

Bedeutung der Analytik in der Klinischen Toxikologie: Auswirkungen auf die Diagnostik und Behandlung vergifteter Patienten

Analytical role in clinical toxicology: impact on the diagnosis and treatment of poisoned patients

Jürgen Hallbach^{1,*}, Fritz Degel², Herbert Desel³ und Norbert Felgenhauer⁴

¹ Department Klinische Chemie, Klinikum München, Deutschland

² Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Klinikum Nürnberg, Deutschland

³ Gif tinfor mationszentrale Nord, Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität, Göttingen, Deutschland

⁴ Abteilung für Klinische Toxikologie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität, München, Deutschland

Zusammenfassung

Akute Intoxikationen sind Notfallsituationen, die sofortiges und adäquates Handeln erfordern. Entscheidend sind die richtige Primärversorgung, der korrekte Nachweis der Giftstoffe und richtige therapeutische Entscheidungen. In der vorliegenden Arbeit wird die Bedeutung der analytischen Toxikologie anhand der aktuellen Literatur diskutiert. Hierzu wurde als Basis eine PUBMED-Recherche „clinical toxicology review/urine, serum“ vorgenommen. Bis heute werden viele intoxikierte Patienten nur mit Basislabordiagnostik und ohne spezifische toxikologische Analytik versorgt. Sofern notfallmäßig toxikologische Analytik erfolgt, beschränkt sich diese zumeist auf den Nachweis von Ethanol, die Oximetrie und den Nachweis von Drogen im Urin. Obwohl Paracetamol die Hitlisten der Giftinformationszentralen weltweit in der Regel anführt, ist die notfallmäßige Verfügbarkeit der Wirkstoffbestimmung im Blut auch in großen Kliniken mit großen Notfall-Departments eher die Ausnahme. Daher wurden in den USA und in Großbritannien Empfehlungen für Kliniklaboratorien und regionale toxikologische Schwerpunktlaboratorien for-

muliert, welche für die Verhältnisse und Bedürfnisse in Deutschland angepasst werden sollten. Dabei gibt es relativ wenige toxikologische Untersuchungen, die für das sofortige Notfallmanagement eines Patienten erforderlich sind. Die bestehenden Empfehlungen hierfür zeigen weltweit große Ähnlichkeiten. Solche Empfehlungen für die USA und Großbritannien werden hier gegenübergestellt, um daraus für Deutschland Vorschläge ableiten zu können. Notfallanalysen sollten in allen größeren Kliniken mit einer Bearbeitungszeit von maximal einer Stunde angeboten werden. Andere Untersuchungen einschließlich der systematischen toxikologischen Analytik (STA) brauchen erst nach der Primärversorgung und Stabilisierung des Patienten in die Wege geleitet zu werden. Solche Untersuchungen, die eine zielgerichtetere Weiterbehandlung des Patienten ermöglichen sollen, können im Bereich regionaler toxikologischer Schwerpunktlaboratorien angesiedelt werden und eine maximale Bearbeitungszeit von bis zu vier Stunden erscheint in diesem Fall vertretbar. Die Notwendigkeit solcher Zentren und ihre Ausstattung werden diskutiert.

Je umfangreicher die toxikologische Analytik ist, um so mehr lassen sich auch klinisch nicht vermutete Substanzen nachweisen. Oft hat die Information aus dem klinisch-toxikologischen Befund keinen direkten Nutzen, weil der Zeitbedarf bis zur Befundübermittlung zu groß ist oder weil die Analyseergebnisse keine klinischen Konsequenzen nach sich ziehen. Das hat dazu geführt, dass in der klinischen Praxis zwei extreme Meinungen aufeinander treffen: von einem minimalistischen Ansatz bis hin zum „Gießkannenprinzip“ mit einem sehr weit gefächerten Analysenprogramm. Die vorliegende Übersicht soll dazu dienen, diese Standpunkte besser zu verstehen und zu diskutieren.

Schlüsselwörter: Analytische Toxikologie; Chromatographie; Notfallmedizin; regionale toxikologische Zentren.

Abstract

Acute poisoning is a medical emergency situation and requires urgent but adequate medical intervention. The

*Korrespondenz: Dr. Jürgen Hallbach, Department Klinische Chemie, Städtisches Klinikum München GmbH, Kölner Platz 1, 80804 München, Deutschland
Tel.: +49 (089) 3068 2539
Fax: +49 (089) 3068 3911
E-Mail: juergen.hallbach@klinikum-muenchen.de

outcome depends on accurate primary care, the correct identification of poison(s) and adequate therapeutic decisions. The present paper reviews the literature concerning the role of analytical toxicology in emergency medicine with particular focus on the last few years. This study is mainly based on a PubMed search: "clinical toxicology review (urine, serum)". Many acutely poisoned patients are treated with no laboratory support other than general clinical chemistry, haemostaseology and haematology. Emergency toxicological analyses that could influence immediate patient management, if offered on the basis of 24-h availability, are most often restricted to ethanol, oximetry and drugs of abuse in urine. Despite paracetamol (acetaminophen) being the top entry on all hit lists of poison control centres worldwide with few exceptions, the availability of its determination in blood on an urgent basis is not standard even at hospitals with large accident and emergency departments. Therefore, recommendations regarding the assays and methods that should be provided locally and at regional centres were provided for the US and UK, and should be adapted for Germany. Emergency toxicological analyses that could influence immediate patient management are relatively few in number and are remarkably similar worldwide. Recommendations for the US and UK are compared in the present paper together with suggestions for Germany. The first group of these assays should be provided locally by larger hospitals with emergency and intensive care units with a turnaround time (TAT) of less than 1 h. Other assays (second group) and a systematic toxicological analysis that can help improve patient management after a period of primary stabilisation of vital functions and general supportive therapy can be provided from regional centres with a TAT of 4 h. The need for such centres and the repertoire of tests and methods that should be available will be adapted also and discussed. It is well known that comprehensive toxicological analysis incorporating various methods can identify much more substances than are clinically suspected. At the same time, this information might have no clinical utility owing to the time required for sampling, transportation, analysis and reporting, or because the toxicological report might be inconsequential. This has contributed to a range of clinical opinions and practices, from a minimalist approach to a "shotgun" approach of broad-based laboratory testing. The present review should help to understand and discuss the pros and cons of both approaches.

Keywords: analytical toxicology; chromatography; emergency medicine; toxicological centres.

Einleitung

Akute Vergiftungen sind eine häufige Ursache für eine notfallmäßige Klinikeinweisung. Viele intoxikierte Patienten erholen sich vollkommen ohne spezifische Behand-

lung [1], während bei schwereren Fällen die Vergiftungsanalytik entscheidend sein kann.

Schwerere akute Vergiftungen sind internistische Notfallsituationen, die ein schnelles und zielgerichtetes Handeln erforderlich machen. Verlauf und Prognose hängen ganz entscheidend von der richtigen notärztlichen Primärversorgung, vom Giftnachweis und den adäquaten Therapiemaßnahmen ab. Schwere Vergiftungen sind u.a. durch ein Koma, welches primär vorhanden sein kann oder auch erst später einsetzt, gekennzeichnet. Für ein plötzliches Koma gibt es verschiedenste Ursachen (Abbildung 1). Umgebungshinweise und/oder Fremdanamnese können zusätzlich auf eine Vergiftung hinweisen.

Aus klinischer Sicht spielt die toxikologische Analytik im Rahmen der klinischen Strategie bei mutmaßlicher Vergiftung eine erkennbar herausragende Rolle. Von *Proudfoot* wurde folgendes klinisches Management postuliert [2]:

- Klärung der Notwendigkeit und ggf. Durchführung lebenserhaltender Maßnahmen
- Bestätigung der Vergiftungsdiagnose durch Identifizierung des Giftstoffes oder der Giftstoffe
- Einleitung therapeutischer Maßnahmen gegen toxische Effekte auf Organfunktionen
- Erstellung der Prognose in Hinsicht auf Zeitverlauf und zu erwartenden Ausgang (Outcome) der Vergiftung, sowie Evaluierung der möglichen psychiatrischen Bedeutung des Geschehens

Bereits vor vier Jahrzehnten hat Arnold [3] die Zusammenarbeit zwischen toxikologischem Labor und Intensivmedizin beschrieben. 1972 haben sich Free und Free [4] kritisch hiermit auseinandergesetzt und 1974 gab es die erste größere Übersicht in der Zeitschrift *Clinical Toxicology* [5]. Fast zehn Jahre später hat sich der Begründer der modernen toxikologischen Analytik, Irving Sunshine, mit der Rolle des toxikologischen Labors in der Notfallmedizin auseinandergesetzt [6, 7].

Neuere Empfehlungen für die Organisation der toxikologischen Analytik wurden für die USA von der National Academy of Clinical Biochemistry NACB [8], für Großbritannien von Flanagan [1] und in Form entsprechender Handbuchkapitel für Deutschland [9, 10] gegeben. Mit diesen Empfehlungen, d.h. ihren Pros und Contras unter Berücksichtigung weiterer entsprechender Literatur setzt sich die vorliegende Übersicht auseinander.

Qualitative Untersuchungen in Blut und Urin sind hilfreich um die Ingestion von Toxinen nachzuweisen, während quantitative Untersuchungen zur Feststellung einer adäquaten Therapie bei bestimmten Toxinen, z.B. Paracetamol, Salicylate und Paraquat, unumgänglich sind [11]. Je umfangreicher die toxikologische Analytik ist, um so mehr lassen sich auch klinisch nicht vermutete Substanzen nachweisen. Oft hat die Information aus dem klinisch-toxikologischen Befund allerdings keinen direkten Nutzen, weil der Zeitbedarf bis zur Befundübermittlung

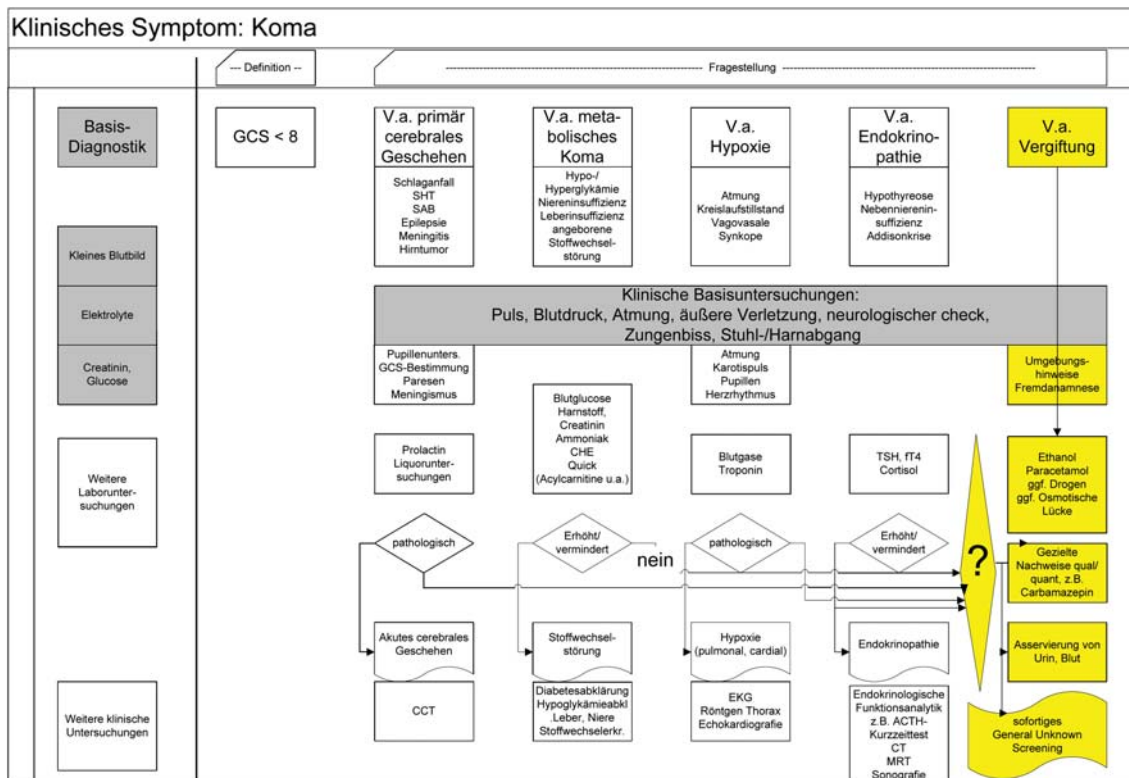


Abbildung 1 Vorgehen bei unklaren Vergiftungen bzw. der Differentialdiagnose des unklaren Komas. Dem General Unknown Screening, das nur von bestimmten Zentren angeboten wird, können ggf. vor Ort Untersuchungen auf häufige Noxen insbesondere Ethanol, Paracetamol und Drogen vorgeschaltet werden. Außerdem können spezielle klinisch-chemische Untersuchungen, z.B. osmotische Lücke, hilfreich sein. Das gilt auch für gezielte Untersuchungen aus dem Bereich TDM. GCS, Glasgow Koma Skala; SHT, Schädel-Hirn-Trauma; SAB, Subarachnoidalblutung; CCT, kraniale Computertomografie; TDM, Therapeutisches Drug Monitoring.

zu groß ist oder weil die Analyseergebnisse keine klinischen Konsequenzen nach sich ziehen [8]. Das hat dazu geführt, dass in der klinischen Praxis zwei extreme Meinungen vorzufinden sind. Sie bewegen sich von einem minimalistischen Ansatz bis hin zum „Gießkannenprinzip“ mit einem sehr weit gefächerten Analysenprogramm. Die Übersicht soll dazu dienen, diese Standpunkte besser zu verstehen und zu diskutieren.

Vorkommen und Häufigkeit von Vergiftungen

Exposition mit Drogen und Giftstoffen ist eine häufige Ursache für medizinische Notfälle, die in der Notaufnahme versorgt werden [8]. In der Nothilfe besteht immer die Notwendigkeit schnelle Entscheidungen zu treffen und andererseits immer ein Mangel an verlässlichen Informationen, welche diese Entscheidungen unterstützen. Dies betrifft ganz besonders intoxikierte Patienten.

Das Spektrum möglicher Gifte ist außerordentlich vielfältig und beinhaltet Medikamente, legale und illegale Drogen, Haushaltsprodukte und Chemikalien jeglicher Art, Kosmetika, Pflanzenschutzmittel, Insektizide und Rodentizide, sowie Pflanzen, Pilze und tierische Gifte. Angefragt werden die Gifteinformationszentren sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern am häufigsten wegen

Vergiftungen mit Arzneimitteln. Bei Kindern kommen zusätzlich vor allem Anfragen wegen Pflanzen (Eibe, Nachtschattengewächse, Goldregen, Bärenklau, Gartenbohnen) hinzu. Im Einzelnen ergab sich z.B. folgende Anfragestatistik (GIZ-München): Medikamente 25,6%, Publikumsmittel (Kosmetika, Haushaltsmittel etc.) 15,5%, pflanzliche Gifte 14,1%, Chemikalien 9,1%, tierische Gifte 7,9%, Lebensmittel 6,8%, Drogen 6,2%, Pflanzenschutzmittel 5,5%, Lösungsmittel 3,9%, Gase 2,7%, Reinigungsmittel und Kosmetika 2,1%.

Die meisten tatsächlichen Intoxikationen bei Erwachsenen werden durch Alkohol und Medikamente bzw. deren Kombination verursacht. Bei den Medikamenten stehen seit langem Hypnotika, Sedativa, Psychopharmaka sowie Analgetika an vorderster Stelle. Bei 70 bis 90% der behandelten Vergiftungsfälle bei Erwachsenen handelt es sich um einen Suizidversuch und der Altersschwerpunkt liegt zwischen 18 und 40 Jahren. Relativ häufig sind bei Erwachsenen auch Drogenintoxikationen. Bei Kindern, vor allem bei Kleinkindern bis zum 6. Lebensjahr, sind die Vergiftungen fast ausnahmslos akzidentell (ca. 99%) und zeigen aufgrund meist geringer Giffaufnahme in der Regel eher einen leichten Verlauf. Seltene sonstige Gründe sind Nebenwirkungen von Arzneimitteln, medizinische Unfälle, versehentliche Giftbringungen oder auch Münchhausen-Syndrom by proxy.

Auch bei Schulkindern bis zum 14. Lebensjahr sind akzidentelle Vergiftungen am häufigsten (85,6%). Die jeweils aktuellen Zahlen sind im Internet zu finden (s. www.toxinfo.org/publikationen/Jahresbericht).

Aufgrund von Schätzungen werden z.B. in Deutschland jährlich über 200.000 Vergiftungsfälle stationär versorgt. Das entspricht ziemlich genau der Zahl von Patienten, die wegen eines akuten Herzinfarktes behandelt werden müssen. Leider werden nach ICD-10 S00-T98 Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen zusammengefasst.

Die Vergiftungstherapie hat sich in den letzten zehn Jahren entscheidend verändert, indem weitgehend auf Giftentfernungsmaßnahmen verzichtet wird, dagegen wird aber bei schweren Vergiftungen, insbesondere mit Membran-stabilisierenden Substanzen und Calciumkanalblockern [12] oft ein sehr aggressives medikamentöses Management und in einzelnen Fällen sogar eine extrakorporale Organunterstützungstherapie gewählt. Die Notwendigkeit der toxikologischen Analytik bei einem derartigen Vorgehen erscheint evident.

Methoden der Vergiftungsanalytik

Beginnend in den 1940- und 1950er-Jahren hat die analytische Toxikologie eine rasante technische Entwicklung genommen, die von der Spektroskopie und Dünnschichtchromatographie ausging [13].

Asservierung Bei jedem Vergiftungsverdacht ist rechtzeitig geeignetes Material unter Vermeidung jeder Kontamination zum Giftnachweis zu asservieren. Die Asservierung und toxikologische Untersuchung dienen der Giftidentifikation und damit der Sicherung der Diagnose und Risikoabschätzung bezüglich des zu erwartenden Vergiftungsverlaufes. Asserviert werden als wichtigste Probenmaterialien Urin (10 mL) und Serum oder Plasma (mindestens 3 mL), sowie ggf. Erbrochenes, Lebensmittel- und Pilzreste, leere Medikamentenschachteln, Spritzenbesteck und andere Gegenstände, die mit der Vergiftung in Zusammenhang stehen können. Die Asservate müssen mit Hinweisen zur Art des Materials, mit der Zeitangabe der Probenentnahme sowie einer eindeutigen Patientenidentifikation versehen werden. Benötigt der Patient eine Antidottherapie, so sollte die Asservierung von Blut und Urin vor Gabe des Antidots erfolgen, da hierdurch die Giftanalyse möglicherweise gestört wird. Auf die Untersuchung von Mageninhalt, der wegen der Risiken der Magenspülung nur noch selten verfügbar ist, kann in der Regel verzichtet werden und sie wird auch für das Patientenmanagement ausdrücklich nicht mehr empfohlen [8]. In Sonderfällen wie bei Neugeborenen kann die Untersuchung eher ungewöhnlicher Probenmaterialien wie Meconium bedeutsam sein [14].

Ein sog. Klinisch-chemisches Basisprogramm (Tabelle 1) spielt auch bei Intoxikationen eine wichtige Rolle für die labordiagnostische Ersteinschätzung der Situation des Erkrankten.

Tabelle 1 Klinisch-chemische Basisparameter bei Vergiftungen.

Parameter	Bedeutung
Erythrozyten	Erkennen z.B. einer toxischen Hämolyse (freies Hb)
Leukozyten	Stressleukozytose bei Intoxikation
Thrombozyten	Erkennen einer Verbrauchskoagulopathie
Quick bzw. INR	Störung der Blutgerinnung, z.B. Cumarinintoxikation
PTT	Störung der Blutgerinnung
D-Dimer	Erkennen einer Verbrauchskoagulopathie
Natrium	Elektrolytentgleisung
Kalium	Elektrolytentgleisung
Chlorid	Elektrolytentgleisung
Calcium	Elektrolytentgleisung
Glucose	Abklärung Hypo- oder Hyperglykämie
Harnstoff	Erkennen eines akuten Nierenversagens
Creatinin	Nierenfunktion, wenig sensitiv
Cystatin C	Nierenfunktion, sensitiv
ASAT	Erkennen ubiquitärer Zellschädigungen
ALAT	Leberbeteiligung (z.B. Paracetamolvergiftung)
GGT	Leberbeteiligung
CK	Muskuläre Mitbeteiligung
CHE	Erkennung von Insektizid- und Kampfstoffvergiftungen
Troponin	Kardiale Mitbeteiligung
Anionenlücke	Erkennung saurer Giftmetabolite, z.B. Oxalat (Glykolinintox.)
Osmotische Lücke	Erkennung niedermolekularer Giftstoffe, z.B. Methanol
Prolactin	Ausschluss eines zerebralen Ereignisses
pO ₂	Beurteilung der Oxygenierung
pH, pCO ₂ , BE	Erkennen einer Acidose, z.B. Salicylatvergiftung
Laktat	Erkennen einer anaeroben Stoffwechsellage
Urin-Teststreifen	Erkennen von Nierenschädigungen, Acidose
Urin-Sediment	Erkennung von Nierenschäden, Kristallbildung
Alpha1-Mikroglobulin/U	Erkennen von Nierenschäden (proximaler Tubulus)

In der Systematischen Toxikologischen Analyse (STA) häufig eingesetzte Verfahren und deren Grenzen sind:

- HPLC-UV/vis-Spektrometrie (HPLC-DAD). Hierbei werden die nach einer Probenextraktion in ein organisches Lösungsmittelgemisch überführten Fremdstoffe chromatographisch getrennt und über die Chromatographiezeit bis zum Peak (Retentionszeit) und ihr Spektrum identifiziert. Limitierend sind die Trennleistung und die häufig unspezifischen UV-Spektren der Fremdstoffe. Relativ weit verbreitet wird hierfür bisher das REMEDI-HS eingesetzt, eine mögliche Alternative stellt das TOX.I.S [15] dar. Für den exem-

plarisch untersuchten parallelen Nachweis von Amphetaminen, Kokain und Opiaten in 405 Fällen war die Übereinstimmung mit der GCMS 80% für das TOX.I.S und 78% für das REMEDI-HS.

- GCMS (Gaschromatographie-Massenspektrometrie). Das ist das derzeitige Standardverfahren mit einer großen Trennschärfe und einer sehr sicheren Identifikation über Massenspektrenvergleich [16–20]. Für den Spektrenvergleich existieren sehr umfangreiche Datenbanken mit Einträgen für bis zu 300000 Verbindungen. Die GCMS kann zur Steigerung der Sensitivität und Spezifität ggf. durch methodische Variationen erweitert werden [21]. Limitierend ist, dass die nachzuweisenden Stoffe weder zu polar noch zu „groß“ sein dürfen. Diese Einschränkungen lassen sich auch nur teilweise durch z.B. spezielle Derivatisierungsverfahren kompensieren.
- HPLC(LC)-Massenspektrometrie, z.B. LC-MS/MS, LC-MS-TOF oder LC-MS-QTrap. Die HPLC-Massenspektrometrie-Verfahren werden zunehmend in der toxikologischen Analytik eingesetzt. Ausführliche Informationen zum Prinzip, zur methodischen Durchführung, zu Details zu den Interfaces zwischen LC und MS, zu Anwendungsbeispielen und zur Validierung von LC-MS-Verfahren finden sich bereits seit längerem in der Literatur [16, 17, 19, 20, 22, 23].
- Wenn das Laboratorium auch Metallanalytik in Vergiftungsfällen durchführt, ist die Methode der Wahl die ICP-MS. Da für die Metallanalytik eine geringere Dringlichkeit als für andere Analysen besteht, sind hier auch weitere Transportwege vertretbar.

Insgesamt hat es sich in vielen Laboratorien bewährt, parallel die GCMS und ein HPLC-Verfahren, z.B. REMEDI [24, 25] oder HPLC-DAD einzusetzen. Die HPLC-MS und insbesondere die HPLC-Tandem-MS (HPLC-MS/MS) haben eine noch höhere Identifizierungskraft sowie Sensitivität und eignen sich ausgezeichnet für Quantifizierungen.

Weitere neue Möglichkeiten für ein breit angelegtes Screening bei ebenfalls größerer Sensitivität stellen die Verwendung von Hybrid-Triple-Quadrupol-Linear-Ion-Trap-Massenspektrometern (QTrap) und Time-of-flight-Massenspektrometern (TOF) dar:

QTrap: Diese ermöglicht ein sogenanntes Multi Target Screening auf derzeit 300 Substanzen in einem chromatographischen Lauf [26], wobei die Erweiterung auf über 1000 Substanzen absehbar ist. Die Identifizierungskraft wird durch simultane Detektion (MMR survey-scan) und eine Informationsabhängige Akquisition (IDA) im dritten Massenspektrometer, das als Ionenfalle arbeitet, deutlich erhöht. Eine automatische Datenbanksuche erfolgt in einer MS/MS-Bibliothek, die auf EPI Spektren bei drei verschiedenen Kollisionsenergien beruht.

HPLC-MS-TOF: Kürzlich wurde z.B. ein Verfahren zum Drogennachweis in Haaren publiziert [27]. Die Identifizierung der Giftstoffe beruht bei der TOF-Analytik auf bis zu vier voneinander unabhängigen Größen: Exakte Masse,

Isotopen-Ratios (I-fit), Retentionszeit und Fragmentanalyse. Die drei massenspektrometrischen Parameter sind hoch reproduzierbar und anders als bei der HPLC-MS/MS nicht oder zumindest kaum geräteabhängig. Am Beispiel psychoaktiver Substanzen konnte gezeigt werden, dass mit der HPLC-MS-TOF die Identifizierung von Metaboliten ausgehend von der jeweiligen Muttersubstanz auch ohne Verfügbarkeit entsprechender Vergleichssubstanzen in authentischen Untersuchungsproben möglich ist [28].

Bei allen quantitativen Verfahren ist eine Validierung erforderlich, bei der mindestens mit sechs bis acht Konzentrationen über den Messbereich mit matrixhaltigen Proben die Gültigkeit der Kalibrationskurve überprüft wird. Zudem müssen zertifizierte oder unabhängig von den Kalibrationsstandards präparierte Kontrollproben (niedrig, mittel, hoch) eingesetzt werden und soweit verfügbar, muss an Ringversuchen teilgenommen werden [1].

Vorgehen beim Drogenscreening

Für den Nachweis von Drogen im Urin werden in der Regel im ersten Schritt Immunoassays eingesetzt. Dabei sind gruppenspezifische und substanzspezifische Tests sowie Streifentests und mechanisierte Verfahren zu unterscheiden.

Cut-Off-Werte Insbesondere die gruppenspezifischen Immunoassays unterliegen immer der Gefahr von Kreuzreaktivitäten, die zu unerwarteten, meist falsch positiven, Resultaten führen können. Die Festlegung positiv/negativ erfolgt anhand des jeweiligen Cut-Off-Wertes. Der Cut-Off ist eine reine Konventionsgröße [8]. Ein Wert oberhalb des Cut-Off erhält die Bewertung positiv. Werte knapp unterhalb des Cut-Off -Wertes können als „grenzwertig negativ“ und Werte knapp oberhalb als „grenzwertig positiv“ bezeichnet werden. Bei den Streifentests hat der Anwender keine Möglichkeit den Cut-Off zu verändern. Der Cut-Off-Wert liegt meist erheblich über der Nachweisgrenze eines Immunoassays. Für die Festlegung dieses Zahlenwertes sind sowohl analytische als auch strategische (z.B. „drogen-politische“) Gründe maßgeblich. Er soll sich an den Fragestellungen des Auftraggebers orientieren und nicht zu hoch angesetzt sein [8]. Insgesamt gibt es drei Problembereiche mit immunologischen Drogentests, die bis heute nicht ausreichend gelöst sind: Abhängigkeit der Cut-off-Werte von der Fragestellung, einheitliche Verwendung solcher Cut-off-Werte, Kreuzreaktivität und Erfassung konjugierter Metabolite.

Gruppenspezifische Immunoassays Amphetamin und ähnliche Verbindungen werden in sehr unterschiedlichem Ausmaß von den Tests erfasst. Barbiturate kommen heute kaum mehr vor. Benzodiazepine tragen zum Teil eine glucuronisierte Hydroxylgruppe (z.B. Lorazepam) und lassen sich dann erst nach Glucuronidspaltung erfassen.

Opiattests erfassen den Heroinmetabolit MAM (Monoacetylmorphin), Morphin, Codein, Dihydrocodein u.a., nicht aber opiatähnliche Substanzen (Fentanyl, Tramadol u.a.). Nach dem Verzehr von Mohnsamen können Opiattests einige Stunden positiv sein.

Substanzspezifische Immunoassays Spezifischer MAM-Test für Heroinkonsum, THC für Cannabinoide, Methadon oder Metabolitnachweis (EDDP), Cocain oder Metabolitnachweis (Benzoyllecgonin) reagieren spezifischer. Trotzdem sollten positive Immunoassayresultate immer solange als vorläufig betrachtet werden bis sie durch chromatographische Verfahren [8] bestätigt sind.

Manipulationen Urin ist leicht manipulierbar, deshalb muss die Gewinnung unter Aufsicht erfolgen und es sollten Verfahren zur Erkennung von Verfälschungen eingesetzt werden (z.B. Temperaturmessung, Creatinin, Osmolalität).

Bestätigungsanalytik Diese muss in der klinisch-toxikologischen Analytik nicht so explizit gefordert werden wie in der forensischen Analytik, aber nicht bestätigte Befunde müssen als solche deutlich gekennzeichnet werden.

Probenasservierung Probenreste müssen nach der Analytik sachgerecht und sicher für eine definierte Zeitspanne gelagert werden [1].

Strategien

Das klinische Vorgehen beim vergifteten Patienten beginnt mit der Analyse der äußeren Umstände und der Suche nach Toxidromen. Darunter ist eine häufig charakteristische Konstellation aus Befunden und Symptomen zu verstehen. Die Erwartung des Kliniklers [29] ist, dass die Analytik die Giftstoffe nachweist, die Vergiftung bestätigt bzw. ausschließt, die Schwere anzeigt und beim Follow-up hilft.

Der Begriff „toxikologisches Screening“ (drug screen) ist sehr missverständlich, da er letztendlich ein Screening auf alle denkbaren Substanzen unterstellt, was generell nicht möglich ist [30]. Er sollte daher vermieden werden.

Mehr als die Hälfte aller Vergiftungsfälle sind heute Mischintoxikationen, deren Diagnostik und Verlaufsprognose nur nach klinischen Gesichtspunkten ohne Giftnachweis kaum möglich ist. Zu berücksichtigen ist auch, dass sich akute Intoxikationen hinter einem zunächst unklaren Krankheitsbild verbergen können oder sie sind Nebenasspekt einer Notfalleinweisung in das Krankenhaus, z.B. nach Unfällen, Verbrennungen etc.

Während in den Fällen mit objektivem Intoxikationsverdacht gezielte toxikologische Laboruntersuchungen, die Inanspruchnahme von Giftinformationszentralen und die Behandlung in spezialisierten Einrichtungen rasch zu einer adäquaten Therapie führen, ist in den anderen

genannten Fällen mit einer nicht unerheblichen Zahl unerkannter oder spät bzw. zu spät entdeckter Intoxikationsverläufe zu rechnen. Um das zu vermeiden, müsste bei jeder unklaren, akuten Krankheitssituation eine toxikologische Abklärung in Form einer „General unknown“-Suche, d.h. ein umfassendes toxikologisches Screening durchgeführt werden. Das ist allerdings nicht nur aus Kostengründen unpraktikabel. Von daher erscheint es vernünftig, auf der Grundlage definierter Kriterien und Verdachtsmomente die toxikologische Analytik zu veranlassen (Abbildung 1).

Vorsicht ist geboten, wenn Laboratorien ausschließlich nach Toxidromen orientiert Untersuchungsprogramme anbieten [8], weil es hier leicht dazu kommen kann, dass die Anforderung eines wichtigen Giftnachweises übersehen wird.

Insgesamt sollten toxikologische Untersuchungen bei allen mutmaßlichen Vergiftungen und bei allen Erkrankungen durchgeführt werden, bei denen als Ursache eine Intoxikation nicht sicher auszuschließen ist. Das gilt insbesondere für Erkrankungen mit einer Vigilanzminderung, die nicht durch eine neurologische Erkrankung, eine metabolische oder endokrine Störung erklärt werden kann. Besonders wichtig sind toxikologische Untersuchungen bei Vergiftungen, denen ein symptomfreies Intervall vor der Manifestation von irreversiblen Organschäden (z.B. Paracetamol- und Amanitin-Intoxikation) vorausgeht. In diesen Fällen muss in der Regel allerdings bereits im Verdachtsfall vor Kenntnis der toxikologischen Untersuchungsergebnisse mit einer spezifischen Therapie begonnen werden. Die Therapie kann gegebenenfalls geändert und bei Vorliegen eines negativen Untersuchungsergebnisses wieder abgebrochen werden [9, 10].

Weiterhin sollten toxikologische Untersuchungen obligat bei allen schweren Intoxikationen, bei denen extrakorporale Detoxikationsverfahren in Betracht gezogen werden, vorgenommen werden. Bei der Durchführung extrakorporaler Detoxikationsverfahren ist es sinnvoll, vor, in angemessenen Zeitintervallen während der Maßnahme, unmittelbar danach und ca. vier Stunden nach Abschluss Konzentrationsbestimmungen im Blut vorzunehmen. Hierdurch kann die Eliminationskinetik der Noxe aus dem Plasma verfolgt und die Indikation zum Abbruch oder zur Fortführung der extrakorporalen Therapiemaßnahmen gestellt werden. Durch die Konzentrationsbestimmung nach ca. vier Stunden ist die Erfassung eines Rebound-Phänomens durch Umverteilung aus Gewebekompartimenten möglich [9, 10].

Das toxikologische Labor wird entsprechend bei folgenden Fragestellungen in Anspruch genommen [9, 10]:

- Ausschluss/Bestätigung der Verdachtsdiagnose „Vergiftung“
- Prognose hinsichtlich Zeitverlauf und möglichen Ausgangs der Behandlung
- Überwachung der Therapie
- Hirntoddiagnostik

- Bestätigung eines Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauchs
- Entgiftungs- und Entzugsbehandlung

Damit ergeben sich für das Labor folgende Aufgaben [9, 10]:

- Nachweis einer wahrscheinlichen Vergiftung mit mehr oder weniger sicher bekannten Substanzen
- Untersuchungen bei einem klinisch hoch wahrscheinlichen Vergiftungsverdacht, ohne Hinweis auf bestimmte Substanz(en)
- Ausschluss einer Vergiftung im Rahmen differentialdiagnostischer Überlegungen
- Quantitative Untersuchungen zur Überwachung des Therapieverlaufs
- Quantitative Laboruntersuchungen im Rahmen der Hirntoddiagnostik
- Untersuchungen zum Ausschluss/Bestätigung eines Drogenmissbrauchs

Eine General unknown Analyse in möglichst kurzer Zeit stellt die eigentliche Herausforderung für das klinisch-toxikologische Labor dar. Sich nur auf die vermuteten Gifte zu beschränken ist riskant, da diese Annahme oft nicht zutreffend ist und die (unzulässige) Befundmitteilung „Toxikologie negativ“ leicht dazu führen kann, dass sich der behandelnde Arzt in falscher Sicherheit wiegt und die Verdachtsdiagnose Vergiftung verwirft. Da aber auch bei einem umfangreichen Screening niemals auf alle möglichen Gifte untersucht werden kann, sollte bei der Befundmitteilung möglichst genau darauf eingegangen werden, welche Substanzen zumindest in toxikologisch relevanter Konzentration ausgeschlossen werden können bzw. welche in Frage kommenden Substanzen nicht (ausreichend) sicher erfasst werden können. Hier sollte das Untersuchungslabor bei der Hinzuziehung eines spezialisierten Labors und bei Fragen zur Präanalytik kompetent helfen können. Ideale Voraussetzungen für die klinisch-toxikologische Analytik sind eher selten anzutreffen und die örtlichen Bedingungen und damit die lokal etablierten Strategien weisen erhebliche Unterschiede auf. Gemeinsam ist den verschiedenen Strategien allerdings, dass bei der toxikologischen Suchanalyse sowohl verschiedene Untersuchungsmaterialien (Urin, Blut etc.) als auch verschiedene Untersuchungstechniken eingesetzt werden müssen [9, 10]. Die Hauptrolle spielen hierbei chromatographische Untersuchungstechniken, dabei insbesondere GC-MS und HPLC-DAD(bzw. Massen)-Spektrometrie. Empfehlenswert ist entweder die Kombination von mehreren GC-MS-Läufen bzw. HPLC-Läufen (Pobenvorbereitung, Derivatisierung, Säulenauswahl und Trennbedingungen) oder die Kombination beider Techniken [24]. Entscheidend sind u.a. die apparative Ausstattung und die Erfahrung sowie der Ausbildungsstand des Personals mit den verwendeten Techniken.

Wenn man davon ausgeht, dass es für den Kliniker besonders wichtig ist, auf solche Substanzen ein Augen-

merk zu legen, für die eine spezifische Behandlung des Patienten entscheidend ist [31], dann muss alternativ zur primär qualitativen STA auch diskutiert werden, ob für Patienten der Nothilfe mit Verdacht einer akuten Intoxikation nicht primär ein definiertes Programm quantitativer Analysen durchgeführt werden sollte. Bei einem solchen Vorgehen wurden 351 Serum- und 39 Urinproben im 24 Stundendienst auf 80–90 Substanzen parallel untersucht [32]. Auch in diesem Fall ist ein frühzeitiger Dialog zwischen Kliniker und Toxikologen eine Grundvoraussetzung für einen rationellen Gebrauch des angebotenen Programms.

Klinische toxikologische Interpretation

Bei der klinischen Interpretation toxikologischer Befunde müssen mögliche Differentialdiagnosen des Patienten kritisch überdacht werden. Zunächst ist zu klären, ob beim Patienten überhaupt eine Vergiftung besteht. Möglicherweise liegt die Einnahme einer therapeutischen Dosis eines Medikaments im Rahmen der Selbstmedikation bei einer akuten internistischen oder neurologischen Erkrankung vor. Ein Beispiel hierfür ist der Nachweis von Salicylsäure bei einem nunmehr komatösen Patienten, der wegen plötzlicher Kopfschmerzen, die durch eine Subarachnoidalblutung bedingt waren, eine therapeutische Acetylsalicylsäuredosis eingenommen hatte. Die quantitative Bestimmung erleichtert in diesem Fall die Diagnosestellung. Es ist weiterhin zu klären, ob der vorliegende Symptomkomplex vorwiegend durch eine Intoxikation erklärt wird oder ob bereits sekundäre, z.B. durch eine Hypoxie bedingte Folgeschäden das klinische Bild bestimmen. Zur Beantwortung dieser Fragen sind die Kenntnis der Anamnese, des klinischen Untersuchungsbefundes, quantitative Bestimmungen der Noxe, klinisch-chemische Untersuchungen, eine neurologische Verlaufsbeobachtung und eventuell apparative Untersuchungen wie z.B. das EEG, ein cranielles Computertomogramm und/oder NMR oder eine Carotisangiographie hilfreich [9, 10].

Wegen der Dringlichkeit der Befunde werden die Ergebnisse und die Interpretation typischerweise vorab telefonisch übermittelt. Diese Vorgehensweise sollte ebenfalls einer Standardisierung und einem Qualitätsmanagement unterliegen [1].

Oft kommt es auch als Folge einer schweren Intoxikation zu metabolischen und endokrinen Entgleisungen oder Gerinnungsstörungen, die das weitere klinische Bild überwiegend bestimmen können.

Folgende Punkte sind im Einzelnen zu berücksichtigen [9, 10]:

- Welche Erkrankungen kommen differentialdiagnostisch bei der vorliegenden Symptomatik in Frage?
- Liegt evtl. zusätzlich zu einer Vergiftung eine internistische oder neurologische Erkrankung vor?

- Können die Gifte oder ihre Metaboliten bzw. vorliegende Erkrankungen die Toxikokinetik beeinflussen (z.B. verlangsamte Magen-Darm-Passage bei Anticholinergika)?
- Lässt sich das klinische Bild mit dem Wirkungsprofil der nachgewiesenen Stoffe in Einklang bringen?
- Ist der Metabolismus durch Schock, Leber- oder Niereninsuffizienz beeinträchtigt?
- Sind bei Mischintoxikationen mögliche Interaktionen (Antagonismus, Synergismus) zwischen den nachgewiesenen Substanzen zu berücksichtigen?
- Ist die Pharmakokinetik/Toxikokinetik durch genetische Polymorphismen beeinflusst?
- Ist die Pharmakokinetik/Toxikokinetik durch Enzyminduktion beeinflusst?
- Sind Spätschäden zu befürchten?
- Welche therapeutischen Konsequenzen (z.B. Antidot-Therapie, sekundäre Giftelimination) ergeben sich aus den Ergebnissen der toxikologischen Analytik?

Hieraus ergeben sich wichtige Informationen für die therapeutischen Schlussfolgerungen. Die therapeutischen Entscheidungen des Kliniklers berücksichtigen also sowohl die toxikologisch-analytischen Befunde als auch die klinischen Symptome des Patienten. Gelegentlich sind die Laborbefunde und der klinische Befund nicht in Einklang zu bringen. Das kann z.B. in der frühen Phase einer Intoxikation mit Substanzen, die erst mit zeitlicher Latenz zu klinischen Symptomen führen (z.B. Vergiftung mit Paracetamol) oder in der späten Phase, in der eine irreversible Schädigung bereits eingetreten und die Substanz schon ausgeschieden ist (z.B. CO-Vergiftung), der Fall sein. In solchen Fällen ist es besonders wichtig, dass alle möglichen Ursachen für die Diskrepanz zwischen Klinik und Laborbefund vom Klinikler und Analytiker besprochen werden [9, 10].

Bei der Befundmitteilung immunchemischer Testverfahren müssen unbedingt die wichtigsten Kreuzreaktivitäten, Cut-off-Werte und weitere Einschränkungen mitgeteilt werden (8). In der notfallmedizinischen Versorgung ist auf die Verwendung möglichst niedriger Cut-off-Werte zu achten, um möglichst keine Substanzen zu übersehen [8]. Die Verwendung von Serum/Plasma statt Urin hat zwei wichtige Vorteile: Im Blut liegen anders als im Urin die oft besser erfassbaren unkonjugierten Verbindungen vor und Ergebnisse im Serum/Plasma korrelieren besser mit der aktuellen Situation des Patienten. Andererseits liegen viele Substanzen bzw. Metabolite im Urin meist in deutlich höherer Konzentration vor und sind dadurch sicherer nachweisbar.

Sehr schnell taucht bei der Befundmitteilung der toxikologischen Analytik die Frage nach dem „wie viel“, also nach der Quantifizierung auf. Allerdings werden Blutkonzentrationen nur dann benötigt, wenn dadurch die Behandlung tatsächlich beeinflusst werden könnte [29].

Notwendigkeit und Umfang der toxikologischen Analytik aus klinischer Sicht

Während wir in der Literatur mit Studien zu neuen Verfahren fast überflutet werden, gibt es nur wenige Arbeiten, die sich mit dem Verständnis des Kliniklers für diese Techniken beschäftigen, und keine, die objektiv die Nützlichkeit und Kosteneffizienz untersuchen [30].

Gerade in diesem Zusammenhang werden die Notwendigkeit und insbesondere der Umfang der toxikologischen Analytik von einigen Vertretern der klinischen Notfallmedizin zum Teil durchaus kritisch gesehen. So wird häufig festgestellt, dass die toxikologische Analytik die sorgfältige klinische Diagnose und das klinische Management eines Vergifteten nicht ersetzen kann und nicht verdrängen darf [33]. Der Inanspruchnahme des Labors sollte eine kritische Reflektion vorangehen und die Laboruntersuchungen sollten darauf begrenzt werden, was direkt und (sofort) zum adäquaten klinischen Management des Patienten beiträgt [33], dazu ist eine andauernde Kommunikation nötig, um die Ressourcen optimal zu nutzen. Diese Ansicht hat natürlich insbesondere in der heutigen Zeit große Bedeutung.

Offen bleibt, welche Untersuchungen zum klinischen Management beitragen und welche Bearbeitungszeiten erforderlich sind.

Andererseits gibt es schon länger die grobe Schätzung, dass mit Hilfe von Anamnese und klinischer Befragung/Untersuchung nur in 50% der Fälle richtig auf eine Substanzüberdosierung geschlossen werden kann. Das bestätigt die Beobachtung von Tournier, dass eine beabsichtigte Substanzüberdosierung im Bereich einer Kliniknothilfe verglichen mit limitierten toxikologischen Untersuchungen (Cannabis, Opiate, Buprenorphin, Amphetamine, Cocain, LSD) durch die Anamnese und klinische Untersuchung nur in 50% der Fälle erfasst werden konnte [34].

Auch in einer weiteren aktuellen Arbeit wurde bei der Analyse von 947 Fällen mit akuter Intoxikation nur für Ethanol und Paracetamol jeweils eine 70%ige Übereinstimmung zwischen klinischer Vermutung und Analytik festgestellt, wohingegen für alle anderen untersuchten Substanzen (insgesamt acht Serumtests) die Übereinstimmung unter 51% lag. Die Autoren schlussfolgerten daher, dass die Sicherheit der klinischen Diagnose so sehr schwankt, und dass daher auf alle Substanzen untersucht werden sollte, bei denen Wichtigkeit besteht, sie für eine spezifische Behandlung zu erkennen [31].

Gerade in der pädiatrischen Literatur finden sich immer wieder sehr kritische Untersuchungen und Stellungnahmen wie von Sugarman [35], der in einer pädiatrischen Nothilfe die Unterlagen von 338 Patienten mit Vergiftungsverdacht ausgewertet und mit Ergebnissen eines toxikologischen Screenings (194 mal Serum und Urin, 44 mal nur Serum und 95 mal nur Urin) verglichen hat. Nur für 22 Patienten wurden unerwartete Ergebnisse gefunden und schließlich wurde das klinische Management auf

Basis der toxikologischen Analytik nur bei drei Patienten geändert. Wegen der nach seiner Beobachtung sehr geringen Häufigkeit unerwarteter Ergebnisse, empfiehlt er, dass Notfallmediziner die Indikation für ein toxikologisches Screening bei pädiatrischen Patienten sorgfältig reevaluieren sollten. In ähnlicher Weise hat Belson [36] eine Studie durchgeführt und dabei die Ergebnisse eines sehr limitierten Untersuchungsspektrums (im Serum: Ethanol, Aspirin, Paracetamol; im Urin: Benzodiazepine, Barbiturate, Amphetamine, Kokain, Phencyclidin und Opiate) mit einem HPLC-Screening verglichen. Alle positiven Befunde (234 von 463 Fällen) wurden kategorisiert nach iatrogen ja/nein, vermutet aufgrund Anamnese und klinischer Untersuchung ja/nein und klinisch signifikant ja/nein. Nur bei 3% der Fälle wurden alleine mittels HPLC klinisch signifikante Befunde gefunden. In keinem dieser Fälle kam es allerdings zu einer Änderung des klinischen Managements. Daraus wurde geschlossen, dass das limitierte Untersuchungsprogramm ausreichend sei und die zusätzliche HPLC-Untersuchung nur Kosten ohne klinischen Nutzen verursache [36].

In speziellen Fällen wie beim plötzlichen Kindstod [37] ist jedoch die toxikologische Analytik unverzichtbar, um z.B. ein Münchhausen by proxy-Syndrom oder eine Tötung mit Gift auszuschließen.

Im Bereich der Drogenanalytik wird dagegen der Beitrag des Labors gerade bei Heranwachsenden als sehr wichtig erachtet [38]. Allerdings wird auch hier wieder betont, dass die Laboruntersuchung nur einen wichtigen Beitrag leistet und die ständige therapeutische Allianz des behandelnden Arztes mit dem Patienten nicht ersetzen kann.

Diagnostische Pfade

Positionspapiere für das klinische Management von Vergifteten existieren für viele Fragestellungen, z.B. zum Thema „Alkalisierung des Urins“ [39], wohingegen abgesehen von den in dieser Arbeit diskutierten Stellungnahmen aus USA [8], UK [1] und den Handbüchern von Külpmann [9, 10] bisher für ein effizientes labordiagnostisches Vorgehen wenig existiert. Eingebettet in eine Aktivität der DGKL zum Thema „Diagnostische Pfade“ unter Federführung von W. Hofmann (München) sollen von einer Arbeitsgruppe Vorschläge für diagnostische Pfade in der Toxikologie erarbeitet werden [40].

Als erstes hat sich die Arbeitsgruppe mit dem Thema Paracetamolvergiftung beschäftigt und eine vorläufige fünfstufige Strategie entwickelt: 1. Beurteilung der Exposition. 2. Risikoabschätzung. Hierbei ist kein weiteres Handeln erforderlich, wenn die Dosis unter 150 mg/kg Körpergewicht liegt, keine anderen toxikologisch relevanten Substanzen ingestiert wurden und keine Suizidalität vorliegt. 3. Symptomorientierte Therapie. Messung von klinisch-chemischen Basisparametern (s. Seite 83) und Paracetamolspiegel. 4. Wenn notwendig (s. Diagramm

nach Rumack) Antidottherapie mit Acetylcystein. 5. Verlaufsüberwachung mit ALT, Quick (INR), Bilirubin und Creatinin.

Untersuchungen im Krankenhaus der Akutversorgung

Gibitz hat bereits 1981 [41] ein Programm von toxikologischen Eiluntersuchungen vorgestellt, das als sog. Vorfeldanalytik im Labor des Akutkrankenhauses durchgeführt werden kann. Die Notwendigkeit solcher einfacher Tests, die auch in kleineren Krankenhäusern genutzt werden können, hat auch Flanagan postuliert [13]. Ein automatisiertes Untersuchungsprogramm auf einem klinisch-chemischen Analyser mit Serum/Plasma als Probenmaterial wurde konsequenterweise 1991 publiziert [42]. Diese Methodik besteht nach mehreren technischen Weiterentwicklungen als sog. Basisprogramm noch immer.

Solche automatisierten Verfahren erfüllen zwar die Forderung nach einer Bearbeitungszeit von weniger als einer Stunde für die Notfallmedizin, aber die Testkonfiguration und Analytauswahl richtet sich häufig mehr nach den Belangen des „workplace-testing“ oder der Drogenanalytik als nach den Belangen der Notfallmedizin bei akuten Intoxikationen [30].

Es gibt den Standpunkt, dass auch die toxikologische Notfallanalytik nur mit spezifischen und schnellen Methoden möglich sei, was nur von chromatographischen Methoden erfüllt werden kann, dagegen ein Immunoassay-Screening als nicht sinnvoll eingestuft wird [29].

Allerdings sind die verfügbaren Ressourcen bei typischen Kliniklaboratorien üblicherweise begrenzt und daher ist eine umfassende toxikologische Analytik zeitnah vorort in der Regel nicht möglich [8]. Ausnahmen sind Kliniken mit einem Schwerpunktlaboratorium. Daher hat sich die NACB auf Empfehlungen für Schnelltests im Krankenhauslabor festgelegt [8]. Die Basis für die Auswahl sind die klinische Relevanz, Verfügbarkeit von Tests und die direkte Auswirkung der Testergebnisse auf das klinische Management oder die Versorgung der Patienten.

Diese Empfehlungen für quantitative Notfallanalysen aus Serum/Plasma, die in jedem größeren Klinikum mit notfallmedizinischer Versorgung mit einer Bearbeitungszeit unter einer Stunde verfügbar sein sollten, sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Diese sollten durch qualitative Nachweise im Urin (Tabelle 3) ergänzt werden. Viele Notfallmediziner vertrauen allerdings nicht auf die immunochemischen Drogentests aus Urin [8], was insbesondere Streifentests betreffen dürfte. Zumindest Ethanol, Paracetamol, Salicylate, COHb, Cholinesterase, Eisen, Lithium und Digoxin sollten überall notfallmäßig messbar sein [8]. Ausdrücklich für die Notfallmedizin als nicht relevant deklariert die NACB die folgenden Stoffe: THC, LSD, Methaqualon, Ibuprofen und Cotinin [8].

Tabelle 2 Empfehlungen für quantitative toxikologische Untersuchungen mit einer Bearbeitungszeit unter einer Stunde.

Giftstoff	NACB (US)	Flanagan (UK)
Paracetamol	+	+
Lithium	+	+
Salicylate	+	+
Oximetrie (COHB Methb)	+	+
Theophyllin	+	+
Valproinsäure	+	-
Carbamazepin	+	-
Digoxin	+	+
Phenobarbital	+	-
Eisen	+	+
Transferrin	+	-
Ethanol	+	+
Methanol	+*	**
Ethylenglykol	+*	**

*ggf. im regionalen toxikologischen Zentrum.

**weniger dringend.

Tabelle 3 Empfehlungen für qualitative toxikologische Untersuchungen mit einer Bearbeitungszeit unter einer Stunde.

Giftstoff	NACB (US)	Flanagan (UK)
Cocain	+	-
Opiate	+	-
Barbiturate	+	-
Amphetamine	+	-
Propoxyphen	(+)	-
Phencyclidin	(+)	-
TCA's	(+)*	-
Paraquat	-	+

*wegen analytischer Unspezifität.

Für besondere Patientenkollektive, z.B. in der Pädiatrie, müssen diese Empfehlungen selbstverständlich angepasst werden. Auch sind z.B. die illegalen Drogen, die bevorzugt von Heranwachsenden konsumiert werden, in ihrer Häufigkeitsverteilung anders als bei Erwachsenen. Von besonderer Bedeutung sind THC, Ecstasy und auch die Gammahydroxybuttersäure (GHB) und das entsprechende Lacton (GBL), die beide auch als „Liquid Ecstasy“ bezeichnet werden.

Nationale oder regionale Unterschiede ergeben sich z.B. durch die Prävalenz der verschiedenen Giftstoffe. So ist eine Paraquatexposition in den USA z.B. sehr selten (1998 wurden 120 Expositionen und keine Todesfälle registriert).

Regionale Zentren

Ein breites toxikologisches Untersuchungsprogramm ist in der Regel bei asymptomatischen Patienten oder bei Patienten, deren Zustand sich im Notfall-Department deutlich verbessert, nicht erforderlich. Die Guidelines der National Academy of Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine [8] empfehlen bei jedem komatösen oder

koma-entwickelnden Patienten ein breites Screening zum Nachweis von Substanzen mit klinischer Relevanz, die im lokalen Schnelltest-Ansatz nicht erfasst werden können. Diese Analytik wird in der Regel in einem regionalen Zentrum mit guter technischer Ausstattung und besonders geschulten Mitarbeitern erfolgen. Die Untersuchungsanforderung sollte nach Stabilisierung des Patienten und Rücksprache mit dem Giftnotruf erfolgen.

Um allerdings die Gefährdung des Patienten spezifischer abschätzen zu können und die Verdachtsdiagnose Intoxikation zu bestätigen, ist eine umfassende toxikologische Analyse auch bei nicht schwer intoxikierten Patienten wünschenswert. Die umfassende toxikologische Analytik wird auch als systematische toxikologische Analyse (STA) oder „general unknown screening“ bezeichnet. Nur bei ganz wenigen spezifischen Fragestellungen ist es ausreichend, sich primär auf den Nachweis ganz bestimmter Giftstoffe zu beschränken. Hierbei handelt es sich zumeist um Fälle bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit ein ganz bestimmter Giftstoff erwartet wird und bei dessen Vorhandensein in toxischer Menge sofort eine spezifische Therapie eingeleitet werden muss. In diesen Fällen ist wegen der klinischen Entscheidung für oder gegen entsprechende Therapiemaßnahmen auch sofort eine Quantifizierung des Giftstoffes erforderlich (s. auch Tabelle 2). In aller Regel ist aber die Durchführung einer STA als breitangelegte chromatographische und primär qualitative Suchanalytik aus Blut und/oder Urin erforderlich. Hierfür stehen heute unterschiedliche chromatographische Verfahren zur Verfügung, die von spezialisierten Laboratorien 24 h bereitgehalten werden. Das nächstgelegene geeignete Laboratorium kann jederzeit bei den Giftnotrufzentralen erfragt werden. Im Allgemeinen ist mit einer Probentransportzeit von bis zu zwei Stunden und einer Bearbeitungszeit ebenfalls von zwei Stunden zu rechnen. Daher müssen die ersten Stunden bei einem Intoxikationsfall rein symptomatisch mit primär allgemeinen lebenserhaltenden Maßnahmen überbrückt werden bis aufgrund des toxikologischen Analyseergebnisses und ggf. nach Rücksprache mit der Giftnotrufzentrale spezifischere Behandlungsmaßnahmen ergriffen werden können. Der Zeitbedarf des gesamten Prozesses (Probennahme, Transport, Analytik und Befund) ist kritisch in Hinblick auf mögliche klinische Entscheidungen und sollte genau evaluiert und soweit möglich optimiert werden.

Der Giftnachweis ist nicht nur für die Entscheidung über gezielte therapeutische Maßnahmen, sondern auch für die Falldokumentation unverzichtbar. Die Notwendigkeit quantitativer Untersuchungen kann im Dialog mit dem Labor abgeklärt werden. Auch der Vergiftungsausschluss ist differentialdiagnostisch außerordentlich wertvoll. Allerdings ist auch eine umfangreiche negative STA keine Garantie dafür, dass wirklich keine Fremdstoffe vorliegen, insbesondere da einige durchaus relevante Giftstoffe in üblichen STA-Untersuchungsabläufen nicht miterfasst werden und gezielte Sonderuntersuchungen

erforderlich machen (z.B. Diquat, Amanitotoxine, Bromide).

Ein Sonderbereich der klinisch-toxikologischen Analytik ist der Nachweis zentral wirksamer Substanzen im Rahmen der Hirntodfeststellung [1]. Hirntod-Untersuchungsprotokolle ermöglichen die frühzeitige Todesfeststellung bei Patienten unter Einsatz lebenserhaltender Unterstützungssysteme wie maschinelle Beatmung [43]. Zentral wirksame Medikamente, insbesondere Barbiturate (z.B. Thiopental) und Benzodiazepine (z.B. Midazolam), wirken hemmend auf die Atmung und beeinflussen die klinische Apnoetestung, daher muss die Gegenwart solcher Medikamente in wirksamer Konzentration mittels validierter Analysenverfahren ausgeschlossen werden [44]. Die korrekte Interpretation der Ergebnisse erfordert wiederum eine enge Kooperation zwischen Toxikologen und Kliniker [43].

Flanagan [1] hebt hervor, dass ein regionales toxikologisches Schwerpunktlabor unbedingt eine entsprechende instrumentelle Ausstattung, Referenzmaterialien, geschultes Personal, detaillierte Arbeitsvorschriften (SOPs) und ein Qualitätsmanagementsystem benötigt. Es ist nahe liegend, dass solche Schwerpunktlaboratorien als Bestandteil oder in nächster Nähe zu einem bestehenden Krankenhauslabor eingerichtet werden [1]. In diesem Fall sind üblicherweise schon viele notwendige Einrichtungen vorhanden und das Personal ist geschult für den Umgang mit potentiell infektiösen Probenmaterialien.

Wegen des hohen Spezialisierungsgrades der klinisch-analytischen Toxikologie ist es notwendig, dass ein solches Schwerpunktlabor eine „kritische Masse“ an Untersuchungsaufträgen und zusätzliche finanzielle Unterstützungen erhält [1, 8]. Zusätzliche Aufgaben können im Bereich Drogenanalytik, spezielles therapeutisches Drug Monitoring oder Metallanalytik übernommen werden. Im eigenen Labor werden im Laborbereich Toxikologie wegen der methodischen Ähnlichkeit alle chromatographischen Untersuchungen des Departments durchgeführt, z.B. Hormon- und Vitaminbestimmungen.

Um ein regionales Zentrum möglichst kostendeckend betreiben zu können, könnte auch daran gedacht werden Umweltanalytik, Expositionsanalytik und Biomonitoring

[45, 46] dort anzusiedeln. Allerdings muss man beachten, dass die klinisch-toxikologische Expertise damit nicht zu sehr ins Abseits rückt. Von daher ist die Integration in ein Institut für Laboratoriumsmedizin vermutlich doch der günstigste Weg.

Informationsquellen und Fortbildung Wichtige Informationsquellen finden sich u.a. im Internet (Tabelle 4). Nicht nur das Personal der Schwerpunktlaboratorien benötigt ständig Fort- und Weiterbildung in instrumenteller Analytik und klinischer Toxikologie, sondern auch das Personal, das in den lokalen Laboratorien die Untersuchungen durchführt, muss regelmäßig fortgebildet werden, und nicht zuletzt müssen auch die Notfallmediziner, die mit dem Service versorgt werden, speziell bezüglich des Untersuchungsprogramms und seiner Limitationen, der Probenentnahme, des Probentransports und der Befundinterpretation unterwiesen werden [1].

Bedeutung der Giftinformationszentralen

Eine wichtige Hilfestellung bei den therapeutischen Schlussfolgerungen aus den toxikologischen und klinischen Befunden können die Giftinformationszentren leisten. Diese geben diagnostische Empfehlungen, bewerten das Vergiftungsrisiko, geben Therapieempfehlungen und dokumentieren alle Fälle. In der Beratung kann auf ca. 1000 SOP's und Datenbanken (Poisindex, Toxbase, Toxinfo, GIZINDEX) sowie umfangreiche Fachliteratur zurückgegriffen werden. Zumindest in allen unklaren Fällen und insbesondere bei Vergiftungen mit selteneren Noxen sollte ihr Rat eingeholt werden. Die Übermittlung einer abschließenden epikritischen Würdigung eines Vergiftungsfalls durch Kliniker und Analytiker kann für die Arbeit der Vergiftungsinformationszentren wichtige Erkenntnisse zu einer Intoxikation im Vergleich zu anderen Fällen (transversale Interpretation) liefern. Gerade bei Intoxikationen mit seltener vorkommenden Noxen ist eine sorgfältige epikritische Dokumentation und die Weitergabe der Erfahrungen für die Behandlung weiterer Vergiftungsfälle von großem Nutzen.

Tabelle 4 Wichtige Informationsquellen im Internet.

Organisation	Abkürzung	Webadresse
Am Academy Clin Toxicology	AACT	www.clintox.org
Am Academy Clinical Chemistry	AACC TDM/CT	www.aacc.org/devisions/tdm
Ass Clinical Biochemists	ACB	www.acb.org.uk
Eur Ass Poisons Centers Clin Tox	EAPCCT	www.eapcct.org
GIZ Jahresberichte		www.toxinfo.org
Ges Toxikologische Forensische Chemie	GTFCH	www.gtfch.org
Int Ass Therapeutic Drug Mon Clin Tox	IATDMCT	www.iatdmct.org
Int Fed Clin Chemistry Lab Medicine	IFCC	www.ifcc.org/ifcc.asp
Int Programme Chem Safety INTOX	IPCS, INTOX	www.who.int/ipcs
Society Forensic Toxicologists	SOFT	www.soft-tox.org
The Int Ass Forensic Toxicologists	TIAFT	www.tiaft.org

Die Giftinformationszentralen können die Schwerpunktlaboratorien sehr wesentlich unterstützen durch Bereitstellung lokaler epidemiologischer Daten, durch ihre Informationspolitik und Hinweise auf adäquate Methoden und Testverfahren [1].

Bedeutung häufiger und wichtiger Gifte

Schlafmittelvergiftung Schlafmittelintoxikationen werden bei Suizidversuchen oder als akzidentelle Intoxikationen bei Drogenabhängigen beobachtet. Am häufigsten handelt es sich dabei um Intoxikationen mit Benzodiazepinen, Zopiclon, Zolpidem und Diphenhydramin. Barbiturate und Chloralhydrat spielen heute nur noch eine untergeordnete Rolle.

Das klinische Bild der Intoxikationen mit Benzodiazepinen, Zopiclon und Zolpidem ist typischerweise durch die zentralnervös dämpfende Wirkung der Benzodiazepine gekennzeichnet. Dosisabhängig entwickelt sich eine von Somnolenz bis areaktivem Koma reichende Bewusstseinsstörung. Bei schweren Benzodiazepinintoxikationen, insbesondere in Verbindung mit Alkohol, kann es zu einer beatmungspflichtigen respiratorischen Insuffizienz mit einer katecholaminpflichtigen Hypotonie kommen.

Im Gegensatz dazu kommt es auch bei der Diphenhydraminintoxikation zu einer Sedierung, doch überwiegen die Symptome eines anticholinergen Syndroms mit starker psychomotorischer Unruhe in Verbindung mit einer ausgeprägten Schreckhaftigkeit und dem Auftreten von optischen Halluzinationen. Bei der schweren Diphenhydraminintoxikation können diese Beschwerden auch in ein agitiertes Koma mit zerebralen Krampfanfällen übergehen. Ergänzt wird das klinische Bild der Diphenhydraminintoxikation durch die peripheren anticholinergen Symptome wie Tachykardie, Hypertonie, Mydriasis und Trockenheit von Haut und Schleimhäuten.

Die therapeutischen Maßnahmen konzentrieren sich bei der Schlafmittelintoxikation zunächst auf das Stabilisieren der Vitalparameter. Bei insuffizienter Spontanatmung erfolgt die endotracheale Intubation mit anschließender maschineller Beatmung. Die bei einer schweren Schlafmittelintoxikation zu beobachtende Hypotonie wird zunächst mit Flüssigkeit und bei ausbleibendem Erfolg mit Dopamin behandelt.

Spezifische Antidote sind für Benzodiazepine mit Flumazenil und für Diphenhydramin mit Physostigminsalicilat verfügbar. Die initiale Flumazenil-Dosis beträgt für Kinder 0,01 mg/kg (bis zu 0,2 mg), Erwachsene erhalten als Initialdosis 0,2 mg Flumazenil. Der antagonistisierende Effekt hält allerdings nur kurze Zeit an, so dass die Injektion in der Regel wiederholt bzw. durch eine Flumazenil-Dauerinfusion ersetzt werden muss. Zur spezifischen Therapie des anticholinergen Syndroms wird bei der Diphenhydraminintoxikation Physostigminsalicilat eingesetzt. Die Dosis beträgt für Kinder 0,02–0,06 mg/kg KG (maximal 0,5 mg), Erwachsene erhalten in der Regel 2 mg Physostigminsalicilat.

Die häufigsten Komplikationen einer Schlafmittelintoxikation mit Barbituraten sind die Aspiration und die Ausbildung eines Kompartmentsyndroms. Bei Benzodiazepinabhängigen Patienten sowie bei Mischintoxikationen von Benzodiazepinen mit anticholinerg wirkenden Pharmaka (Trizyklische Antidepressiva, Diphenhydramin) können durch die Antidot-Therapie mit Flumazenil zerebrale Krampfanfälle ausgelöst werden.

Die oben bezeichneten Schlafmittel werden im General-unknown Screening erfasst und können bei Bedarf im Blut quantifiziert werden.

Vergiftung mit trizyklischen Antidepressiva Psychopharmakaintoxikationen werden vor allem im Rahmen von Suizidversuchen beobachtet. Toxikologisch spielen hierbei die trizyklischen Antidepressiva (TCA) die weitaus größte Rolle. TCA-Intoxikation führen vor allem zu Störungen des Zentralnervensystems, des Herz-Kreislaufsystems sowie des vegetativen Nervensystems. Die Auswirkungen auf das Zentralnervensystem sind zunächst ähnlich den Symptomen einer Schlafmittelintoxikation und können von einer Somnolenz bis hin zum areaktiven Koma führen. Ausschlaggebend für den weiteren Verlauf einer TCA-Intoxikation ist schließlich die kardiotoxische Wirkung der trizyklischen Antidepressiva. TCA führen am Myokard vor allem zu einer Hemmung des schnellen Natriumeinstroms mit einer daraus resultierenden verzögerten Depolarisation der myokardialen Zellmembran. Im EKG führen diese Veränderungen zunächst zu einer Verbreiterung des QRS-Komplexes sowie zu einer Verlängerung der QT-Zeit. Bei schweren TCA-Intoxikationen entwickeln sich dann aus diesen Erregungsleitungsstörungen multifokale supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien, die bei Ausbleiben einer adäquaten Therapie schließlich in eine Kammertachykardie und ein Kammerflimmern übergehen können. Unabhängig von diesen Rhythmusstörungen kommt es bei der schweren TCA-Intoxikation aber auch zu einer Abnahme der myokardialen Kontraktilität mit einer mitunter kritischen Erniedrigung des arteriellen Blutdrucks. Schließlich gehören zum klinischen Bild einer TCA-Intoxikation auch die Auswirkungen auf das vegetative Nervensystem mit einem anticholinergen Syndrom. Die zentrale anticholinerge Wirkung äußert sich in Halluzinationen, zerebralen Krampfanfällen und dem Auftreten eines agitierten Kommas. Die peripheren anticholinergen Symptome sind Tachykardie, Mydriasis sowie trockene Haut und Schleimhäute.

Die Therapie der schweren TCA-Intoxikation konzentriert sich zunächst auf die Stabilisierung der Vitalparameter, wobei der Therapie der Herzrhythmusstörungen größte Bedeutung zukommt. Ein Therapieversuch mit den Antiarrhythmika der Klasse IA und IC kann hierbei für den Patienten fatale Folgen nach sich ziehen: Ähnlich der TCA führen die Antiarrhythmika der Klasse IA und IC an der myokardialen Zellmembran ebenfalls zu einer Hemmung des schnellen Natriumeinstroms, so dass durch diese Antiarrhythmika die kardiotoxische Wirkung

der TCA noch weiter verstärkt wird. Zur spezifischen medikamentösen Therapie von TCA-bedingten Herzrhythmusstörungen hat sich der Einsatz von 1–2 mval/kg KG Natriumbikarbonat bewährt, das zu einer beschleunigten Reaktivierung der schnellen Natriumkanäle führt und eine erhöhte Proteinbindung der TCA bewirkt (cave Hypokaliämie). Ein Therapieversuch mit Physostigminsalicylat, das die Herzfrequenz senken und die TCA-bedingte Hemmung des schnellen Natriumeinstroms günstig beeinflussen kann, ist eher riskant, besonders wenn die TCA-induzierte Arrhythmie bereits bradykarder Natur ist. Dann kann möglicherweise eine weitere Abnahme der Herzfrequenz bis hin zur Asystolie provoziert werden.

Die tricyclischen Antidepressiva können mit immunchemischen Gruppentests im Serum/Plasma nachgewiesen werden. Bei Kenntnis der eingenommenen Substanz und der immunchemischen Kreuzreaktivität kann die Plasmakonzentration grob abgeschätzt werden. Dies betrifft allerdings nur die klassischen tricyclischen Antidepressiva (Amitriptylin, Nortriptylin, Doxepin und Imipramin). Das immunchemische Resultat entspricht dabei etwa der Summe der Konzentrationen der jeweiligen Arzneisubstanz und deren Metaboliten (z.B. Amitriptylin plus Nortriptylin). Sicherer ist die chromatographische Bestimmung der Einzelsubstanzen z.B. mit kommerziell verfügbaren HPLC-Kits.

Vergiftung mit Paracetamol (siehe auch Seite 79)

Paracetamol (Acetaminophen) ist ein sehr häufig gebrauchtes frei verkäufliches Analgetikum. Bei einer Überdosierung kann es ab 200 mg/kg, d.h. beim Erwachsenen ab 10 g Paracetamol, zu einer fulminanten und vital bedrohlichen Leberzellekrose kommen. Ursache ist eine Cytochrom P450-katalysierte Giftungsreaktion, bei der ein sehr reaktiver Metabolit entsteht (N-Acetyl-p-Benzochinonimin). Dieser Metabolit entsteht auch bei therapeutischer Anwendung in sehr geringen Mengen, wird aber sofort durch Reaktion mit Glutathion entgiftet. Bei der Paracetamolintoxikation hingegen kann die Entgiftungskapazität überschritten werden. Mit N-Acetylcystein steht ein sehr wirksames Antidot zur Verfügung, durch das die körpereigenen depletierten Glutathionreserven rasch regeneriert werden können. Sicher erfolgreich ist die Antidotgabe bei der Paracetamol-Vergiftung, wenn sie innerhalb der ersten 15 Stunden nach der Ingestion erfolgt.

Die hepatotoxische Wirkung von Paracetamol beginnt mit einer Latenzzeit von ca. 24 Stunden, so dass der Bestimmung im Plasma/Serum bei Verdacht einer Paracetamolintoxikation sehr große Bedeutung zukommt. Dieser Nachweis kann immunchemisch (Methoden wie für das therapeutische Drug Monitoring) erfolgen. Wird bei einem Erwachsenen eine Paracetamolvergiftung vermutet ist folgende Vorgehensweise zu empfehlen:

- Blutentnahme für die Bestimmung von Paracetamol, Prothrombinzeit bzw. Quickwert (INR), ALT, AST, Kreatinin, Bilirubin, Blutgase

- Bei Aufnahme einer mutmaßlich toxischen Dosis sofort mit der Antidottherapie (N-Acetylcystein per Infusion) beginnen
- Die Antidotgabe kann beendet werden, falls die Paracetamolkonzentration unterhalb der Behandlungsgrenze liegt
- Anderenfalls die Antidottherapie über 20 Stunden fortführen und anschließend obige Blutuntersuchungen wiederholen. Ist der Patient symptomlos und sind diese Messergebnisse unauffällig, bestehen für den Patienten kaum Risiken.

Auch nach mehr als 15 h zwischen Ingestion und Beginn der Antidottherapie ist die Überlebensrate bei schwerer Paracetamolintoxikation immer noch besser als ohne Antidotgabe und fast so hoch wie mit einer Lebertransplantation (ca. 60%).

Prognostisch ist eine Prothrombinzeit bis 80 s günstig, bis 120 s ist die Überlebensrate hoch und über 120 s nur mehr ca. 20%. Bei bereits eingetretener fulminanter Hepatopathie hat das Verhältnis der Gerinnungsfaktoren VII / V größer 30 einen positiv prädiktiven Wert von 100% [47].

Insbesondere bei Kindern sollte grundsätzlich die Paracetamolkonzentration vor der Antidotgabe bestimmt werden, damit der Einsatz des Antidots medizinisch stichhaltig begründet ist.

Vergiftungen mit Antiarrhythmika Die für die Intoxikation mit Antiarrhythmika typischen Komplikationen sind die Hypotonie sowie gravierende Herzrhythmusstörungen, die sich bereits in der Frühphase einer Vergiftung manifestieren können. Zudem dürfen die meisten dieser Herzrhythmusstörungen nicht mit den üblichen Antiarrhythmika behandelt werden. Das frühzeitige Erfassen, eine diagnostische Einordnung sowie eine möglichst gezielte Therapie dieser Rhythmusstörungen sind für eine erfolgreiche Behandlung der Patienten mit einer Antiarrhythmika-Intoxikation unabdingbar. Die meisten Antiarrhythmika lassen sich chromatographisch im Urin nachweisen, für die Quantifizierung benötigt man speziell ausgearbeitete Methoden.

Rauchgasvergiftung Im Allgemeinen handelt es sich bei den Brandgasen um ein heterogenes Substanzgemisch, dessen Zusammensetzung von dem brennenden Material, von der Temperatur und von der Sauerstoffzufuhr abhängig ist. Leitstoffe sind Kohlenmonoxid, Blausäure, Chlorwasserstoff und Formaldehyd. Bei besonderen Brandereignissen können noch weitere Reizgase wie z.B. Nitrosegase, Schwefeldioxid, Acrolein, Phosgen, Ammoniak oder Fluorwasserstoff entstehen.

Kohlenmonoxid wird über die COHb-Bildung mittels Blutgasanalyse nachgewiesen, HCN läßt sich in der Ausatemluft und im Blut untersuchen (spezielles Testverfahren mit Gasspürröhrchen).

Intoxikation mit Alkylphosphaten Alkylphosphate werden als Insektizide eingesetzt, wobei Ethyl-Parathion (E-605[®]), Oxydemeton-methyl (Metasystox R[®]) und Dimethoat (Roxion[®]) die bekanntesten Präparate sind. Alkylphosphate werden zwar inhalativ und perkutan sehr gut resorbiert, schwere lebensbedrohliche Vergiftungen werden jedoch nur bei oraler Giffaufnahme beobachtet. Die Alkylphosphate hemmen die Acetylcholinesterase (AChE), so dass es im Bereich der Synapsen des autonomen und zentralen Nervensystems sowie im Bereich der neuromuskulären Endplatte zu einem Überschuss von Acetylcholin kommt.

Im Labor ist die stark verminderte Plasma-CHE ein guter Indikator der Alkylphosphatexposition. Die Messung der Acetylcholinesterase in Erythrozyten ist notwendig, um eine Enzymreaktivierung durch die Antidottherapie zu überprüfen. Der Substanznachweis erfordert sehr spezifische Verfahren. Die Behandlung gliedert sich in die Primärversorgung mit Stabilisieren der Vitalparameter, Antidot-Therapie, Giftentfernung, stationäre Intensivtherapie mit Fortführung der Antidot-Therapie (Atropin) und symptomorientierter Behandlung beeinträchtigter Organfunktionen. Atropin kann noch durch eine weitere spezifische Therapie, die Oxim-Therapie, ergänzt werden. Atropin hemmt zwar kompetitiv die Acetylcholinwirkung an den muskarinartigen Rezeptoren, doch hat es keinen Einfluss auf die nicotinartigen Rezeptoren im Bereich der motorischen Endplatte. Bei den Oximen handelt es sich dagegen um ein kausal wirkendes Antidot, bei dem die gehemmte AChE wieder reaktiviert werden soll. Eine Reaktivierung ist aber nur möglich, so lange die AChE noch nicht irreversibel gehemmt ist. Dieser auch als „Alterung“ bezeichnete Prozess läuft in Abhängigkeit von der chemischen Struktur des Organophosphats unterschiedlich schnell ab. Die Halbwertszeit dieser „Alterung“ beträgt bei dem Kampfstoff Soman einige Minuten, beim Metasystox R[®] mehrere Stunden und beim Parathion mehrere Tage. Entscheidend für den Therapieerfolg ist deshalb, dass die Oxim-Therapie möglichst früh begonnen wird. Diese Therapie sollte solange fortgeführt werden, bis entweder die Hemmaktivität im Serum verschwunden ist, d.h. die Plasmacholinesterase wieder ansteigt oder bis es zu einer Alterung der erythrozytären AChE gekommen ist und sich damit die neuromuskuläre Funktion trotz Oxim-Therapie weiter verschlechtert. Wichtigste Indikation für die Oxim-Therapie sind Vergiftungen mit Diethyl-Alkylphosphaten.

Knollenblätterpilzvergiftung Der versehentliche Verzehr von Knollenblätterpilzen führt zum so genannten Phalloides-Syndrom und ist die häufigste Ursache einer tödlich verlaufenden Pilzvergiftung. Die Amatoxine lassen sich mittels ELISA im Urin nachweisen. Die tägliche Bestimmung des Kreatinins und des Quick-Wertes ab dem dritten Tag der Vergiftung erlauben eine prognostische Aussage: Patienten mit einem Quick <25% und einem gleichzeitigen Kreatinin >1,2 mg/dL müssen einer

Lebertransplantation zugeführt werden, während Patienten mit einem Quick $\geq 25\%$ und einem Kreatinin $\leq 1,2$ mg/dL definitiv keine Lebertransplantation brauchen. Alle so nicht klassifizierbaren Patienten benötigen u.U. eine Lebertransplantation und verbleiben so lange in Transplantationsbereitschaft, bis sie einer der beiden Gruppen zugeordnet werden können [48].

Vergiftung mit Methanol und Ethylenglykol Methanol und Ethylenglykol sind selbst nicht giftig, sie besitzen allerdings toxische Metabolite. Daher sollten diese Stoffe nach NACB-Empfehlung [8] notfallmäßig bestimmbar sein, was häufig nicht realisierbar ist. Ersatzweise kann der Nachweis einer metabolischen Azidose mit osmotischer Lücke (Methanol) oder der Nachweis von Calciumoxalat-Dihydratkristallen bzw. die Urinfluoreszenz (Ethylenglykol) aufgrund zusätzlicher fluoreszierender Farbstoffe z.B. in Kühlerfrostschutzprodukten mit deutlichen Einbußen bei Sensitivität und Spezifität herangezogen werden.

Vergiftungen mit Cyanid bzw. Schwefelwasserstoff Der Notfallmediziner muss auf der Basis von Begleitumständen und klinischer Untersuchung entscheiden, ob eine Antidottherapie angebracht ist. Blutasservierung für einen nachträglichen Cyanid- oder Sulfidnachweis kann empfohlen werden. Eine mögliche Hilfe bei unklarer Entscheidungslage kann ggf. die Blutgasmessung in arteriellem und venösen Blut liefern. Geringe Sauerstoffnutzung durch das Gewebe mit einer Lactatazidose kann auf eine schwerere Intoxikation hinweisen [8].

Drogenintoxikation Bei den Drogenintoxikationen im Rahmen einer Drogenabhängigkeit handelt es sich in der Regel um akzidentelle Überdosierungen, wobei eine Abgrenzung gegenüber einer parasuizidalen oder suizidalen Drogeneinnahme sehr schwierig ist. Meistens werden diese Überdosierungen bei Patienten mit einem ausgesprochen polytoxikomanen Drogenabusus beobachtet, wobei nicht nur eine Droge sondern gleichzeitig mehrere verschiedene Drogen konsumiert werden. Am häufigsten handelt es sich zurzeit dabei um Heroin, Methadon, Benzodiazepine, Doxepin und Alkohol, die allesamt einen zentralnervös sedierenden Effekt zeigen. Mitunter werden diese Drogen jedoch auch mit zentralnervös stimulierenden Substanzen, wie Kokain oder Amphetaminen kombiniert. Halluzinogene Drogen wie LSD und halluzinogen wirkende Pilze spielen als Drogennotfall eher eine untergeordnete Rolle.

Heroinintoxikation Die Kardinalsymptome der Heroinintoxikation sind die von Somnolenz bis tiefem Koma reichende Bewusstseinsstörung, die Atemdepression sowie die Miosis. Bei insuffizienter Spontanatmung werden die Patienten bereits bei der Primärversorgung intubiert und beatmet sowie mit einem venösen Zugang versorgt. Zu Komplikationen kommt es häufig nur dann, wenn zusätzlich der Opiatantagonist Naloxon verabreicht wird, weil

der heroinabhängige Patient dann nicht nur rasch wach wird, sondern weil er auch schlagartig ein akutes Entzugssyndrom entwickelt (Erregungszustand mit z.B. Selbstentfernung des geblockten Tubus, Erbrechen mit einer entsprechend hohen Aspirationsgefahr, Widersetzen gegen eine absolut notwendige Hospitalisation). Ein sicherer Transport des Patienten ins Krankenhaus ist dann nur nach Sedierung, z.B. mit Benzodiazepinen, möglich.

Intoxikationen mit Amphetaminen oder Kokain Die Hauptwirkungen dieser Drogen manifestieren sich am Zentralnervensystem sowie am Herz-Kreislaufsystem. Im zentralnervösen Bereich kommt es zu einem psychomotorischen Erregungszustand, der mit zunehmendem Schweregrad in ein agitiertes Koma mit zerebralen Krampfanfällen übergehen kann. Auch über das Auftreten von Subarachnoidalblutungen ist wiederholt berichtet worden. Am Herz-Kreislaufsystem zeigen sich zunächst ein Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz. Bei schweren Intoxikationen können jedoch auch ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, pektanginöse Beschwerden und, wenn auch in eher seltenen Fällen, das Auftreten eines Myokardinfarkts beobachtet werden.

Die Therapie einer solchen Vergiftung besteht zunächst im Stabilisieren der Vitalparameter. Zur Sedierung der Patienten ist Diazepam das Medikament der ersten Wahl. Bei ausgeprägten Erregungszuständen mit rezidierenden zerebralen Krampfanfällen kann mitunter auch eine Therapie mit Muskelrelaxanzien erforderlich sein. Sollten die kardiovaskulären Symptome mit Diazepam nicht ausreichend therapiert sein, so können auch Urapidil oder Nitrate eingesetzt werden. Bei der Kokainintoxikation wird im allgemeinen vor dem Einsatz von Betarezeptorenblockern gewarnt, da es dabei zu einer überschießenden Stimulation der Alpha-Rezeptoren mit einer daraus resultierenden, verstärkten Vasokonstriktion und damit einer Verstärkung der Vergiftungssymptomatik kommen könnte. Auch sollte bei der Therapie der durch Kokain ausgelösten Rhythmusstörungen Lidocain nur mit Vorsicht eingesetzt werden, da hierdurch die durch Kokain ohnehin schon gesenkte Schwelle der zerebralen Erregbarkeit noch weiter gesenkt wird.

Vergiftungen mit GHB oder GBL („Liquid Ecstasy“) Von der NACB [8] wird aus klinisch-toxikologischer Sicht in der Regel keine Analytik empfohlen, da die klinischen Aspekte und der Zeitverlauf sehr charakteristisch sind und meistens kürzer als die Bearbeitungszeit den Nachweis/Quantifizierung. Anders sieht es selbstverständlich aus, wenn forensische Aspekte zu berücksichtigen sind.

Drogenmischintoxikationen Diese sind häufig und es kann im Rahmen einer Antidot-Therapie zu Komplikationen kommen, die sowohl für die Primärversorgung als auch für den Transport ein besonderes Problem darstellen können. Eine sehr häufige Mischintoxikation bei polytoxikomanen Patienten ist die meist mit einer

Bewusstlosigkeit einhergehende Mischintoxikation mit Heroin, Benzodiazepinen und Alkohol. Erhält ein solcher Patient im Rahmen der Antidot-Therapie Naloxon, so wird er im Falle einer Heroinabhängigkeit ein akutes Entzugssyndrom entwickeln, zu dem nahezu regelhaft auch das Auftreten von Erbrechen gehört. Die Bewusstseinsstörung, die durch die gleichzeitige Einnahme von Benzodiazepinen und Alkohol eventuell maßgeblich mitbestimmt wird, bleibt durch die Naloxon-Therapie jedoch im Wesentlichen unberührt. Das Ergebnis einer solchen Antidot-Therapie ist dann ein weiterhin bewusstseinsgestörter Patient mit eventuell beeinträchtigtem Husten- und Schluckreflex und gleichzeitigem, durch den Opiatentzug ausgelösten, Erbrechen. Hatte der Patient bis zu diesem Zeitpunkt noch eine ausreichende Spontanatmung, so führt diese Konstellation fast zwangsläufig zur Aspiration von Mageninhalt in die Lunge mit der Entwicklung einer akuten respiratorischen Insuffizienz.

Eine andere, bei polytoxikomanen Patienten in letzter Zeit zunehmend häufiger vorkommende Drogenintoxikation ist die Mischintoxikation mit Heroin und Kokain. Hierbei können zur Intensivierung des Rauscherlebnisses jeweils relativ hohe Einzeldosen konsumiert werden, ohne dass es zu gravierenden Nebenwirkungen kommt, da sich zumindest die zentralnervösen Nebenwirkungen von Heroin und Kokain zum Teil gegenseitig antagonisieren. Erhält ein solcher Patient im Rahmen der Primärversorgung Naloxon, so wird der zentralnervös sedierende Effekt des Heroins aufgehoben und eine überschießende Reaktion auf das Kokain wird manifest. Der weitere Verlauf kann dann durch die Symptome einer schweren Kokainintoxikation, wie z.B. zerebrale Krampfanfälle, hypertone Blutdruckentgleisungen oder Herzrhythmusstörungen empfindlich kompliziert werden. Ähnlich verhält es sich, wenn der Patient bei einer Mischintoxikation mit Kokain und Benzodiazepinen Flumazenil verabreicht bekommt.

Schlussfolgerungen

Trotz großer Fortschritte in der instrumentellen Analytik und im klinischen Management vergifteter Patienten und in der Giftberatung bleibt die adäquate und zeitnahe toxikologische Analytik ein sehr schwieriges Thema [1].

Die Bedeutung der toxikologischen Analytik für die Notfallmedizin kann nicht definitiv, z.B. unter den Bedingungen einer Evidenz-basierten Medizin evaluiert werden, da die Daten aus der Literatur spärlich sind und keine Daten außerhalb spezialisierter Zentren vorliegen. Daher sollten Empfehlungen aus der Literatur [1, 8] und von Fachgesellschaften befolgt werden, die ein zweistufiges Vorgehen mit Notfallanalysen in Kliniklaboratorien und mehr komplexen analytisch-toxikologischen Verfahren in Schwerpunktlaboratorien vorschlagen. Dazu wird, soweit nicht vorhanden, die Gründung bzw. der Ausbau von regionalen Zentren für die toxikologische Analytik empfohlen.

Insbesondere auch unter den Gegebenheiten sehr knapper finanzieller Ressourcen und eines sehr effizienten (sparsamen) Personaleinsatzes wird eine adäquate klinisch-toxikologische Versorgung der Bevölkerung nur durch regionale Zentren weiterhin realisierbar und ausbaubar sein. Damit stellt sich die Frage, ob vor Ort im Krankenhaus ohne ein solches angeschlossenes Zentrum überhaupt irgendwelche toxikologische Analytik betrieben werden sollte, für die Gibitz früher einmal die Bezeichnung Vorfeldanalytik geprägt hat [41]. Auch wenn diese Vorfeldanalytik vielleicht nicht besonders effektiv ist, hat sie doch wichtige Funktionen: Die Untersuchungen auf einige wenige Noxen gehören wegen der geforderten geringen Bearbeitungszeit in das Akutkrankenhaus, und fast noch wichtiger, nur durch Beschäftigung mit Intoxikationsfällen im lokalen Labor, wird auch eine Sensibilität bei den Mitarbeitern geschaffen, sich mit dieser Thematik auseinander zu setzen und den Kontakt zu einem regionalen Zentrum für die weitergehende Vergiftungsanalytik zu suchen und ständig die organisatorischen Bedingungen (Probenvorbereitung, Primärberatung des Kliniklers, Probentransport und Befundrückübermittlung) zu optimieren. Nur durch einen solchen engen Kontakt und regelmäßige Fortbildungen lässt sich ein hoher Standard erreichen und halten.

Literatur

- Flanagan RJ. Developing an analytical toxicology service: principles and guidance. *Toxicol Rev* 2004;23:251–63.
- Proudfoot AT. Clinical assessment of the poisoned patient – general principles. 12th Course on advances in Clinical Toxicology 1996, Birmingham, United Kingdom.
- Arnold W. Cooperation between clinical intensive care units with forensic and toxicologic laboratories of institutes for forensic medicine in the treatment of acute poisoning. *Anaesthesist* 1969;18:353–8.
- Free AH, Free HM. Urinalysis, critical discipline of clinical science. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1972;3:481–531.
- Wallace JE, Blum K, Singh JM. Determination of drugs in biological specimens – a review. *Clin Toxicol* 1974;7:477–95.
- Hepler BR, Sutheimer CA, Sunshine I. The role of the toxicology laboratory in emergency medicine. *Clin Toxicol* 1982;19:353–65.
- Hepler B, Sutheimer C, Sunshine I. Role of the toxicology laboratory in suspected ingestions. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:245–60.
- Wu AH, McKay C, Broussard LA, Hoffman RS, Kwong TC, Meyer TP, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: Recommendations for the use of laboratory test to support poisoned patients who present to the emergency department. *Clin Chem* 2003;49:357–79.
- Külpmann WR, editor. *Klinisch-toxikologische Analytik – Verfahren, Befund, Interpretation*. Weinheim (Germany): Wiley-VCH, 2002.
- Külpmann WR, editor. *Clinical toxicological analysis. Procedures, results, interpretation*. Weinheim (Germany): Wiley-VCH, 2009.
- Fukumoto M. Analytical role in clinical toxicology – impact on the diagnosis and treatment of a poisoned patient. *Rinsho Byori* 2008;56:330–4.
- Baud FJ, Megarbane B, Deye N, Leprince P. Clinical review: aggressive management and extracorporeal support for drug-induced cardiotoxicity. *Crit Care* 2007;11:207.
- Flanagan RJ, Widdop B, Ramsey JD, Loveland M. Analytical toxicology. *Hum Toxicol* 1988;7:489–502.
- Gareri J, Klein J, Koren G. Drugs of abuse testing in meconium. *Clin Chim Acta* 2006;366:101–11.
- Schönberg L, Grobosch T, Lampe D, Kloft C. Toxicological screening in urine: comparison of two automated HPLC screening systems, toxicological identification system (TOX.I.S) versus REMEDI-HS. *J Anal Toxicol* 2007;31:321–7.
- Maurer HH. Systematic toxicological analysis procedures for acidic drugs and/or metabolites relevant to clinical and forensic toxicology and/or doping control. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999;733:3–25.
- Maurer HH. Screening procedures for simultaneous detection of several drug classes used for high throughput toxicological analyses and doping control. A review. *Comb Chem High Throughput Screen* 2000;3:467–80.
- Hallbach J. A fast and sensitive method for GC-MS screening in acute poisoning. *Clin Tox* 2003;41:558.
- Maurer HH. Position of chromatographic techniques in screening for detection of drugs or poisons in clinical and forensic toxicology and/or doping control. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1310–24.
- Maurer HH. Hyphenated mass spectrometric techniques – indispensable tools in clinical and forensic toxicology and in doping control. *Mass spectrum* 2006;41:1399–413.
- Maurer HH. Role of gas chromatography – mass spectrometry with negative ion chemical ionization in clinical and forensic toxicology, doping control, and biomonitoring. *Ther Drug Monit* 2002;24:247–54.
- Marquet P, Lachatre G. Liquid chromatography – mass spectrometry: potential in forensic and clinical toxicology. *Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999;733:93–118.
- Maurer HH. Current role of liquid chromatography-mass spectrometry in clinical and forensic toxicology. *Anal Bioanal Chem* 2007;388:1315–25.
- Valli A, Poletti A, Papa P, Montagna M. Comprehensive drug screening by integrated use of gas chromatography/mass spectrometry and Remedi HS. *Ther Drug Monit* 2001;23:287–94.
- Hallbach J, Guder WG. Fast diagnosis of acute intoxications by a combined laboratory strategy of HPLC and GC-MS after ultrasonic derivatisation. *Tth Alps-Adria Congress Regensburg* 2002:108.
- Müller CA, Weinmann W, Dresen S, Schreiber A, Gergov M. Development of a multi-target screening analysis for 301 drugs using a QTrap liquid chromatography/tandem mass spectrometry system and automated library searching. *Rapid Commun Mass Spectrometr* 2005;19:1332–8.
- Pelander A, Ristimaa J, Rasanen I, Vuori E, Ojanperä I. Screening for basic drugs in hair of drug addicts by liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry. *Ther Drug Monit* 2008;30:717–24.
- Bakdash A, Meyer-von A, Pragst F, Hallbach J. Detection of metabolites of selected psychoactive drugs in systematic toxicological analysis by LC-ESI-MS-TOF. Submitted 2009.
- Megarbane B, Baud FJ. Interest of toxicological analysis for poisonings. *Rev Prat* 2008;58:838–43.
- Hammett-Stabler CA, Pesce AJ, Cannon DJ. Urine drug

- screening in the medical setting. *Clin Chim Acta* 2002; 315:125–35.
31. Heyerdahl F, Hovda KE, Bjornaas MA, Brors O, Ekeberg O, Jacobsen D. Clinical assessment compared to laboratory screening in acutely poisoned patients. *Hum Exp Toxicol* 2008;27:73–9.
 32. Helland A, Espnes KA, Reimers A, Aamo T, Zahlsen K, Rygnestad T, et al. Toxicological screening of medicines and drugs of abuse in emergency cases. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2008;128:42–5.
 33. Epstein FB, Hassan M. Therapeutic drug levels and toxicology screen. *Emerg Med Clin North Am* 1986;4:367–76.
 34. Tournier M, Molimard M, Titier K, Cougnard A, Begaud B, Gbikpi-Benissan G, et al. Accuracy of information on substance use recorded in medical charts of patients with intentional drug overdose. *Psychiatr Res* 2007;152:73–9.
 35. Sugarman JM, Rodgers GC, Paul RI. Utility of toxicology screening in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 1997;13:194–7.
 36. Belson MG, Simon HK. Utility of comprehensive toxicological screens in children. *Am J Emerg Med* 1999;17:221–4.
 37. Hässler F, Zamorski H, Weirich S. The problem of differentiating between sudden infant death syndrome, fatal Munchausen's syndrome by proxy, and infanticide. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2007;35:237–44.
 38. Casavant MJ. Urine drug screening in adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:317–27.
 39. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position paper on urine alkalinization. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:1–26.
 40. Hallbach J. The “diagnostic pathways in toxicology” project – a multidisciplinary approach. *Clin Toxicol* 2009.
 41. Gibitz HJ. Emergency tests in the central laboratory of a hospital. *Wien Med Wochenschr* 1981;131:345–51.
 42. Hallbach J, Guder WG. Mechanized toxicological serum tests in screening hospitalized patients. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991;29:537–47.
 43. Kennedy M, Kiloh N. Drugs and brain death. *Drug Saf* 1996;14:171–80.
 44. Hallbach J, von Meyer L, Maurer HH. Empfehlungen des Arbeitskreises Klinische Toxikologie der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (GTFCh) für die toxikologische Analytik im Rahmen der Hirntodfeststellung. *T+K* 2002;124–127.
 45. Heinzow BG, McLean A. Critical evaluation of current concepts in exposure assessment. *Clin Chem* 1994;40:1368–75.
 46. Gil F, Pia A. Biomarkers as biological indicators of xenobiotic exposure. *J Apl Toxicol* 2001;21:245–55.
 47. Vale JA. What is the optimum management of late presentation paracetamol poisoning. 12th Course on advances in clinical toxicology. Birmingham 1996.
 48. Ganzert M, Felgenhauer N, Zilker T. Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. *J Hepatol* 2005; 42:202–9.