrige Raten von 2,5 und 1,7% mitgeteilt. Unklar bleiben in beiden Fällen die Diagnosekriterien.

Im Poisoning Severity Score wird eine „milde“ Rhabdomyolyse schon bei Nachweis einer Erhöhung der Creatinkinasekonzentration im Serum über 250 U/l diagnostiziert. Dieser Wert liegt knapp oberhalb des oberen Grenzwertes des Normbereichs für diesen Laborparameter

(170 U/l für weibliche, 190 U/l für männliche Patienten). Die PSS-Kriterien stellen hier also ein sehr empfindliches Instrument zur Feststellung eines toxisch bedingten akuten Muskelzellerfalls dar, was zu der höheren Inzidenz der Rhabdomyolyse in dieser Studie beigetragen haben kann.

4.11 Poisoning Severity Score

4.11.1 Allgemeines und Häufigkeitsverteilung der Schweregrade des PSS

Der Poisoning Severity Score unterscheidet fünf Schweregrade akuter Intoxikationen. Der Score „PSS 0“ beschreibt dabei Fälle, in denen der Verdacht auf eine Vergiftung vorliegt, eine solche aber im Verlauf ausgeschlossen werden kann. Der Wert „PSS 4“ wird retrospektiv tödlich verlaufenen Intoxikationen zugeordnet. Schon in der Originalveröffentlichung des Poisoning Severity Scores wiesen Persson et al. (1998) darauf hin, dass der Exitus letalis strenggenommen kein Schweregrad, sondern ein „Outcome“ ist. Die Schweregrade „PSS 1“, „PSS 2“ und „PSS 3“ beschreiben „leichte“, „mittelschwere“ und „schwere“ Fälle von akuten Vergiftungen.

In der untersuchten Stichprobe mit 311 Patienten waren in 33,1% der Fälle nur leichte Vergiftungserscheinungen (PSS 1) zu konstatieren. Einem mittleren Schweregrad (PSS 2) waren 40,1% der Fälle zuzuordnen. Schwere oder lebensbedrohliche Folgen einer akuten Intoxikation (PSS 3) waren bei 21,2% der Patienten zu beobachten. Der Verdacht auf eine Intoxikation konnte bei 4,5% der Patienten ausgeräumt werden, was eine Einstufung in den Schweregrad PSS 0 bedeutete. Die drei Todesfälle (1,0% der Patienten) waren mit dem Schweregrad PSS 4 zu bezeichnen.

Der PSS wurde nicht gezielt für die spezielle Situation der Patientenbehandlung auf der Intensivstation erarbeitet. Intoxikationen mit denjenigen Substanzen, die bei der Erstellung der Liste signifikanter Symptome und Befunde als Grundlage genutzt wurden, waren in der untersuchten Patientenpopulation relativ selten.

Dennoch waren in dieser Untersuchung Beispiele für alle Schweregrade des Poisoning Severity Scores nachzuweisen. Insbesondere waren die Klassen PSS 1 bis 3 jeweils durch eine relevante Anzahl von Fällen repräsentiert. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass der Poisoning Severity Score eine differenzierte Einschätzung des Schweregrades von intensivmedizinisch versorgten Vergiftungsfällen erlaubt. Die PSS-Kriterien sind so umfassend formuliert, dass eine sinnvolle Anwendung der Skala auch für Vergiftungsursachen möglich ist, die nicht in der „Urliste“ der Toxine berücksichtigt waren.

Die vergleichende Einordnung der in dieser Arbeit gefundenen Häufigkeiten der verschiedenen PSS-Schweregrade ist nur mit Einschränkungen möglich, da dieser Score bisher nicht in einer veröffentlichten Untersuchung einer nicht auf bestimmte toxische Substanzen beschränkten intensivmedizinischen Patientengruppe eingesetzt wurde.

Als Anhaltspunkt kann die aktuelle Studie von Muster et al. (2012) dienen, in der der PSS zur Klassifikation von Vergiftungsfällen in der Notaufnahme einer Schweizer Universitätsklinik genutzt wurde. Muster et al. berichten, dass unter 1515 Patienten die fünf Schweregrade mit relativen Häufigkeiten von 5,5% (PSS 0), 46,7% (PSS 1), 37,4% (PSS 2), 9,6% (PSS 3) und 0,5% (PSS 4) zu beobachten waren. Dieses Verteilungsmuster ähnelt grundsätzlich dem hier vorgelegten Ergebnis. Die „Verschiebung“ in Richtung der schweren Fälle in dieser Arbeit ist durch den unterschiedlichen Ort der Erfassung der Intoxikationen – Intensivstation versus Notaufnahme – mit einer entsprechenden Auswahl von Patienten mit gravierenden Vergiftungssymptomen gut zu erklären.

Andere Autoren, die die intensivmedizinische Behandlung intoxikierter Patienten zum Gegenstand ihrer Veröffentlichungen gemacht haben, nennen Anteile von 30 bzw. 35% der Fälle, in denen „Komplikationen“ der Vergiftungen auftraten (Hamad et al. 2000, Lund et al. 2011). Gemeint sind schwere und akut behandlungsbedürftige Organdysfunktionen wie Koma, Ateminsuffizienz, Nierenversagen, arterielle Hypotonie oder bedrohliche Herzrhythmusstörungen. Diese gravierenden Vergiftungssymptome dürften oftmals den Kriterien des Schweregrades 3 des PSS entsprechen. Damit liegt die in dieser Arbeit für den Score-Wert PSS 3 gefundene Quote von 21,2% etwas niedriger als der Anteil intensivmedizinisch „komplizierter“ Fälle in anderen Darstellungen. Die Größenordnung der Häufigkeit schwerer Fälle scheint aber vergleichbar.

4.11.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede der Schwere der Intoxikationen

Es war kein geschlechtsspezifischer Unterschied der Häufigkeit von Fällen feststellbar, in denen der Verdacht auf eine Intoxikation ausgeräumt werden konnte (PSS 0). Diese Situation trat bei 4,7% der männlichen und bei 4,5% der weiblichen Patienten auf. Von den drei letalen Intoxikationen (PSS 4) waren zwei Männer und eine Frau betroffen.

Im Gegensatz dazu waren signifikante Differenzen der Häufigkeiten milder und schwerer Vergiftungsfolgen zwischen den Geschlechtern zu beobachten. Während unter den männlichen Patienten leichte Intoxikationen (PSS 1) mit einer Quote von 24,3% der Fälle wesentlich seltener auftraten als unter den weiblichen Patientinnen mit einer Rate von 41,1%, waren schwere Intoxikationen (PSS 3) unter den männlichen Patienten mit einer relativen Häufigkeit von 27,0% der Fälle signifikant häufiger als unter den weiblichen, die in 16,0% der Fälle solch gravierende Symptome zeigten. Dem mittleren Schweregrad (PSS 2) waren in beiden Patientengruppen vergleichbar viele Fälle zuzuordnen. Es handelte sich um 42,6% der Fälle unter den Männern und um 38,0% der Fälle unter den Frauen.

Die Häufung schwerer Intoxikationserscheinungen des Schweregrades PSS 3 unter den männlichen Patienten ist unter anderem auf das vermehrte Auftreten hochgradiger Bewusstseinsstörungen in den Substanzgruppen Alkohol und Antidepressiva zurückzuführen, die zusammen 43,7% aller Fälle repräsentierten. Im Falle der Alkoholvergiftungen wird diese These durch den Befund einer höheren durchschnittlichen Blutalkoholkonzentration unter den betroffenen Männern unterstützt. Sowohl in der Gruppe der Patienten mit einer Alkohol-

intoxikation als auch in der Patientengruppe mit einer Vergiftung durch Antidepressiva musste jeweils ein deutlich größerer Anteil der männlichen Patienten intubiert und maschinell beatmet werden (25,5% gegenüber 10,5%, $p=0,109$ bzw. 45,0% gegenüber 13,0%, $p=0,039$). Dieser Umstand kann ebenfalls als indirekter Hinweis auf besonders schwere Störungen der ZNS-Funktion interpretiert werden.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass im Sinne eines Selektionsbias bei Männern stärker ausgeprägte Rauschzustände nach Alkoholkonsum „tolerabel“ erschienen, ohne dass die Indikation zur intensivmedizinischen Überwachung gestellt wurde. Ein solcher Hintergrund könnte eine zusätzliche Erklärung für die im Vergleich weniger schweren Symptome der auf der Intensivstation betreuten Frauen mit einer Alkoholintoxikation sein.

In den zum Vergleich herangezogenen Berichten über die intensivmedizinische Betreuung von Patienten mit akuten Intoxikationen werden kaum Aussagen zu geschlechtsspezifischen Unterschieden hinsichtlich der Schwere der Vergiftungen gemacht. Liisanantti et al. (2011) konnten in ihrer Analyse für das männliche Geschlecht weder häufigere Todesfälle noch einen höheren Anteil langer ITS-Aufenthalte über 48 Stunden Dauer ermitteln. Der fehlende Nachweis einer erhöhten Mortalität oder einer protrahierten intensivmedizinischen Betreuung spricht aber nicht notwendigerweise gegen eine erhöhte Häufigkeit schwerer Intoxikations-symptome unter männlichen Patienten, wenn man annimmt, dass diese Vergiftungs-erscheinungen nur für relativ kurze Zeit und ohne letalen Ausgang auftreten.

4.11.3 Altersabhängige Unterschiede der Schwere der Intoxikationen

Das mittlere Alter der Patienten, bei denen eine leichte oder eine mittelgradige Intoxikation vorlag, betrug 38,44 bzw. 38,00 Jahre. Das Durchschnittsalter der Patienten, die wegen einer schweren Vergiftung mit bedrohlichen Organmanifestationen intensivmedizinisch betreut werden mussten, lag mit 44,05 Jahren signifikant höher. Unter den über 50-jährigen Patienten war eine schwere Intoxikation (PSS 3) fast doppelt so häufig wie unter allen jüngeren Patienten (32,4% vs. 17,7%, $p=0,009$). Unter den älteren Patienten fand sich auch eine jeweils signifikant erhöhte Rate an psychiatrischen und somatischen Vorerkrankungen (83,8% vs. 71,7%, $p=0,046$ bzw. 70,3% vs. 16,5%, $p<0,001$). Alle wichtigen intensivtherapeutischen Maßnahmen – maschinelle Beatmung, Katecholamingabe, Anlage eines zentralvenösen und eines arteriellen Gefäßzugangs, Dialysebehandlung, antibiotische Therapie und künstliche Ernährung – wurden bei den Patienten der höchsten Altersklasse signifikant häufiger angewandt als unter den jüngeren Patienten.

Abgesehen von der mit insgesamt acht Fällen kleinen Gruppe von Lithiumintoxikationen war für keine der Substanzgruppen eine signifikante Häufung des Auftretens in der höchsten Altersklasse zu eruieren. Aus den Vergiftungsursachen lässt sich somit keine eindeutige Erklärung für die schweren Verläufe unter den älteren Patienten ableiten.

Die Feststellung einer schweren Vergiftung nach dem PSS ist an das Auftreten von mindestens einer gravierenden Organdysfunktion gebunden. Mit dem Alter der Patienten steigt die Prävalenz von Vorerkrankungen an. Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-

Erkrankungen sowie chronische Lungen- und Nierenerkrankungen sind im höheren Lebensalter häufiger. Durch eine akute Intoxikation besteht ein erhöhtes Risiko für eine Dekompensation der konstitutionell eingeschränkten Organfunktion. Eine Verminderung der renalen Eliminationsleistung führt zu einer Veränderung der Pharmakokinetik von Arzneimitteln einer verlängerten Wirkdauer. Darüber hinaus ist aufgrund der unter älteren Patienten verbreiteten Einnahme einer bisweilen umfangreichen Dauermedikation mit vermehrten Arzneimittelinteraktionen zu rechnen (Mühlberg et al. 2005).

Im Vergleich mit jüngeren Patienten war unter den älteren Betroffenen eine geringere Rate an frühzeitig einsetzender medizinischer Betreuung zu registrieren. Nur 13,5% der über 50-Jährigen wurden innerhalb von zwei Stunden nach dem Vergiftungsereignis notfall- und intensivmedizinisch versorgt. Unter den jüngeren Patienten (Alter <50 Jahre) lag der Anteil der frühzeitig behandelten Patienten mit 35,4% signifikant höher ($p < 0,001$). Es ist gut vorstellbar, dass der verzögerte Beginn der Überwachung und der Therapie das Auftreten von Komplikationen wie einem prärenalen Nierenversagen oder einer Aspirationspneumonie begünstigt hat.

Eine Ursache der relativ späten Hilfe kann eine schlechtere soziale Bindung der älteren Patienten sein. Sie führt dazu, dass eine Intoxikation bei älteren, alleinlebenden Patienten nicht oder erst verzögert bemerkt wird. Maier et al. (2011) konnten solche sozialen Risikofaktoren unter Patienten, die wegen eines medikamentösen Suizidversuchs intensivmedizinisch behandelt werden mussten, identifizieren.

Die drei in dieser Untersuchung registrierten letalen Intoxikationen betrafen einen 38-Jährigen, einen 41-Jährigen und eine 70-Jährige. Eine altersabhängige Häufung von Todesfällen ist durch die Seltenheit dieses Ereignisses nicht abzuleiten.

4.11.4 Auslöser der Vergiftungen und PSS-Schweregrade

Alkohol

In der Gruppe der Patienten, die sich wegen einer Alkoholvergiftung in intensivmedizinischer Betreuung befand, war kein Fall vertreten, in dem die Verdachtsdiagnose revidiert werden musste (PSS 0). Dieser Umstand ist durch die hohe Zuverlässigkeit (fremd-) anamnestischer Angaben zum Hergang der Intoxikation und den einfachen toxikologischen Nachweis des auslösenden Stoffes erklärlich. Die Verteilung der Häufigkeiten der anderen Schweregrade des PSS entsprach annähernd dem Muster, das in der übrigen Patientenpopulation zu finden war. Ein letaler Verlauf war allein auf eine schwere Alkoholintoxikation mit der gefürchteten Komplikation einer Aspiration mit präklinischem Herz-Kreislauf-Stillstand zurückzuführen.

Antidepressiva

Unter den Patienten in der Substanzgruppe „Antidepressiva“ waren mit 30,2% der Fälle im Vergleich mit der übrigen Patientenpopulation (19,8% der Fälle, $p=0,158$) vermehrt schwere Intoxikationen entsprechend dem Poisoning Severity Score Grad 3 zu registrieren.

In der Untersuchung von Lund et al. (2012) führte eine Vergiftung mit einem Antidepressivum signifikant häufiger zu einer Aufnahme auf die Intensivstation als Intoxikationen mit anderen Auslösern, was die Risiken einer überdosierten Einnahme dieser Medikamente unterstreicht. Klassische Intoxikationserscheinungen, die durch Antidepressiva hervorgerufen werden können, sind schwere Bewusstseinsstörungen bis zum Koma mit Ateminsuffizienz, zerebrale Krampfanfälle und kardiale Arrhythmien. Diese Störungen sind zugleich typische Indikationen für eine intensivmedizinische Überwachung.

Für den protrahierten Verlauf der Vergiftungen ist auch die lange Eliminationshalbwertszeit der Antidepressiva von Bedeutung. Sie beträgt zum Beispiel für den am häufigsten in dieser Patientenstichprobe angetroffenen Wirkstoff Doxepin im Mittel 16,8 Stunden und für den wirksamen Metaboliten Desmethyldoxepin sogar 51,3 Stunden (Fachinformation 2006).

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass in dieser Substanzgruppe Fälle von Vergiftungen mit den pharmakologisch differenziert zu betrachtenden trizyklischen Antidepressiva und den Serotonin-(Noradrenalin)-Reuptake-Inhibitoren zusammengefasst wurden.

Neuroleptika

Unter den Patienten, die wegen einer Intoxikation durch Neuroleptika betreut wurden, waren keine statistisch signifikanten Abweichungen der Häufigkeiten der PSS-Schweregrade zu erkennen. Schwere Vergiftungen (PSS 3) waren relativ selten (15,0% der Fälle). Der Anteil von Patienten mit einer verlängerten intensivmedizinischen Betreuungsnotwendigkeit war hingegen mit 40,0% überdurchschnittlich hoch. Auch hier kann ein Einfluss der langen Wirkdauer der Arzneimittel in dieser Substanzgruppe vermutet werden. Einer der drei Todesfälle in dieser Studie war Folge einer Neuroleptikaintoxikation.

Lithium

Die Gruppe der Patienten, die unter den Folgen einer Lithiumintoxikation litten, war mit insgesamt acht Fällen klein. Die Mehrheit der Patienten (75,0%) zeigte Vergiftungserscheinungen, die dem mittleren Schweregrad PSS 2 zuzuordnen waren. Schwere Symptome entsprechend dem Schweregrad PSS 3 traten ebenso wenig auf wie letale Verläufe.

Die Vergiftungen durch Lithium waren häufig Folge einer unabsichtlichen chronischen Überdosierung mit einer konsekutiven Akkumulation des Wirkstoffes (6 von 8 Fällen, 75,0%). Waring et al. (2007) konnten zeigen, dass – gemessen am Poisoning Severity Score –

bei Lithiumintoxikationen, die durch eine chronische Einnahme entstanden, signifikant stärkere klinische Symptome wie Bewusstseinsminderung und Hyperreflexie auftraten als nach einmaliger akuter Einnahme einer supratherapeutischen Dosis. Dieser Befund lässt sich anhand der hier präsentierten Daten gut nachvollziehen.

Mit der Hämodialyse steht eine wirksame Methode zur extrakorporalen sekundären Elimination von Lithium zur Verfügung, die in allen Fällen zur Anwendung kam. Damit wurde die Dialysebehandlung in der Gruppe der Patienten mit einer Lithiumintoxikation signifikant gehäuft eingesetzt (8 von 8 Patienten, 100%, $p < 0,001$). Die Indikation zur intensivmedizinischen Betreuung war in der Koinzidenz von beobachtungspflichtigen ZNS-Störungen und der Durchführung einer raschen Notfalldialyse zu sehen. Das Fehlen von Fällen mit lebensbedrohlichen klinischen Komplikationen (PSS 3) in dieser Patientengruppe kann als Hinweis für eine gute Wirksamkeit der schnellen Intervention zur Absenkung des Lithiumwirkspiegels interpretiert werden. In die Indikationsstellung zur extrakorporalen Giftelimination bei Lithiumintoxikationen müssen klinische und laborchemische Informationen einfließen (Zimmerman 2003).

Benzodiazepine

Die Analyse der Schweregradverteilung bei Benzodiazepinintoxikationen deutet eine Zweiteilung dieser Patientengruppe an. Einerseits war mit 48,1% der Fälle eine überdurchschnittliche Häufigkeit milder Verläufe mit gering ausgeprägter und passagerer Symptomatik (PSS1) zu verzeichnen. Andererseits lag auch der Anteil schwerer Vergiftungen (PSS 3) mit 33,3% der Fälle deutlich über dem Niveau in den anderen Patientengruppen (20,1%, $p = 0,137$). Zusätzlich fällt eine signifikante Verminderung der Fälle auf, die eine mittelschwere Intoxikation aufwiesen (4 von 27 Patienten, 14,8%, $p = 0,004$).

Der Anteil der Mischintoxikationen war in den Gruppen PSS 1 und PSS 3 mit 53,8% (7 von 13 Fällen, $p = 1,000$) bzw. 66,7% (6 von 9 Fällen, $p = 0,683$) nicht relevant verschieden. Die unterschiedlich schweren Verläufe der Benzodiazepinintoxikationen sind also nicht gut durch die Einnahme zusätzlicher Substanzen zu erklären.

Es kann spekuliert werden, dass die Zweiteilung auf zwei unterschiedlichen Typen von Benzodiazepinintoxikationen beruht. Es ist einerseits ein moderates Überdosierungsverhalten durch einen Teil der Patienten vorstellbar, welches dann aufgrund des weiten „sicheren“ Dosisbereichs der Benzodiazepine nur milde klinische Effekte hervorruft (Charlson et al. 2009). Dem gegenüber stünde eine aggressivere Variante mit hoher Dosis und bedrohlichen Komplikationen. Allerdings liegen keine sicheren anamnestischen Informationen zu Art und Umfang der Substanzeinnahme im Einzelfall vor.

Hypnotika

Alle Intoxikationen mit Hypnotika verliefen ohne schwere Vergiftungserscheinungen (PSS 3). Das Fehlen gravierender Organdysfunktionen stellt ein signifikantes Unterscheidungsmerkmal dieser Patientengruppe dar. In jeweils der Hälfte der Fälle waren Intoxikationsfolgen der Schweregrade PSS 1 und PSS 2 zu konstatieren.

Die in dieser Gruppe zusammengefassten Wirkstoffe Doxylamin, Diphenhydramin, Zopiclon und Zolpidem zeichnen sich durch eine kurze Halbwertszeit von wenigen Stunden aus. Die sedierenden Antihistaminika sind nicht verschreibungspflichtig. Dieses kann als Ausdruck einer als gering anzusehenden Toxizität dieser Substanzen verstanden werden. Nichtsdestotrotz können überdosierte Antihistaminika gravierende toxische Effekte entfalten, was insbesondere für pädiatrische Fälle – wie zum Beispiel von Cole et al. (2011) beschrieben – gilt.

Paracetamol

In der Gruppe von Patienten, die nach der Einnahme von Paracetamol betreut wurden, fand sich mit 16,0% (3 von 18 Fällen, $p=0,040$) der höchste Anteil von Fällen, in denen eine tatsächliche Intoxikation ausgeschlossen werden konnte und die demnach als Schweregrad PSS 0 einzustufen waren.

Die Paracetamolvergiftung ist durch exakte Methoden wie die Spiegelbestimmung der Substanz und den Nachweis von laborchemischen Zeichen der hepatotoxischen Wirkung sehr gut zu beschreiben. Wenn toxische Blutkonzentrationen fehlen und Zeichen eines akuten Leberzellzerfalls ausbleiben, ist der Ausschluss einer Intoxikation mit Paracetamol sicher möglich. Diese Klarheit der (Ausschluss-) Diagnose ist bei der Mehrheit der anderen hier untersuchten Substanzen nicht zu erzielen, da fast immer klinische Einschätzungen in die Bewertung eingehen. Milde Symptome wie Schläfrigkeit oder Schwindel sind im Zweifelsfall als Zeichen der Wirkung von zuvor aufgenommenen, das ZNS beeinflussenden Stoffen anzusehen. Damit ist dann bereits eine Intoxikation mindestens des Schweregrades PSS 1 zu konstatieren.

Auch in der Gruppe der Patienten mit einer Paracetamolüberdosierung weist das Verteilungsmuster der Schweregrade auf eine Dichotomie der Verlaufsformen hin. Es waren überdurchschnittlich viele Fälle mit nur geringen Zeichen der Intoxikation zu beobachten, 44,4% der Fälle waren dem Schweregrad PSS 1 zuzuordnen. Auf der anderen Seite war in 27,8% der Fälle eine schwere Vergiftung (PSS 3) nachzuweisen. Der mittlere Schweregrad PSS 2 war hingegen mit 11,1% der Fälle signifikant unterrepräsentiert ($p=0,011$).

Es ist bekannt, dass das Auftreten hepatotoxischer Effekte nach einer überdosierten Paracetamoleinnahme mit der Serumkonzentration des Wirkstoffes korreliert. Dieses Wissen stellt die Grundlage für den Einsatz des Rumack-Matthew-Nomogramms dar. Die klare Unterscheidbarkeit von Fällen mit nahezu asymptomatischem Verlauf (PSS 1) und solchen

mit einer schweren Organschädigung (PSS 3) spiegelt die Existenz eines kritischen Schwellenwertes wider.

Patienten mit einer Paracetamolintoxikation mussten überdurchschnittlich häufig länger als 24 Stunden intensivmedizinisch betreut werden (38,9% der Fälle). Die hepatotoxischen Effekte von Paracetamol werden in der Regel erst viele Stunden oder sogar Tage nach der Exposition apparent. Dieser charakteristische Verlauf kann Anlass zu einer längeren Beobachtungsdauer mit wiederholten laborchemischen Analysen geben und ein Grund für den erhöhten Anteil von Fällen mit einem längeren Aufenthalt auf der Intensivstation sein.

Wichtig ist die Abgrenzung von Paracetamolvergiftungen, die nicht als Folge einer einzelnen Boluseinnahme, sondern durch eine protrahierte und wiederholt überdosierte Ingestion der Substanz („staggered overdose“) zustande gekommen sind. Diese Form der Intoxikation kann auch ohne Auftreten exzessiver Spitzenspiegel zum Leberversagen führen und ist in ihrer Diagnostik und Therapie besonders problematisch (Craig et al. 2012).

Andere Analgetika

In der kleinen Gruppe „Andere Analgetika“ wurden acht Fälle zusammengefasst, in denen ein anderes Schmerzmittel als Paracetamol ursächlich für die Intoxikation war. Es handelte sich einerseits um NSAR wie Ibuprofen und Acetylsalicylsäure und andererseits um zentralnervös wirksame Analgetika wie Opiate. Die Mehrheit der Patienten zeigte nur leichte Vergiftungserscheinungen, die dem Schweregrad PSS 1 entsprachen (62,5% der Fälle). Bei einem Viertel der Betroffenen waren schwerwiegende Symptome zu verzeichnen (PSS 3). Diese waren durch eine ausgeprägte zentralnervöse Toxizität mit Atemdepression durch Opiate gekennzeichnet. Die typischen Folgen einer schweren Überdosierung von NSAR wie zum Beispiel eine gravierende metabolische Azidose mit Entgleisungen des Elektrolythaushaltes oder Bewusstseinsstörungen (Chyka et al. 2007) waren in der hier analysierten Patientenstichprobe nicht zu beobachten.

Antiepileptika

Die insgesamt 19 Fälle von akuten Intoxikationen durch Antiepileptika verteilten sich gleichmäßig auf die Schweregrade PSS 1, PSS 2 und PSS 3. In einem Fall konnte eine Vergiftung ausgeschlossen werden (PSS 0). Der Anteil von Fällen mit einer schwerwiegenden Intoxikation (PSS 3) war mit 31,6% gegenüber den anderen Patienten (20,5% der Fälle) erhöht, allerdings ohne Nachweis der statistischen Signifikanz ($p=0,254$). Auch die Häufigkeit einer mehr als 24-stündigen Überwachung und Therapie war erhöht (42,1% vs. 25,7%, $p=0,177$).

Die Mehrheit der Antiepileptikavergiftungen war durch Carbamazepin verursacht (13 von 19 Fällen). Die geringe therapeutische Breite dieser Substanz erhöht das Risiko für toxische Effekte (Prabahar et al. 2011). Bei den betroffenen Patienten war in 100% der Fälle eine psychiatrische Grunderkrankung bekannt. Außerdem lag in 13 der 19 Fälle eine somatische

Vorerkrankung vor. Diese überdurchschnittlich stark ausgeprägte Komorbidität kann als zusätzlicher Risikofaktor für einen schweren Verlauf der akuten Intoxikation angesehen werden.

Andere Medikamente

Die 23 Fälle in dieser Kategorie repräsentieren eine sehr heterogene Gruppe von Intoxikationen mit Arzneimitteln, die nicht den anderen Substanzklassen zuzuordnen waren. Es handelt sich um unterschiedliche Antihypertensiva (Betablocker, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer), Antidiabetika (Insulin, Metformin) sowie andere Einzelsubstanzen (siehe Tabelle C im Anhang). Die toxikologisch relevanten Effekte der Wirkstoffe differieren aufgrund ihrer gänzlich verschiedenen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften stark. Eine Gemeinsamkeit der Substanzen in dieser Gruppe ist darin zu sehen, dass sie typischerweise als Dauermedikation von Patienten mit einer chronischen somatischen Erkrankung eingenommen werden und daher für die Betroffenen leicht verfügbar sind. Es waren keine statistisch signifikanten Abweichungen in der Häufigkeit des Auftretens der PSS-Schweregrade zu verzeichnen. Ein Todesfall, der als Folge einer Phenprocoumonintoxikation auftrat, war der Gruppe der „Anderen Medikamente“ zuzurechnen.

Drogen

In der Gruppe der 17 Patienten, die wegen einer Drogenintoxikation intensivmedizinisch überwacht und therapiert wurden, war in der Mehrheit der Fälle eine mittelschwere klinische Symptomatik entsprechend dem Schweregrad PSS 2 zu beobachten (12 von 17 Fällen, 70,6%, $p=0,011$). Das seltene Auftreten leichter Intoxikationszeichen stellte eine signifikante Besonderheit dieser Gruppe dar (PSS 1: 5,9% der Patienten, $p=0,015$).

Der häufigste Auslöser einer Drogenintoxikation war die Einnahme von GHB („Liquid Ecstasy“) mit 9 der 17 Fälle. Für Vergiftungen mit dieser Substanz sind vor allem passagere neuropsychiatrische Symptome wie Bewusstseinsminderung, Desorientierung oder aggressives Verhalten kennzeichnend. Diese Symptome stimmen besonders gut mit denjenigen Kriterien überein, die im Poisoning Severity Score den Schweregrad 2 definieren. Schwere Organkomplikationen wie Atem- oder Kreislaufinsuffizienz sind bei GHB-Intoxikationen sehr selten (Galicia et al. 2011).

Andere giftige Substanzen

In der Gruppe „Andere giftige Substanzen“ wurden Vergiftungsfälle zusammengefasst, die nicht auf die Einnahme von Arzneimitteln oder den Konsum von Alkohol oder Drogen zurückzuführen waren. Trotz der im Einzelfall sehr unterschiedlichen Auslöser wie Rauchgas, Pantherpilz oder Chemikalien zeigte sich ein ähnliches Verteilungsmuster der PSS-Kategorien

wie bei anderen Intoxikationsursachen. Die Häufigkeit des Auftretens schwerer Vergiftungssymptome (PSS 3) war in dieser Gruppe mit 30,8% über den Durchschnitt erhöht.

PSS und Mischintoxikationen

In 50,2% aller Fälle lag eine Mischintoxikation vor. Der Ausschluss einer Vergiftung (PSS 0) war in Fällen von Mischintoxikationen signifikant seltener als unter Patienten, bei denen nur eine einzelne Substanz als Auslöser vermutet wurde (1,9% vs. 7,3%, $p=0,031$).

Dahingegen traten in der Gruppe der Patienten mit einer Mischintoxikation leichte Vergiftungserscheinungen (PSS 1) signifikant häufiger auf. Der Anteil lag mit 39,7% deutlich höher als in der Vergleichsgruppe, in der die Quote nur 26,5% betrug ($p=0,016$). Die Schweregrade PSS 2 und PSS 3 waren im Vergleich von Mischintoxikationen und Vergiftungen mit nur einer einzelnen Substanz nicht signifikant unterschiedlich verteilt. Letale Verläufe waren in der Gruppe der Patienten mit einer Mischintoxikation gar nicht zu verzeichnen.

In den Publikationen zum Thema akuter Vergiftungen wird das Phänomen der Mischintoxikation zumeist als Risikofaktor für einen schweren Verlauf eingeschätzt. Das Auftreten additiver toxischer Effekte durch gleichsinnige – zum Beispiel zentralnervös-dämpfende – Wirkungen und die negative gegenseitige Beeinflussung der Elimination von Substanzen werden als Grundlagen dieser Annahme genannt (Mühlberg et al. 2005).

Die Ergebnisse klinischer Beobachtungen von Mischintoxikationen lassen aber nicht den Schluss zu, dass diese Vergiftungsform grundsätzlich schwerer verläuft. Zwar berichten Eizadi-Mood et al. (2011) über eine hohe Mortalitätsrate von 9,7% unter Patienten mit einer Mischintoxikation. Diese bezieht sich aber ausschließlich auf die gleichzeitige Einnahme mehrerer Arzneimittel. Es wurde keine Vergleichsgruppe mit Intoxikationen durch nur eine Substanz untersucht.

Lee et al. (2008) fanden nach der Exposition gegenüber einer einzelnen Substanz eine höhere Mortalität als nach einer Mischintoxikation (4,9% vs. 1,9%). Ein großer Teil der tödlichen Monointoxikationen war durch die besonders gefährliche Exposition gegenüber dem Pestizid Paraquat verursacht. Aufgrund dieser Besonderheit kann die Aussage der Studie nicht verallgemeinert werden.

In der hier dargestellten Patientenstichprobe konnte keine Häufung schwerer oder gar letaler Verläufe von Mischintoxikationen gezeigt werden. Auch nach Ausschluss aller Fälle, in denen der Konsum von Alkohol beteiligt war, ergab sich keine signifikante Vermehrung schwerer Intoxikationen durch die Aufnahme von mehr als einer potentiell giftigen Substanz. So lagen für die Schweregrad-Klasse PSS 3 die relativen Häufigkeiten bei 25,9% der Fälle unter den Mischintoxikationen ohne Alkoholeinnahme und bei 20,8% der Fälle unter den nicht alkoholbedingten Monointoxikationen ($p=0,546$).

4.11.5 PSS-Schweregrade und Dauer der intensivmedizinischen Betreuung

Es bestand war ein klarer Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der akuten Intoxikation und der Häufigkeit von Fällen mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Überwachung und Therapie über mehr als 24 Stunden.

Alle 14 Patienten, bei denen die Verdachtsdiagnose einer Intoxikation widerlegt werden konnte (PSS 0), wurden innerhalb von 24 Stunden aus der intensivmedizinischen Betreuung entlassen. Dieser Befund war im statistischen Test signifikant ($p=0,025$). In den PSS-Schweregradgruppen PSS 1 und PSS 2 war jeweils bei einer Minderheit der Patienten ein längerer ITS-Aufenthalt zu verzeichnen (12,6% bzw. 20,8% der Fälle). Demgegenüber war unter den Patienten mit schweren Intoxikationsfolgen (PSS 3) in fast zwei Dritteln der Fälle eine Behandlung über den ersten Tag hinaus erforderlich (63,6% der Patienten, $p<0,001$).

Der Schweregrad PSS 3 ist durch die Diagnose bedrohlicher Organkomplikationen gekennzeichnet. Eine schwere Organdysfunktion macht auch über die Phase der unmittelbaren Toxinwirkung hinaus eine engmaschige Überwachung und eine intensive supportive Therapie erforderlich, so dass die markante Häufung der protrahierten Verläufe in dieser Gruppe erklärlich ist. Die Tatsache, dass immerhin ein Drittel der Patienten (34,8% der Fälle) mit einer schweren Intoxikation (PSS 3) vor Ablauf der ersten 24 Stunden aus der intensivmedizinischen Behandlung entlassen werden konnte, ist auf einen hohen Anteil von ausgeprägten ZNS-toxischen Symptomen mit komatöser Bewusstseinsstörung zurückzuführen. Wenn zusätzliche Komplikationen ausbleiben, dann sind auch schwere Bewusstseinsstörungen durch Intoxikationen in der Regel relativ schnell – innerhalb von mehreren Stunden – reversibel.

4.12 Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28)

Der mittlere TISS-28-Wert am Aufnahmetag betrug unter allen 311 Patienten 14,95 Punkte ($\pm 8,567$, Median 11).

4.12.1 TISS-28-Wert und Geschlecht der Patienten

Zwischen den Geschlechtern war kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des mit Hilfe des TISS-28 quantifizierten Aufwandes der intensivmedizinischen Behandlung zu ermitteln. Es lagen mit 15,28 Punkten ($\pm 8,525$, Median 11 Punkte) unter den Männern und 14,66 Punkten ($\pm 8,621$, Median 11 Punkte) unter den Frauen ähnliche Mittelwerte vor ($p=0,434$).

Die Differenzen zwischen den Geschlechtern im Hinblick auf die Häufung schwerer Vergiftungserscheinungen des Schweregrades 3 des Poisoning Severity Scores wurden bereits dargelegt. Unter den Männern waren mit einer Quote von 21,6% der Fälle insbesondere gravierende Bewusstseinsstörungen entsprechend dem Schweregrad PSS 3 häufig, wohingegen solche Symptome unter den weiblichen Patientinnen mit 11,7% signifikant seltener waren ($p=0,021$). Dieser Umstand schlug sich auch in einer signifikant unterschiedlichen Rate

von kranialen Computertomographien nieder. Diese Untersuchung wurde bei 17,6% der Männer, aber nur bei 9,8% der Frauen durchgeführt ($p=0,048$). Eine zeitweilige Fixierung war bei 32,4% der männlichen Patienten und nur bei 15,3% der weiblichen Patientinnen erforderlich ($p<0,001$). Die maschinelle Beatmung – ein weiterer möglicher Surrogatparameter für eine schwere ZNS-Störung – wurde ebenfalls häufiger bei Männern als bei Frauen angewandt (22,3% versus 14,7%). Hier bestand aber kein signifikanter Unterschied ($p=0,106$).

Trotz dieser Indizien für einen erhöhten Therapieaufwand bei den männlichen Patienten mit einer akuten Intoxikation war für diese letztlich in der Bewertung der intensivmedizinischen Interventionen lediglich ein Trend zu höheren TISS-28-Werten am Aufnahmetag zu konstatieren.

4.12.2 TISS-28 und Alter der Patienten

In Analogie zu den altersabhängigen Ergebnissen für die Schweregradbeurteilung der Intoxikationen nach dem Poisoning Severity Score zeigte sich in der Analyse der TISS-28-Werte eine Erhöhung des intensivmedizinischen Behandlungsaufwandes mit steigendem Alter der Patienten.

In der Gruppe der 17 bis 26 Jahre alten Patienten war mit 12,85 Punkten ($\pm 6,499$) der niedrigste mittlere TISS-28-Wert für die ersten 24 Stunden der intensivmedizinischen Betreuung zu registrieren. Dieser Wert unterschied sich signifikant von dem Mittelwert aller älteren Patienten ($p=0,008$). Die durchschnittlichen TISS-28-Werte am ersten Behandlungstag lagen in den Gruppen der 27 bis 39-Jährigen und der 40 bis 50-Jährigen mit 14,15 Punkten ($\pm 7,875$) und 14,64 Punkten ($\pm 8,044$) etwas höher. In der höchsten Altersklasse, die die über 50-jährigen Patienten vereinte, war mit 18,58 Punkten ($\pm 10,700$) ein deutlich höherer Mittelwert für die TISS-28-Punktzahl zu verzeichnen, welcher hochsignifikant von den Ergebnissen der jüngeren Patienten abwich ($p<0,001$).

Der Befund einer messbar vermehrten Anwendung intensivmedizinischer Interventionen in der Gruppe der über 50 Jahre alten Patienten ist konkordant zu dem signifikant gehäuften Auftreten bedrohlicher Intoxikationserscheinungen des Schweregrades 3 des PSS. Alle wesentlichen Maßnahmen wie die maschinelle Beatmung, die Katecholamingabe, die Versorgung mit einem arteriellen und einem zentralvenösen Gefäßzugang, die Dialysetherapie, die antibiotische Therapie und die enterale oder parenterale Ernährung kamen bei den Patienten, die über 50 Jahre alt waren, signifikant häufiger zur Anwendung.

Mögliche Ursachen wie eine vermehrte Komorbidität und Arzneimittelinteraktionen, das seltenere Vorkommen von Intoxikationen mit Alkohol oder Drogen, das spätere Einsetzen der Akuttherapie und das erhöhte Komplikationsrisiko im Verlauf der intensivmedizinischen Therapie wurden bereits im Rahmen der Diskussion der altersabhängigen Verteilung der PSS-Schweregrade besprochen.

4.12.3 TISS-28 und Auslöser der Intoxikationen

Der geringste mittlere TISS-28-Wert während der ersten 24 Stunden der Betreuung war mit 10,50 Punkten ($\pm 2,304$) unter den 22 Patienten festzustellen, die wegen einer Hypnotika-überdosierung aufgenommen wurden. Sie hatten sedierende Antihistaminika, Zolpidem oder Zopiclon eingenommen. Die Punktwerte in dieser Gruppe zeichneten sich durch eine geringe Streuung aus, der Mittelwert unterschied sich signifikant von den höheren Werten in den anderen Gruppen ($p=0,013$). Der ausnahmslos geringe Einsatz intensivmedizinischer Behandlungsformen korrespondierte mit dem Fehlen schwerer Vergiftungserscheinungen (PSS 3) bei Intoxikationen mit Hypnotika.

Auch in der mit 93 Fällen großen Gruppe der Patienten, die wegen einer Alkoholvergiftung intensivmedizinisch betreut werden mussten, lag der mittlere TISS-28-Wert am Aufnahmetag mit 13,62 Punkten ($\pm 8,100$) signifikant niedriger als unter den übrigen Patienten ($p=0,005$). Dieses Ergebnis kann dadurch erklärt werden, dass eine sorgfältige Beobachtung des Patienten und wenig aufwendige supportive Maßnahmen wie eine Infusionstherapie oder die Zufuhr von Sauerstoff oftmals ausreichen, um das zumeist von der passageren Bewusstseins-trübung bestimmte Krankheitsbild adäquat zu behandeln.

Eine ähnliche Interpretation kann für die Befunde in der Patientengruppe mit einer Drogenintoxikation gelten. Die Behandlung erforderte – gemessen am TISS-28-Wert am ersten Tag des Aufenthaltes auf der Intensivstation – ebenfalls nur wenige intensivmedizinische Interventionen. Der Mittelwert von 12,82 Punkten ($\pm 7,939$) lag unterhalb des Durchschnitts, allerdings war hier statistisch lediglich eine deutliche Tendenz, nicht aber eine signifikante Abweichung zu zeigen ($p=0,145$).

Die Betroffenen waren in ihrer Mehrzahl jung und wiesen keine somatischen Vorerkrankungen auf. Zusätzlich ist bei den häufig angetroffenen Auslösern der Intoxikationen wie etwa GHB, Amphetaminen oder Kokain oft ein Abklingen der Symptomatik innerhalb relativ kurzer Zeit zu beobachten, was die Notwendigkeit spezifischer intensivmedizinischer Maßnahmen reduziert.

Unter den 20 Patienten, die wegen einer Intoxikation mit einem Arzneimittel aus der Gruppe der Neuroleptika betreut wurden, lag der durchschnittliche mittlere TISS-28-Wert mit 13,85 Punkten ($\pm 8,567$) unterhalb des Mittels aller Patienten. Wie auch in der Analyse der PSS-Schweregrade war in dieser Patientengruppe keine wesentliche Abweichung beim Einsatz besonderer intensivmedizinischer Interventionen erkennbar.

Auch Intoxikationen mit Paracetamol gingen mit einem knapp unterdurchschnittlichen therapeutischen Aufwand einher. Der mittlere TISS-28-Wert am ersten Behandlungstag wurde mit 14,44 Punkten ($\pm 7,221$) bestimmt. Die in dieser Patientengruppe signifikant häufiger angewandte Antidottherapie ging als zusätzliche Medikamentengabe in den TISS-28-Wert ein. Bei der akuten Paracetamolintoxikation fehlen in der Anfangsphase gravierende Symptome einer Bewusstseinsstörung oder eines lebensbedrohlichen Versagens der Atmung oder des Herz-Kreislauf-Systems. Deshalb kommen im Maßnahmenkatalog des TISS-28 vorgesehene Interventionen wie die maschinelle Beatmung und die Katecholamintherapie

kaum zum Tragen. Erst im weiteren Verlauf ist im Falle eines Leberversagens und beim Auftreten extrahepatischer Komplikationen mit einer Steigerung des intensivmedizinischen Therapieaufwandes zu rechnen.

Bei Patienten mit einer Benzodiazepinintoxikation lag die mittlere TISS-28-Punktzahl mit 15,59 Punkten ($\pm 9,520$) über dem Durchschnittswert aller Patienten. Schon in der Diskussion der PSS-Schweregrade wurde auf die angedeutete Zweiteilung dieser Patientengruppe in leichte und schwere Fälle hingewiesen. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer Benzodiazepinüberdosierung häufiger maschinell beatmet wurden (29,6% versus 17,3% der anderen Fälle, $p=0,127$). Außerdem wurden sie signifikant häufiger antibiotisch behandelt (25,9% versus 10,2% der anderen Fälle, $p=0,024$). Diese Befunde können als indirekte Hinweise auf eine erhöhte Rate pulmonaler Komplikationen wie einer Aspirationspneumonie verstanden werden. Der damit verbundene gesteigerte Behandlungsaufwand mit hohen TISS-28-Werten bei diesen Patienten scheint durch die relativ niedrigen Punktwerte unter den Patienten mit nur leichte Vergiftungssymptomen ausgeglichen zu werden, so dass für die gesamte Gruppe ein nur gering erhöhter TISS-28-Wert resultiert.

Die 43 Patienten mit einer Intoxikation durch ein Antidepressivum hatten einen durchschnittlichen TISS-28-Wert von 15,88 Punkten ($\pm 7,513$). Dieser übertraf zwar den Mittelwert der gesamten Strichprobe, wich aber nicht signifikant davon ab ($p=0,173$). Die Tendenz zu einem höheren therapeutischen Aufwand ist unter anderem auf die vermehrte Anwendung der maschinellen Beatmung (27,9% versus 16,8% der anderen Fälle, $p=0,091$) und den häufigen Einsatz von Maßnahmen der primären Giftelimination mittels Kohlegabe (44,2% versus 21,6% der anderen Fälle, $p=0,004$) und Magenspülung (18,6% versus 6,7%, $p=0,016$) zurückzuführen.

Diejenigen Patienten, bei denen eine Vergiftung mit einer Substanz aus der Gruppe der „Anderen Medikamente“ vorlag, wiesen einen mittleren TISS-28-Wert von 16,65 Punkten ($\pm 10,093$) auf. Auch hier bestand kein signifikanter Unterschied zu den Ergebnissen der anderen Patienten ($p=0,258$). Auffällig war ein hoher Anteil an Patienten mit einer somatischen Vorerkrankung (69,6% versus 26,0% der anderen Fälle, $p<0,001$) und eine Überrepräsentation der höchsten Altersklasse (39,1% versus 22,6% der anderen Fälle, $p=0,080$). Diese Befunde erklären die Verfügbarkeit der auslösenden Substanzen wie zum Beispiel Antihypertensiva und Antidiabetika und den leicht überdurchschnittlichen Bedarf an intensivtherapeutischen Interventionen.

In der sehr kleinen Gruppe „Andere Analgetika“, die nur 8 Patienten umfasste, war anhand des TISS-28-Wertes ebenfalls ein überdurchschnittlicher Einsatz intensivtherapeutischer Maßnahmen zu registrieren. Der Mittelwert betrug 18,13 Punkte ($\pm 8,202$). Der p-Wert lag mit $p=0,088$ knapp oberhalb des Grenzwertes für den Nachweis einer überzufälligen Abweichung. Zwei Patienten mussten wegen einer Opiatintoxikation intubiert und beatmet werden. Diese Maßnahme war mit der Anlage eines arteriellen Gefäßzugangs und einer Kreislaufstabilisation durch die Gabe von Noradrenalin verknüpft. Die Aussagekraft des mittleren TISS-28-Wertes ist durch die kleine Fallzahl in dieser Patientengruppe eingeschränkt.

Eine Intoxikation durch die Einnahme eines Antiepileptikums ging mit einem durchschnittlichen TISS-28-Wert am ersten Tag auf der Intensivstation von 18,32 Punkten ($\pm 10,729$) einher. Auch dieser Wert war zwar erhöht, der Signifikanztest blieb aber negativ ($p=0,113$). Bei den betroffenen Patienten war eine vermehrte psychiatrische und somatische Komorbidität nachweisbar. Außerdem konnte ein erhöhter Anteil von Patienten festgestellt werden, die über 50 Jahre alt waren (42,1% versus 22,6% der anderen Fälle, $p=0,090$). Bei den Intoxikationen durch Antiepileptika wurden gehäuft Maßnahmen zur primären Giftelimination eingesetzt. Die Kohleapplikation wurde bei 63,2% der Patienten gegenüber einem Anteil von 22,3% der Fälle in der Komplementärgruppe ($p<0,001$), die Magenspülung in 26,3% der Fälle gegenüber einer Rate von 7,2% der Fälle unter den anderen Patienten ($p=0,014$) durchgeführt. Zur Sicherung der Vitalfunktionen wurde häufiger – aber nicht signifikant gesteigert – eine maschinelle Beatmung angewandt (31,6% versus 17,5% der Fälle, $p=0,131$). Eine Katecholamingabe wurde in signifikant mehr Fällen eingesetzt (26,3% versus 8,2% der Patienten, $p=0,023$).

Diese Befunde zeigen, dass Intoxikationen mit Antiepileptika oftmals Patienten betreffen, die ein erhöhtes Risiko für einen komplizierten Verlauf haben. Die vergleichsweise geringe therapeutische Breite der maßgeblichen Substanzen wie Carbamazepin oder Valproat trägt zu der Problematik ebenfalls bei. Schwere Vergiftungen mit Antiepileptika gehen mit einem vermehrten Bedarf für spezielle intensivmedizinische Maßnahmen einher, was an dem überdurchschnittlich hohen TISS-28-Wert ablesbar ist.

13 Patienten wurden wegen einer Intoxikation mit einer „Anderen giftigen Substanz“ – also nach der Exposition gegenüber pflanzlichen Toxinen, Chemikalien oder Rauchgasen – intensivmedizinisch betreut. In dieser kleinen Gruppe war eine besonders breite Streuung der TISS-28-Werte zu verzeichnen. Insgesamt lag der Mittelwert mit 19,85 Punkten ($\pm 12,935$) deutlich über dem Durchschnitt ($p=0,108$), die Spannweite reichte von 6 bis zu 47 Punkten. Bei einer Patientin aus dieser Gruppe wurde mit 47 Punkten der höchste TISS-28-Wert für die ersten 24 Stunden bestimmt. Es handelte sich um einen Suizidversuch mit dem als Insektizid zugelassenen Alkylphosphat Dimethoat. Wegen der Heterogenität der auslösenden Substanzen und der Variabilität der klinischen Verläufe können die Befunde nicht verallgemeinert werden.

Der höchste mittlere TISS-28-Wert am Aufnahmetag war bei den Patienten mit einer Lithiumvergiftung zu verzeichnen. Er betrug 20,00 Punkte ($\pm 10,729$) und unterschied sich signifikant von dem Mittelwert der anderen Fälle ($p=0,005$). Dieses Ergebnis steht im Kontrast zu der Tatsache, dass unter den acht Patienten mit einer Lithiumintoxikation in keinem Fall Zeichen einer schweren Intoxikation vorlagen (PSS 3). Bei zwei Patienten waren lediglich leichte und bei sechs Patienten mittelgradige klinische Vergiftungserscheinungen zu beobachten. Die hohen TISS-28-Werte resultieren aus dem Einsatz der Hämodialyse über einen zentralvenösen Katheter in allen acht Fällen. Daraus ist abzuleiten, dass die intensivmedizinische Behandlung einer Lithiumvergiftung auch bei klinisch nicht unmittelbar lebensbedrohlicher Symptomatik mit einem hohen Einsatz intensivmedizinischer Ressourcen verbunden war.

4.12.4 TISS-28 bei Mischintoxikationen

Mit 14,39 Punkten ($\pm 7,587$) lag der TISS-28-Wert am ersten Tag auf der Intensivstation unter den Patienten, bei denen eine Mischintoxikation bestand, niedriger als der Vergleichswert von 15,52 Punkten ($\pm 9,442$) in der Gruppe der Patienten, bei denen die Vergiftungserscheinungen auf die Exposition gegenüber einer einzelnen Substanz zurückzuführen war. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,417$). Auch nach Ausschluss aller Patienten aus der Analyse, bei denen der Konsum von Alkohol zu der Intoxikation beigetragen hatte, war kein Nachweis einer signifikanten Differenz der TISS-28-Werte zu konstatieren. Für die verbliebenen 54 Patienten mit einer Mischintoxikation war ein Mittelwert von 14,91 Punkten ($\pm 7,756$) zu berechnen. In der Vergleichsgruppe mit 101 Patienten betrug der durchschnittliche Wert 15,41 Punkte ($\pm 9,245$). Die Überprüfung auf Signifikanz resultierte in einem p-Wert von 0,918.

Schon im Vergleich der Häufigkeiten der verschiedenen Schweregrade von Intoxikationen anhand des PSS konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen einer Mischintoxikation nicht per se mit einem vermehrten Auftreten schwerer Verläufe assoziiert war. Die Analyse der TISS-28-Werte unterstützt dieses Ergebnis, da auch die intensivmedizinische Behandlung der Fälle von Mischintoxikationen nicht mit einer Veränderung des therapeutischen Aufwandes verbunden war.

4.12.5 TISS-28 und Dauer der intensivmedizinischen Betreuung

Es war ein eindeutiger und hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des TISS-28-Wertes am Aufnahmetag und der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung über einen Zeitraum von 24 Stunden hinaus und festzustellen. Unter denjenigen 228 Patienten, die spätestens nach 24 Stunden von der Intensivstation verlegt oder entlassen werden konnten, ergab sich ein Mittelwert von 12,26 Punkten ($\pm 5,743$). Dahingegen war unter den 83 Patienten, die länger betreut werden mussten, ein durchschnittlicher TISS-28-Wert von 21,77 Punkten ($\pm 10,585$) zu verzeichnen. Im statistischen Signifikanztest war $p < 0,001$.

Die große Mehrheit der Fälle von akuten Intoxikationen ist durch das Auftreten klinischer Vergiftungszeichen innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Exposition gegenüber der auslösenden Substanz gekennzeichnet. Im Regelfall beginnen auch die Therapiemaßnahmen unverzüglich nach der Stellung der (Verdachts-) Diagnose. Der Einsatz intensivmedizinischer Interventionen im Initialzeitraum der Behandlung – und damit der TISS-28-Wert – lässt Rückschlüsse auf die zu erwartende Dauer der Betreuungsnotwendigkeit auf der Intensivstation zu.

4.13 Schweregrad der Intoxikation und Aufwand der intensivmedizinischen Behandlung

4.13.1 Interpretation der Ergebnisse für PSS und TISS-28

Der Vergleich zwischen den nach dem PSS-Schweregrad gebildeten Patientengruppen zeigte eine Abstufung von niedrigen TISS-28-Werten bei leichten Intoxikationen zu hohen TISS-28-Werten bei schweren oder tödlichen Vergiftungen.

In solchen Fällen, in denen eine akute Intoxikation im Sinne einer Verdachtsdiagnose zwar vermutet wurde, eine tatsächliche Vergiftung aber schließlich ausgeschlossen werden konnte, war während der ersten 24 Stunden der Behandlung ein sehr niedriger TISS-28-Wert von im Mittel 9,57 Punkten ($\pm 2,174$) zu registrieren. Die insgesamt 14 Patienten, auf die dieses zutraf, waren der Kategorie PSS 0 zuzuordnen. Die medizinischen Maßnahmen beschränkten sich auf die Überwachung der Vitalfunktionen, laborchemische Diagnostik und symptomorientierte supportive Maßnahmen wie eine Infusionstherapie oder die Zufuhr von Sauerstoff. Aber auch diese beschränkten Interventionen sind als relevante Inanspruchnahme intensivmedizinischer Ressourcen anzusehen.

Unter den 103 Patienten, deren Intoxikation einen milden Verlauf (PSS 1) nahm, war am Aufnahmetag ein im Vergleich mit der obengenannten Patientengruppe nur geringfügig höherer therapeutischer Aufwand zu konstatieren. Dieser drückte sich in einem ebenfalls niedrigen TISS-28-Wert von durchschnittlich 10,62 Punkten ($\pm 2,984$) aus. Dieser Wert unterschied sich nicht signifikant von dem Mittelwert der Patienten des Schweregrades PSS 0 ($p=0,139$).

Auch diejenigen 125 Patienten, bei denen im Sinne des Schweregrades PSS 2 stärker ausgeprägte und länger anhaltende Symptome einer Vergiftung auftraten, benötigten zumeist nur einen moderaten Einsatz intensivtherapeutischer Interventionen. Dieser ließ sich mit einem mittleren TISS-28-Wert von 12,58 Punkten ($\pm 4,940$) quantifizieren. Der absolute Unterschied zu der Patientengruppe des Schweregrades PSS 1 war zwar mit 1,98 Punkten nur gering, die Abweichung aber statistisch hochsignifikant ($p<0,001$).

Dieser Befund lässt den Schluss zu, dass durch die Analyse klinischer Intoxikationszeichen mit dem Poisoning Severity Score Patientengruppen differenziert werden können, deren Behandlung mit einem statistisch belegbaren Unterschied hinsichtlich des Einsatzes typischer intensivmedizinischer Therapiemaßnahmen einhergeht.

Wesentlich klarer wird dieser Zusammenhang bei der Betrachtung der 66 Fälle, in denen eine schwere Intoxikation mit Befunden passend zum Schweregrad PSS 3 diagnostiziert werden konnte. In dieser Patientengruppe war der TISS-28-Wert mit durchschnittlich 26,48 Punkten ($\pm 8,820$) stark erhöht. Im statistischen Test war der Unterschied zu den Ergebnissen der übrigen Patienten hochsignifikant ($p<0,001$). Die sehr viel höheren TISS-28-Werte zeigen die Notwendigkeit der intensivmedizinischen Therapie bei schweren Organdysfunktionen in dieser Patientengruppe an.

Der hohe Mittelwert des TISS-28 von 34,00 Punkten ($\pm 19,925$) bei den verstorbenen Patienten (PSS 4) resultiert aus den umfangreichen akutmedizinischen Interventionen bei den schwersten Intoxikationen. Allerdings war unter den drei betroffenen Patienten auch ein Fall, in dem bei infauster Prognose nur noch eine eingeschränkte intensivmedizinische Behandlung stattgefunden hat, was zu einer vergleichsweise niedrigen Bewertung nach dem TISS-28-Schema führte. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl in dieser Patientengruppe können aus den Ergebnissen kaum statistisch relevante Schlussfolgerungen gezogen werden.

4.13.2 Differenzierte Analyse der Korrelation von PSS und TISS-28

Zur Ermittlung des Zusammenhangs zwischen dem Schweregrad der akuten Intoxikation (PSS) und dem intensivmedizinischen Therapieaufwand am Aufnahmetag (TISS-28) wurde die Korrelation dieser Merkmale in Form des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman für ordinalskalierte und nicht normalverteilte Variablen berechnet. Bei Berücksichtigung aller 311 Patienten ergab sich ein signifikanter, positiver Wert von $R_s=0,620$ ($p<0,001$). Dieses Ergebnis lässt auf eine aussagekräftige und befriedigende Übereinstimmung der Parameter im Hinblick auf die Beschreibung akuter Intoxikationen und ihrer Behandlung schließen.

Eine sehr starke positive Korrelation konnte für den TISS-28-Wert am Aufnahmetag und den kumulativen TISS-28-Wert für die gesamte intensivmedizinische Versorgung nachgewiesen werden. Der entsprechende Koeffizient betrug $R_s=0,946$ ($p<0,001$). Daraus lässt sich ableiten, dass der Aufwand der Intensivtherapie innerhalb der ersten 24 Stunden bei akuten Intoxikationen ein sehr gutes Maß für den insgesamt zur Behandlung des Falles notwendigen Mitteleinsatz ist.

Bei näherer Betrachtung waren Unterschiede in der Ausprägung der Korrelation von PSS und TISS-28 in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter der Patienten sowie zwischen Patientengruppen mit verschiedenen auslösenden Substanzen zu konstatieren.

So fand sich unter den männlichen Patienten mit $R_s=0,694$ ($p<0,001$) ein höherer Koeffizient als unter den weiblichen ($R_s=0,550$, $p<0,001$). Außerdem war die positive Korrelation unter den über 50-jährigen Patienten am stärksten ausgeprägt ($R_s=0,728$, $p<0,001$), wohingegen die beiden unteren der vier Altersklassen niedrigere Werte aufwiesen ($R_s=0,530$ und $R_s=0,513$).

Eine Voraussetzung für ein hohes Maß der Korrelation zwischen einem ordinalskalierten Score – hier dem PSS – und einer kontinuierlichen Variable – hier dem TISS-28-Wert – ist ein ausreichende starke Repräsentation aller Stufen des erstgenannten Merkmals in der Patientenpopulation. Im konkreten Fall nahm der Korrelationskoeffizient immer dann einen höheren Wert an, wenn der Schweregrad PSS 3 vergleichsweise oft auftrat. Dieses war vor allem bei den männlichen Patienten und den älteren Betroffenen gegeben.

Auch die Unterschiede zwischen den Korrelationskoeffizienten in den nach den Leit-substanzen der Intoxikation gebildeten Patientengruppen lassen sich zum Teil so erklären. In den Gruppen „Alkohol“, „Antidepressiva“, „Benzodiazepine“, „Antiepileptika“, „Drogen“ und „Andere giftige Substanzen“ waren überdurchschnittlich hohe Werte für R_s mit

signifikanten Werten zwischen $R_S=0,628$ und $R_S=0,866$ (jeweils $p<0,001$) nachzuweisen. Diese Befunde sprechen dafür, dass in diesen Gruppen der Zusammenhang zwischen der Schwere der Intoxikation – beschrieben durch den PSS – und dem Bedarf an intensivmedizinischer Hilfe – gemessen mit dem TISS-28 – besonders deutlich ausgeprägt war.

Die Korrelation zwischen PSS und TISS-28 war auch in den Gruppen „Paracetamol“ und „Andere Medikamente“ mit einem signifikanten positiven Koeffizienten zu beschreiben ($R_S=0,563$, $p=0,015$ bzw. $R_S=0,576$, $p=0,004$). Im Falle der Paracetamolintoxikationen kann ein abgeschwächter Zusammenhang dadurch erklärt werden, dass der Schweregrad der Vergiftung durch den am Aufnahmetag bestimmten TISS-28-Wert unterschätzt wird, weil zu diesem frühen Zeitpunkt das Ausmaß der Leberschädigung typischerweise noch nicht messbar ist. Die Patientengruppe „Andere Medikamente“ ist durch ein besonders hohes Maß an pharmakologischer Heterogenität der in ihr zusammengefassten Arzneimittel geprägt, was zu uneinheitlichen toxischen Wirkungen bei der überdosierten Einnahme der Substanzen führt. Dennoch war eine nur mäßig verminderte Korrelation zwischen PSS und TISS-28 in dieser Gruppe zu verzeichnen. Dieses Ergebnis kann als Ausdruck der „Abstraktionsleistung“ und Allgemeingültigkeit der verwendeten Skalen angesehen werden.

Für die Patientengruppen, die durch Intoxikationen mit Hypnotika bzw. Neuroleptika charakterisiert waren, konnte jeweils ein weniger hoher positiver Korrelationskoeffizient ermittelt werden ($R_S=0,162$ bzw. $R_S=0,400$). Die Ergebnisse waren aber nicht signifikant ($p=0,471$ bzw. $p=0,080$). Beide Gruppen zeichneten sich durch die Seltenheit schwerer Vergiftungen (PSS 3) aus. Durch die Uniformität der Verläufe bestand ein Mangel an Unterscheidbarkeit, womit die Grundlage für die Ausbildung eines hohen Korrelationskoeffizienten fehlte.

Die Beurteilung der Ergebnisse in der Patientengruppe mit einer Lithiumintoxikation muss von der Einschätzung der Befunde in den anderen Gruppen abgegrenzt werden. Der Korrelationskoeffizient nahm den Wert $R_S=0,000$ bei einem p-Wert von $p=1,000$ an, so dass hier kein Zusammenhang zwischen PSS und TISS-28 zu zeigen war. Schon aufgrund der sehr geringen Fallzahl von $n=8$ ist diese Stichprobe für eine statistische Analyse nur bedingt verwertbar. Zudem wirkt sich auch hier das Fehlen schwerer Verläufe (PSS 3) auf den Korrelationskoeffizienten aus. Das hohe Niveau der TISS-28-Werte durch die Therapie mittels einer Notfalldialyse in dieser Gruppe stellt per se kein Problem dar, da dieses Merkmal allen acht Patienten gemeinsam war.

Insgesamt war für die große Mehrheit der Fälle eine signifikante positive Korrelation zwischen dem nach der fünfstufigen PSS-Systematik beurteilten Schweregrad der Vergiftung und dem TISS-28-Wert am Aufnahmetag, welcher ein Maß des intensivmedizinischen Behandlungsaufwandes darstellt, nachzuweisen.

4.14 Limitationen dieser Untersuchung

Retrospektive Analysen können in ihrer Aussagekraft eingeschränkt sein. So können zum Beispiel Unsicherheiten bei der nachträglichen Identifikation von Fällen und deren Einschluss in die Untersuchung auftreten. Für diese Studie ist ein sehr hohes Maß an Zuverlässigkeit in diesem Punkt anzunehmen, da automatisch alle Patienten, die durch die (Verdachts-) Diagnose einer akuten Intoxikation einerseits und die Betreuung auf der Intensivstation andererseits die Kriterien für eine Aufnahme in diese Untersuchung erfüllten, sowohl durch das Zentrum für die Diagnostik und Therapie von Vergiftungen Mecklenburg-Vorpommern als auch in dem abteilungsinternen Fallregister der Intensivtherapiestation erfasst wurden.

Zu berücksichtigen ist, dass in jedem Fall der diensthabende Arzt für die Indikationsstellung zur Aufnahme auf die Intensivtherapiestation verantwortlich war. Es gab im Hinblick auf die Entscheidung für oder gegen die Aufnahme eines Patienten mit Zeichen einer Intoxikation keine verbindlich vorab festgelegten Kriterien.

Ein weiteres grundsätzliches Problem retrospektiver Studien kann in der unvollständigen Erhebung oder Dokumentation relevanter Daten bestehen. Die Aufnahme eines akut erkrankten Patienten auf die Intensivtherapiestation folgt in vielen wesentlichen Punkten einem festen Schema. Insbesondere die Erfassung der persönlichen Daten des Patienten, die Registrierung und Dokumentation wichtiger physiologischer Parameter, die (Fremd-) Anamnese, die klinische Untersuchung und die apparative und laborchemische Diagnostik sind in hohem Maße standardisiert. Diese Routine führte bei den Krankenunterlagen zu einem sehr hohen Grad der Vollständigkeit und Vergleichbarkeit.

Von Bedeutung ist der Hinweis auf den unizentrischen Charakter dieser Studie. Jede Klinik hat eigene organisatorisch-strukturelle Gegebenheiten und ist durch soziale und kulturelle Faktoren ihres Standortes geprägt, was die Zusammensetzung der Patientenpopulation und die Prävalenz verschiedener Formen von Intoxikationen beeinflusst. Verallgemeinerungen zu epidemiologischen Aspekten von Vergiftungen auf der Grundlage von Daten eines einzelnen Zentrums sind daher problematisch.

Die Vielfalt der Auslöser von Vergiftungen und das häufige Phänomen der Mischintoxikation bringen methodische Probleme mit sich. Sie erschweren die Zuordnung der einzelnen Patientenfälle zu scharf abgrenzbaren Kategorien hinsichtlich des verursachenden Stoffes, was aber für eine sinnvolle statistische Auswertung unerlässlich ist. Dem Problem der Zuordnung von Mischintoxikationen wurde in dieser Arbeit durch die Definition einer „Leitsubstanz“ für jeden einzelnen Vergiftungsfall begegnet. Die Modifikation des Krankheitsverlaufs durch weitere Toxine konnte in der statistischen Auswertung nicht weiter differenziert werden. Dieses Vorgehen führt zu einer stellenweise artifiziellen Systematik zur Unterscheidung und Kategorisierung der Auslöser von Intoxikationen. Dieser Hintergrund muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Der Verzicht auf eine solche Systematik würde aber die Desintegration der Patientenstichprobe in eine Ansammlung von Einzelfallberichten zur Folge haben. Der Ausschluss aller Mischintoxikationen aus Beobachtungsstudien würde das methodische Problem lösen, aber gleichzeitig eine verzerrte Darstellung der klinischen Versorgungsrealität bedeuten.

ZUSAMMENFASSUNG

Etwa 2 bis 18% aller Patientenaufnahmen einer Intensivstation sind Fälle von akuten Intoxikationen. Es konnte eine günstige Prognose dieser Erkrankungen mit einer Mortalität von 0,7 bis 4,2% gezeigt werden. Als häufigster Auslöser von akuten Vergiftungen wurde in den meisten Untersuchungen die Einnahme von Arzneimitteln – insbesondere von Psychopharmaka, Sedativa und Analgetika – nachgewiesen. Alkohol- und Drogenabusus sind ebenfalls häufige Ursachen von Intoxikationen. Die Exposition gegenüber toxischen Chemikalien oder Gasen sowie Vergiftungen durch pflanzliche oder tierische Toxine sind seltener.

Das klinische Bild der akuten Intoxikationen ist sehr vielfältig. Von großer Bedeutung sind Bewusstseinsstörungen mit der Gefahr respiratorischer Komplikationen. Als Beispiel für toxische Effekte an anderen Organsystemen ist das akute Leberversagen durch eine Paracetamolvergiftung zu nennen.

Die intensivmedizinische Behandlung der Patienten umfasst neben den Maßnahmen zur Überwachung und Sicherung der vitalen Organfunktionen den Einsatz von Antidotem und Methoden zur primären und sekundären Giftelimination.

Der Poisoning Severity Score (PSS) wurde beruht auf einem nach Organsystemen gegliederten Katalog klinischer, laborchemischer und technischer Befunde. Das Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28) ist ein etabliertes Werkzeug zur Quantifizierung des intensivmedizinischen Behandlungsaufwandes.

Die vorliegende retrospektive Untersuchung beschreibt die Charakteristika aller 311 Fälle von akuten Intoxikationen, die in den Jahren 2004 bis 2011 auf der internistischen Intensivstation der Universitätsmedizin Rostock betreut wurden. Zur Bestimmung der Erkrankungsschwere wurden die Kriterien des PSS genutzt. Die therapeutischen Interventionen wurden mit Hilfe des TISS-28 ausgewertet. Außerdem wurde die Korrelation von PSS und TISS-28 untersucht.

Ein Anteil von 7,3% aller Patientenaufnahmen entfiel auf akute Intoxikationen. Weibliche Patienten waren mit 52,4% der Fälle etwas häufiger vertreten als männliche. Das mittlere Alter aller Patienten betrug 39,31 Jahre ($\pm 15,735$), wobei die männlichen Patienten mit 35,60 Jahren ($\pm 13,626$) im Durchschnitt signifikant jünger waren als die weiblichen (42,67 Jahre, $\pm 16,773$). Dieser Befund ist durch eine Häufung von Alkohol- und Drogenintoxikationen bei jungen Männern und ein Überwiegen weiblicher Patienten bei Arzneimittelvergiftungen im höheren Alter zu erklären.

Am häufigsten waren Intoxikationen durch Arzneimittel (60,4% der Fälle). Antidepressiva, Neuroleptika, Sedativa, Analgetika und Antiepileptika waren regelmäßig als Ursachen von Vergiftungen anzutreffen. Seltener lag eine Überdosierung anderer Arzneimittel wie zum Beispiel Antihypertensiva oder Antidiabetika vor. Eine Alkoholvergiftung wurde in 29,9% der Fälle zu diagnostiziert. Der Konsum von Drogen (5,5% der Fälle) oder die Exposition gegenüber einer anderen giftigen Substanz (4,2% der Fälle) waren seltener.

Die Verteilung der Geschlechter, die Altersstruktur und das Ursachenprofil der akuten Vergiftungen ähneln überwiegend den Beschreibungen vergleichbarer deutscher und internationaler Untersuchungen. In der hier analysierten Stichprobe traten allerdings viele Alkoholvergiftungen auf, wohingegen Fälle von Drogenmissbrauch relativ selten waren. Mischintoxikationen waren mit 50,2% der Fälle häufig.

Das klinische Bild der akuten Vergiftungen wurde durch Bewusstseinsstörungen bestimmt. Bei 88,1% der Patienten waren Zeichen einer ZNS-Dysfunktion festzustellen. Respiratorische und kardiozirkulatorische Intoxikationserscheinungen lagen bei 28,3% bzw. 28,9% der Patienten vor. Auch gastrointestinale Symptome (27,7% der Fälle) und Stoffwechselstörungen (28,3% der Fälle) traten regelmäßig auf. Seltener waren die Patienten von einer Rhabdomyolyse (12,9% der Fälle), einer Störung der Nierenfunktion (9,3% der Fälle), Blutbildveränderungen (7,4% der Fälle) oder einer Leberschädigung (6,8% der Fälle) betroffen.

In 18,6% der Fälle wurde mit einem Antidot behandelt. Die Therapie mit Aktivkohle (24,8% der Fälle), die Magenspülung (8,4% der Fälle) und die Hämodialyse (3,1% der Fälle) wurden zur Giftelimination eingesetzt. Spezielle intensivmedizinische Interventionen umfassten die Intubation und maschinelle Beatmung (17,6% der Fälle), die Katecholamingabe (9,3% der Fälle) und die Dialysetherapie (5,1% der Fälle). In zwei Fällen erfolgte präklinisch eine kardiopulmonale Reanimation bei Herz-Kreislauf-Stillstand.

Im Mittel wurden die Patienten 27,3 Stunden ($\pm 42,527$) lang intensivmedizinisch betreut. Der Anteil von Fällen, in denen eine Behandlung auf der Intensivstation für mehr als 24 Stunden erforderlich war, betrug 26,7%. Dieses Ergebnis spiegelt die rasche Besserung des klinischen Zustandes bei den meisten Patienten wider. Die Mortalität während des Aufenthaltes auf der Intensivstation betrug 1%.

Nach der Systematik des Poisoning Severity Scores lag bei 33,1% der Fälle eine leichte Intoxikation (PSS 1) vor. Bei 40,1% der Patienten waren mittelschwere Symptome (PSS 2) und bei 21,2% der Fälle schwere Vergiftungserscheinungen (PSS 3) zu beobachten. In 4,5% der Fälle konnte der Verdacht auf eine Vergiftung ausgeräumt werden (PSS 0). Drei Patienten verstarben (PSS 4).

Es war eine signifikante Häufung schwerer Fälle (PSS 3) unter den männlichen Patienten und bei den über 50-jährigen Patienten festzustellen. Intoxikationen durch Antidepressiva, Benzodiazepine, Paracetamol und Antiepileptika sowie Vergiftungen durch „Andere giftige Substanzen“ verursachten vermehrt schwerwiegende Organdysfunktionen. Leichte Vergiftungen (PSS 1) waren besonders häufig bei Patienten zu verzeichnen, die Hypnotika eingenommen hatten. Die Mischintoxikationen verliefen ähnlich schwer wie die Vergiftungen durch eine einzelne Substanz.

Die TISS-28-Werte am Aufnahmetag lagen im Mittel bei 14,95 Punkten ($\pm 8,567$). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren Punktzahlen bei Männern und Frauen. Die mittleren TISS-28-Werte stiegen mit dem Alter signifikant an.

Vergiftungen durch Hypnotika und Alkohol gingen meist mit niedrigen TISS-28-Werten einher. Diese Fälle waren oft mit klinischer Überwachung und supportiver Therapie adäquat zu behandeln. Ein ähnlicher Trend war bei Intoxikationen durch Drogenmissbrauch und durch Neuroleptika erkennbar. Überdosierungen von Paracetamol oder Benzodiazepinen erforderten im Durchschnitt einen mittleren therapeutischen Aufwand. Erhöhte TISS-28-Punktzahlen traten bei Vergiftungen durch Antidepressiva oder Antiepileptika auf. Auch Patienten in den heterogenen Gruppen „Andere Analgetika“ (ohne Paracetamol), „Andere Medikamente“ und „Andere giftige Substanzen“ zeigten überdurchschnittlich hohe TISS-28-Werte. Der größte Einsatz intensivmedizinischer Ressourcen war bei Patienten mit einer Lithiumintoxikation zu verzeichnen. Alle Patienten in dieser Gruppe wurden dialysiert.

Der Korrelationskoeffizient für den Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Intoxikation (PSS) und dem Einsatz intensivmedizinischer Maßnahmen (TISS-28) betrug $R_s=0,620$. In bestimmten Patientengruppen – männliche Patienten, Alter über 50 Jahre, Vergiftung durch Alkohol, Antidepressiva, Benzodiazepine, Analgetika (außer Paracetamol), Antiepileptika, Drogen oder „Andere giftige Substanzen“ – lag der Wert zum Teil deutlich höher. Eine schwache Korrelation von PSS und TISS-28 zeigte sich hingegen bei Vergiftungsfällen durch Neuroleptika, Lithium oder Hypnotika. Diese Gruppen machten aber zusammen lediglich 16% aller Patienten aus.

Es konnte gezeigt werden, dass der Poisoning Severity Score ein geeignetes Instrument zur Klassifikation eines breiten Spektrums von Intoxikationen im Bereich der Intensivmedizin ist. Die Schweregrade des PSS korrelieren gut mit dem mittels TISS-28 quantifizierten Einsatz intensivtherapeutischer Maßnahmen. Die Parameter sollten genutzt werden, um die Behandlung von Patienten mit einer akuten Intoxikation und einen adäquaten Ressourceneinsatz zu dokumentieren.

THESEN

1. Akute Intoxikationen machen ca. 7% der Fälle auf einer internistischen Intensivstation aus. Die Prognose ist generell günstig. In der Mehrheit der Fälle kann die intensivmedizinische Überwachung und Therapie innerhalb von 24 Stunden abgeschlossen werden. Die Mortalität beträgt etwa 1%.
2. Häufigster Auslöser von akuten Vergiftungen ist die überdosierte Einnahme von Arzneimitteln. Psychopharmaka, Sedativa und Analgetika verursachen den größten Teil dieser Fälle. Alkoholintoxikationen kommen ebenfalls regelmäßig vor. Vergiftungen durch Drogenmissbrauch und Expositionen gegenüber Chemikalien, Gasen oder natürlichen Toxinen sind seltener. Bei etwa der Hälfte der Patienten liegt eine Mischintoxikation vor.
3. Der Anteil der weiblichen Patienten mit einer akuten Vergiftung überwiegt leicht. Frauen müssen häufiger als Männer wegen Arzneimittelintoxikationen behandelt werden. Alkohol- und Drogenintoxikationen kommen vermehrt bei jungen Männern vor.
4. Das klinische Bild der akuten Vergiftungen wird meist durch Bewusstseinsstörungen bestimmt. Sie liegen bei fast 90% der Patienten vor. Auch respiratorische, kardiozirkulatorische und gastrointestinale Symptome sowie Stoffwechselfysregulationen sind regelmäßig zu beobachten. Andere Vergiftungsfolgen wie Rhabdomyolyse, Störungen der Nieren- oder Leberfunktion und Blutbildveränderungen treten seltener auf.
5. Die Behandlung akuter Intoxikationen umfasst die Überwachung des Bewusstseinszustandes und der Vitalparameter, die Gabe von Antidoten und die primäre und sekundäre Giftelimination. Die wichtigsten intensivmedizinischen Interventionen sind neben supportiven Maßnahmen die Intubation und Beatmung, die Katecholamingabe und die Dialysetherapie.
6. Der Poisoning Severity Score (PSS) ist ein geeignetes Werkzeug zur Charakterisierung von Intoxikationen im Bereich der Intensivmedizin. Der umfassende Katalog von Symptomen erlaubt im Vergleich mit anderen Skalen wie dem APACHE-II-Score oder dem SOFA-Score eine differenziertere Beurteilung von Vergiftungserscheinungen.

7. Auf der Intensivstation werden Vergiftungen aller Schweregrade behandelt. In dieser Untersuchung waren nach dem PSS 33,1% der Fälle als leichte Vergiftungen, 40,1% der Fälle als mittelschwere und 21,2% der Fälle als schwere Intoxikationen zu klassifizieren. Bei einem kleinen Teil der Patienten konnte der Verdacht auf eine Vergiftung ausgeräumt werden.
8. Unter den männlichen Patienten und in der Altersgruppe über 50 Jahre sind signifikant gehäuft schwere Verläufe zu beobachten. Vergiftungen durch Antidepressiva, Benzodiazepine oder Antiepileptika verursachen überdurchschnittlich oft bedrohliche Organ-dysfunktionen. Intoxikationen mit Hypnotika zeigen in der Regel einen milden oder moderaten Verlauf. Bei Mischintoxikationen treten schwere Symptome nicht häufiger auf als bei Vergiftungen mit nur einem Auslöser.
9. Das Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28) ist ein etabliertes Instrument zur Quantifizierung des Behandlungsaufwandes in der Intensivmedizin. Der TISS-28-Wert bei akuten Intoxikationen hängt nicht vom Geschlecht ab. Er steigt mit dem Alter der Patienten. Die Behandlung von Vergiftungen durch Alkohol oder Hypnotika erfordert meist nur beschränkte intensivmedizinische Maßnahmen.
10. Der Poisoning Severity Score als Ausdruck des Schweregrades akuter Intoxikationen korreliert signifikant positiv mit dem anhand des TISS-28 quantifizierten intensivmedizinischen Therapieaufwand.
11. Unizentrische Studien bilden immer ein lokales Muster der Ursachen und damit auch der klinischen Charakteristika akuter Vergiftungen ab. Diese variieren regional und international aufgrund unterschiedlicher sozialer, demographischer und kultureller Gegebenheiten.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Akdur O, Durukan P, Ozkan S, Avsarogullari L, Vardar A, Kavalci C, Ikizceli I. Poisoning severity score, Glasgow coma scale, corrected QT interval in acute organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2010; 29: 419-425.
- (2) Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K (Hrsg.). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 10. Auflage 2009. Urban & Fischer, München. S. 237-239 (a). S. 228-229 (b). S. 988 (c).
- (3) Albertson TE, Owen KP, Sutter ME, Chan AL. Gastrointestinal decontamination in the acutely poisoned patient. *Int J Emerg Med* 2011 Oct 12; 4: 65.
- (4) Andresen H, Stimpfl T, Sprys N, Schnitgerhans T, Müller A. Liquid Ecstasy - ein relevantes Drogenproblem. *Dtsch Arztebl* 2008; 105(36): 599-603.
- (5) Anonymus. Fachinformation Doxepin, Holsten Pharma. Stand 01.10.2006.
- (6) Arranto CA, Mueller C, Hunziker PR, Marsch SC, Eriksson U. Adverse cardiac events in ICU patients with presumptive antidepressant overdose. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 479-483.
- (7) Baldwin WA, Rosenfel BA, Breslow MJ, Buchman TG, Deutschman CS, Moore RD. Substance Abuse-Related Admissions to Adult Intensive Care. *Chest* 1993; 103: 21-25.
- (8) Bardin PG, Van Eeden SF. Organophosphate poisoning: Grading the severity and comparing treatment between atropine and glycopyrrolate. *Crit Care Med* 1990 Sep; 18(9): 956-960.
- (9) Bebarta VS, Kao L, Froberg B, Clark RF, Lavonnas E, Qi M, Delgado J, McDonagh J, Arnold T, Odujebe O, O'Malley G, Lares C, Aguilera E, Dart R, Heard K, Stanford C, Kokko J, Bogdan G, Mendoza C, Mlynarchek S, Rhyee S, Hoppe J, Haur W, Tan HH, Tran NN, Varney S, Zosel A, Buchanan J, Al-Helial M. A multicenter comparison of the safety of oral versus intravenous acetylcysteine for treatment of acetaminophene overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2010 Jun; 48(5): 424-430.
- (10) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P and the ADQI workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004, 8: R204-R212.
- (11) Bergen H, Hawton K, Waters K, Cooper J, Kapur N. Epidemiology and trends in non-fatal self-harm in three centres in England: 2000-2007. *Br J Psychiatry* 2010 Dec; 197(6): 493-498.

- (12) De Boer MJ, Ottervanger JP, Suryapranata H, Hoorntje JC, Dambrink JH, Gosselink AT, van't Hof AW, Zijlstra F. Old age and outcome after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Geriatr Soc* 2010 May; 58(5): 867-872.
- (13) Bouch DC, Thompson JP. Severity scoring systems in the critically ill. *BJA-Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2008; 8(5): 184-185.
- (14) Boyle JS, Bechtel LK, Holstege CP. Management of the critically poisoned patient. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009 Jun; 17: 29.
- (15) Brailsford AD, Cowan DA, Kicman AT. Pharmacokinetic properties of γ -hydroxybutyrate (GHB) in whole blood, serum, and urine. *J Anal Toxicol* 2012 Mar; 36(2): 88-95.
- (16) Braitberg G, Alam F. Poisoning severity score: does it add up?. *Clin Toxicol* 2005, 43: 726.
- (17) Brooks DE, Levine M, O'Connor AD, French RN, Curry SC. Toxicology in the ICU, Part 2: Specific Toxins. *Chest* 2011 Oct; 140(4): 1072-1085.
- (18) Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR jr, Green JL, Rumack BH, Griffin SL. 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2011 Dec; 49(10): 910-941.
- (19) Buckley NA, Chevalier S, Leditschke IA, O'Connell DL, Leitch J, Pond SM. The limited utility of electrocardiography variables used to predict arrhythmia in psychotropic drug overdose. *Crit Care* 2003 Oct; 7(5): R101-107.
- (20) Bunchman TE, Ferris ME. Management of toxic ingestions with the use of renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol* 2011 Apr; 26(4): 535-541.
- (21) Burillo-Putze G, Munne P, Dueñas A, Pinillos MA, Naveiro JM, Cobo J, Alonso J. National multicentre study of acute intoxication in emergency departments of Spain. *Eur J Emerg Med* 2003 Jun; 10(2): 101-104.
- (22) Casey PB, Dexter EM, Mitchell J, Vale JA. The Prospective Value of the IPCS/EC/EAPCCT Poisoning Severity Score in Cases of Poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36(3): 215-217.
- (23) Cevik AA, Unluoglu I, Yanturali S, Kalkan S, Sahin A. Interrelation between the Poisoning Severity Score, carboxyhaemoglobin levels and in-hospital clinical course of carbon monoxide poisoning. *Int J Clin Pract* 2006 Dec; 60(12): 1558-1564.
- (24) Charlson F, Degenhardt L, McLaren J, Hall W, Lynskey M. A systematic review of research examining benzodiazepine-related mortality. *Pharmakoepidemiol Drug Saf* 2009 Feb; 18(2): 93-103.

- (25) Cheng HT, Cheng CL, Lin CH, Tang JH, Chu YY, Liu NJ, Chen PC. Caustic ingestion in adults: The role of endoscopic classification in predicting outcome. *BMC Gastroenterol* 2008 Jul 25; 8: 31.
- (26) Christ A, Arranto CA, Schindler C, Klima T, Hunziker PR, Siegemund M, Marsch SC, Eriksson U, Mueller C. Incidence, risk factors, and outcome of aspiration pneumonitis in ICU overdose patients. *Intensive Care Med* 2006 Sep; 32(9): 1423-1427.
- (27) Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, Vale JA. Position Paper: Single-dose activated charcoal. *Clin Toxicol* 2005; 43(2): 61-87.
- (28) Chyka PA, Erdman AR, Christianson G, Wax PM, Booze LL, Manoguerra AS, Caravati EM, Nelson LS, Olson KR, Cobaugh DJ, Scharman EJ, Woolf AD, Troutman WG, American Association of Poison Control Centers, Healthcare Systems Bureau, Health Resources and Services Administration, Department of Health and Human Services. Salicylate poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2007; 45(2): 95-131.
- (29) Clark D, Murray DB, Ray D. Epidemiology and outcomes of patients admitted to critical care after self-poisoning. *Journal of the Intensive Care Society* 2011 Oct; 12(4): 268-273.
- (30) Cole JB, Stellpflug SJ, Gross EA, Smith SW. Wide complex tachycardia in a pediatric diphenhydramine overdose treated with sodium bicarbonate. *Pediatr Emerg Care* 2011 Dec; 27(12): 1175-1177.
- (31) Craig DG, Bates CM, Davidson JS, Martin KG, Hayes PC, Simpson KJ. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2012 Feb; 73(2): 285-294.
- (32) Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, Ferrara LC. Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med* 1974 Mar-Apr; 2(2): 57-61.
- (33) Dart RC, Hurlbut KM, Garcia R, Boren J. Validation of a Severity Score for the Assessment of Crotalid Snakebite. *Ann Emerg Med* 1996 Mar; 27(3): 321-326.
- (34) Dart RC, Erdman AR, Olson KR, Christianson G, Manoguerra AS, Chyka PA, Caravati EM, Wax PM, Keyes DC, Woolf AD, Scharman EJ, Booze LL, Troutman WG, American Association of Poison Control Centers. Acetaminophen poisoning: an Evidence-based Consensus Guideline for Out-of-Hospital Management. *Clin Toxicol (Phila)* 2006; 44(1): 1-18.

- (35) Donald C, Duncan R, Thakore S. Predictors of the need for rapid sequence intubation in the poisoned patient with reduced Glasgow coma score. *Emerg Med J* 2009 Jul; 26(7): 510-512.
- (36) Doshi A, Boudreau ED, Wang N, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. National study of US emergency department visits for attempted suicide and self-inflicted injury, 1997-2001. *Ann Emerg Med* 2005 Oct; 46(4): 369-375.
- (37) Duncan R, Thakore S. Decreased Glasgow Coma Scale Score Does Not Mandate Endotracheal Intubation in the Emergency Department. *J Emerg Med* 2009 Nov; 37(4): 451-455.
- (38) Eddleston M, Dawson A, Karalliedde L, Dissanayake W, Hittarage A, Azher S, Buckley NA. Early management after self-poisoning with an organophosphorous or carbamate pesticide – a treatment protocol for junior doctors. *Crit Care* 2004 Dec; 8(6): R391-R397.
- (39) Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008 Feb 16; 371(9612): 597–607.
- (40) Eizadi-Mood N, Saghaei M, Alfred S, Zargarzadeh AH, Huynh C, Gheshlagi F, Yaraghi A, Saad YS. Comparative evaluation of Glasgow Coma Score and gag reflex in predicting aspiration pneumonitis in acute poisoning. *J Crit Care* 2009 Sep; 24(3): 470.e9-470.e15.
- (41) Eizadi-Mood N, Sabzghabae AM, Khalili-Dehkordi Z. Applicability of different scoring systems in outcome prediction of patients with mixed drug poisoning-induced coma. *Indian J Anaesth* 2011 Nov; 55(6): 599-604.
- (42) Engebretsen KM, Kaczmarek KM, Morgan J, Holger JS. 2011. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2011 Apr; 49(4):277-283.
- (43) Eyer F, Pfab R, Felgenhauer N, Strubel T, Saugel B, Zilker T. Clinical and analytical features of severe suicidal quetiapine overdoses – a retrospective cohort study. *Clin Toxicol (Phila)* 2011 Nov; 49(9): 846-854.
- (44) Ferner RE, Dear JW, Bateman DN. Management of paracetamol poisoning. *BMJ* 2011 Apr 19; 342: d2218.
- (45) Fertel BS, Nelson LS, Goldfarb DS. Extracorporeal Removal Techniques for the Poisoned Patient: A Review for the Intensivist. *J Intensive Care Med* 2010 May-Jun; 25(3): 139-148.
- (46) Finkel JB, Marhefka GD. Rethinking Cocaine-Associated Chest Pain and Acute Coronary Syndromes. *Mayo Clin Proc* 2011 Dec; 86(12): 1198-1207.

- (47) Finn SD, Uncles DR, Willers J, Sable N. Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid®. *Anaesthesia* 2009 Feb; 64(2): 191-194.
- (48) Foulke GE. Identifying toxicity risk early after antidepressant overdose. *Am J Emerg Med* 1995 Mar; 13(2): 123-126.
- (49) Fürst S, Habscheid W. Akute Intoxikationen bei Patienten einer medizinischen Intensivstation. *Dtsch Med Wochenschr* 1993; 118(23): 849-853.
- (50) Galicia M, Noque S, Miró O. Liquid ecstasy intoxication: clinical features of 505 consecutive emergency department patients. *Emerg Med J* 2011 Jun; 28(6): 462-466.
- (51) Ganzert M, Felgenhauer N, Schuster T, Eyer F, Gourdin C, Zilker T. Knollenblätterpilzvergiftung. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133(44): 2261-2267.
- (52) Geary T, O'Brien P, Ramsay S, Cook B. A national service evaluation of the impact of alcohol on admissions to Scottish intensive care units. *Anaesthesia* 2012 Jul 16, doi:10.1111/j.1365-2044.2012.07233.x (Accessed August 2012, 25).
- (53) Graf J, Graf C, Koch KC, Hanrath P, Janssens U. Kostenanalyse und Prognoseabschätzung internistischer Intensivpatienten mittels des „Therapeutic Intervention Scoring System“ (TISS und TISS-28). *Med Klin* 2003 Mar 15; 98(3): 123-132.
- (54) Greene SL, Dargan PI, Jones AL. Acute poisoning: understanding 90% of cases in a nutshell. *Postgrad Med J* 2005 Apr; 81(954): 204-216.
- (55) Halpern P, Moskovich J, Avrahmi B, Bentur Y, Sioffer D, Peleg K. Morbidity associated with MDMA (ecstasy) abuse: a survey of emergency department admissions. *Hum Exp Toxicol* 2011 Apr; 30(4): 259-266.
- (56) Hamad AE, Al-Ghadban A, Carvounis CP, Soliman E, Coritsidis GN. Predicting the Need for Medical Intensive Care Monitoring in Drug-Overdosed Patients. *J Intensive Care Med* 2000 Nov/Dec; 15(6): 321-328.
- (57) Hansen HE, Amdisen A. Lithium intoxication. (Report of 23 cases and review of 100 cases from the literature). *Q J Med* 1978 Apr; 47(186):123-144.
- (58) Hantson P. Clinical Application of Poisons Severity Scoring Systems. *Clin Toxicol (Phila)* 2006; 44: 410.
- (59) Hargrove J, Nguyen HB. Bench-to-bedside review: Outcome predictions for critically ill patients in the emergency department. *Crit Care* 2005 Aug; 9(4): 376-383.

- (60) Hariharan S, Chen D, Merritt-Charles L, Bobb N, De Freitas L, Mohammed J, Esdelle-Thomas A, Charles D, Colley K, Renaud E. The utilities of the therapeutic intervention scoring system (TISS-28). *Indian J Crit Care Med* 2007; 11(2): 61-66.
- (61) Hatzitolios AL, Sion ML, Eleftheriadis NP, Toulis E, Efstratiadis G, Vartzopoulos D, Ziakas AG. Parasuicidal poisoning treated in a Greek medical ward: epidemiology and clinical experience. *Hum Exp Toxicol* 2001 Dec; 20(12): 611-617.
- (62) Holubek WJ, Hoffman RS, Goldfarb DS, Nelson LS. Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. *Kidney Int* 2008 Nov; 74(10): 1327-1334.
- (63) Hu YH, Chou HL, Lu WH, Huang HH, Yang CC, Yen DH, Kao WF, Deng JF, Huang CI. Features and Prognostic Factors for Elderly With Acute Poisoning in the Emergency Department. *J Chin Med Assoc* 2010 Feb; 73(2): 78-87.
- (64) Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Crit Care* 2005 Apr; 9(2): 158-169.
- (65) Isbister GK, Balit CR, Whyte IM, Dawson A. Valproate overdose: a comparative cohort study of self poisonings. *Br J Clin Pharmacol* 2003 Apr; 55(4): 398-404.
- (66) Jander S, Bischoff J, Woodcock BG. Plasmapheresis in the treatment of *Amanita phalloides* poisoning: II. A review and recommendations. *Ther Apher* 2000 Aug; 4(4): 308-312.
- (67) Jones AW, Kugelberg FC, Holmgren A, Ahlner J. Drug poisoning deaths in Sweden show a predominance of ethanol in mono-intoxications, adverse drug-alcohol interactions and poly-drug use. *Forensic Sci Int* 2011 Mar 20; 206(1-3): 43-51.
- (68) Khalaf MAM, AbdelRahman TM, Abbas MF. Values of Using QTc and N-Terminal Fragment of B-Type Natriuretic Peptide as Markers for Early Detection of Acute Antipsychotic Drugs-Induced Cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol* 2011; 11: 10-17.
- (69) Kiphuth IC, Schellinger PD, Köhrmann M, Bardutzky J, Lücking H, Kloska S, Schwab S, Huttner HB. Predictors for good functional outcome after neurocritical care. *Crit Care* 2010; 14(4): R136.
- (70) Koball S, Schipper J, Hinz M. Mischintoxikationen mit Propanol und Ethanol. *Intensivmed* 2011; 48(5): 439-442.
- (71) Kraut JA, Kurtz I. Toxic Alcohol Ingestions: Clinical Features, Diagnosis, and Management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Jan; 3(1): 208-225.

- (72) Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003 Dec; 78(12): 1471-1478.
- (73) Lam SM, Lau AC, Yan WW. Over 8 years experience on severe acute poisoning requiring intensive care in Hong Kong, China. *Hum Exp Toxicol* 2010 Sep; 29(9): 757-765.
- (74) Lapostolle F, Borron SW, Verdier C, Taboulet P, Guerrier G, Adnet F, Clemessy JL, Bismuth C, Baud FJ. Digoxin-specific Fab fragments as single first-line therapy in digitalis poisoning. *Crit Care Med* 2008 Nov; 36(11): 3014-3018.
- (75) Larkin GL, Claasen C. Trends in emergency department use of gastric lavage for poisoning events in the United States, 1993-2003. *Clin Toxicol* 2007; 45(2): 164-168.
- (76) Lee HL, Lin HJ, Yeh TY, Chi CH, Guo HR. The Epidemiology and Prognostic Factors of Poisoning. *Epidemiology* 2004 Jul; 15(4): S179-S180.
- (77) Lefering R. Biostatistical aspects of outcome evaluation using TISS-28. *Eur J Surg Suppl.* 1999; 584: 56-61.
- (78) Levine M, Brooks DE, Truitt CA, Wolk BJ, Boyer EW, Ruha AM. Toxicology in the ICU, Part 1: General Overview and Approach to Treatment. *Chest* 2011 Sep; 140(3): 795-806.
- (79) Levine M, Ruha AM, Graeme K, Brooks DE, Canning J, Curry SC. Toxicology in the ICU, Part 3: Natural toxins. *Chest* 2011 Nov; 140(5): 1357-1370.
- (80) Levine M, Curry SC, Ruha AM, Pizon AF, Boyer E, Burns J, Bikin D, Gerkin RD. Ethylene glycol elimination kinetics and outcome in patients managed without hemodialysis. *Ann Emerg Med* 2012 Jun; 59(6): 527-531.
- (81) Lheureux (American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists). Position paper: Whole Bowel Irrigation. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42(6): 843-854.
- (82) Liisanantii J, Kaukoranta P, Martikainen M, Ala-Kokko T. Aspiration pneumonia following severe self-poisoning. *Resuscitation* 2003 Jan; 56(1): 49-53.
- (83) Liisanantti J, Ohtonen P, Kiviniemi O, Laurila JJ, Ala-Kokko TI. Risk factors for prolonged intensive care unit stay and hospital mortality in acute drug-poisoned patients: an evaluation of the physiologic and laboratory parameters on admission. *J Crit Care* 2011 Apr; 26(2): 160-165.
- (84) Liisanantti JH, Ohtonen P, Kortelainen ML, Ala-Kokko TI. Long-term mortality in patients hospitalized due to acute drug poisoning: 14-years follow-up study with controls. *J Public Health* 2012. DOI 10.1007/s10389-012-0524-9.

- (85) Lim YC. Acute renal failure following detergent ingestion. *Singapore Med J* 2009, 50(7): e256-258
- (86) Lund C, Drottning P, Stiksrud B, Vahabi J, Lyngra M, Ekeberg I, Jacobsen D, Hovda KE. A one-year observational study of all hospitalized acute poisonings in Oslo: complications, treatment and sequelae. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012 Jul 24; 20: 49.
- (87) Maier R, Stieglitz RD, Marsch SC, Riecher-Rössler A. Patienten mit intensivpflichtigen medikamentösen Suizidversuchen – Risikoprofil und Verlauf. *Fortschr Neurol Psychiat* 2011 May; 79(5): 283-289.
- (88) Manoguerra AS, Cobaugh DJ; Guidelines for the Management of Poisoning Consensus Panel. Guideline on the use of ipecac syrup in the out-of-hospital management of ingested poisons. *Clin Toxicol* 2005; 43(1): 1-10.
- (89) Manoguerra AS, Erdman AR, Woolf AD, Chyka PA, Caravati EM, Scharman EJ, Booze LL, Christianson G, Nelson LS, Cobaugh DJ, Troutman WG; American Association of Poison Control Centers. Valproic acid poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol* 2008 Aug; 46(7): 661-676.
- (90) Marahatta SB, Singh J, Shrestha R, Koju R. Poisoning cases attending emergency department in Dhulikhel Hospital - Kathmandu University Teaching Hospital. *Kathmandu Univ Med J* 2009 Apr-Jun; 7 (26): 152-156.
- (91) Marchi AG, Bet N, Peisino MG, Vietti-Ramus M, Raspino M, Di Pietro P, Bernini G, Cantini L, Chiandetti L, Da Dalt L, et al. Severity grading of childhood poisoning: the multicenter study of poisoning in children (MSPC) score. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33(3): 223-231.
- (92) Mégarbane B, Deye N, Bloch V, Sonnevile R, Collet C, Laumay JM, Baud FJ. Intentional overdose with insulin: prognostic factors and toxicokinetic/toxicodynamic profiles. *Crit Care* 2007; 11(5): R115.
- (93) Mehmet K, Murat S, Nazim D, Husnu K. Admission to an adult intensive care unit for poisoning: a review of 230 cases. *Crit Care* 2003; 7 (Suppl 2): P243.
- (94) Mehta R, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A and the Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11(2): R31.

- (95) Michel K, Ballinari P, Bille-Brahe U, Bjerke T, Crepet P, De Leo D, Haring C, Hawton K, Kerkhof A, Linnqvist J, Querejeta I, Salander-Renberg E, Schmidtke A, Temesvry B, Wasserman D. Methods used for parasuicide: results of the WHO/EURO Multicentre Study on Parasuicide. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2000; 35(4): 156-163.
- (96) Miller TR, Teti LO, Lawrence BA, Weiss HB. Alcohol Involvement in Hospital-Admitted Nonfatal Suicide Acts. *Suicide Life Threat Behav* 2010 Oct; 40(5): 492-499.
- (97) Mokhlesi B, Leiken JB, Murray P, Corbridge TC. Adult toxicology in critical care: part I: general approach to the intoxicated patient. *Chest* 2003 Feb; 123(2): 577-592.(a)
- (98) Mokhlesi B, Leiken JB, Murray P, Corbridge TC. Adult toxicology in critical care: part II: specific poisonings. *Chest* 2003 Mar; 123(3): 897-922.(b)
- (99) Mokhlesi B, Corbridge T. Toxicology in the critically ill patient. *Clin Chest Med* 2003 Dec, 24(4): 689-711.
- (100) Moreno R, Morais P. Validation of the simplified therapeutic intervention scoring system on an independent data base. *Intensive Care Med* 1997 Jun; 23(6): 640-644.
- (101) Mühlberg W, Becher K, Heppner HJ, Wicklein S, Sieber C. Acute poisoning in old and very old patients: a longitudinal retrospective study of 5883 patients in a toxicological intensive care unit. *Z Gerontol Geriatr* 2005 Jun; 38(3): 182-189.
- (102) Nasa P, Juneja D, Singh O, Dang R, Arora V. Severe Sepsis and its Impact on Outcome in Elderly and Very Elderly Patients Admitted in Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med* 2012 May-Jun; 27(3): 179-183.
- (103) O'Loughlin S, Sherwood J. A 20-year review of trends in deliberate self-harm in a British town, 1981-2000. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005 Jun; 40(6): 446-453.
- (104) Palenzona S, Meier PJ, Kupferschmidt H, Rauber-Luethy C. The clinical picture of olanzapine poisoning with special reference to fluctuating mental status. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42(1): 27-32.
- (105) Parker RI. Etiology and significance of thrombocytopenia in critically ill patients. *Crit Care Clin* 2012 Jul; 28(3): 399-411.
- (106) Pearlman BL, Gambhir R. Salicylate intoxication: a clinical review. *Postgrad Med* 2009 Jul; 121(4): 162-168.

- (107) Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning Severity Score. Grading of Acute Poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36(3): 205-213.
- (108) Pichon N, Dugard A, Clavel M, Amiel JB, François B, Vignon P. Extracorporeal albumin dialysis in three cases of acute calcium channel blocker poisonings with life-threatening refractory cardiogenic shock. *Ann Emerg Med* 2012 Jun; 59(6): 540-544.
- (109) Pohjola-Sintonen S. Identification of Drugs Ingested in Acute Poisoning: Correlation of Patient History With Drug Analyses. *TDM* 2000 Dec; 22(6): 749-752.
- (110) Prabahar MR, Karthik KR, Singh M, Singh RB, Singh S, Dhamodharan J. Successful treatment of carbamazepine poisoning with hemodialysis: A case report and review of the literature. *Hemodial Int* 2011 Jul; 15(3): 407-411.
- (111) Prenzel F, Schulz M, Siekmeyer W, Rahn W, Kiess W. Kreuzotterbisse – Klinik, Diagnostik und Behandlung. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133(20): 1075-1080.
- (112) Reis Miranda D, de Rijk A, Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: The TISS-28 items – Results from a multicenter study. *Crit Care Med* 1996; 24(1): 64-73.
- (113) Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975 Jun; 55(6): 871-876.
- (114) Sam KG, Kondabolu K, Pati D, Kamath A, Pradeep Kumar G, Rao PG. Poisoning Severity Score, APACHE II and GCS: Effective clinical indices for estimating severity and predicting outcome of acute organophosphorus and carbamate poisoning. *J Forensic Leg Med* 2009 Jul; 16(5): 237-247.
- (115) Sari I, Turkcuer I, Erurker T, Serinken M, Seyit M, Keskin A. Therapeutic plasma exchange in amitriptyline intoxication: case report and review of the literature. *Tranfus Apher Sci* 2011 Oct; 45(2): 183-185.
- (116) Schaper A, Renneberg B, Desel H, Langer C. Intoxication-related fatalities in northern Germany. *Eur J Intern Med* 2006 Nov; 17(7): 474-478.
- (117) Schaper A, Desel H, Ebbecke M, De Haro L, Deters M, Hentschel H, Hermanns-Clausen M, Langer C. Bites and stings by exotic pets in Europe: An 11-year analysis of 404 cases from Northeastern Germany and Southeastern France. *Clin Toxicol* 2009 Jan; 47(1): 39-43.
- (118) Schuster HP. Update Intoxikationen. *Intensivmed* 1999; 36: 1-2.

- (119) Schwake L, Wollenschläger I, Stremmel W, Encke J. Adverse drug reactions and deliberate self-poisoning as cause of admission to the intensive care unit: a 1-year prospective observational cohort study. *Intensive Care Med* 2009 Feb; 35(2): 266-274;
- (120) Schwarz UI, Rüder S, Krappweis J, Israel M, Kirck W. Epidemiologie medikamentöser Parasuizide – eine Erhebung aus dem Universitätsklinikum Dresden. *Dtsch Med Wochenschr* 2004 Jul 30; 129(31-32): 1669-1673.
- (121) Shah N, Landen MG. Unintentional Deaths from Drug Poisoning by Urbanization of Area – New Mexico, 1994 – 2003. Centers for Disease Control and Prevention – Morbidity and Mortality Weekly Report 2005, Sep 9; 54(35): 870-873.
- (122) Statistisches Bundesamt, Fachserie 12, Reihe 4, 2010, S. 26-28.
- (123) Taftachi F, Sanaei-Zadeh H, Sepehrian B, Zamani N. 2012. Lipid emulsion improves Glasgow coma scale and decreases blood glucose level in the setting of acute non-local anesthetic drug poisoning – a randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012 Mar; 16 Suppl 1: 38-42.
- (124) Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974 Jul 13; 2 (7872): 81-84.
- (125) Thundiyil JG, Rowley F, Papa L, Olson KR, Kearney TE. Risk Factors for Complications of Drug-Induced Seizures. *J Med Toxicol* 2011 Mar; 7(1): 16-23.
- (126) Vale JA, Kuhlig K. Position paper: gastric Lavage. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42(7): 933-943.
- (127) Viertel A, Weidmann E, Brodt HR. Akute Vergiftungen in der internistischen Intensivmedizin. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001 Oct 19; 126(42): 1159-1163.
- (128) Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Dtsch Aerztebl Int* 2011 Oct; 108(41): 687-693.
- (129) Westergaard B, Hoegberg LC, Groenlykke TB. Adherence to international recommendations for gastric lavage in medical drug poisonings in Denmark 2007-2010. *Clin Toxicol* 2012 Feb; 50(2): 129-135.
- (130) Waring WS, Laing WJ, Good AM, Bateman DN. Pattern of lithium exposure predicts poisoning severity: evaluation of referrals to a regional poisons unit. *Q J Med* 2007 May; 100(5): 271-276.
- (131) Wiegand TJ, Wax PM, Schwartz T, Finkelstein Y, Gorodetsky R, Brent J. The Toxicology Investigators Consortium Case Registry –The 2011 Experience. *J Med Toxicol* 2012, DOI 10.1007/s13181-012-0264-9.

- (132) Wiesgen-Pick. Entwicklung des Pro-Kopf-Verbrauchs von Spirituosen 2010 in Deutschland und in der EU – endgültige Ergebnisse. Bundesverband der deutschen Spirituosenindustrie und –importeure e.V., Sonderdruck 2012, Aufsatz 1-4: 19.
- (133) Williams H, Moyns E Bateman DN, Thomas SH, Thompson JP, Vale JA. Hazard of household cleaning products: A study undertaken by the UK National Poisons Information Service. *Clin Toxicol* 2012 Sep; 50(8): 770-775.
- (134) Wu AHB, McKay C, Broussard LA, Hoffman RS, Kwong TC, Moyer TP, Otten EM, Welch SL, Wax P. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Recommendations for the Use of Laboratory Tests to Support Poisoned Patients Who Present to the Emergency Department. *Clin Chem* 2003; 49(3): 357-379.
- (135) Yates A, Weaver C, Parry-Jones J. Retrospective study of patients following deliberate self-poisoning admitted to Cardiff and Vale NHS critical care services between April 2006 and December 2007. *Crit Care* 2008, 12 (Suppl 2): P361.
- (136) Zilker T. Intoxikationen als Ursache von Bewußtseinsstörungen. *Intensivmed* 2010; 47: 101-108.
- (137) Zimmerman JL. Poisonings and overdoses in the intensive care unit: General and specific management issues. *Crit Care Med* 2003 Dec; 31(12): 2794-2801.

ANHANG

Tab. A: Leitsubstanzen der akuten Intoxikationen

Alkohol		93
	Ethanol	93
Antidepressiva		43
	Amitriptylin	6
	Clomipramin	1
	Doxepin	11
	Opipramol	3
	Trimipramin	3
	Mirtazapin	3
	Citalopram	2
	Duloxetin	1
	Paroxetin	2
	Sertralin	2
	Venlafaxin	8
	Trazodon	1
Neuroleptika		20
	Chlorprothixen	1
	Clozapin	2
	Levomepromazin	3
	Pipamperon	2
	Promethazin	4
	Quetiapin	5
	Risperidon	1
	Clomethiazol	2
Lithium		8
Hypnotika		22
	Diphenhydramin	7
	Doxylamin	5
	Zolpidem	3
	Zopiclon	7
Benzodiazepine		27
	Alprazolam	2
	Clonazepam	1
	Diazepam	10
	Flunitrazepam	1
	Flurazepam	1
	Lorazepam	2
	Medazepam	2
	Nitrazepam	3
	Temazepam	1
	„Benzodiazepin“	4
Paracetamol		18

Tab. A: Leitsubstanzen der akuten Intoxikationen (Fortsetzung)

Andere Analgetika		8
	Acetylsalicylsäure	2
	Ibuprofen	2
	Morphin	1
	Oxycodon	1
	Tramadol	1
	“Opiat”	1
Antiepileptika		19
	Carbamazepin	13
	Oxcarbamazepin	2
	Lamotrigin	1
	Levetiracetam	1
	Valproat	2
Andere Medikamente		23
<i>Antihypertensiva</i>	Bisoprolol	2
	Metoprolol	1
	Propranolol	1
	Ramipril	1
	Olmesartan	1
	Valsartan	1
	Lercanidipin	1
<i>Antidiabetika</i>	Humaninsulin	3
	Metformin	2
<i>Parkinsonmittel</i>	L-Dopa / Carbidopa	2
<i>Muskelrelaxans</i>	Pridinol	1
<i>Antiallergika</i>	Ceterizin	1
<i>Antiinfektiva</i>	Chloroquin	1
<i>Antikoagulanzen</i>	Phenprocoumon	1
<i>Hämorrhheologika</i>	Pentoxifyllin	1
<i>Analeptika</i>	Koffein	1
<i>Vitamine, Spurenelemente</i>	Tocopherol	1
<i>Grippemittel</i>	Ephedrin	1
Drogen		17
	“Liquid ecstasy”	9
	Amphetamine	2
	Kokain	2
	Heroin	2
	Methadon	2
Andere giftige Substanzen		13
	Stechapfel / Atropin	2
	Dimethoat (Insektizid)	1
	Essigsäure 25%	1
	Pantherpilz	2
	“Pilz” (nicht spezifiziert)	1
	Propanol (alk. Desinfektion)	1
	Rauchgas	3
	Rizin	1
	Tetrachlorkohlenstoff	1
Summe		311

Tab. B: weitere Substanzen (nicht Leitsubstanz im betreffenden Fall)

Substanzgruppe	Einzelstoff	Häufigkeit
Alkohol		62
	Ethanol	62
Antidepressiva		48
	Amitriptylin	7
	Citalopram	7
	Imipramin	1
	Trimipramin	2
	„trizykl. Antidepressivum“	1
	Opipramol	1
	Doxepin	5
	Duloxetin	1
	Fluoxetin	2
	Paroxetin	1
	Reboxetin	1
	Mirtazapin	2
	Sertralin	1
	Venlafaxin	7
Neuroleptika		23
	Chlorprothixen	1
	Clozapin	1
	Levomepromazin	1
	Melperon	1
	Olanzapin	1
	Pipamperon	4
	Promazin	1
	Promethazin	4
	Quetiapin	7
	Risperidon	1
	Clomethiazol	1
Lithium		1
Hypnotika		14
	Diphenhydramin	3
	Doxylamin	4
	Zolpidem	3
	Zopiclon	4
Benzodiazepine		22
	Alprazolam	1
	„Benzodiazepin“	1
	Clonazepam	1
	Diazepam	6
	Flunitrazepam	2
	Lorazepam	4
	Medazepam	3
	Nitrazepam	4
Paracetamol		9
Andere Analgetika		24
	Acetylsalicylsäure	7
	Celecoxib	1
	Ibuprofen	12
	Tilidin	1
	Tramadol	1
	Metamizol	1
	Flupirtin	1

Tab. B: weitere Substanzen (nicht Leitsubstanz im betreffenden Fall)

Antiepileptika		5
	Carbamazepin	4
	Valproat	1
Andere Medikamente		43
<i>Antihypertensiva</i>	Amlodipin	1
	Atenolol	2
	Bisoprolol	4
	Metoprolol	1
	Candesartan	1
	Moxonidin	1
<i>Antiarrhythmika</i>	Digitoxin	2
	Flecainid	1
	Verapamil	1
<i>Antiinfektiva</i>	„Antibiotikum“	1
	Ciprofloxacin	2
	Clarithromycin	1
<i>Antikoagulantien</i>	Clopidogrel	1
	Enoxaparin	1
	Phenprocoumon	1
<i>Vitamine, Spurenelemente</i>	Ascorbinsäure	1
	Zink	1
<i>Antitussiva</i>	Clobutinol	1
	Codein	2
<i>Antiasthmatika/Broncholytika</i>	Montelukast	1
	Theophyllin	2
<i>Antidiabetikum</i>	Metformin	1
<i>Antiallergikum</i>	Ceterizin	2
<i>Glukokortikoid</i>	Prednisolon	2
<i>Parkinsonmittel</i>	Benserazid	1
<i>Thyreostatikum</i>	Thiamazol	1
<i>Analeptikum</i>	Koffein	1
<i>Laxans</i>	Bisacodyl	1
<i>Antidiarrhoikum</i>	Loperamid	1
<i>Antidementivum</i>	Donepezil	1
<i>Antihyperkinetikum</i>	Tiaprid	1
<i>Alkoholentwöhnungsmittel</i>	Disulfiram	1
Drogen		18
	Cannabis	9
	„Drogen“	1
	Kokain	3
	Amphetamine	5
Andere giftige Substanzen		2
	Phosphorsäure	1
	Stechapfel	1

	n	PSS-Grad – TISS-28 Tag 1		PSS-Grad – TISS-28 gesamt		TISS-28 Tag 1 – TISS-28 gesamt	
		Korr. R _s	p-Wert	Korr. R _s	p-Wert	Korr. R _s	p-Wert
Männlich	148	0,694	<0,001	0,681	<0,001	0,962	<0,001
Weiblich	163	0,550	<0,001	0,554	<0,001	0,930	<0,001
17-26 Jahre	89	0,530	<0,001	0,596	<0,001	0,883	<0,001
27-39 Jahre	72	0,513	<0,001	0,484	<0,001	0,976	<0,001
40-49 Jahre	76	0,644	<0,001	0,652	<0,001	0,967	<0,001
≥50 Jahre	74	0,728	<0,001	0,687	<0,001	0,939	<0,001
Mischintox. ja	156	0,617	<0,001	0,605	<0,001	0,928	<0,001
Mischintox. nein	155	0,625	<0,001	0,625	<0,001	0,964	<0,001
Alkohol ja	155	0,592	<0,001	0,558	<0,001	0,964	<0,001
Alkohol nein	156	0,654	<0,001	0,680	<0,001	0,931	<0,001
Gesamt	311	0,620	<0,001	0,615	<0,001	0,946	<0,001

Tab. C: Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen PSS, TISS-28-Punktzahl am Tag 1 und Gesamt-TISS-28-Punktzahl in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter sowie dem Vorliegen einer Mischintoxikation bzw. einer Alkoholeinnahme

Substanz	n	PSS-Grad – TISS-28 Tag 1		PSS-Grad – TISS-28 gesamt		TISS-28 Tag 1 – TISS-28 gesamt	
		Korr. R _s	p-Wert	Korr. R _s	p-Wert	Korr. R _s	p-Wert
Alkohol	93	0,628	<0,001	0,613	<0,001	0,994	<0,001
Antidepressiva	43	0,769	<0,001	0,733	<0,001	0,918	<0,001
Neuroleptika	20	0,400	0,080	0,345	0,136	0,501	0,024
Lithium	8	0,000	1,000	-0,126	0,766	0,892	0,003
Benzodiazepine	27	0,780	<0,001	0,825	<0,001	0,906	<0,001
Hypnotika	22	0,162	0,471	0,154	0,493	0,971	<0,001
Paracetamol	18	0,563	0,015	0,629	0,005	0,931	<0,001
And. Analgetika	8	0,866	0,005	0,581	0,131	0,814	0,014
Antiepileptika	19	0,853	<0,001	0,809	<0,001	0,971	<0,001
And. Medikamente	23	0,576	0,004	0,584	0,003	0,994	<0,001
Drogen	17	0,753	<0,001	0,753	<0,001	1,000	<0,001
And. giftige Subst.	13	0,766	0,002	0,778	0,002	0,979	<0,001
Gesamt	311	0,620	<0,001	0,615	<0,001	0,946	<0,001

Tab. D: Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen PSS, TISS-28-Punktzahl am Tag 1 und Gesamt-TISS-28-Punktzahl in Abhängigkeit von der Leitsubstanz der akuten Intoxikation

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ALAT	Alanin-Aminotransferase
APACHE-II-Score	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AVPU	„alert, verbal, pain, unresponsive“
ca.	circa
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for the ICU
CK	Creatinkinase
CO	Kohlenstoffmonoxid
COHb	Carboxyhämoglobin
CT	Computertomographie / -tomogramm
DRG	Diagnosis Related Groups
EAPCCT	European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii
GABA	γ -Aminobuttersäure
GCS	Glasgow Coma Scale
GHB	γ -Hydroxybuttersäure
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
H	Stunde
HCO ₃ ⁻	Hydrogenkarbonat
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
IPCS	International Programme on Chemical Safety (WHO)
ITS	Intensivtherapiestation
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
L	Liter
MDMA	3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin
MetHb	Methämoglobin
Mg	Milligramm
μ mol	Mikromol
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MSPC	Multicentre Study of Poisoning in Children

Abkürzungen (Fortsetzung)

N	Anzahl
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
p-Wert	Signifikanzwert
pH	
PPSB	Prothrombinkonzentrat
PSS	Poisoning Severity Score
QT _c -Zeit	frequenzkorrigierte QT-Zeit
R _s	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
RIFLE	Risk/Injury/Failure/Loss/End Stage Renal Disease
SAPS-II-Score	Simplified Acute Physiology Score
s.c.	subkutan
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment-Score
Std.	Stunde(n)
Tab.	Tabelle
TISS-28	Therapeutic Intervention Scoring System (mit 28 “Items”)
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVK	Zentraler Venenkatheter
±	Standardabweichung
<	kleiner als
>	größer als
≤	kleiner als oder gleich groß
≥	größer als oder gleich groß
%	Prozent
‰	Promille

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die zur Dissertation eingereichte Arbeit selbständig und ausschließlich unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel verfasst habe. Den verwendeten Werken inhaltlich entnommene Textstellen habe ich als solche kenntlich gemacht. Die vorliegende Arbeit wurde an keiner anderen Fakultät eingereicht.

Rostock, den 13.01.2013

Jan Schipper

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. habil. Virchow herzlich für die Überlassung des Themas und die effiziente Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Außerdem gilt mein Dank den Kolleginnen und Kollegen auf der internistischen Intensivtherapiestation für die sehr angenehme Zusammenarbeit nicht nur in Vergiftungsfällen. Stellvertretend seien Herr Dr. med. Jörg Henschel als Oberarzt und Schwester Bettina Hickstein als Stationsleitung genannt.

Frau Schlüter vom Landeszentrum für die Diagnostik und Therapie von Vergiftungen in Mecklenburg-Vorpommern und die Mitarbeiterinnen des Archivs im Zentrum für Innere Medizin – Frau Dassow und Frau Noß – haben durch die Aufrechterhaltung des Datenstromes zum Fortgang des Projekts beigetragen. Dafür danke ich Ihnen herzlich.

Mein größter Dank gilt meiner Familie – meinen Eltern für ihr Vertrauen in mich, meiner Frau Sora für ihre Geduld und ihr Verständnis für die Bedürfnisse des Promovenden. Sie und unser Sohn Jakob haben mich – jeder auf seine Weise – sehr unterstützt.