



Technische Universität München,
Abteilung für Klinische Toxikologie,
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II,
Klinikum rechts der Isar
Leitung: Prof. Dr. Florian Eyer

Neuere Psychopharmaka – eine Risikoabschätzung

Léonie-Beatrice Johanna Geiger

Vollständiger Abdruck der von der
Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Florian Eyer
2. apl. Prof. Dr. Martin Sack

Die Dissertation wurde am 05.12.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.08.2019 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis	IV
Danksagung.....	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Stand der Forschung und Zielsetzung dieser Arbeit	1
1.2 In dieser Arbeit untersuchte neuere Psychopharmaka.....	2
1.2.1 Neuere Antidepressiva	2
1.2.2 Atypische Neuroleptika	4
1.3 Allgemeine therapeutische Maßnahmen zur Behandlung von Intoxikationen mit Psychopharmaka	6
1.3.1 Giftentfernung.....	6
1.3.2 Verfahren zur beschleunigten Giftelimination.....	8
1.3.3 Lipidtherapie	8
1.3.4 Antidottherapie	9
1.4 Einschätzung des Schweregrades von Intoxikationen.....	10
1.4.1 Poisoning Severity Score (PSS).....	10
1.4.2 APACHE-II-Score	11
1.4.3 Glasgow Coma Scale (GCS).....	11
1.5 Toxikologische Syndrome.....	12
2 Material und Methodik	13
2.1 Studiendesign und Auswahl der Patienten	13
2.2 Erhebung der Daten	15
2.3 Erhobene Parameter	18
2.4 Statistische Auswertung	20
3 Ergebnisse.....	21
3.1 Kollektivbeschreibung.....	23
3.2 Symptomatik	29
3.2.1 Symptome	29
3.2.2 Medizinische Scores (PSS, APACHE-II, GCS)	35
3.2.3 Toxikologische Syndrome	39
3.3 Laborchemische Analysen	43
3.4 Therapie.....	46
3.5 Komplikationen und weiterer Verlauf.....	52
4 Diskussion	56
4.1 Ergebnisdiskussion.....	56
4.1.1 Kollektivbeschreibung	56
4.1.2 Symptomatik.....	59
4.1.3 Laborchemische Analysen.....	66
4.1.4 Therapie	67
4.1.5 Komplikationen und weiterer Verlauf	69

4.2	Diskussion der Methoden und Limitationen	69
4.3	Zusammenfassung	72
5	Exkurs: Fallbeispiele	73
5.1	Patient Nr. 1	73
5.2	Patient Nr. 2	75
5.3	Patientin Nr. 3	76
5.4	Patientin Nr. 4	77
6	Anhang	80
6.1	Poisoning Severity Score (PSS)	80
6.2	Referenzwerte	82
	Literaturverzeichnis	83

Abkürzungsverzeichnis

APACHE-II-Score	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score
BMI	Body Mass Index
DDD	Defined Daily Dose
GCS	Glasgow Coma Scale
IQR	Interquartils-Abstand
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
MAP	Mittlerer Arterieller Blutdruck
MDAC	Multiple dose activated charcoal
PSS	Poisoning Severity Score
SDAC	Single dose activated charcoal
SNRI	Serotonin–Noradrenalin–Reuptake–Inhibitoren
SSRI	Selektive Serotonin–Reuptake–Inhibitoren
STD	Standardabweichung
TCA	Trizyklische Antidepressiva
TDP	Torsade-de-Pointes-Tachykardie
ZNS	Zentrales Nervensystem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Als neuere Psychopharmaka bezeichnete Substanzen	14
Tabelle 2: Einschluss-/Ausschlusskriterien.....	15
Tabelle 3: Erfasste Inhalte der Patientenakten	17
Tabelle 4: Erhobene Parameter	18
Tabelle 5: Patientenkollektiv und Basisdaten – Substanzen	26
Tabelle 6: Patientenkollektiv und Basisdaten – Stoffklasse.....	28
Tabelle 7: Ergebnisse der Regressionsanalyse Delir – Substanz	30
Tabelle 8: Ergebnisse der Regressionsanalyse Tachykardie – Substanz	33
Tabelle 9: Ergebnisse der Regressionsanalyse QT _c – Substanzen	35
Tabelle 10: Ergebnisse der Regressionsanalyse PSS – Substanz.....	37
Tabelle 11: Ergebnisse der Regressionsanalyse GCS – Substanz.....	39
Tabelle 12: Symptomatik – Substanzen	40
Tabelle 13: Symptomatik – Stoffklasse	42
Tabelle 14: Laborparameter – Substanzen	44
Tabelle 15: Laborparameter – Stoffklasse	45
Tabelle 16: Ergebnisse der Regressionsanalyse Intensivstationäre Therapie – Substanz.....	47
Tabelle 17: Ergebnisse der Regressionsanalyse Dauer ICU – Substanz.....	47
Tabelle 18: Ergebnisse der Regressionsanalyse Intubation – Substanz.....	50
Tabelle 19: Ergebnisse der binären Regressionsanalyse Intubation – Stoffklasse.....	50
Tabelle 20: Therapie, Komplikationen und weiterer Verlauf – Substanzen	53
Tabelle 21: Therapie, Komplikationen und weiterer Verlauf – Stoffklasse.....	55
Tabelle 22: Pharmakokinetik Case Report Nr. 1.....	74
Tabelle 23: Pharmakokinetik Case Report Nr. 2.....	76
Tabelle 24: Pharmakokinetik Case Report Nr. 3.....	77
Tabelle 25: Pharmakokinetik Case Report Nr. 4.....	78
Tabelle 26: Referenzwerte der laborchemischen Analysen	82
Tabelle 27: Referenzwerte der Medikamentenspiegelbestimmungen.....	82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm Patientenkollektiv	22
Abbildung 2: Eingenommenes Vielfaches der Tagesdosis – Substanzen.....	24
Abbildung 3: Häufigkeiten in Prozent der Intoxikationsfälle: Delir – Substanzen.....	29
Abbildung 4: Häufigkeiten in Prozent der Intoxikationsfälle: Zerebraler Krampfanfall – Substanzen	31
Abbildung 5: Häufigkeiten in Prozent der Intoxikationsfälle: Tachykardie – Substanzen.....	32
Abbildung 6: Häufigkeiten in Prozent der Intoxikationsfälle: Positiver Schockindex – Substanzen	34
Abbildung 7: Punktzahl im PSS – Substanzen.....	36
Abbildung 8: Mediane Punktzahl auf der GCS – Substanzen	38
Abbildung 9: Häufigkeiten in Prozent der Intoxikationsfälle: Intensivstationäre Therapie – Substanzen	46
Abbildung 10: Häufigkeiten in Prozent der Intoxikationsfälle: Intubation – Substanzen	49
Abbildung 11: Pharmakokinetik Case Report Nr. 1	75
Abbildung 12: Pharmakokinetik Case Report Nr. 2	76
Abbildung 13: Pharmakokinetik Case Report Nr. 4	79

Danksagung

An erster Stelle gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Florian Eyer für die Überlassung des Themas und die durchgehende Unterstützung bei der Erarbeitung. Des Weiteren möchte ich meinem Betreuer Dr. med. Jochen Stenzel für seinen Rat, praktische Hilfe bei der Umsetzung und die jederzeit möglichen konstruktiven Gespräche danken. Herrn Dipl. stat. Klein gilt mein Dank für die Erläuterung grundsätzlicher statistischer Methoden. Besonders möchte ich meiner Familie danken, die mich stets in jeglicher Hinsicht unterstützt, motiviert und diese Arbeit somit erst möglich gemacht hat.

1 Einleitung

1.1 Stand der Forschung und Zielsetzung dieser Arbeit

Intoxikationen mit Psychopharmaka gehören zu den häufigsten stationär behandelten Vergiftungen. Allein in der Abteilung für klinische Toxikologie des Klinikums rechts der Isar werden jährlich etwa 150 Patienten nach überwiegend intentioneller Überdosis von Psychopharmaka stationär aufgenommen. Laut der Diagnosedaten des statistischen Bundesamtes wurden im Jahr 2016 24.890 Patienten aufgrund von Vergiftungen mit Arzneimitteln, Drogen und biologisch aktiven Substanzen stationär behandelt. Davon waren 9621 Fälle Vergiftungen mit Antiepileptika, Sedativa, Hypnotika und Antiparkinsonmitteln sowie durch andernorts nicht näher klassifizierte psychotrope Substanzen. 5287 Intoxikationen hiervon gingen auf die Einnahme von Antidepressiva, Neuroleptika und nicht näher bezeichnete psychotrope Substanzen zurück (vgl. Statistisches Bundesamt www.destatis.de, 2016, S. 42). Die Verordnungszahlen von Antidepressiva und Neuroleptika steigen kontinuierlich. Seit 2007 nahmen sie für Antidepressiva und atypische Neuroleptika um jeweils 70 % zu (vgl. Schwabe, Paffrath, Ludwig, & Klauber, 2017, S. 682).

Aus der Sichtung der Literatur geht hervor, dass detaillierte klinische Daten zu akuten Monovergiftungen mit Psychopharmaka, für die auch ein analytischer Nachweis durchgeführt wurde, selten sind. Vergiftungen in suizidaler Absicht sind oft Mischvergiftungen und somit für die Risikoabschätzung einzelner Substanzen nicht sehr aussagekräftig. Es existiert eine Reihe an Einzelfallberichten zu einzelnen Substanzen (vgl. Kraai & Seifert, 2015; Welber & Nevins, 1995; Raja & Azzoni, 2002, Ballesteros, Martínez, Ballesteros, La Torre, & Rodríguez-Borregán, 2007; Müller, Reuter, & Dohmen, 2009; Bosse, Spiller, & Collins, 2008). Oft werden zum Teil auch weitreichende Co-Ingestionen akzeptiert (z. B. vgl. Kelly et al., 2004; Waring et al., 2010; Whyte, 2003). Studien zu dieser Thematik finden zudem häufig zentrenübergreifend (z.B. vgl. Hawton et al., 2010, S. 354–358) oder anhand der Daten von Giftnotrufzentralen statt (z.B. vgl. Palenzona, Meier, Kupferschmidt, & Rauber-Luethy, 2004, S. 27–32), um so eine höhere Fallzahl zu ermöglichen. Dies birgt eine größere Ungenauigkeit der Daten, da die Verfasser der Studien die Patienten meist nicht selbst klinisch beurteilen konnten. Insofern fehlen häufig qualitative und quantitative Nachweise der Substanzen und detaillierte Daten zu klinischem Verlauf und Therapie. Zudem sind oft keine weiterführenden Daten vorhanden, sobald die Patienten die Intensivstation verlassen haben und auf einer Normalstation weiterbehandelt werden.

In der Abteilung für klinische Toxikologie der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Klinikums rechts der Isar können klinische Daten von der Aufnahme der Patienten bis zur Entlassung bzw. Verlegung in eine psychiatrische Weiterbehandlung erfasst werden. Durch ihre Sonderstellung als eine auf Vergiftungen spezialisierte Abteilung weist sie eine vergleichsweise hohe Anzahl klinisch gut dokumentierter Fälle und eine hohe klinische Expertise auf. Da sie sowohl eine Intensivstation mit 5 Beatmungsplätzen, als auch zwei Stationen (eine offene (10 Betten) und eine geschützte Intermediate-Care-Station (13 Betten)) aufweist, kann die Krankengeschichte lückenlos erfasst bzw. nachverfolgt werden. Zudem verfügt die Einrichtung über ein eigenständiges toxikologisches Labor. Zwischen der Abteilung und der psychiatrischen Klinik des Klinikums rechts der Isar besteht eine enge Zusammenarbeit, die eine psychiatrische Einschätzung der Patienten während des stationären Aufenthaltes erlaubt. Des Weiteren umfasst die Abteilung eine toxikologische Ambulanz sowie eine Giftinformationszentrale (Giftnotruf München).

In der vorliegenden Arbeit werden Fälle von Intoxikationen mit moderneren Psychopharmaka ausgewertet, die im Zeitraum zwischen Januar 2000 und Mai 2014 in der Toxikologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar stationär behandelt wurden. Hierzu wurden Mono-Intoxikationen sowie definierte Co-Ingestionen betrachtet. Als neuere Psychopharmaka wurden in dieser Studie arbiträr psychotrope Medikamente definiert, die ab 1985 eingeführt wurden (nähere Definition siehe Punkt 2.1 Studiendesign und Auswahl der Patienten, S. 13).

Ihnen gegenüber stehen ältere Generationen von Psychopharmaka, wie z. B. die klassischen hochpotenten Neuroleptika und Trizyklischen Antidepressiva (TCA). Neuere Antidepressiva und atypische Neuroleptika haben in ihrer klinischen Relevanz bezüglich der Verordnungszahlen ältere Generationen überholt. Beispielsweise steigen die Verordnungszahlen für Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI) und Mirtazapin kontinuierlich an, während sie für Trizyklische Antidepressiva seit 2010 abnehmen (vgl. Schwabe et al., 2017, S. 686, Abb. 41.2). Auch die Verordnung atypischer Neuroleptika nimmt stetig zu; längst haben sich die Verordnungszahlen zugunsten der neueren Generationen verschoben (vgl. Schwabe et al., 2017, S. 682 und 695). Dies hat für die klinische Toxikologie eine große Bedeutung, da relativ wenige klinische Daten zu Überdosierungen mit diesen Substanzen zur Verfügung stehen. Ältere Generationen von Psychopharmaka wiesen zum Teil eine hohe Toxizität auf. So kam es bei Intoxikationen mit TCA häufig zu zerebralen Krampfanfällen und höhergradigen Herzrhythmusstörungen, die in einigen Fällen auch tödlich endeten. Eine Risikoabschätzung von TCA-Vergiftungen kann man beispielsweise bei Eyer et. al. (vgl. Eyer, Stenzel et al., 2009) finden. Intoxikationen mit typischen Neuroleptika bargen ebenfalls ein hohes Risiko schwerer Verläufe, insbesondere durch kardiovaskuläre Symptomatik im Sinne von Arrhythmien und Hypotension (vgl. Tan, Hoppe, & Heard, 2009, S. 609).

Neuere Psychopharmaka weisen ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil als ihre Vorgängergeneration auf, insbesondere bezüglich kardiozirkulatorischer, antihistaminergener und anticholinergener Symptome bei neueren Antidepressiva (vgl. Pacher, Ungvari, Nanasi, Furst, & Kecskemeti, 1999, S. 470; 476) und z.B. bezüglich extrapyramidalmotorischer Bewegungsstörungen für atypische Neuroleptika (vgl. Trenton, Currier, & Zwemer, 2003, S. 307–308). Der Einschätzung von Intoxikationen mit den neueren Substanzen und ihrer Toxizität die mögliche Symptomatik wie auch das Risiko schwerer und potentiell letaler Verläufe betreffend kommt somit eine hohe Bedeutung im klinischen Alltag zu.

Die Ziele dieser Arbeit sind

- die Einschätzung der Risiken „modernerer“ Psychopharmaka hinsichtlich schwerer und gegebenenfalls auch lebensbedrohlicher Komplikationen im Falle einer Intoxikation wie z.B. zerebraler oder kardiovaskulärer Ereignisse oder der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung.
- der Vergleich der Substanzen untereinander und der Substanzgruppen Antidepressiva vs. Neuroleptika.

1.2 In dieser Arbeit untersuchte neuere Psychopharmaka

1.2.1 Neuere Antidepressiva

Die in dieser Arbeit untersuchten „Neueren Antidepressiva“ stammen aus den Wirkstoffgruppen der Selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI) und der Tetracyklischen Antidepressiva. Sie stehen für eine

modernere Generation von Antidepressiva im Vergleich zu den älteren Trizyklischen Antidepressiva.

1.2.1.1 Citalopram

Citalopram ist ein selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor (SSRI), der die Wiederaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt zurück in die präsynaptische Nervenendigung hemmt, wodurch mehr Serotonin im synaptischen Spalt zur Verfügung steht. Citalopram wird zur Behandlung von Erkrankungen des depressiven Formenkreises, sowie bei Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie eingesetzt. Die Anfangsdosis bei Depressionen beträgt 20 mg/d und wird auf maximal 60 mg/d gesteigert. Die Behandlung wird im Normalfall für mindestens 6 Monate durchgeführt und richtet sich nach der Symptomatik des Patienten. Mit einer Besserung der depressiven Symptomatik ist nach ca. 2–4 Wochen zu rechnen, wohingegen die antriebssteigernde Wirkung schneller eintritt, was eine erhöhte Suizidgefahr mit sich bringt (vgl. Braun, Fricke, & Dinnendahl, 1982-2015). Zu den sehr häufigen unerwünschten Wirkungen gehören Somnolenz, Schlafstörungen, Kopfschmerz, Tremor, Schwindel, Agitation, Nervosität, Asthenie und Akkomodationsstörungen. Zudem können Schwitzen, Palpitationen, Mundtrockenheit, Obstipation, Übelkeit und Diarrhoe auftreten (vgl. Rote Liste Service GmbH, 2018). QT-Verlängerungen wurden überwiegend bei kardial vorgeschädigten Patienten beobachtet (vgl. Braun et al., 1982-2015). Es existieren keine genauen Angaben zu toxischen Dosen von Citalopram, man geht allerdings eher von einer leichten bis mittelschweren Intoxikation aus, wenn bis zu 600 mg eingenommen wurden. Bei einer Einnahme von über 600 mg sind zerebrale Krampfanfälle möglich und ab 800 mg ist von einer schweren Intoxikation auszugehen. Im Falle einer Überdosierung können neben den erwähnten Nebenwirkungen zusätzlich Hyperthermie, Erbrechen, Hyperreflexie, zerebrale Krampfanfälle, Kloni und Myokloni, Hypoglykämie, Hypotension, Bradykardie, QT-Verlängerung und ein Serotoninsyndrom auftreten (vgl. Truven Health Analytics Inc., 2012-2015; Grundemar, Wohlfart, Lagerstedt, Bengtsson, & Eklundh, 1997, S. 1602; Cooke & Waring, 2013, S. 757-759). In der Regel tritt dies aber nur dann auf, wenn gleichzeitig mit Citalopram auch andere Pharmaka eingenommen wurden, die den Serotoninhaushalt beeinflussen, insbesondere MAO-Hemmer (vgl. Braun et al., 1982-2015).

1.2.1.2 Venlafaxin

Venlafaxin gehört zu den Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), wobei die Reuptake-Hemmung für Serotonin etwa um das Fünffache höher liegt, als die für Noradrenalin. Es zeigt keine Affinität zu cholinergen, muskarinergen, α_1 , α_2 - und β -adrenergen Rezeptoren und nur eine schwache Wirkung am Histamin H1-Rezeptor. Zudem tritt die Wirkung vergleichsweise schnell ein. Venlafaxin ist im Rahmen der Behandlung von Depressionen und depressiven Erkrankungen mit begleitenden Angstzuständen indiziert, die Anfangsdosis wird mit 75 mg angegeben, eine Steigerung auf max. 375 mg ist möglich (vgl. Braun et al., 1982-2015). Sehr häufige unerwünschte Wirkungen sind Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Übelkeit, Schwitzen und auch Nachtschweiß. Zusätzlich zu den genannten Nebenwirkungen können folgende Beschwerden im Vergiftungsfall auftreten: Somnolenz bis Koma, Delir, Myokloni, zerebrale Krampfanfälle, Tremor, Agitation, Ängstlichkeit, Hyperreflexie, ein anticholinerges oder Serotoninsyndrom und Rhabdomyolyse. Zudem Palpitationen, Tachykardien, eine akute Exazerbation einer chronischen Herzinsuffizienz, eine Takotsubokardiomyopathie, QRS-Komplexverbreiterungen, QT-Zeit-Verlängerungen, AV-Block, Hypertonie und Kammerflimmern bis hin zur Asystolie. Es liegen keine exakten Daten zur Toxizität von Venlafaxin vor. Dennoch geht man bei einer Einnahme von bis zu 1,5 g von einer leichten Vergiftung aus; bei einer Einnahme von $\geq 1,5$ g von einer mittleren bis schweren Intoxikation mit möglichem Auftreten von Krampfanfällen. Intervallverlängerungen im EKG

sind bei Vergiftungen mit Venlafaxin möglich, ventrikuläre Arrhythmien und schwere Hypotonien sind jedoch erst ab einer Einnahme von ≥ 8 g zu erwarten (vgl. Truven Health Analytics Inc., 2012-2015; Schroeder, Zoller, Angstwurm, Kur, & Frey, 2017, S. 358–359; Whyte, 2003, S. 371–372).

1.2.1.3 Mirtazapin

Mirtazapin gehört zur Gruppe der Tetrazyklischen Antidepressiva: Es entfaltet seine Wirkung sowohl an noradrenergen, als auch spezifisch an serotonergen Neuronen, indem es einerseits agonistisch an noradrenergen und 5-HT_{1a}-Rezeptoren und andererseits antagonistisch an 5-HT_{2/3}-Rezeptoren wirkt. Mirtazapin wird zur Therapie von Depressionen eingesetzt; die tägliche Dosis beträgt 15–45 mg, wobei bei älteren Patienten mit Vorerkrankungen der Leber und Niere die Dosis angepasst werden sollte (vgl. Braun et al., 1982-2015).

Zu den unerwünschten Wirkungen gehören Somnolenz, Sedierung, Kopfschmerzen, Appetitsteigerung mit Gewichtszunahme und Mundtrockenheit (vgl. Rote Liste Service GmbH, 2018).

Das Auftreten eines malignen Neuroleptikasyndroms und Serotoninsyndroms wird auch berichtet. V. a. ist dies bei simultaner Medikation mit SSRI, SNRI, MAO-Hemmern und Triptanen potentiell der Fall (vgl. Braun et al., 1982-2015). Eine schwere Monovergiftung mit Mirtazapin ist aufgrund seiner geringen Toxizität selten; bei einer Monovergiftung ist eher von leichten Vergiftungserscheinungen auszugehen (vgl. Schaper, Färber, Ebbecke, & Desel, 2002, S. 344). Mögliche Symptome einer Vergiftung mit Mirtazapin sind: Desorientiertheit, Schwindel, Tremor, Ataxie, Gedächtnisstörungen, Miosis, Verschwommensehen, Tachy- und Bradykardie, Hypotension, Übelkeit, Erbrechen, Hepatitis und Rhabdomyolyse. Zur toxischen Dosis gibt es keine genauen Angaben (vgl. Truven Health Analytics Inc., 2012-2015; Berling & Isbister, 2014, S. 2–4). Eine retrospektive Studie mit 73 Patienten aus dem Jahr 2002 zeigt, dass eine Monovergiftung mit Mirtazapin vergleichsweise geringe Symptome verursacht: Bei 31 von 73 Patienten traten nach einer Einnahme von maximal 900 mg keine Symptome auf, in 32 Fällen kam es nach einer maximalen Dosis von 2250 mg zu leichten Beschwerden. Bei 3 Patienten (max. Dosis 900 mg) trat eine mittelschwere und in einem Fall (maximale Einnahmemenge 600 mg) eine schwere Symptomatik auf (Klassifikation anhand des Poisoning Severity Score) (vgl. Schaper et al., 2002, S. 344).

1.2.2 Atypische Neuroleptika

Atypische Neuroleptika zeichnen sich im Vergleich zu den älteren Generationen durch ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil, insbesondere in Bezug auf Extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen, aus. Durch die unterschiedlichen pharmakologischen Profile jedes einzelnen neueren Antipsychotikums ist zunehmend eine maßgeschneiderte neuroleptische Therapie der Patienten möglich, was einen positiven Einfluss auf Compliance und potentiell langfristige Therapieerfolge bietet (vgl. Jibson & Tandon, S. 226).

1.2.2.1 Clozapin

Als erstes atypisches Neuroleptikum wurde Clozapin 1989 in den USA zugelassen. (vgl. Jibson & Tandon, S. 216) Clozapin ist ein atypisches Neuroleptikum mit antagonistischer Wirkung an serotonergen-, muskarinergen und GABA-A-Rezeptoren, sowie an peripheren α ₁-Rezeptoren. Des Weiteren verhindert es die Wiederaufnahme von Katecholaminen aus dem synaptischen Spalt. Im Gegensatz zu typischen Neuroleptika wirkt Clozapin nur schwach antagonistisch an dopaminergen Rezeptoren (vgl. Truven Health Analytics Inc., 2012-2015). Es

ist indiziert zur Behandlung therapieresistenter Psychosen, bzw. zur Therapie von Patienten, die auf die Gabe anderer (atypischer) Neuroleptika starke neurologische Nebenwirkungen entwickeln sowie bei therapieresistenter Schizophrenie im Rahmen einer Parkinson-Erkrankung. Die Tagesmaximaldosis beträgt 900 mg/d, wobei eine langsame Aufdosierung erfolgen sollte (vgl. Braun et al., 1982-2015). Clozapin darf nur bei Patienten angewendet werden, deren Leukozytenzahl $\geq 3,5$ G/l und deren Anzahl der Neutrophilen Granulozyten $\geq 2000/\mu\text{l}$ beträgt, da bei der Gabe von Clozapin ein erhöhtes Risiko einer Agranulozytose besteht. Zudem müssen während der Therapie regelmäßige Blutbildkontrollen stattfinden. Weitere unerwünschte Wirkungen sind Schwindel, Schläfrigkeit/Sedierung, Tachykardie, Obstipation und Speichelfluss (vgl. Rote Liste Service GmbH, 2018). Im Falle einer Intoxikation ist zusätzlich mit Bewusstseinstörung bis hin zu Koma, mit Agitation, Ataxie, Verwirrung, Halluzinationen, Myokloni, Muskelrigidität, anticholinergem Symptomatik, Hyperthermie, schwerer Hypotension, Miosis, Nystagmus, Übelkeit, Erbrechen und selten ventrikulären Arrhythmien zu rechnen (vgl. Truven Health Analytics Inc., 2012-2015; Le Blaye I, Donatini B, Hall M, Krupp P, S. 173). Zu einer leichten Vergiftung kann es bereits ab der Einnahme von 100 mg kommen; Todesfälle traten bei Vergiftungen mit $\geq 2,5$ g auf (vgl. Truven Health Analytics Inc., 2012-2015) In den von Le Blaye et al. untersuchten Fällen kam es bereits bei 1 g Ingestionsmenge zu Todesfällen (vgl. Le Blaye I, Donatini B, Hall M, Krupp P, S. 171).

1.2.2.2 Quetiapin

Quetiapin ist ein atypisches Neuroleptikum aus der Gruppe der Dibenzothiazepine, das als Antagonist v. a. an serotonergen 5-HT₂-Rezeptoren und in geringem Maß auch an D₂-Dopaminrezeptoren seine Wirkung entfaltet. In Überdosierung zeigt Quetiapin auch antimuskarinerge, antihistaminerge (H₁-Rezeptor) und antiadrenerge (α ₁-Rezeptor) Wirkungen (vgl. Truven Health Analytics Inc., 2012-2015). Therapieindikationen sind bipolare Störungen und Schizophrenie. Die übliche Tagesmaximaldosis beträgt bei der Therapie von Psychosen 300–450 mg, bei der Therapie von manischen Episoden bipolarer Störungen 800 mg und 300 mg für die Therapie depressiver Episoden im Rahmen bipolarer Störungen. Zu den sehr häufigen unerwünschten Wirkungen zählen Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Störungen im Fettstoffwechsel, Gewichtszunahme, Mundtrockenheit und ein Abfall des Hämoglobinwertes. Bei abrupter Beendigung der Behandlung kommt es sehr häufig zu Absetzsymptomen. Leichte Vergiftungserscheinungen können bei Patienten, die zuvor nicht mit Quetiapin behandelt wurden, schon in therapeutischer Dosierung auftreten (vgl. Rote Liste Service GmbH, 2018). Intoxikationen mit Einnahmen von 3–14 g führten zu leichten bis mittelschweren Symptomen, bei Vergiftungen mit 9–36 g traten in Studien Koma und Atemdepression auf. Die Symptome einer Vergiftung sind neben den genannten unerwünschten Wirkungen Somnolenz bis Koma, Schwindel, Sinustachykardie, QT-Verlängerung, Hypotension, Anticholinerge Symptome, zerebrale Krampfanfälle und Myoklonien (vgl. Eyer et al., 2011, S. 846 und 849; Truven Health Analytics Inc., 2012-2015).

1.2.2.3 Olanzapin

Olanzapin zählt ebenfalls zu den atypischen Neuroleptika. Es ist ein Thienobenzodiazepinderivat mit stimmungsstabilisierender, neuroleptischer und antimanischer Wirkung. Aufgrund seiner verschiedenen Rezeptoraffinitäten für Serotonin-5-HT_{2A/2C}-, 5-HT₃- und 5-HT₆-Rezeptoren sowie Dopamin-Rezeptoren (D₁–D₅) wird es auch als Serotonin-Dopamin-Rezeptorantagonist bezeichnet. Zudem bindet es an die cholinergen Muskarin-Rezeptoren m₁-m₅, an H₁-Histamin- und α ₁-adrenerge Rezeptoren. Indikationen für die Therapie mit Olanzapin sind Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises sowie bipolare Störungen mit manischen Episoden. Die Tagesmaximaldosis beträgt 20 mg/d, im Alter sowie bei Leber- und Niereninsuffizienz sollte die Dosis reduziert werden (vgl. Braun et al., 1982-2015). Zu den

unerwünschten Wirkungen von Olanzapin gehören (zum Teil erhebliche) Gewichtszunahme, Somnolenz und erhöhte Plasmaprolaktinspiegel. Im Vergleich zu typischen Neuroleptika wie Haloperidol treten weniger Dyskinesien auf (vgl. Rote Liste Service GmbH, 2018). Zusätzlich können bei Vergiftungen zerebrale Krampfanfälle, Delir, ZNS-Depression bis Koma, Atemdepression, extrapyramidalmotorische Störungen, Ataxie, Tachykardie, Hypotension, Miosis, Nystagmus, okulogyre Krisen und ein zentraler Diabetes insipidus auftreten. Todesfälle sind bei Monovergiftungen mit Olanzapin selten. Bei Intoxikationen mit Olanzapin in einer Dosis von ≤ 50 mg ist mit einer leichten Sedierung zu rechnen, ab 50 mg mit einer stärkeren Bewusstseinsstrübung. Von einer schweren Intoxikation ist ab einer Einnahme von ≥ 600 mg auszugehen (vgl. Ballesteros et al., 2007, S. 413); (Truven Health Analytics Inc., 2012-2015)).

1.3 Allgemeine therapeutische Maßnahmen zur Behandlung von Intoxikationen mit Psychopharmaka

Im Folgenden werden verschiedene Therapieansätze und gegebenenfalls verwendete Antidote in der Toxikologie im Kontext mit Vergiftungen durch Psychopharmaka näher beschrieben. In der Regel muss man bei Intoxikationen mit Psychopharmaka auf symptomatische Therapiemaßnahmen zurückgreifen, da meist keine spezifischen Antidote für die einzelnen Substanzen zur Verfügung stehen.

1.3.1 Giftentfernung

Im deutschen Sprachgebrauch wird zwischen primärer und sekundärer Giftentfernung unterschieden, wobei die Magenspülung, die Gabe von Aktivkohle und das induzierte Erbrechen zu den Methoden der primären Giftentfernung bei oraler Aufnahme eines Giftes zählen. Hier dienen die Eliminationsmethoden der schnellstmöglichen Entfernung von Giften noch bevor diese resorbiert werden können. Die repetitive Gabe von Aktivkohle, die Harnalkalisierung, die Hämodialyse, Hämoperfusion oder Hämodiafiltration gehören zu den sekundären Gifteliminationsmöglichkeiten. Diese Methoden dienen der beschleunigten Elimination, wenn bereits eine Resorption im Magen-Darm-Trakt stattgefunden hat (vgl. Eyer, 2009, S. 6-7). Zu den Verfahren der sekundären Giftentfernung gehören zudem die Plasmaseparation und die Albumindialyse.

Die Entscheidung für die Anwendung eines Verfahrens wird anhand empirischer und soweit verfügbar evidenz-basierter Daten sowie anhand pharmakologischer Eigenschaften wie Verteilungsvolumen, Wasser/Lipidlöslichkeit sowie Proteinbindung getroffen. Psychopharmaka weisen in der Regel ein hohes Verteilungsvolumen, eine hohe Lipidlöslichkeit und eine hohe Proteinbindung auf. Damit ist erklärbar, warum sich sekundäre Giftentfernungsmaßnahmen bisher als wenig wirksam gezeigt haben (vgl. Ghannoum et al., 2014, S. 365-367)

Im Folgenden werden die Giftentfernungsmethoden näher erläutert, die in der Therapie von Intoxikationen mit den untersuchten „modernerer“ Psychopharmaka Anwendung finden.

Magenspülung

Die Indikation zur Magenspülung wird sehr streng und heute nur noch selten gestellt, da schwere Komplikationen gegen einen geringen (und umstrittenen) Vorteil des Patienten abgewogen werden müssen. Mögliche Komplikationen sind z. B. eine Aspirationspneumonie, Laryngospasmus mit Gefahr einer Hypoxie, insbesondere im nicht intubierten Zustand sowie vagotone Reaktionen mit Bradykardie. Weiterhin kann es zu einer Perforation des Ösophagus

und Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts kommen. Gleichzeitig ist die Menge der Giftentfernung durch eine Magenspülung in der Regel nicht ausreichend hoch, um die potentiellen Risiken zu rechtfertigen. Eine Magenspülung wird nur innerhalb der ersten Stunde nach gesicherter Einnahme einer hoch toxischen Substanz empfohlen. Kontraindikationen sind Bewusstseinstörungen mit Verlust von Schutzreflexen, sofern nicht intubiert wird. Zudem die Einnahme von Substanzen mit hohem Aspirationsrisiko wie Benzin oder gewebschädigenden Agenzien wie Säuren oder Laugen. Die Anwendung einer Magenspülung bei Patienten mit hohem Perforationsrisiko ist ebenfalls kontraindiziert (vgl. American Academy of Clinical Toxicology & European Association of Poisons Centers, 2004, S. 935).

Einen Sonderfall kann die Ingestion eines Retardpräparates darstellen. Hier kann die Spülung des gesamten Darmes indiziert sein (vgl. "Position Paper: Whole Bowel Irrigation," 2004, S. 845). Bei einigen Retardpräparaten wie zum Beispiel retardiertem Quetiapin kann die veränderte Galenik sowie die Größe der Tabletten – sofern in großer Anzahl eingenommen – zudem zur Bildung eines sogenannten Pharmakobezoars führen. Der Begriff beschreibt das Verschmelzen von Tabletten im Magen-Darm-Trakt und in der Folge das Ausbilden eines Bezoars (vgl. Buckley, Dawson, & Reith, 1995, S.77). Dies wurde für Quetiapin in einer retrospektiven Fallserie (9 Fälle von Pharmakobezoarbildung) durch eine Forschergruppe aus Zürich beschrieben (vgl. Rauber-Lüthy et al., 2015, S. 938). Die Möglichkeit einer Pharmakobezoarbildung ist z. B. auch für retardierte Carbamazepin-Präparate oder Eisen bekannt. Durch die prolongierte Resorption kann es über längere Zeit zu toxischen Blutspiegeln kommen. Gleichzeitig sinkt durch die Pharmakobezoarbildung die Effektivität von Dekontaminationsmaßnahmen wie einer Magenspülung (vgl. Buckley et al., 1995, S.77). Die gastroscopische Entfernung des Bezoars im Magen könnte durch Verhinderung erhöhter Blutspiegel eine Möglichkeit der effektiven primären Giftentfernung bei Intoxikation mit retardiertem Quetiapin darstellen. Belastbare wissenschaftliche Daten mit größeren Fallserien existieren dazu noch nicht. Zur näheren Erläuterung dieser Thematik werden in dieser Arbeit vier Fallbeispiele aufgeführt (Siehe Punkt 5 Exkurs: Fallbeispiele).

Aktivkohle

Die Gabe von Aktivkohle ist in der klinisch-toxikologischen Praxis weit verbreitet und eine der am häufigsten verwendeten Dekontaminationsarten bei oral aufgenommenen Giften. Die Aktivierung zuvor durch kontrollierte Verbrennung entstandener Kohle (sogenannte superaktivierte Medizinalkohle) führt zu einer kleinen Partikelgröße bei großer Porengröße und begünstigt eine Adsorption des Giftes (vgl. Chyka, Seger, Krenzelok, & Vale, 2005, S. 62). Für die Anwendung von Aktivkohle wurden in wenigen Studien Komplikationen nachgewiesen, wie z. B. Obstipation und Aspiration. Zu den Kontraindikationen gehören Aspirationsgefahr durch Bewusstseinstörung oder die Gabe nach Einnahme aspirationsgefährdender Substanzen sowie eine erhöhte Perforationsgefahr (z. B. aufgrund einer lokalen Pathologie oder postoperativ). Die gleichzeitige Einnahme von ätzenden Substanzen und Medikamenten stellt keine Kontraindikation dar, wenn eine Aktivkohlegabe für die Medikamentenintoxikation indiziert ist (vgl. Chyka et al., 2005, S.77). Zu den Anwendungsmöglichkeiten gehören die Applikation einer Einzeldosis (Single-Dose Activated Charcoal, SDAC) (vgl. Chyka et al., 2005, S. 61) und die Mehrfachgabe von Aktivkohle (Multiple-Dose Activated Charcoal, MDAC). Die Indikation für MDAC ist zum Teil umstritten, indiziert kann sie bei retardierten Präparaten sein. Ein weiteres Wirkprinzip bei schon resorbiertem Wirkstoff stellt die sogenannte gastrointestinale Dialyse dar, wobei der Darm als Dialysemembran dienen kann und das sich im Blut befindliche Gift nach Absorption ins Darmlumen von der Aktivkohle wiederum adsorbiert wird. Welche Patienten hiervon profitieren könnten, ist sicher noch nicht im Detail geklärt (vgl. Eyer, 2009, S. 7–8).

1.3.2 Verfahren zur beschleunigten Giftelimination

Zu den Verfahren der beschleunigten Elimination gehört die Hämodialyse, Hämo-perfusion mithilfe von Aktivkohlefiltern, Plasmaseparation und Hämodiafiltration (vgl. Fertel, Nelson, & Goldfarb, 2010, S. 139). Im Gegensatz zur Hämodialyse und Hämodiafiltration können durch die Hämo-perfusion und Plasmaseparation auch lipophile, plasmaproteingebundene Medikamente z. T. wirksam eliminiert werden (vgl. Fertel et al., 2010, S. 141).

1.3.3 Lipidtherapie

Die intravenöse Gabe einer Lipidlösung stellt eine vielversprechende Reserve-Therapiemöglichkeit akuter Vergiftungen dar. Seit 1961 werden Lipidlösungen in der parenteralen Ernährung eingesetzt. Zudem wurden sie versuchsweise bei Vergiftungen mit Lokalanästhetika zur Therapie verabreicht, wo sich sowohl im Tierversuch, als auch in humanen Fallkasuistiken mit therapierefraktärem Kreislaufversagen z.T. eindruckliche Erfolge zeigten. Einige Studien zeigen auch eine Wirksamkeit bei Vergiftungen mit anderen lipophilen Substanzen wie z. B. Neuroleptika, Barbituraten, zyklischen Antidepressiva und Antihypertonika (vgl. Turner-Lawrence & Kerns II, 2008, S. 112). Eine Forschergruppe um G. Weinberg aus Chicago begann 1998 mit Experimenten an Ratten und Hunden, die eine erfolgreichere Wiederbelebung bzw. ein Verhindern eines Herzstillstandes bei Bupivacain-Intoxikation durch das Verabreichen von intravenöser Lipidlösung zeigten (vgl. Weinberg, 2012a, S. 180). Verschiedene Wirkmechanismen werden diskutiert, wobei die Theorie der Bildung eines „neuen“ intravasalen lipophilen Kompartiments, das lipophile Medikamentenmoleküle binden kann, favorisiert wird. Studien haben gezeigt, dass sich freie Medikamentenmoleküle in der Lipidlösung anreichern (vgl. Mazoit, Le Guen, Beloeil, & Benhamou, 2009, S. 382–383).

Ein weiterer Erklärungsansatz befasst sich mit der Hypothese einer verminderten kardialen Giftwirkung durch Beeinflussung des Energiemetabolismus des Herzens über die Bereitstellung kurzkettiger Fettsäuren. Lokalanästhetika blockieren einen Transporter, der bei der Aufnahme von Fettsäuren in Herzmitochondrien beteiligt ist. Diese Blockade könnte durch die vermehrt vorhandenen Fettsäuren überwunden werden.

Schließlich diskutiert ein weiterer Ansatz die Möglichkeit, dass durch die verabreichten Fettsäuren vermehrt intrazelluläres Calcium in den Myozyten zur Verfügung steht und somit die Herzmuskelzellenfunktion verbessern kann (vgl. Turner-Lawrence & Kerns II, 2008, S. 111).

Diese letzten beiden Ansätze erklären allerdings nicht die verminderte Giftwirkung am ZNS, da das Gehirn kaum Fettsäuren metabolisiert. Zudem ist die Lipophilie oft die einzige Gemeinsamkeit der Medikamente, bei denen eine Lipidtherapie angewendet werden kann, z. B. von Betablockern, Calciumkanalblockern, Antidepressiva und Antipsychotika. Der Wirkmechanismus, der Wirkort, die Struktur und der klinische Effekt sind unterschiedlich. G. Weinberg postuliert daher ein komplexes Zusammenspiel der verschiedenen Wirkmechanismen (vgl. Weinberg, 2012a, S. 185–186; S. 193).

Nebenwirkungen wie z. B. pyogene Reaktionen oder die Auslösung einer Pankreatitis sind bei der Anwendung von intravenösen Lipidlösungen selten. Zudem werden Lipidlösungen seit langer Zeit zur parenteralen Ernährung schwer kranker Patienten eingesetzt, was einen Einsatz auch bei schwer vergifteten Patienten vertretbar und sicher erscheinen lässt (vgl. Turner-Lawrence & Kerns II, 2008, S. 109–110). In der Neonatologie hatten sich bei hohen Dosen intravenös applizierter Lipidlösung pulmonale Komplikationen gezeigt. In den bisher berichteten Fällen, bei denen Lipidlösung im Rahmen von Intoxikationen bei Erwachsenen zur Anwendung kam, wurde dies allerdings nicht beobachtet. Die aktuell empfohlene Dosis liegt bei 1,5 ml/kg Körpergewicht einer 20- prozentigen Lösung (z.B. Intralipid 20%®) über eine Mi-

nute, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion mit 0,25 ml/kg/min. Eine Bolus-Wiederholung alle 3-5 Minuten bis zu 3 ml/kg ist bis zur Wiederherstellung eines Kreislaufes möglich, die Gesamt-Dosis an Lipidlösung sollte 8 ml/kg Körpergewicht nicht übersteigen (vgl. Weinberg, 2012a, S. 184–185; Weinberg, 2012b). Zu beachten ist bei der Lipidtherapie, dass die hochdosierte intravenöse Gabe von Lipidlösungen labor-analytische Ergebnisse verfälschen kann (vgl. Grunbaum, Gilfix, Gosselin, & Blank, 2012, S. 812). Eine erfolgreiche klinische Anwendung wird z.B. bei Venlafaxin-Intoxikation durch Schroeder et al. beschrieben (vgl. Schroeder et al., 2017).

1.3.4 Antidottherapie

In der klinischen Toxikologie finden verschiedene Antidote in der Therapie von Intoxikationen Verwendung, z. B. die Gabe von Flumazenil bei Intoxikationen mit Benzodiazepinen (vgl. Veiraiyah, Dyas, Cooper, Routledge, & Thompson, 2012, S. 565), die Obidoxim-Gabe bei Vergiftungen mit Organophosphaten (vgl. Eyer, Worek et al., 2009, S. 798–799) und die Gabe von Naloxon bei Opiatintoxikationen (vgl. Evans, 1973, S. 717).

Im Folgenden sollen die Antidote beschrieben werden, die bei Intoxikationen mit den in dieser Studie untersuchten Substanzen zur Anwendung kommen können.

Physostigmin

Als Antidot kann Physostigmin in seiner Eigenschaft als reversibler Cholinesterasehemmer und der Möglichkeit zur Passage der Blut-Hirnschranke bei Vergiftungen mit konsekutivem zentralem und peripherem anticholinergem Syndrom (siehe nähere Beschreibung unter Anticholinerges Syndrom, S. 12) eingesetzt werden (vgl. Walker, Levy, & Hanenson, 1976, S. 437).

Cyproheptadin

Der 5-HT_{2A}-Antagonist Cyproheptadin wird trotz bislang unbefriedigender klinischer Evidenz zur Therapie des Serotoninsyndroms (siehe nähere Beschreibung unter Serotoninsyndrom, S. 12) empfohlen (vgl. Gillman, 1998, S. 106). Ein entscheidender Nachteil liegt in der rein enteralen zur Verfügung stehenden Applikationsform.

Natriumbikarbonat

Zur Therapie von Vergiftungen durch Substanzen mit Natriumkanal-blockierender Wirkung (mit z. B. QRS-Verbreiterungen) kann Natriumbikarbonat in einer 8,4%-igen Lösung verabreicht werden. Der Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt und könnte sich auch je nach eingenommener Substanz unterscheiden. Mögliche Ansätze sind einerseits die Erhöhung der Serumnatriumkonzentration und somit das Überwinden einer toxininduzierten Natriumkanalblockade am Aktionspotential des Herzens. Alternativ eine Erhöhung des Serum-pH-Wertes mit konsekutiver Änderung der Zellpolarität oder einer pH-Wert-abhängigen Reduktion der Toxinkonzentration im Blut durch erhöhte Albuminbindung (vgl. Bruccoleri & Burns, 2016, S. 126). In einer retrospektiven Beobachtungsstudie aus dem Jahr 1993 zeigte die Gruppe um Jerome Hoffmann, dass die kardiotoxische Wirkung ingestierter trizyklischer Antidepressiva durch frühzeitige Gabe von Natriumbikarbonat gemindert werden konnte. Sowohl Hypotension, als auch eine Verbreiterung des QRS-Komplexes waren innerhalb von 30 Minuten nach Gabe deutlich rückläufig (vgl. Hoffman, Votey, Bayer, & Silver, 1993, S. 388).

Magnesium

Magnesium wird als Antidot im Rahmen einer QT-Verlängerung und dem gehäuften Auftreten von ventrikulären Extrasystolen bzw. einer Torsade-de-Pointes-Tachykardie (TDP) verabreicht (vgl. Thomas & Behr, 2016, S. 423–424; Isbister, 2015a, S. 190). Bei der TDP handelt es sich um eine polymorphe ventrikuläre Tachykardie mit charakteristisch um die isoelektrische Linie undulierenden Schlägen im EKG. Sie kann bei deutlicher Verlängerung des QT-Intervalls auftreten (vgl. Roden, 1993, S. 684). Eine QT-Verlängerung ist häufig substanzinduziert (vgl. Roden, 2015, S. 2461). Zur Risikoeinschätzung gibt es verschiedene Nomogramme,; in der klinischen Praxis bewährt hat sich bislang das QT Intervall Nomogramm von Isbister et al. (vgl. Isbister, 2015b, S. 23).

Benzodiazepine

Benzodiazepine werden als unspezifisches Antidot bei intoxikationsbedingten Krampfanfällen, Agitation, zur Sedierung und gegebenenfalls Muskelrelaxation angewandt (vgl. Burns, 2001, S. 9).

1.4 Einschätzung des Schweregrades von Intoxikationen

In der klinischen Toxikologie werden zur besseren Einschätzung des Schweregrades und zur besseren Vergleichbarkeit von Fällen medizinische Scores angewendet. Zu diesen Scores gehören allgemeine intensivmedizinische Scores wie der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score (APACHE-II-Score; vgl. Knaus, Draper, Wagner, & Zimmerman, 1985) und der Simplified Acute Physiology Score (SAPS; vgl. Le Gall et al., 1984; Le Gall, Lemeshow, & Saulnier, 1993).

Zudem finden Scores, die sich auf eine Symptomgruppe beschränken, wie z. B. die Glasgow Coma Scale (GCS) (vgl. Sternbach, 2000) oder für eine Fachrichtung spezifische Scores wie z. B. der Poisoning Severity Score (PSS) (vgl. Persson, Sjöberg, Haines, & Pronczuk de Garbino, 1998) Verwendung.

Für diese Arbeit wurden drei Scores zur Einschätzung der Vergiftungsfälle erhoben: Der PSS zur Einschätzung des Schweregrades der Vergiftung, der APACHE-II-Score zur allgemein-intensivmedizinischen Einschätzung und Vergleichbarkeit sowie die GCS zur isolierten Erhebung des Grades der Bewusstseinstörung. Im Folgenden werden die verwendeten Scores eingehender beschrieben.

1.4.1 Poisoning Severity Score (PSS)

Der PSS ist ein internationaler standardisierter Score, der erhoben werden kann, um die Schwere von Vergiftungen zu erfassen. Hierdurch ergeben sich eine Vergleichbarkeit von Fällen und eine einfache, aber vergleichsweise verlässliche Einschätzung der Morbidität aufgrund der Vergiftung, die über die Einschätzung des ZNS-Status anhand der GCS hinausgeht. Eine Einteilung erfolgt anhand von fünf Schweregraden von 0 (keine Symptome), über 1 (milde, vorübergehende und spontan remittierende Symptome), 2 (verstärkte oder lang anhaltende Symptome), 3 (schwere oder lebensbedrohliche Symptome), bis 4 (Tod) (vgl. Persson et al., 1998, S. 205–206). Einzelne Organsysteme werden tabellarisch mit möglichen Symptomen aufgeführt und in die Schweregrade eingeteilt (vgl. Persson et al., 1998, S. 212–213). Die tabellarische Ausführung findet sich unter Punkt 6.1 Poisoning Severity Score (PSS).

1.4.2 APACHE-II-Score

Da viele intoxikierte Patienten im Verlauf intensivpflichtig werden, wurde auch in dieser Studie der APACHE-II-Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score) erhoben, um eine Einschätzung der Vergiftungsschwere aus intensivmedizinischer Sichtweise zu erlauben.

Mit dem Begriff APACHE-II-Score wird ein universell in der Intensivmedizin anwendbarer Score bezeichnet. 1981 wurde die erste Version dieses Scores publiziert, 1985 der veränderte APACHE-II-Score und 1991 der APACHE-III-Score (vgl. Unertl & Kottler, 1997, S. 472). Momentan ist die zweite Version des Scores in der Intensivmedizin etabliert. Der Score setzt sich aus drei Teilen zusammen: den Punkten, die für akute physiologische Parameter vergeben werden (Acute Physiology Score, A), den Punkten für das Patientenalter (Age Points, B) und den Punkten für chronische Vorerkrankungen (Chronic Health Points, C). Für den Acute Physiology Score (A) werden 12 physiologische Parameter erfasst und jeweils mit einer Skala von 0 bis 4 angegeben, wobei der jeweils pathologischste Wert (bis 24 h nach Aufnahme) verwendet wird.

Für das Alter (B) werden bis zu 6 Punkte vergeben, ≤ 44 Jahre 0 Punkte bis ≥ 75 Jahre 6 Punkte. Chronic Health Points (C) werden wie folgt vergeben: 5 Punkte für nicht-operative oder postoperative Notfallpatienten, 2 Punkte für postoperative Patienten nach elektiver Operation, die jeweils nachgewiesenermaßen vor Aufnahme eine Organinsuffizienz oder Immunschwäche aufwiesen. Zu den erfassten Organsystemen gehören – jeweils mit Einschlusskriterien – die Leber (durch Biopsie nachgewiesene Leberzirrhose und portale Hypertension; Zustand nach oberer gastrointestinaler Blutung aufgrund portaler Hypertension; Zustand nach Leberversagen/hepatische Enzephalopathie/hepatisches Koma), das kardiovaskuläre System (NYHA Klasse IV), das Atmungssystem (Chronisch restriktive, obstruktive oder pulmonalvaskuläre Erkrankung mit starker Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, dokumentierte chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzythämie, schwere pulmonale Hypertension oder Notwendigkeit einer Respiratortherapie) sowie die Nieren (dauerhafte Dialysebehandlung). Eine Immunschwäche wird erfasst, wenn der Patient eine der folgenden Voraussetzungen erfüllt: eine vorangegangene immunsupprimierende Therapie, Chemotherapie, Bestrahlung, dauerhafte oder akut hochdosierte Steroidgabe oder eine immunsupprimierende Erkrankung wie z. B. HIV, Leukämie oder ein Lymphom. Die Summe der Punktwerte aus A, B, und C ergibt die Gesamtpunktzahl des APACHE-II-Scores. Patienten können maximal 71 Punkte erreichen; die Skala beginnt bei 0. Je höher die Punktzahl, desto schlechter gestaltet sich die Prognose des Patienten, da die Korrelation zwischen physiologischen Störungen und Mortalität bei akuter somatischer Erkrankung stark ist (vgl. Knaus et al., 1985, S. 820)

1.4.3 Glasgow Coma Scale (GCS)

Vergiftungen mit psychotropen Substanzen gehen meist mit einer Trübung des Bewusstseins einher. Daher ist es sinnvoll, die Schwere der Bewusstseinstörung eines vergifteten Patienten zu erfassen. Dies geschieht in der klinischen Praxis meist mithilfe der Glasgow Coma Scale.

Die Glasgow Coma Scale (GCS) ist die weltweit am häufigsten eingesetzte Skala um die Bewusstseinslage eines Patienten zu beschreiben (vgl. Sternbach, 2000, S. 67). Sie wurde im Jahr 1974 eingeführt, um eine verlässliche und vergleichbare Einschätzung des Grades einer Bewusstseinstörung primär bei neurochirurgischen Patienten zu erlauben (vgl. Teasdale & Jennett, 1974, S. 81–82). Heute wird sie allerdings auch außerhalb der Neurochirurgie breit im klinischen Alltag eingesetzt. Die GCS findet sich auf Notarzt- und Rettungsdienstberich-

ten, wie auch auf vielen klinischen Anamnesebögen. Zudem ist sie Bestandteil verschiedener anderer Scores wie z. B. des APACHE-II-Scores. Sie basiert auf den folgenden drei Teilen: Die Erfassung von Augenöffnen, der besten verbalen und der besten motorischen Reaktion. Es können maximal 15 Punkte bei fehlender oder nur geringfügiger Bewusstseinstrübung erreicht werden, das Minimum beträgt 3 Punkte bei völliger Reaktionslosigkeit. Ab einer GCS von < 8 Punkten sollte zur Atemwegssicherung eine Intubation in Erwägung gezogen werden (vgl. Chan, Gaudry, Grattan-Smith, & McNeil, 1993, S. 582).

1.5 Toxikologische Syndrome

Im Falle von Intoxikationen mit den in dieser Studie untersuchten Substanzen ist das Auftreten der im Folgenden beschriebenen toxikologischen Syndrome aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften am wahrscheinlichsten.

Anticholinerges Syndrom

Die Symptomatik des anticholinergen Syndroms zeichnet sich durch das Auftreten einer Mydriasis, einer verminderten Sekretion und verminderter gastrointestinaler Motilität, von Harnverhalt, Hyperthermie, Tachykardie, zentralnervösen Veränderungen wie Agitation bis hin zu Koma und Krampfanfällen aus (vgl. Kemmerer, 2007, S. 77; Patel, Saylor, Williams, & Clark, 2004, S. 89). Auslöser ist die Therapie mit bzw. die Einnahme einer Substanz mit anticholinergem Potential, vor allem psychotroper Medikamente (vgl. Patel et al., 2004, S. 93). Die Therapie des anticholinergen Syndroms ist primär symptomatisch, in schwereren Fällen kann Physostigmin als Antidot verabreicht werden (vgl. Kemmerer, 2007, S.77–78). Kontraindikationen für die Anwendung von Physostigmin sind eine Verbreiterung des QRS-Komplexes >120 ms und/oder zerebrale Krampfanfälle (vgl. Dawson & Buckley, 2016, S. 520).

Serotoninsyndrom

Das Serotoninsyndrom – auch Serotoninintoxizität (vgl. Dunkley, Isbister, Sibbritt, Dawson, & Whyte, 2003, S. 637) genannt – ist eine seltene, aber schwerwiegende Komplikation der Behandlung mit serotonerger Medikation. Es kann bereits in therapeutischer Dosierung eines Medikaments mit serotonerger Potential, vor allem aber im Rahmen einer kombinierten Pharmakotherapie zum Auftreten eines Serotoninsyndroms kommen (vgl. Boyer & Shannon, 2005, S. 1112; Sternbach, 1991, S. 711). Zu den auslösenden Substanzgruppen gehören unter anderem SSRI, NRI, und MAO-Inhibitoren, aber auch die Therapie mit anderen Substanzklassen, wie z. B. dem Antikonvulsivum Valproat oder Opioid-Analgetika stellt eine potentielle Ursache dar (vgl. Boyer & Shannon, 2005, S. 1114). Das Serotoninsyndrom zeichnet sich durch das Auftreten einer Symptomtriade aus, wobei nicht alle Symptome gemeinsam auftreten müssen: Veränderung des mentalen Status, neuromuskuläre Veränderungen sowie autonome Hyperaktivität (vgl. Iqbal, Basil, Kaplan, & Iqbal, 2012, S. 310). Ein leichtes Serotoninsyndrom kann durch Tremor und Diarrhö und Myokloni gekennzeichnet sein, wobei in schwereren Fällen Delir, Rigidity und Hyperthermie auftreten können (vgl. Boyer & Shannon, 2005, S. 1112) Im Jahr 1991 wurden durch Harvey Sternbach diagnostische Kriterien für das Serotoninsyndrom beschrieben (vgl. Sternbach, 1991, S. 708 und 713). Dunkley et al. führten 2003 mit ihren Hunter-Kriterien ein neues sensitiveres und auch spezifischeres Diagnoseinstrument ein. Hierzu werden im Vergleich zu den Sternbachkriterien deutlich weniger Symptome und somit lediglich Myoklonus, Agitation, Schwitzen, Tremor und Hyperreflexie abgefragt (vgl. Dunkley et al., 2003, S. 639). Die Therapie des Serotoninsyndroms besteht im Absetzen der auslösenden Substanz(en), allgemein symptomatischer Therapie, der Therapie einer möglichen Hyperthermie mittels physikalischer Kühlung, gegebenenfalls Re-

laxierung unter Analgosedierung und gegebenenfalls der Gabe eines 5-HT_{2a}-Rezeptorantagonisten wie z.B. Cyproheptadin in schweren Fällen (vgl. Boyer & Shannon, 2005, S. 1116; Gillman, 1999, S. 105).

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign und Auswahl der Patienten

Bei der hier durchgeführten Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie über einen Zeitraum von Januar 2000 bis einschließlich Mai 2014. Es wurden Fälle von akuten Vergiftungen mit neueren Psychopharmaka ausgewertet, die in der Abteilung für klinische Toxikologie des Klinikums rechts der Isar behandelt wurden. Ein positives Votum der Ethikkommission zu dieser Studie liegt vor und wurde vor Beginn eingeholt.

Als neuere Psychopharmaka wurden in dieser Arbeit psychotrope Medikamente definiert, die ab 1985 eingeführt wurden. Es handelt sich hierbei um Substanzen der folgenden Wirkstoffgruppen: Atypische Neuroleptika, Tetrazyklische Antidepressiva, Selektive-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI), Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (NRI), als Moodstabilizer verwendete Antiepileptika wie Lamotrigin sowie Monoaminoxidase-Hemmer (Siehe Tabelle 1: Als neuere Psychopharmaka bezeichnete Substanzen).

Die folgenden Substanzen erfüllten die oben genannten Definitionskriterien und wurden in die Datenbankabfrage eingeschlossen:

Tabelle 1: Als neuere Psychopharmaka bezeichnete Substanzen

Atypische Neuroleptika	Amisulprid Aripiprazol Buspiron Clothiapin Clozapin Olanzapin Paliperidon Quetiapin Risperidon Sertindol Sulpirid Ziprasidon Zotepin
SSRI	Citalopram Escitalopram Fluoxetin Fluvoxamin Paroxetin Sertralin
SNRI	Venlafaxin Reboxetin Duloxetin
MAO-Hemmer	Moclobemid Tranylecypromin
Tetrazyklische Antidepressiva	Mirtazapin Mianserin Maprotilin Trazodon
Moodstabilizer	Lamotrigin Gabapentin Pregabalin Topiramate

Folgende Kriterien mussten erfüllt sein, um einen Fall in die Studie aufzunehmen bzw. ihn auszuschließen:

Tabelle 2: Einschluss-/Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Intoxikation mit einem einzelnen neueren Psychopharmakon • Akzeptierte Co-Ingestionen (ohne dass sie aus Anamnese, Klinik und Verlauf schließend für die Symptomatik primär verantwortlich waren): Benzodiazepine Ethanol Zolpidem, Zopiclon (Z-Drugs) • Analytischer Nachweis in Blut/Serum und/oder Urin, qualitativ und/oder quantitativ • Plausible klinische Symptomatik
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Weniger als 8 Fälle pro Substanz, arbiträr festgelegte Mindestanzahl • Dokumentation nicht zugänglich oder sehr lückenhaft • Co-Ingestion anderer psychoaktiver Substanzen (Mischintoxikation) oder mehrerer der in der Studie untersuchten Substanzen • Fehlender Nachweis in der toxikologischen Analytik oder asymptomatischer Verlauf • Bereits publizierte Fälle

Um eine valide Einschätzung der Auswirkungen einer Intoxikation mit neueren Psychopharmaka zu erlauben, wurden Patienten in die Studie einbezogen, die lediglich ein einzelnes Psychopharmakon eingenommen hatten. Als Co-Ingestion wurden Benzodiazepine, Ethanol und Z-Drugs akzeptiert, da reine Monointoxikationen (Intoxikationen mit nur einer einzelnen Substanz) in der klinischen Praxis die Ausnahme darstellen. Diese Substanzen kommen als Ursache für schwerwiegende (z.B. kardiovaskuläre) Ereignisse praktisch nicht in Frage und die Wirkungen dieser Medikamente sind aus toxikologischer Sicht gut abschätzbar. Zudem mussten sowohl ein analytischer Nachweis, als auch eine plausible klinische Symptomatik passend zur eingenommenen Substanz vorliegen. Im Falle des Nicht-Erfüllens oben genannter Kriterien wurden die Patienten von der Studie ausgeschlossen. Falls zu wenige die obigen Kriterien erfüllende Fälle pro Substanz vorlagen oder die Dokumentation sich als unzugänglich oder sehr lückenhaft herausstellte, mussten die Patienten ausgeschlossen werden. Bereits publizierte Fälle wurden in die vorliegende Arbeit ebenfalls nicht aufgenommen.

2.2 Erhebung der Daten

Der Suchalgorithmus wurde primär durch die Abfrage der in den Arztbriefen gespeicherten Vergiftungsdiagnosen (explizite Nennung der Noxe in der Diagnose) eingeleitet. Patientenfälle, die zwischen Januar 2000 und Dezember 2007 im Klinikum rechts der Isar mit Intoxikationen behandelt wurden, wurden anhand elektronisch gespeicherter Arztbriefe (Textdokumente) ausgewertet. Ab Januar 2007 stützte sich die Abfrage der Daten auf das klinische Informationssystem SAP (SAP America, Inc. Newtown Square, PA, USA) des Klinikums rechts der Isar.

Die Patienten- und Therapiedaten wurden daraufhin den in den Archiven des Klinikums rechts der Isar hinterlegten Akten entnommen.

Dabei stützte man sich im Wesentlichen auf folgende in Tabelle 3 genannte Protokolle und Befunde:

Tabelle 3: Erfasste Inhalte der Patientenakten

<p>Notarztprotokoll oder gegebenenfalls Intensivtransportprotokoll bei Verlegung aus einem anderen Krankenhaus (dann auch Verlegungsbericht)</p>
<p>Aufnahmeprotokoll (Abteilung für klinische Toxikologie des Klinikums rechts der Isar)</p>
<p>Laborbefunde (Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie)</p>
<p>Blutgasanalysen Point of Care Gerät (Firma Siemens)</p>
<p>Toxikologische Untersuchungsbefunde (Toxikologisches Labor oder auswärtiges zertifiziertes Labor)</p> <ul style="list-style-type: none"> • qualitative/quantitative Giftbestimmung mittels HPLC mit Photodioden Array Detektion (TOX.I.S.®, Shimadzu Corporation, Tokyo, Japan), Cloned Enzyme Donor-Immuno-Assays (CEDIA, Thermo Fisher Scientific, Passau, Germany) bzw. DRI®-Ethanol-Essay (Thermo Fisher Scientific, Henningsdorf, Germany) • Zeitpunkt der Asservierung • untersuchtes Asservat
<p>Mikrobiologische Befunde (Institut für Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene des Klinikums rechts der Isar)</p>
<p>Psychiatrisches Konsil und gegebenenfalls andere Konsile</p>
<p>Pflegeanamnese</p>
<p>Überwachungsbögen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitalparameter • gegebenenfalls Beatmungsform • ärztliche Anordnungen • therapeutische Maßnahmen
<p>Arztbrief mit intern standardisierter toxikologischer Diagnose, die folgende Punkte beinhaltet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Giftname (Chemischer Trivialname) • Typ (akut, chronisch) • Ätiologie (suizidal, iatrogen, akzidentiell, Haushaltsunfall, Abusus) • Symptomatik (leicht, mittel, schwer, fatal) • Giftnachweis (qualitativ, quantitativ, nicht durchgeführt, folgt)

2.3 Erhobene Parameter

Die Datensammlung wurde mithilfe einer Datenbank realisiert, die in Microsoft Office Access (2003, Microsoft Corporation) erstellt wurde. Sie beinhaltet folgende Parameter:

Tabelle 4: Erhobene Parameter

Basisdaten	Initialen Alter Geburtsdatum Geschlecht Körpergewicht und Größe Alternativ Kategorien anhand des BMI ¹ Vorerkrankungen Ätiologie der Einnahme Vorbehandlung mit der Substanz Co-Medikation (Benzodiazepine, Ethanol, Z-Drugs) Mono-/Mischvergiftung Latenz der Einnahme ²
Substanzdaten	Substanzname Eingenommene Dosis (Anamnestisch/aus dem Notarztprotokoll) Vielfaches der defined daily dose (DDD) ³ Qualitativer/quantitativer Nachweis (in Blut/Serum oder Urin)
Physiologische Daten im Verlauf	Systolischer/diastolischer Blutdruck Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) Herzfrequenz Atemfrequenz Periphere Sauerstoffsättigung (pulsoximetrisch erhoben) Körpertemperatur (tympanitisch oder über Blasenkatheter)
Symptomatik (als Auftreten von vorher festgelegten zu erwartenden Ereignissen)	Pupillenweite und -reaktion Nystagmus Zerebrale Anfallsereignisse, gegebenenfalls rezidivierende Anfälle Anticholinerge Symptomatik (anticholinerge Tetrad mit Mydriasis, Mundtrockenheit, Tachykardie und Verwirrtheit) Serotoninsyndrom, gemäß der Hunter-Kriterien ⁴ Tachykardie ⁵ Agitation Delir Hypo-/Hypertension ⁶ Schockindex positiv ⁷ Muskelfaszikulationen Reflexsteigerung/-abschwächung (untersucherabhängig) Aspirationspneumonie
Scores	Glasgow Coma Scale (GCS) ⁸

¹ vgl. National Heart, Lung and Blood Institute www.nhlbi.nih.gov

² T₀ = Eintreffen in der Toxikologischen Abteilung

³ vgl. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (2018)

⁴ vgl. Dunkley et al. (2003)

⁵ definiert als Herzfrequenz > 100/min

⁶ Blutdruck < 90/60 bzw. > 140/90 mmHg

⁷ vgl. Allgöwer and Burri (1967)

	Poisoning Severity Score (PSS) ⁹ APACHE-II-Score ¹⁰
Klinisch-chemische Laborwerte	Elektrolyte (Natrium, Kalium) Nieren-Retentionsparameter (Kreatinin, Harnstoff) Kreatinkinase Glucose C-Reaktives Protein, Leukozyten Hämatokrit
Blutgasanalysen (BGA)	Venöse sowie wenn verfügbar arterielle BGA bei Aufnahme und im Verlauf
Toxikologische Analytik	Qualitative Nachweise im Urin (Toxikologisches Labor) Medikamentenspiegel in Blut/Serum ¹¹
EKG	Rhythmus, Lagetyp, Frequenz Gemessene Zeiten: PQ, QRS, QT, RR, (R und S in aVR), Errechnete QTc-Zeit nach der Bazett-Formel ¹² Pathologischste QRS-Zeit ¹³ Pathologischste QTc-Zeit ¹⁴
Antidotgabe	Dosierung und Latenz von gegebenenfalls verabreichten Antidoten: Physostigmin, Cyproheptadin, Natriumbikarbonat, Magnesium, Benzodiazepine Verabreichung von Aktivkohle
Therapie	Intubation mit Angabe der Latenz und Dauer der Beatmung Magenspülung Katecholamingabe (maximale Dosis, Dauer der Verabreichung) Analosedierende Medikation und Latenz der Gabe Antibiotikagabe Flüssigkeitsbilanz an Tag 1 und 2 der stationären Behandlung Psychiatrische Diagnose Dauer des stationären Aufenthaltes insgesamt Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation
Komplikationen und Verlauf	Komplikationen Bleibende Schädigung Tod Restitutio ad integrum Verlegung in eine andere Abteilung Entlassung nach Hause Entlassung gegen ärztlichen Rat und Unterschrift

⁸ vgl. Sternbach (2000); Teasdale and Jennett (1974)

⁹ vgl. Persson et al. (1998); Verwendung des PSS mit durch uns hinzugefügter Erweiterung der Bewusstseinskategorie ähnlich der GCS mit Somnolenz, Sopor, Koma, entsprechend der Vergabe eines Scores von 2 bei Auftreten von Somnolenz und Sopor (im Originalscore wird in der Kategorie „Nervous system“ für die Vergabe eines PSS von 2 „Unconsciousness with appropriate response to pain“ gefordert)

¹⁰ vgl. Knaus et al. (1985)

¹¹ Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar bzw. auswärtige Laboratorien

¹² vgl. Bazett (1920)

¹³ QRS-Dauer >120 ms wurde als pathologisch gewertet. Siehe auch Josephson (2015), S. 114

¹⁴ Als Grenzwert für Männer werden 450 ms, für Frauen 470 ms angenommen. Siehe auch Straus et al. (2006), S. 362-364 und Thomas and Behr (2016), S. 421. Werte für die QTc > 450 ms wurden in dieser Untersuchung als pathologisch gewertet. Siehe auch Isbister (2015a), S. 190

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mittels der Programme Excel (2010, Microsoft) sowie SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) durchgeführt. Fehlende Daten wurden als solche kenntlich gemacht.

Um die Verteilung der Daten abschätzen zu können, wurden explorative Datenanalysen sowie eine Testung mittels Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Normalverteilte Daten werden in dieser Arbeit anhand von Mittelwert und Standardabweichung, nicht normalverteilte Daten zusätzlich durch Median und Interquartils-Abstand (definiert durch den Abstand zwischen der 25. und der 75. Perzentile) beschrieben. Zunächst erfolgte die Analyse für das gesamte Studienkollektiv, dann für alle Einzelsubstanzen. Für kategoriale Daten wurden in dieser Arbeit in der deskriptiven Statistik die Absolutzahlen angegeben und der prozentuale Anteil berechnet.

Um Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung zwischen den Substanzen zu finden, wurde eine univariate Testung mittels Kontingenztabellen durchgeführt und der Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Test, bzw. bei geringer Fallzahl (erwartete Häufigkeit < 5) der exakte Test nach Fisher angewandt. Für ordinalskalierte sowie nicht normalverteilte stetige Daten für alle Einzelsubstanzen wurde als nicht parametrischer Test aufgrund der Ergebnisse der Normalverteilungstests der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Statistisch signifikante Ergebnisse wurden für einen p -Wert $< 0,05$ angenommen. Es folgten post-hoc Tests mittels Chi-Quadrat-/Fisher-Test bzw. Paarvergleiche anhand von Kruskal-Wallis-Tests, um Unterschiede zwischen den Substanzen lokalisieren zu können. Um der Alphafehlerkumulierung bei multipler Testung Rechnung zu tragen, wurde eine Korrektur des p -Wertes nach Bonferroni bzw. Dunn durchgeführt (vgl. Dunn, 1961).

Zudem erfolgte eine Einteilung in die zwei Substanzgruppen Antidepressiva (Citalopram, Mirtazapin, Venlafaxin) und Neuroleptika (Clozapin, Olanzapin, Quetiapin), deren Häufigkeitsverteilung für kategoriale Daten untereinander mittels Chi-Quadrat-Test/Fisher-Test verglichen wurde. Für normalverteilte ordinalskalierte Daten wurde hier der t -Test für unabhängige Stichproben angewandt bzw. bei nicht normalverteilten ordinalskalierten/intervallskalierten Daten der Mann-Whitney-U-Test als nicht-parametrischer Test. Statistisch signifikante Ergebnisse wurden für einen p -Wert $< 0,05$ angenommen. Auch in diesen Fällen wurde eine Korrektur des p -Wertes nach Bonferroni durchgeführt.

Anschließend wurde eine multivariate Testung mithilfe multipler logistischer Regression für dichotome Variablen bzw. linearer Regression für stetige Variablen durchgeführt, um adjustierte Effekte darstellen und eine Risikoabschätzung vornehmen zu können. Für die logistische Regression wurden das Bestimmtheitsmaß nach Nagelkerke sowie der Test nach Hosmer-Lemeshow zur Beschreibung der Güte der Anpassung des Modells (Goodness of fit) angewandt. Für die lineare Regression wurde R^2 als Bestimmtheitsmaß berechnet bzw. der Test nach Durbin-Watson auf Autokorrelation durchgeführt. Die Varianzhomogenität wurde optisch mittels eines Residuenplots getestet. Bei Heteroskedastizität wurde eine Transformation der Daten durchgeführt. Die Auswahl der Kovariaten erfolgte durch schrittweise Annäherung. Hierzu wurden Regressionen mit verschiedenen Variablen errechnet, um diejenigen Kovariaten ausschließen zu können, die keinen signifikanten Einfluss auf die untersuchte Variable hatten und die Modellgüte verbesserten bzw. verschlechterten. So entstand jeweils sukzessive ein passendes Modell mit der höchstzulässigen Zahl an Kovariaten. Für die Regressionsanalysen erfolgte die Auswahl der Referenzsubstanz anhand der maximal pathologischen Werte und der Häufigkeit des Auftretens eines Symptoms bzw. der Notwendigkeit einer Therapiemöglichkeit. Aufgrund der geringen Fallzahl wurden für ordinalskalierte Variablen wie z. B.

PSS wenig besetzte Gruppen zusammengefasst und nach Dichotomisierung eine logistische Regression durchgeführt.

3 Ergebnisse

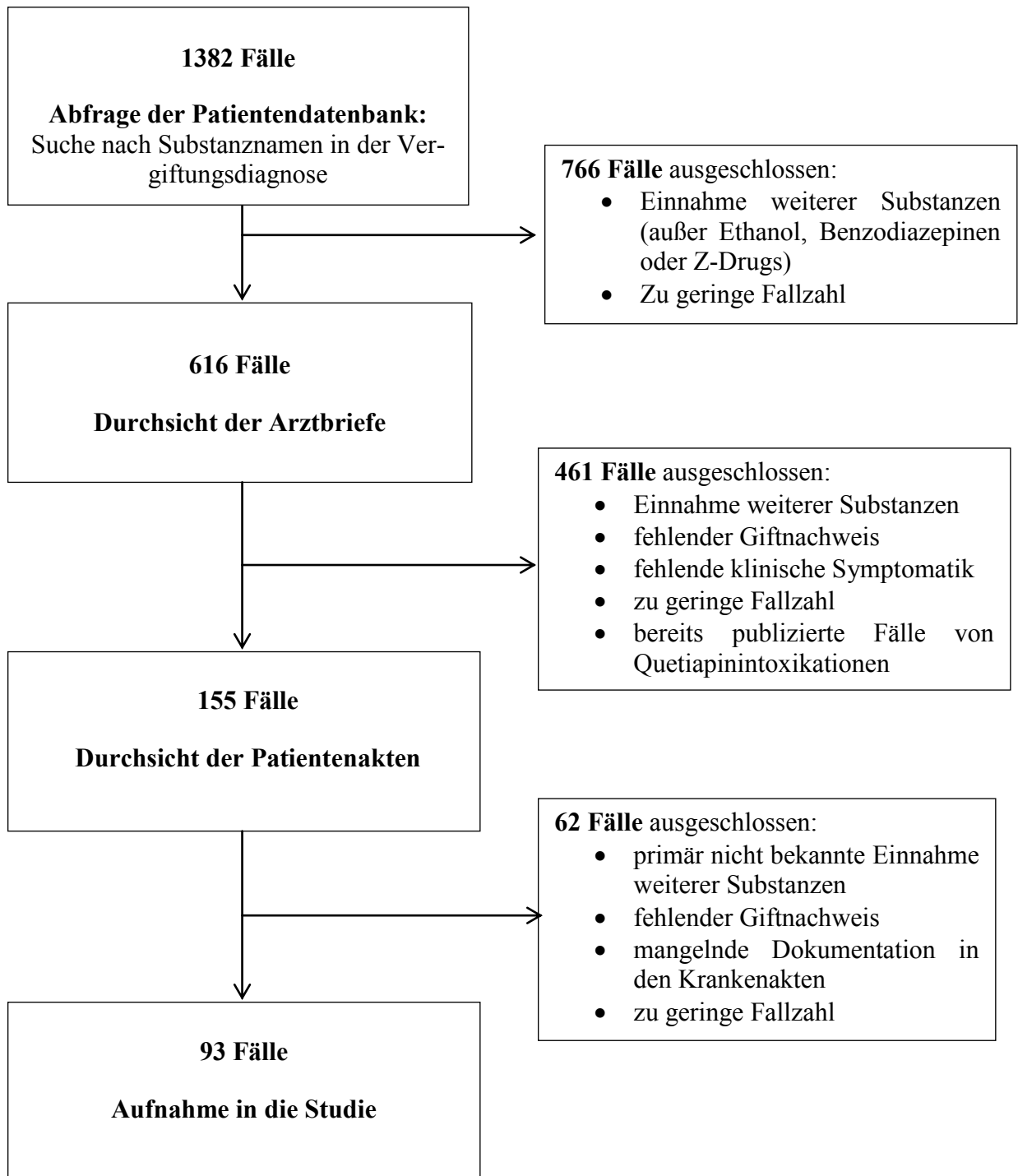
Die primäre Datenbankabfrage anhand der Vergiftungsdiagnose ergab 1382 Patienten, die zwischen Januar 2000 und Mai 2014 in der toxikologischen Abteilung des Krankenhauses rechts der Isar in München nach Einnahme eines der genannten Psychopharmaka stationär aufgenommen und behandelt wurden.

Es wurden daraus anhand der Diagnosen (gesicherte Intoxikation mit einem neueren Psychopharmakon) 616 Fälle aus den Jahren 2000–2014 ausgewählt, da in der Vergiftungsdiagnose der übrigen 766 Fälle bereits die Einnahme nicht zulässiger Substanzen erwähnt wurde.

Für die verbleibenden 616 Fälle wurde mittels elektronisch gespeicherter Arztbriefe geprüft, ob sie die festgelegten Einschlusskriterien erfüllten. Nach Durchsicht der archivierten Arztbriefe dieser 616 Patienten wurden 461 Fälle aufgrund der zusätzlichen Einnahme anderer Medikamente, eines fehlenden Giftnachweises, fehlender Symptomatik oder einer zu geringen Fallzahl (≤ 8 Fälle) ausgeschlossen. Zudem mussten 20 Fälle von Quetiapinintoxikationen ausgeschlossen werden, da diese bereits im Rahmen einer anderen Studie publiziert worden waren (vgl. Eyer et al., 2011).

Für die verbliebenen 155 Fälle wurden die Ein- und Ausschlusskriterien anhand der Patientenakten geprüft. Nach Aktendurchsicht wurden wiederum 62 Patienten wegen von den Voraussetzungen der Studie widersprechender Komedikation, aufgrund mangelnder Dokumentation bzw. eines fehlenden Giftnachweises oder einer Fallzahl von ≤ 8 Patienten ausgeschlossen. Es verblieben 93 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden (siehe Abbildung 1: Flussdiagramm Patientenkollektiv).

Abbildung 1: Flussdiagramm Patientenkollektiv



3.1 Kollektivbeschreibung

Die hier beschriebenen deskriptiven Daten finden sich in Tabelle 5 bzw. Tabelle 6.

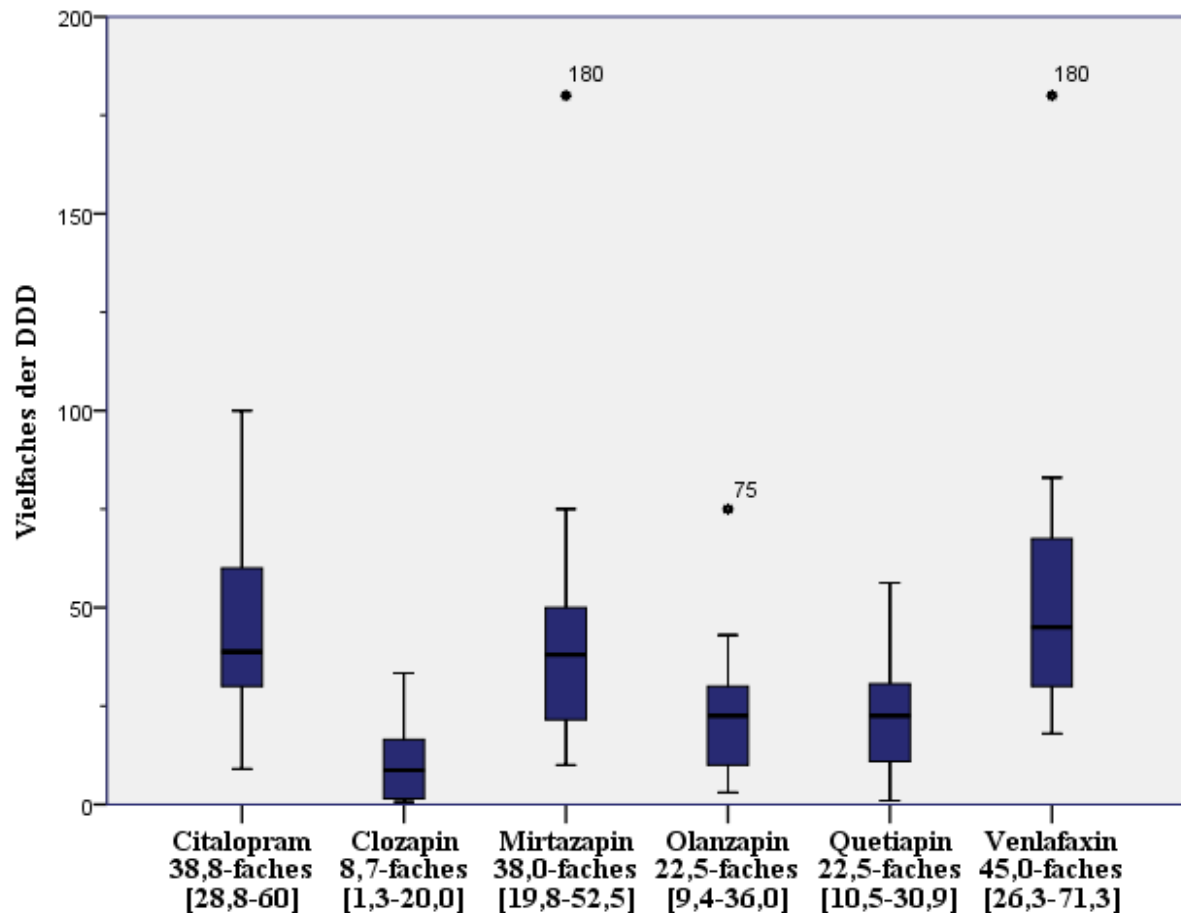
Das Patientenkollektiv umfasste 93 Patienten, wovon 71 % weiblichen und 29 % männlichen Geschlechts waren. Das mediane Alter betrug 39 Jahre. Der älteste in die Studie eingeschlossene Patient war 67 Jahre, der jüngste 16 Jahre alt. 54,7 % der Patienten waren normalgewichtig, 38,7 % übergewichtig und 6,7 % untergewichtig. Die Einteilung in diese Kategorien erfolgte anhand der BMI-Berechnungstabelle des amerikanischen National Heart Lung and Blood Institutes (vgl. National Heart, Lung and Blood Institute www.nhlbi.nih.gov).

Das am häufigsten eingenommene Medikament in dieser Untersuchung war mit 23,7 % Citalopram (22 Patienten); Quetiapin wurde in 22,6 % der Fälle (21 Patienten) eingenommen, Olanzapin und Venlafaxin je von 15,1 % (14 Patienten). Der Anteil von Mirtazapin betrug 14 % (13 Patienten). Am seltensten wurde Clozapin mit 9,7 % (9 Patienten) eingenommen. Mit 52,7 % der Patienten in dieser Studie hatten etwas mehr als die Hälfte der Patienten Neuroleptika eingenommen, 47,3 % Antidepressiva.

Für 67 der 93 Patienten war der Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme bekannt. Als Zeitpunkt T_0 wurde die Aufnahme im Klinikum rechts der Isar definiert. Die Latenz der Einnahme (im Folgenden als Latenz bezeichnet) wurde als Zeitspanne zwischen der Einnahme des Medikamentes und der Aufnahme T_0 festgelegt. Die mediane Latenz für das gesamte Patientenkollektiv betrug 2,5 Stunden (h) [1,5–4,0].

Die Einnahmemenge der Patienten war bei 87 der 93 Patienten bekannt. Die mediane Einnahmemenge betrug für Citalopram 757 mg [575–1200], für Quetiapin 9000 mg [4188–12375], für Olanzapin 225 mg [94–360], für Venlafaxin 4500 mg [2625–7125], für Mirtazapin 1140 mg [593–1575] und für Clozapin 2600 mg [400–6000]. Um eine Vergleichbarkeit der ingestierten Dosis zwischen den Substanzen zu ermöglichen, wurde das Vielfache der Defined Daily Dose (DDD) herangezogen (vgl. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK, 2018). Für Citalopram liegt die DDD bei 20 mg, für Clozapin bei 300 mg, für Mirtazapin bei 30 mg. Für Olanzapin wird die DDD mit 10 mg angegeben, für Quetiapin mit 400 mg und für Venlafaxin mit 100 mg (vgl. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK, 2018). Die Patienten hatten im Mittel das Dreißigfache der DDD eingenommen [IQR 13,8–45]. Patienten, die Venlafaxin eingenommen hatten, hatten im Median die DDD um das 45-Fache überschritten [26,3–71,3]. Die niedrigste Gesamtdosis im Vergleich zur DDD lag bei den mit Clozapin intoxikierten Patienten vor (8,7-fache DDD [1,3–20,0]). Die maximale Einnahmemenge in dieser Kohorte lag für Citalopram bei 2 g, für Clozapin bei 10 g, für Mirtazapin bei 5,4 g, für Olanzapin bei 750 mg, für Quetiapin bei 22,5 g und für Venlafaxin bei 18 g. Bis zum Auftreten von Symptomen wurden durch die hier untersuchten Patienten für Citalopram mindestens 180 mg (9-fache DDD) eingenommen. Für Clozapin waren dies 200 mg (0,67-fache DDD), für Mirtazapin 300 mg (10-fache DDD), für Olanzapin 30 mg (3-fache DDD), für Quetiapin 400 mg (entsprechend einer DDD) und für Venlafaxin 1,8 g 18-fache DDD).

Abbildung 2: Eingenommenes Vielfaches der Tagesdosis – Substanzen



Zwischen den Substanzen bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich der Überschreitung der Tagesdosis in der Primärtestung ($p < 0,001$), die sich in folgenden Fällen in paarweisen Vergleichen mittels Dunn-Bonferroni-Tests bestätigte: Patienten, die Citalopram eingenommen hatten, überschritten die Tagesdosis um einen signifikant höheren Faktor, als Patienten, die Quetiapin eingenommen hatten ($p = 0,0034$). Clozapin-intoxikierte Patienten hatten im Median im Vergleich zur Tagesdosis eine deutlich niedrigere Gesamtdosis eingenommen, als dies bei Citalopram ($p = 0,006$) oder Venlafaxin der Fall war ($p = 0,008$).

Vergleicht man Neuroleptika und Antidepressiva als Medikamentengruppe, so hatten in der Gruppe der Antidepressiva die Patienten im Mittel die vierzigfache Tagesdosis und in der Gruppe der Neuroleptika das Zwanzigfache der Tagesdosis eingenommen ($p = 0,002$).

Bei Aufnahme der Patienten in die Abteilung für klinische Toxikologie wird regelhaft ein laborchemischer Substanznachweis im Urin (meist qualitativ) oder Serum (meist quantitativ) durchgeführt. 100% der untersuchten Patienten wiesen einen positiven Giftnachweis auf. Bei 91,4 % lag ein Nachweis im Urin vor (davon zu 96,5 % ein qualitativer und 3,5 % ein quantitativer) und bei 66,7 % der Patienten ein Nachweis im Serum (96,8 % quantitativ, 3,2 % qualitativ).

Für Citalopram betrug der mediane Plasmaspiegel 1813 ng/ml [774–2931] (Referenzspiegel 50–110 ng/ml), für Clozapin 2258 ng/ml [575–3875] (Referenzspiegel 350–600 ng/ml), für Mirtazapin 1535 ng/ml [550–1716] (Referenzspiegel 30–80 ng/ml), für Olanzapin 407 ng/ml [214–646] (Referenzspiegel 20–80 ng/ml), für Quetiapin 2608 ng/ml [766–5081] (Referenz-

spiegel 100–500 ng/ml) und für Venlafaxin 3221 ng/ml [961–5039] (Referenzspiegel 100–400 ng/ml). Für die Referenzwerte der Medikamentenspiegelbestimmung siehe Tabelle 27: Referenzwerte der Medikamentenspiegelbestimmungen .

Neben Monovergiftungen mit einer einzelnen Substanz wurden Co-Ingestionen von Ethanol, Benzodiazepinen und Z-Drugs in die Untersuchung aufgenommen. Von den untersuchten Patienten hatten 54,8 % keine weiteren Substanzen außer dem untersuchten Psychopharmakon eingenommen (Monointoxikationen). 18,3 % der Studienpatienten hatten zusätzlich Ethanol konsumiert, 26,9 % hatten zusätzlich ein Benzodiazepin oder ein Medikament aus der Gruppe der Z-Drugs eingenommen. Bei 6,5 % lag sowohl eine zusätzliche Einnahme von Ethanol, als auch einer Z-Drug oder eines Benzodiazepins vor.

71 % der Patienten waren im Vorfeld der Intoxikation bereits mit dem eingenommenen Medikament behandelt worden. Nur 29 % hatten die Substanz ohne vorherige Therapie eingenommen. In der Gruppe der Antidepressiva bestand bei 81,6 % eine Vorbehandlung mit der eingenommenen Substanz, in der Gruppe der Neuroleptika in 59,1 % der Fälle ($p = 0,022$). Bei Aufnahme wurde die Ätiologie der aktuellen Medikamenteneinnahme in Überdosis erfasst. Hier zeigte sich mit 94,6 % ein Suizidversuch als Grund für die Intoxikation. In 3,2 % der Fälle wurde Abusus als Ätiologie angegeben, in jeweils 1,1 % lag eine akzidentelle oder eine iatrogene Intoxikation vor.

Bei 87,1 % lag eine psychiatrische Vorerkrankung vor, bei 17,2 % aller Patienten waren mehrere Vordiagnosen dokumentiert. 44 % des Kollektivs waren an einer Depression erkrankt, 25 % an einer psychotischen Erkrankung, 17 % an einer Persönlichkeitsstörung und 7 % an einer bipolaren Störung. Bei 11 % der Patienten lag ein Substanzabusus vor und in 5 % der Fälle eine posttraumatische Belastungsstörung/Angststörung oder Anorexie.

Tabelle 5: Patientenkollektiv und Basisdaten – Substanzen

	Alle Patienten (n = 93, 100 %)	Citalopram (n = 22, 23,7 %)	Clozapin (n = 9, 9,7 %)	Mirtazapin (n = 13, 14 %)	Olanzapin (n = 14, 15,1 %)	Quetiapin (n = 21, 22,6 %)	Venlafaxin (n = 14, 15,1 %)	p-Wert
Alter Mittelwert ± STD Median [IQR]	37,86 ± 12,34 39 [27–47]	33,18 ± 8,59 35 [24,75–39,5]	35,78 ± 13,84 32 [25–45]	41,77 ± 14,14 45 [30,5–51]	42,36 ± 11,65 44 [37–48,5]	38,62 ± 13,60 42 [28–49]	37,29 ± 12,54 39,5 [26,75–47,25]	0,173°
Weibliches Geschlecht	66 (71 %)	19 (86,4 %)	4 (44 %)	10 (76,9 %)	10 (71,4 %)	14 (66,7 %)	9 (64,3 %)	0,273*
Gewicht (normal-/über- /untergewichtig)	41 (54,7 %)/ 29 (38,7 %)/ 5 (6,7 %)	14 (73,7 %)/ 4 (21,1 %)/ 1 (5,3 %)	5 (55,6 %)/ 3 (33,3 %)/ 1 (11,1 %)	5 (50 %)/ 4 (40 %)/ 1 (10 %)	6 (50 %)/ 5 (41,7 %)/ 1 (8,3 %)	6 (42,9 %)/ 7 (50 %)/ 1 (7,1 %)	5 (45,5 %)/ 6 (54,5 %)/ 0	0,735*
Latenz (h) Mittelwert ± STD Median [IQR]	4,64 ± 6,84 2,5 [1,5–4,0]	6,01 ± 10,74 2,25 [1,5–4,25]	3,55 ± 4,25 2 [1,1–5,6]	3,20 ± 2,69 2,5 [2–3]	2,35 ± 1,30 2,25 [1,1–3,6]	5,09 ± 6,13 12,6 [1,2–7]	5,95 ± 5,98 2,5 [1,5–11]	0,924°
Monointoxikation	51 (54,8 %)	10 (45,5 %)	6 (66,7 %)	6 (46,2 %)	10 (71,4 %)	14 (66,7 %)	5 (35,7 %)	0,274*
Benzodiazepine/ Z-Drugs	25 (26,9 %)	6 (27,3 %)	2 (22,2 %)	3 (23,1 %)	3 (21,4 %)	8 (38,1 %)	3 (21,4 %)	0,902*
Ethanol (‰)	0,31 ± 0,95	0,71 ± 1,63	0,0 ± 0,0	0,55 ± 0,82	0,15 ± 0,44	0,02 ± 0,09	0,28 ± 0,78	0,030°
Dosis (mg) Mittelwert ± STD Median [IQR]	3553 ± 4708 1250 [500–5000]	952 ± 597 757 [575–1200]	3371 ± 3625 2600 [400–6000]	1410 ± 1371 1140 [593–1575]	255 ± 194 225 [94–360]	8695 ± 5869 9000 [4188–12375]	5419 ± 4328 4500 [2625–7125]	< 0,001°
Vielfaches der DDD (mg) Mittelwert ± STD Median [IQR]	36,34 ± 32,72 30,0 [13,8– 45]	47,61 ± 29,83 38,8 [28,8–60]	11,24 ± 12,08 8,7 [1,3–20,0]	47,00 ± 45,69 38,0 [19,8–52,5]	25,52 ± 9,35 22,5 [9,4–36,0]	21,74 ± 14,67 22,5 [10,5–30,9]	54,19 ± 43,28 45,0 [26,3–71,3]	< 0,001°
Maximaler Plasmaspiegel (ng/ml) Mittelwert ± STD Median [IQR]	2384 ± 2684 1729 [546–3183]	1910 ± 1356 1813 [774– 2931]	2265 ± 1708 2258 [575– 3875]	1369 ± 691 1535 [550– 1716]	545 ± 528 407 [214– 646]	3445 ± 3214 2608 [767– 5081]	4177 ± 4435 3221 [961– 5039]	0,010°
Vorbehandlung	66 (71 %)	19 (86,4 %)	5 (55,6 %)	10 (76,9 %)	6 (42,9 %)	15 (71,4 %)	11 (78,6 %)	0,099*
Laborchemischer Nachweis (Urin)	85 (91,4 %)	21 (95,5 %)	8 (88,9 %)	13 (100 %)	10 (71,4 %)	19 (90,5 %)	14 (100 %)	0,083*
Laborchemischer Nachweis (Serum)	62 (66,7 %)	9 (40,9 %)	9 (100 %)	8 (61,5 %)	10 (71,4 %)	16 (76,2 %)	10 (71,4 %)	0,028*
Ätiologie (suizidal/Abusus/ akzidentell/iatrogen)	88 (94,6 %)/ 3 (3,2 %)/ 1 (1,1 %)/ 1 (1,1 %)	21 (95,5 %)/ 1 (4,5 %)/ 0/ 0	7 (77,8 %)/ 1 (11,1 %)/ 1 (11,1 %)/ 0	12 (92,3 %)/ 1 (7,7 %)/ 0/ 0	13 (92,9 %)/ 0/ 0/ 1 (7,1 %)	21 (100 %)/ 0/ 0/ 0	14 (100 %)/ 0/ 0/ 0	0,109*

Ergebnisse

Psychiatrische Vorerkrankung	81 (87,1 %)	18 (81,8 %)	8 (88,9 %)	12 (92,3 %)	12 (85,7 %)	20 (95,2 %)	11 (78,6 %)	0,701*
-------------------------------------	-------------	-------------	------------	-------------	-------------	-------------	-------------	--------

Legende:

* Chi-Quadrat-Test, bzw. bei niedrigem Erwartungswert pro Zelle exakter Test nach Fisher

Mann-Whitney-U-Test

~ t-Test für unabhängige Stichproben

° Kruskal-Wallis-Test

Fehlende Daten:

Gewicht: 18 fehlend, Latenz: 26 fehlend, Dosis: 6 fehlend, Maximaler Plasmaspiegel: 33 fehlend, Nachweis Urin 8 fehlend; bei fehlendem Nachweis im Urin lag ein Nachweis im Serum vor

Tabelle 6: Patientenkollektiv und Basisdaten – Stoffklasse

	Antidepressiva (n = 49)	Neuroleptika (n = 44)	p-Wert
Alter Mittelwert ± STD Median [IQR]	36,63 ± 11,73 37 [26–44,5]	39,23 ± 12,98 40 [27,5–48,75]	0,314~
Weibliches Geschlecht	38 (77,6 %)	28 (63,6 %)	0,173*
Gewicht (normal-/über-/untergewichtig)	24 (60 %)/14 (35 %)/2 (5 %)	17 (48,6 %)/15 (42,9 %)/3 (8,6 %)	0,616*
Latenz (h) Mittelwert ± STD Median [IQR]	5,24 ± 8,02 2,5 [1,4–4,1]	3,68 ± 4,39 2,5 [1,3–4,0]	0,507#
Monointoxikation	21 (42,9 %)	30 (68,2 %)	0,021*
Benzodiazepine Z-Drugs	12 (24,5 %)	13 (29,5 %)	0,644*
Ethanol (‰) Mittelwert ± STD Median [IQR]	0,55 ± 1,24 0,00 [0,00–0,55]	0,06 ± 0,26 0,00 [0,00–0,00]	0,005#
Dosis (mg) Mittelwert ± STD Median [IQR]	2304,68 ± 3053,52 1200 [600–2250]	5020,44 ± 5813,29 2550 [281,3–9750,0]	0,002#
Vielfaches der DDD (mg) Mittelwert ± STD Median [IQR]	49,28 ± 37,47 40,0 [25,0–60,0]	21,13 ± 16,33 20,0 [8,7–30,0]	0,002#
Vorbehandlung	40 (81,6 %)	26 (59,1 %)	0,022*
Laborchemischer Nachweis (Urin)	48 (98,0 %)	37 (84,1 %)	0,025*
Laborchemischer Nachweis (Serum)	27 (55,1 %)	35 (79,5 %)	0,016*
Ätiologie (suizidal/Abusus/akzidentell/iatrogen)	47 (95,9 %)/2 (4,1 %)/0/0	41 (93,2 %)/1 (2,3 %)/1 (2,3 %)/1 (2,3 %)	0,591*
Psychiatrische Vorerkrankung	41 (83,7 %)	40 (90,9 %)	0,364*

Legende:

* Chi-Quadrat-Test, bzw. bei niedrigem Erwartungswert pro Zelle exakter Test nach Fisher

Mann-Whitney-U-Test

~ t-Test für unabhängige Stichproben

° Kruskal-Wallis-Test

Fehlende Daten:

Gewicht: 18 fehlend, Latenz: 26 fehlend, Dosis: 6 fehlend, Maximaler Plasmaspiegel: 33 fehlend, Nachweis Urin: 8 fehlend; bei fehlendem Nachweis im Urin lag ein Nachweis im Serum vor

3.2 Symptomatik

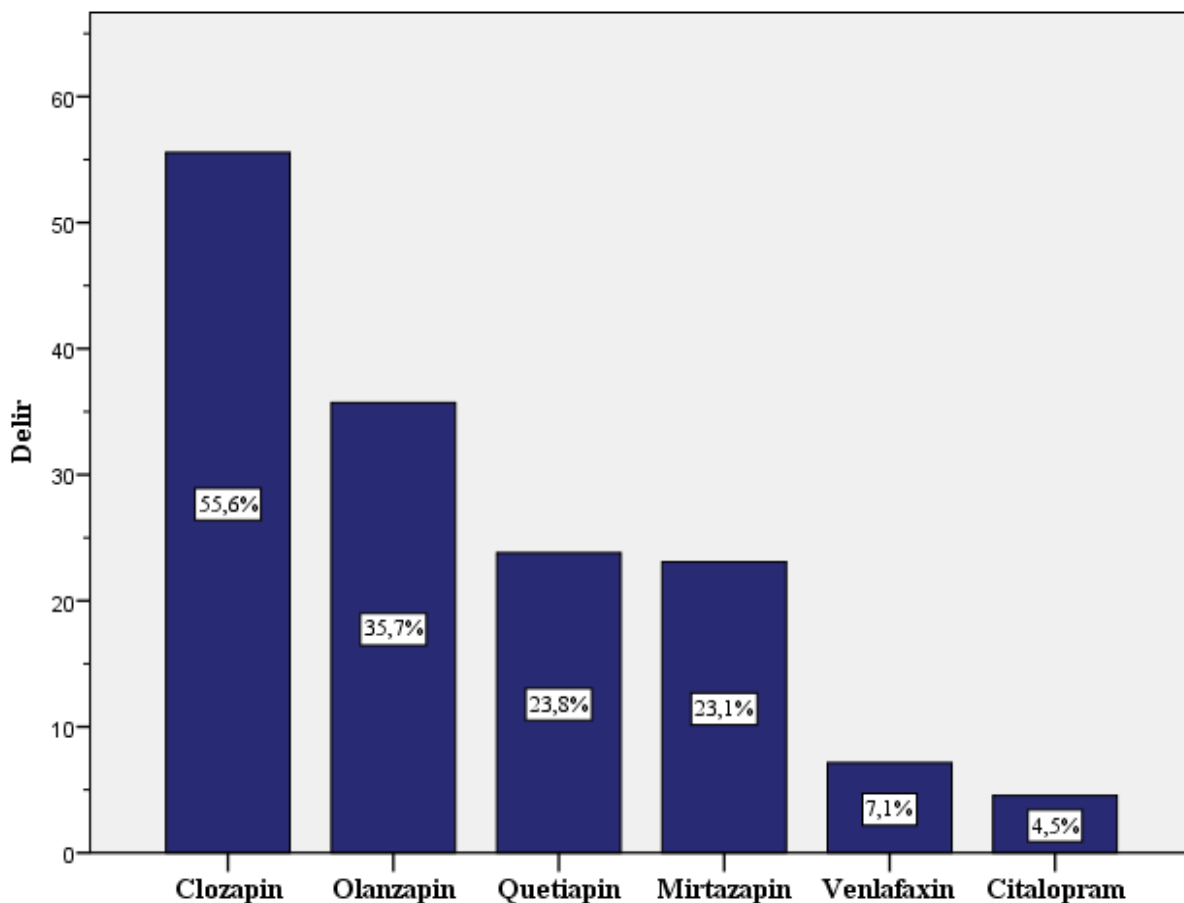
Die hier beschriebenen Daten finden sich in der Tabelle 12: Symptomatik – Substanzen bzw. Tabelle 13: Symptomatik – Stoffklasse.

3.2.1 Symptome

Neurologische Symptomatik

Bei den untersuchten Patienten trat insgesamt in 21,4 % der Fälle ein Delir auf. Nach Einnahme von Antidepressiva war dies signifikant seltener der Fall als bei Intoxikationen mit Neuroleptika: Von den mit Citalopram und Venlafaxin intoxikierten Patienten hatten lediglich 4,5 % bzw. 7,1 % ein Delir im Rahmen der Vergiftung; in der Gruppe der mit Mirtazapin Intoxikierten waren dies 23,1 %. Nach Einnahme von Quetiapin trat ein Delir in 23,8 % der Fälle auf, für Olanzapin bei 35,7 % der Patienten und am häufigsten kam ein Delir im Rahmen einer Intoxikation mit Clozapin vor (55,6 %) ($p = 0,015$).

Abbildung 3: Häufigkeiten in Prozent der Intoxikationsfälle: Delir – Substanzen



Ein signifikant häufigeres Auftreten eines Delirs bestand in der Post-hoc-Testung lediglich bei der Einnahme von Clozapin im Vergleich zu Citalopram ($p < 0,05$). In der logistischen Regression ergab sich für Clozapin ein 100-faches Risiko gegenüber Citalopram, ein 62,5-faches Risiko gegenüber Quetiapin, ein 19-faches Risiko gegenüber Mirtazapin und ein 16-faches Risiko gegenüber Venlafaxin, ein Delir im Rahmen der Intoxikation zu erleiden. Das fast 10-fach erhöhte Risiko gegenüber Olan-

zapin stellte sich mit $p = 0,080$ als marginal signifikant heraus. Die anderen getesteten Kovariaten hatten keinen signifikanten Einfluss.

Tabelle 7: Ergebnisse der Regressionsanalyse Delir – Substanz

	Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall	p-Wert
Clozapin (Referenz)	1,000		
Citalopram	0,010	0,000–0,208	0,003
Mirtazapin	0,052	0,004–0,758	0,031
Olanzapin	0,103	0,008–1,310	0,080
Venlafaxin	0,063	0,005–0,800	0,033
Quetiapin	0,016	0,001–0,359	0,009
Vorbehandlung	0,674	0,191–2,371	0,539
Alter	1,032	0,979–1,088	0,245
Geschlecht	0,070	0,008–0,651	0,019

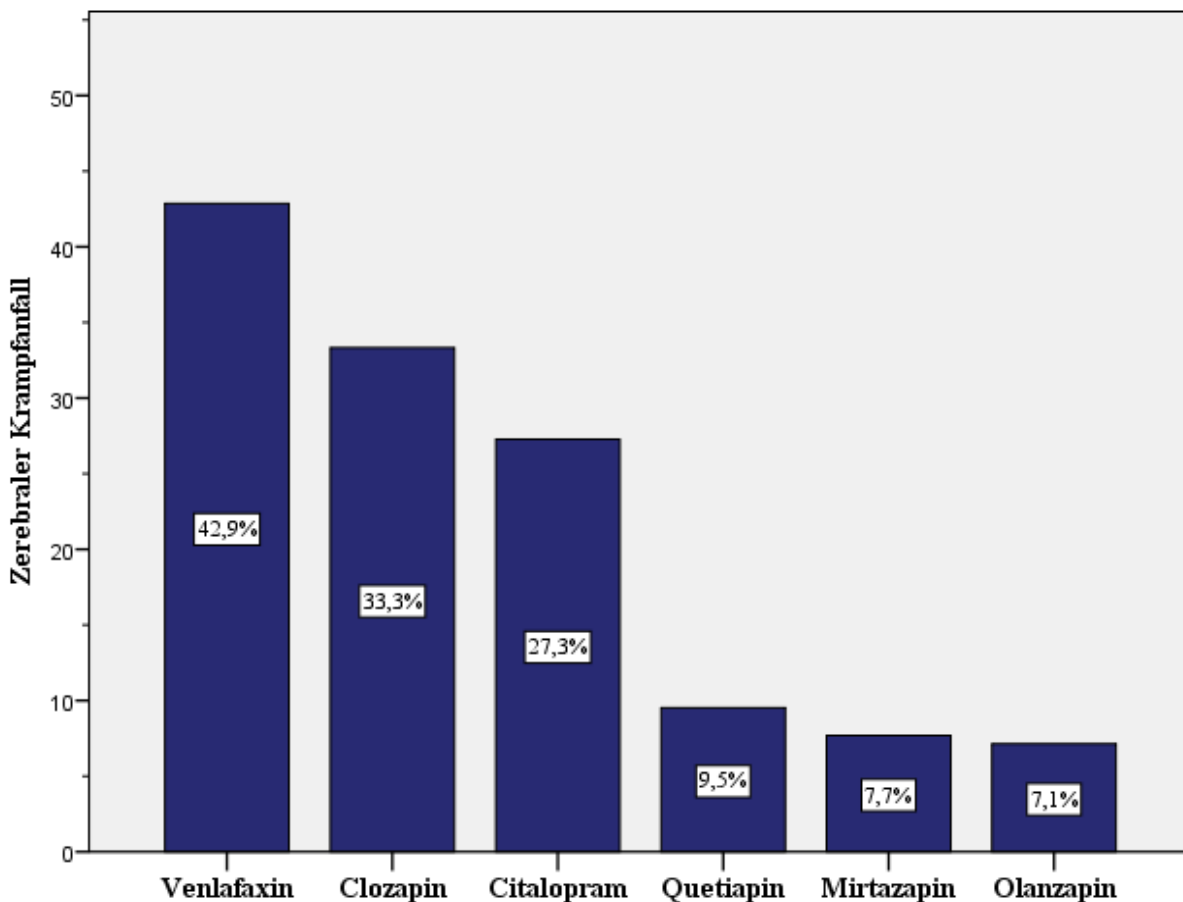
R^2 nach Nagelkerke = 0,389; Hosmer-Lemeshow-Test $p = 0,779$

Der Unterschied zwischen den Medikamentengruppen bezüglich Delir war auch im Direktvergleich hochsignifikant: Patienten, die mit einem Neuroleptikum intoxikiert waren, wiesen sehr viel häufiger ein Delir auf als mit einem Antidepressivum vergiftete Patienten (34,1 % bzw. 10,2 %) ($p = 0,006$). In der logistischen Regression (R^2 nach Nagelkerke = 0,243; Hosmer-Lemeshow-Test $p = 0,326$) ergab sich für die Einnahme von Neuroleptika eine 6-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Delir (OR 0,193; 95 %-CI 0,053–0,694; $p = 0,012$). Andere Kovariaten (Vielfaches der DDD, Vorbehandlung, Benzodiazepin-/Z-Drug-Einnahme, Alter, Geschlecht) hatten keinen signifikanten Einfluss.

Bei lediglich 2,6 % der Patienten trat eine Agitation im Rahmen der Intoxikation auf. Am häufigsten war dies der Fall im Rahmen einer Clozapin-Intoxikation mit 66,7 %, gefolgt von Olanzapin mit 42,9 % und Quetiapin mit 23,8 %. Unter den Antidepressiva trat eine Agitation am häufigsten nach Einnahme von Mirtazapin auf (15,4 %); für Citalopram in 9,1 % der Fälle und in keinem Fall im Rahmen einer Intoxikation mit Venlafaxin ($p = 0,001$). Signifikante Unterschiede bestanden hier zwischen Citalopram und Clozapin mit einem signifikant höheren Auftreten einer Agitation, sowie zwischen Venlafaxin und Clozapin mit $p < 0,05$. In der Gruppe der Patienten, die Antidepressiva eingenommen hatten, trat signifikant seltener eine Agitation auf als in der Gruppe der Neuroleptika-Intoxikierten ($p = 0,001$).

Von allen untersuchten Patientenfällen kam es in 20,4 % zu einem zerebralen Krampfanfall im Rahmen der Intoxikation. Die Verteilung über die Einzelsubstanzen zeigte sich wie folgt: Am häufigsten erlitten die mit Venlafaxin intoxikierten Patienten mit 42,9 % einen Krampfanfall, gefolgt von Clozapin (33,3 %), Citalopram (27,3 %), Quetiapin (9,5 %) und Mirtazapin (7,7 %). Unter den mit Olanzapin intoxikierten Patienten kamen Krampfanfälle mit 7,1 % am seltensten vor ($p = 0,072$).

Abbildung 4: Häufigkeiten in Prozent der Intoxikationsfälle: Zerebraler Krampfanfall – Substanzen



Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzen in der Post-hoc-Testung. Auch in der logistischen Regressionsanalyse (R^2 nach Nagelkerke 0,651; Hosmer-Lemeshow-Test $p = 0,997$; Kovariaten: Substanzen mit Referenz Venlafaxin, Vielfaches der DDD, Benzodiazepin-/Z-Drug-Einnahme, Geschlecht) ergab sich kein signifikant unterschiedliches Risiko. Für die Einnahme eines Vielfachen der DDD erhöhte sich das Risiko für einen zerebralen Krampfanfall um 10,7 %, allerdings zeigte sich hier nur ein schwacher Einfluss (OR 1,107; 95 %-CI 1,036–1,183; $p = 0,003$). Weder eine Vorbehandlung, noch die zusätzliche Einnahme von Ethanol oder Benzodiazepinen/Z-Drugs oder das Alter und Geschlecht der Patienten hatte einen signifikanten Einfluss auf das Risiko für einen zerebralen Krampfanfall im Rahmen der Intoxikation. In der Gruppe der Antidepressiva trat in 26,5 % der Fälle ein zerebraler Krampfanfall auf, während dies in der Gruppe der Neuroleptika nur in 13,6 % der Fälle der Fall war ($p = 0,197$). Die binäre logistische Regression (R^2 nach Nagelkerke 0,253; Hosmer-Lemeshow-Test $p = 0,341$) zeigte keinen signifikanten Einfluss der Stoffklasse auf das Risiko, einen zerebralen Krampfanfall zu erleiden ($p = 0,360$).

Rezidivierende zerebrale Anfälle waren in 8,6 % der Studienkohorte zu verzeichnen, Unterschiede zwischen den Substanzen und auch zwischen den Medikamentengruppen stellten sich allerdings als nicht signifikant dar ($p = 0,151$, bzw. $p = 0,718$). Unter Mirtazapin und Clozapin traten keine rezidivierenden zerebralen Anfälle auf.

Im Rahmen einer Vergiftung mit Citalopram, Clozapin und Mirtazapin hatten die untersuchten Patienten in der Mehrzahl mittelweite Pupillen (63,6 %/66,7 %/45,5 %). Nach Einnahme von Venlafaxin zeigten 75 % eine Mydriasis, nach Einnahme von Olanzapin trat in einem Großteil der Fälle (85,7 %) eine Miosis auf und für Quetiapin waren Mydriasis und Miosis mit je 23,8 % gleich häufig ($p = 0,001$).

Auch in fortführender Testung trat im Rahmen einer Intoxikation mit Olanzapin signifikant häufiger eine Miosis auf als nach Einnahme der anderen beiden untersuchten Neuroleptika ($p < 0,05$).

Muskelfaszikulationen fanden sich bei 8,6 % aller Patienten, bei 10,2 % der Patienten nach Einnahme von Antidepressiva bzw. in 6,8 % nach Einnahme von Neuroleptika ($p = 0,853$ bzw. $0,561$). Ein Nystagmus trat in 1,1 % der Fälle und lediglich nach Einnahme von Venlafaxin auf ($p = 0,336$).

Bezüglich des Reflexstatus (nicht standardisiert im Rahmen der körperlichen Aufnahmeuntersuchung, damit untersucher- und erfahrungsabhängig) bestanden keine Unterschiede zwischen den Substanzen (marginale Signifikanz mit $p = 0,054$ in der Primärtestung, keine signifikanten Unterschiede im Post-hoc-Test). Zwei Patienten unter Olanzapin (14,3 % der Patienten) zeigten im Rahmen der Intoxikation ausgeprägte Extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen.

Kardiozirkulatorische Symptomatik

Eine Tachykardie trat bei einem Großteil der Patienten (69,9 % der Fälle) auf. Zu einer Hypotonie kam es in 17,2 % und zu einer Hypertension im Rahmen der Intoxikation kam es in 26,9 % der Fälle, jedoch ohne signifikante Unterschiede zwischen den Substanzen (Definitionen für Tachykardie, Hypo-/Hypertension siehe Tabelle 4: Erhobene Parameter). Am häufigsten kam eine Tachykardie bei einer Intoxikation mit Quetiapin und Clozapin vor, am seltensten unter Venlafaxin (siehe Abbildung 5: Häufigkeiten in Prozent der Intoxikationsfälle: Tachykardie).

Abbildung 5: Häufigkeiten in Prozent der Intoxikationsfälle: Tachykardie – Substanzen

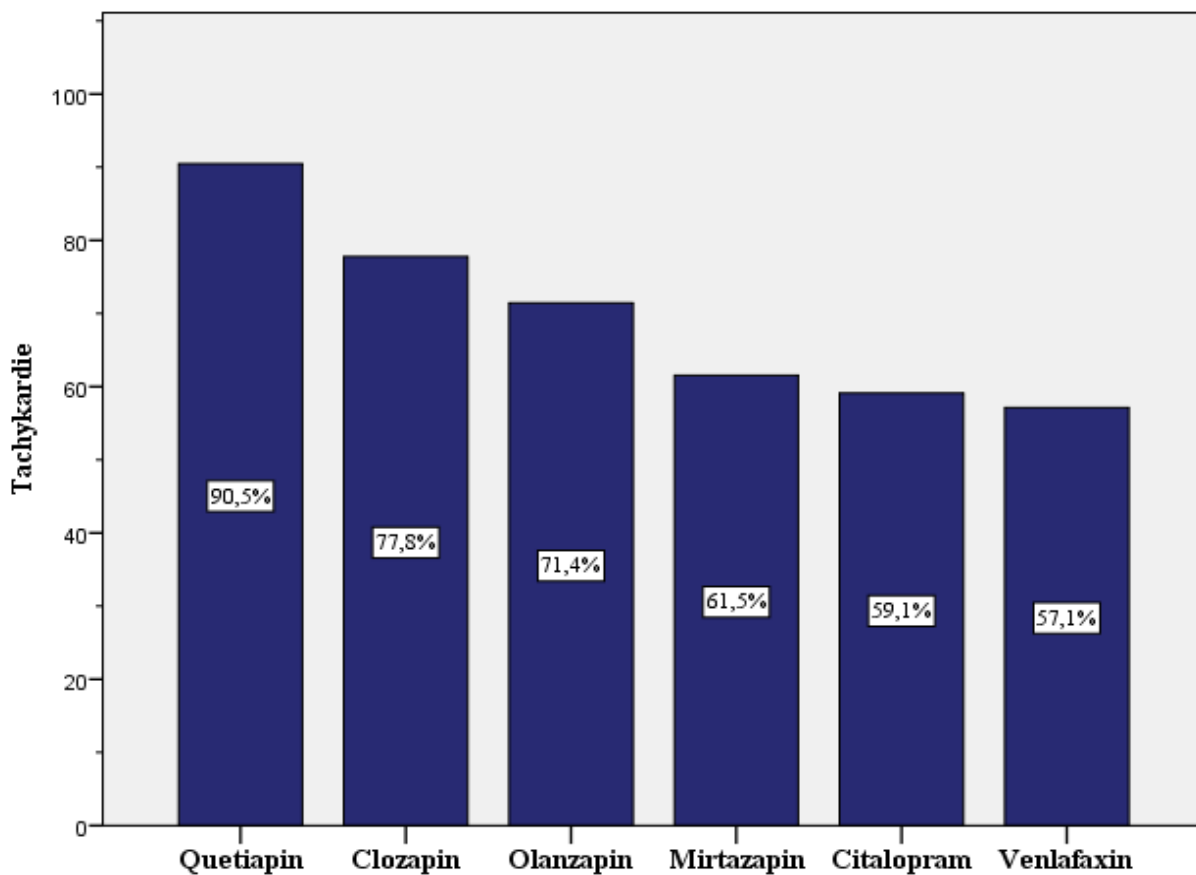


Tabelle 8: Ergebnisse der Regressionsanalyse Tachykardie – Substanz

	Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall	p-Wert
Quetiapin (Referenz)			
Citalopram	0,058	0,008–0,410	0,004
Clozapin	0,367	0,03–3,585	0,388
Mirtazapin	0,105	0,013–0,825	0,032
Olanzapin	0,205	0,029–1,459	0,114
Venlafaxin	0,031	0,004–0,268	0,002
Vielfaches der DDD	1,051	1,018–1,086	0,003
Vorbehandlung	0,845	0,243–2,935	0,791
Weibliches Geschlecht	2,014	0,596–6,808	0,260

R² nach Nagelkerke = 0,335; Hosmer-Lemeshow-Test p = 0,655

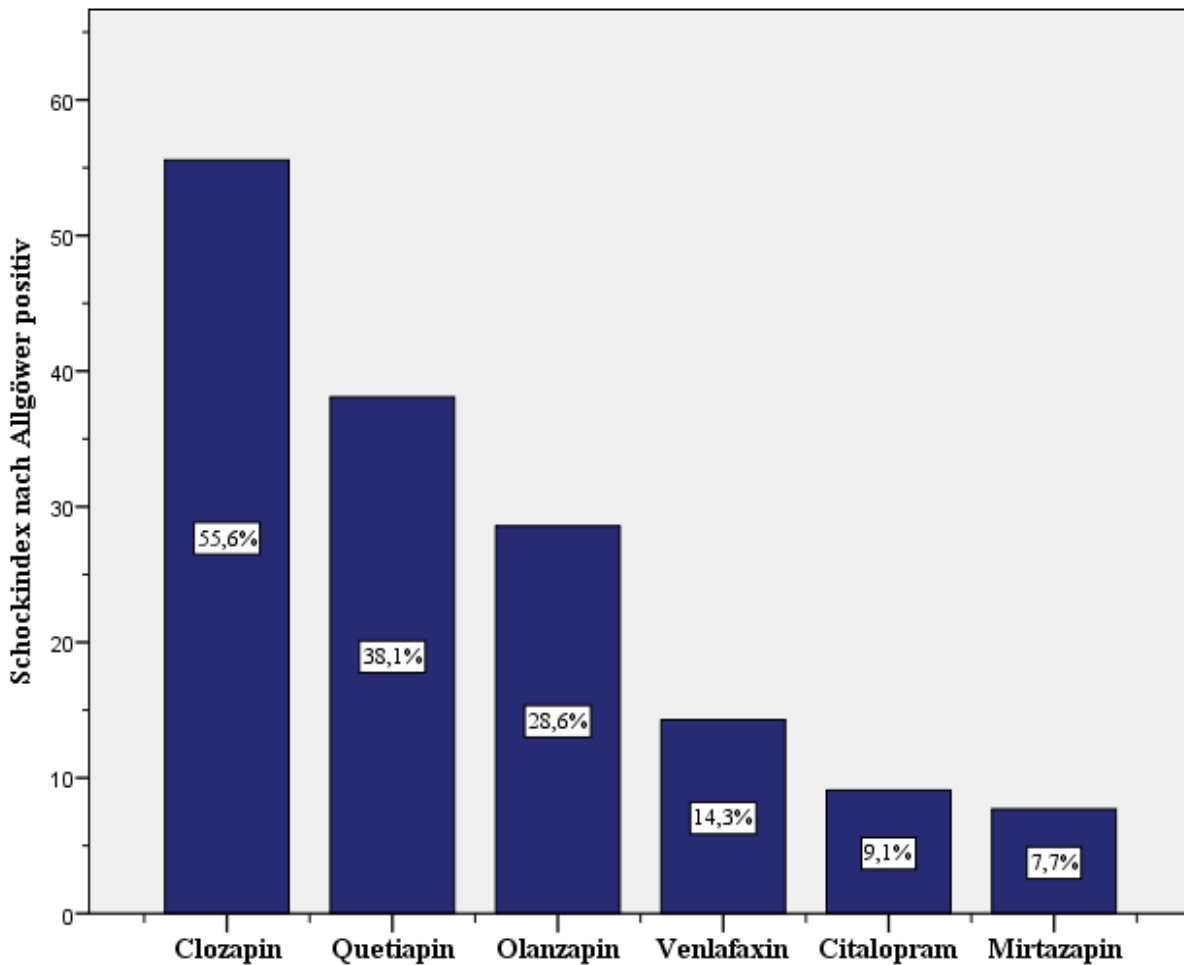
Auch in der logistischen Regression ergab sich für Quetiapin die höchste Wahrscheinlichkeit für eine Tachykardie. Eine signifikante Risikoerhöhung ergab sich hier im Vergleich zu Venlafaxin um das 32-fache, im Vergleich zu Citalopram um das ca. 17-fache und im Vergleich zu Mirtazapin um das 9,5-fache. Einen signifikanten Einfluss hatte zudem die Einnahme des Vielfachen der DDD: pro Erhöhung um ein Vielfaches stieg das Risiko um 5,1 % an. Das Geschlecht und auch eine Vorbehandlung mit der Substanz hatten keinen signifikanten Einfluss (Siehe Tabelle 8: Ergebnisse der Regressionsanalyse Tachykardie – Substanz).

Zwischen den Antidepressiva und Neuroleptika ergab sich zusammengefasst ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten einer Tachykardie im Rahmen einer Intoxikation mit Neuroleptika (Häufigkeit des Auftretens 81,8 % vs. 59,2 %; p = 0,024), aber kein signifikanter Unterschied bezüglich Hypotension oder Hypertension (p = 0,583 bzw. 0,354). Auch die logistische Regression zeigte für diese beiden Symptome keine Risikoerhöhung durch Einnahme von Neuroleptika gegenüber Antidepressiva. In der binären logistischen Regressionsanalyse für Tachykardie (R² nach Nagelkerke = 0,314; Hosmer-Lemeshow-Test p = 0,467) ergab sich für Antidepressiva im Vergleich zu Neuroleptika ein 9-fach erhöhtes Risiko, eine Tachykardie als Symptom der Intoxikation zu entwickeln (OR 0,106; 95 %-CI 0,027–0,416; p = 0,001). Pro Vielfachem der DDD erhöhte sich das Risiko um 4,9 % mit moderatem Einfluss (OR 1,049; 95 %-CI 1,017–1,082; p = 0,003). Vorbehandlung, Alter und Geschlecht sowie eine zusätzliche Einnahme von Benzodiazepinen/Z-Drugs oder Ethanol hatten keinen signifikanten Einfluss.

Eine höhergradige Rhythmusstörung in Form einer ventrikulären Tachykardie trat lediglich bei einem Patienten unter Clozapin auf. Diese Symptomatik war jedoch im primärversorgenden auswärtigen Krankenhaus aufgetreten und konnte somit nicht in die Auswertung einbezogen werden. Ein Patient unter Olanzapin zeigte eine Bradykardie mit 57/min.

Ein positiver Schockindex nach Allgöwer (Herzfrequenz/Systolischer Blutdruck > 1) (vgl. Allgöwer & Burri, 1967, S.1947–1950) fand sich bei 23,7 % der untersuchten Patienten. Am häufigsten war dies im Rahmen einer Clozapinvergiftung (55,6 %), gefolgt von 38,1 % im Rahmen einer Quetiapinintoxikation und 28,6 % der Fälle bei Einnahme von Olanzapin. Im Vergleich hierzu zeigten 14,3 % der Patienten mit Venlafaxinintoxikation, 9,1 % der Patienten nach Citalopraineinnahme und 7,7 % bei Intoxikation mit Mirtazapin einen positiven Schockindex (p = 0,027) (siehe Abbildung 6: Häufigkeiten in Prozent der Intoxikationsfälle: Positiver Schockindex).

Abbildung 6: Häufigkeiten in Prozent der Intoxikationsfälle: Positiver Schockindex – Substanzen



Diese Unterschiede zwischen den Substanzen stellten sich allerdings in der fortführenden Testung als nicht signifikant heraus. In der Gruppe der Neuroleptika ergab sich zu einem deutlich höheren Prozentsatz ein positiver Schockindex als in der Gruppe der Antidepressiva (38,6 % vs. 10,2 %, $p = 0,002$). Das Risiko lag im Rahmen einer Neuroleptika-Intoxikation um etwa das 16-Fache höher als bei einer Intoxikation mit Antidepressiva (Binäre Logistische Regression: R^2 nach Nagelkerke = 0,256; Hosmer-Lemeshow-Test $p = 0,555$; OR 0,061; 95 %-CI 0,011–0,353; $p = 0,002$).

Im Median wurden während des stationären Aufenthaltes 3 EKGs [IQR 1–6] pro Patient geschrieben. Nahezu alle Patienten erhielten ein kontinuierliches Monitoring (ohne Papiausdruck) während der Intoxikationsphase. Für diese Arbeit wurde neben den Zeiten zum Zeitpunkt T_0 aus den vorliegenden EKGs die längste und somit pathologischste QT_c -Zeit und QRS-Dauer bestimmt.

Bei stationärer Aufnahme lag die mediane QRS-Dauer in der Auswertung der EKGs bei 90 ms [80 ms–100 ms] ($p = 0,077$). Die längste und somit pathologischste QRS-Dauer wurde für das Gesamtkollektiv mit 98 ms [84 ms–100 ms] ($p = 0,082$) gemessen. Für Venlafaxin lag die mediane QRS-Dauer bei 100 ms [96,5 ms–110 ms], für Quetiapin bei 100 ms [85 ms–106 ms], für Clozapin bei 100 ms [92 ms–100 ms], für Citalopram bei 97 ms [84,25 ms–100 ms), Olanzapin bei 90 ms [80 ms–100 ms] und für Mirtazapin bei 88 ms [80 ms–100 ms]. Im Falle der Antidepressiva lag die mediane QRS-Zeit bei 98 ms [83,5 ms– 100 ms] und für Neuroleptika bei 97 ms [83 ms–100 ms] ($p = 0,712$). Die QRS-Zeiten lagen somit im Median im Rahmen der Intoxikationen nicht im pathologischen Bereich und unterschieden sich nicht relevant.

Die QT_c-Zeit bei Aufnahme im Gesamtkollektiv betrug 350 ms [320 ms–390 ms] (p = 0,009). Die mediane QT_c-Dauer der maximal pathologischen QT_c-Zeit im Gesamtkollektiv lag bei 453 ms [432 ms–489 ms]. Im pathologischen Bereich lag sie mit 488,5 ms [446,7 ms–517,2 ms] für Citalopram und 480 ms [452 ms–512 ms] für Quetiapin. Im Rahmen der Intoxikationen mit Mirtazapin (450 ms [438,5 ms–474 ms]), Venlafaxin (448 ms [425,7 ms–454 ms]), Clozapin (442 ms [409 ms–461,5 ms]) und Olanzapin (439 ms [416 ms–466,2 ms]) lagen die Zeiten trotz Intoxikation im Normbereich (p = 0,001). Ein Patient hatte im primärversorgenden Krankenhaus bei QT-Verlängerung unter Clozapin bereits Magnesium erhalten und zeigte daraufhin im Rahmen des Aufenthaltes auf der Toxikologie normwertige Zeiten.

Eine signifikant längere QT_c-Zeit fand sich im Median für Venlafaxin und Citalopram (p = 0,012). Zudem ergab sich eine signifikant längere QT_c für Quetiapin im Vergleich zu Olanzapin (p = 0,011) sowie im Vergleich zu Clozapin (p = 0,019). Zwischen den Antidepressiva und Neuroleptika als Substanzgruppen zeigte sich indes kein Unterschied (p = 0,714).

In der linearen Regressionsanalyse (siehe Tabelle 9: Ergebnisse der Regressionsanalyse QT_c) lag die QT_c für die Einnahme von Quetiapin um 64,4 ms und für die Einnahme von Citalopram um 47 ms höher als für die Referenz Venlafaxin. Pro Lebensjahr stieg die QT_c um 1 ms an; weibliche Patienten hatten eine um 25,3 ms höher liegende QT_c als männliche. Dieses Ergebnis verfehlte mit p = 0,063 das Signifikanzniveau. Pro Vielfachem der DDD lag die QT_c um 0,4 ms höher.

Tabelle 9: Ergebnisse der Regressionsanalyse QT_c – Substanzen

	B-Koeffizient ¹	p-Wert	Toleranz
Venlafaxin (Referenz)			
Citalopram	47,213	0,017	0,467
Clozapin	-21,694	0,416	0,626
Mirtazapin	-0,291	0,989	0,597
Venlafaxin	2,937	0,893	0,543
Quetiapin	64,392	0,003	0,469
Vielfaches der DDD	0,428	0,035	0,776
Alter	1,138	0,033	0,894
weibliches Geschlecht	25,298	0,063	0,895

Angepasstes R² = 0,294; Test nach Durbin-Watson = 2,080

Sonstige Symptome

Eine Sicca-Symptomatik fand sich in 20,4 % der untersuchten Patientenfälle, ohne signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen (p = 0,616).

In der Gruppe der Antidepressiva trat diese Symptomatik bei 16,3 % der Patienten auf, in der Gruppe der Neuroleptika in 25 % der untersuchten Fälle, ebenfalls ohne signifikanten Unterschied (p = 0,317).

3.2.2 Medizinische Scores (PSS, APACHE-II, GCS)

Zur Einschätzung der Schwere der Intoxikationen wurden für alle Fälle Scores wie der PSS (vgl. Persson et al., 1998) und sofern möglich der APACHE-II-Score (vgl. Knaus et al., 1985) erhoben. Zudem wurde die Schwere der Bewusstseinsstrübung anhand der GCS (vgl. Teasdale & Jennett, 1974; Sternbach, 2000) bestimmt.

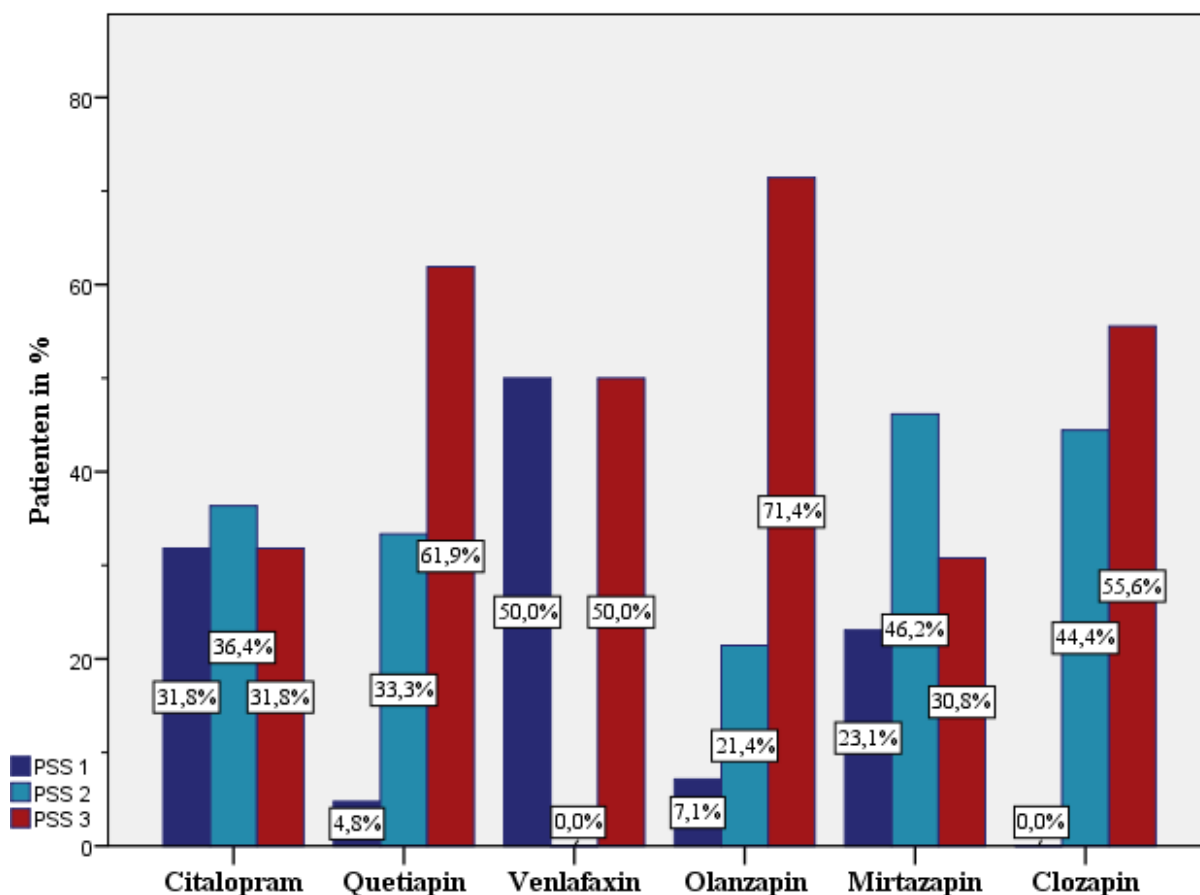
¹ Der Betakoeffizient beschreibt als Maßzahl die Veränderung der abhängigen Variable bei Vorliegen der angegebenen unabhängigen Variable bzw. bei stetiger unabhängiger Variable die Änderung der abhängigen Variable pro Änderungseinheit der unabhängigen Variable.

In der untersuchten Kohorte wiesen 20,4 % der Patienten eine leichte Vergiftung mit einem PSS von 1 auf, 30,1 % eine mittelschwere Intoxikation mit einem PSS von 2 und mit 49,5 % fast die Hälfte der Patienten erlitt eine schwere Vergiftung mit einem PSS von 3. Kein Patient verstarb, daher wurde in keinem Fall ein PSS von 4 (Tod) vergeben.

Von den Patienten, die Citalopram eingenommen hatten erhielten in etwa gleiche Anteile der Patienten einen Score von 1, 2 bzw. 3 (31,8 %/36,4 %/31,8 %). Nach Mirtazapin-Einnahme wurde für die Mehrheit der Patienten ein PSS von 2 vergeben (PSS 1/2/3: 23,1 %/46,2 %/30,8 %). Im Rahmen der Intoxikationen mit Venlafaxin waren die Patienten zu gleichen Teilen leicht und schwer vergiftet (50 %/0 %/50 %), mittelschwere Intoxikationen traten nicht auf. Nach Einnahme von Olanzapin und Quetiapin war der Großteil der Patienten mit einem PSS von 3 schwer vergiftet (Olanzapin: 7,1 %/21,4 %/71,4 %; Quetiapin 4,8 %/33,3 %/61,9 %). Auch nach Einnahme von Clozapin wies mit 55,6 % knapp die Mehrzahl einen PSS von 3 im Rahmen einer schweren Vergiftung auf (mittelschwere Intoxikation mit einem Score von 2: 44,4 %). Kein mit Clozapin intoxikierter Patient war nur leicht vergiftet ($p = 0,004$).

Der mediane PSS lag für Citalopram bei 2 [1–3], für Clozapin bei 3 [2–3], Mirtazapin bei 2 [1,5–3], für Olanzapin bei 3 [2–3], für Quetiapin bei 3 [2–3] und für Venlafaxin bei 2 [1–3] ($p = 0,047$).

Abbildung 7: Punktzahl im PSS – Substanzen



Der Unterschied zwischen den Einzelsubstanzen stellte sich in der Primärtestung mittels Kruskal-Wallis-Test als hoch signifikant heraus ($p = 0,047$), die Post-hoc-Testung nach Dunn-Bonferroni zeigte allerdings keine Unterschiede zwischen den Substanzen.

Die logistische Regression ergab das höchste Risiko für das Auftreten einer schweren Symptomatik, gemessen am PSS, für Quetiapin. Im Vergleich zu Citalopram ergab sich ein ca. 26-faches Risiko für einen PSS von 3, im Vergleich zu Mirtazapin ein um das 11-fache erhöhtes Risiko. Im Vergleich zu

Venlafaxin lag es um das 10-fache höher. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Neuroleptika waren nicht signifikant. Pro Vielfachem der DDD ergab sich ein um 6,4 % höheres Risiko für eine schwere Vergiftung, allerdings mit einem schwachen Einfluss (95 %-CI: 1,031–1,099). Eine Vorbehandlung mit der Substanz sowie die zusätzliche Einnahme anderer Medikamente oder das Geschlecht hatten keinen signifikanten Einfluss (siehe Tabelle 10: Ergebnisse der Regressionsanalyse PSS).

Tabelle 10: Ergebnisse der Regressionsanalyse PSS – Substanz

	Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall	p-Wert
Quetiapin (Referenz)	1,000		
Citalopram	0,038	0,005–0,258	0,001
Clozapin	3,762	0,480–29,511	0,207
Mirtazapin	0,084	0,013–0,560	0,010
Olanzapin	1,921	0,342–10,806	0,459
Venlafaxin	0,093	0,013–0,646	0,016
Vielfaches der DDD	1,064	1,031–1,099	< 0,001
Vorbehandlung	2,183	0,632–7,538	0,217
Weibliches Geschlecht	1,329	0,429–4,116	0,622

R^2 nach Nagelkerke = 0,455; Test nach Hosmer-Lemeshow $p = 0,429$

Um eine mindestens mittelschwere Intoxikation (gemessen anhand des PSS mit einem Punktescore von ≥ 2) zu erleiden, hatten die Patienten in dieser Kohorte minimal 240 mg Citalopram (12-fache DDD), 200 mg Clozapin (0,67-fache DDD), 300 mg Mirtazapin (10-fache DDD), 30 mg Olanzapin (3-fache DDD), 400 mg Quetiapin (entsprechend einer DDD) sowie 3 g Venlafaxin (30-fache DDD) eingenommen.

Im Mann-Whitney-U-Test zeigten sich signifikant unterschiedliche Verteilungen der maximalen Plasmaspiegel für die Gruppen der leicht bis mittelschwer und der schwer intoxikierten Patienten ($p = 0,006$). Weitere Berechnungen mittels Regressionsanalysen ergaben mit $p = 0,015$ eine signifikante Risikoerhöhung bezüglich einer schweren Intoxikationssymptomatik um 0,1%/ng/ml Erhöhung des Medikamentenspiegels im Blut (OR = 1,001; 95 %-CI = 1,000–1,001; $p < 0,015$).

In der Gruppe der Antidepressiva lagen in etwa gleich viele leichte wie schwere Intoxikationen vor (PSS: 34,7 %/28,6 %/36,7 %). Im Vergleich hierzu lag nach Einnahme eines Neuroleptikums zu einem Großteil eine schwere Vergiftung vor (4,5 %/31,8 %/63,6 %) ($p < 0,001$).

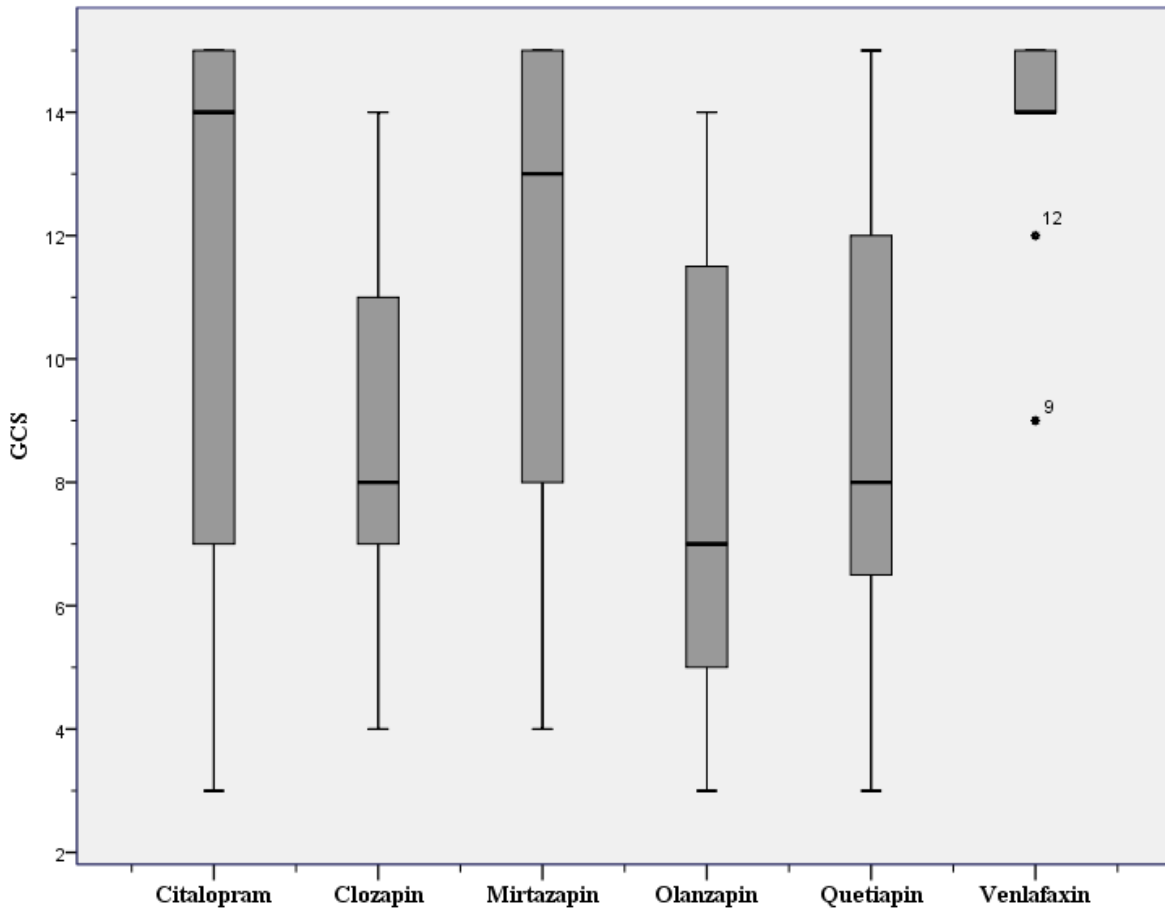
Patienten nach Einnahme von Neuroleptika (PSS-Median von 3) waren hochsignifikant schwerer vergiftet, als Patienten, die Antidepressiva (PSS-Median von 2) eingenommen hatten ($p = 0,001$). In der logistischen Regression (R^2 nach Nagelkerke = 0,469; Test nach Hosmer-Lemeshow $p = 0,328$) zeigte sich wie in der Analyse der Einzelsubstanzen ein deutlich erhöhtes (fast 30-faches) Risiko für eine schwere Intoxikation nach Einnahme eines Neuroleptikums im Vergleich zu den Antidepressiva (OR = 0,034; 95 %-CI = 0,007–0,167; $p < 0,001$). Je Vielfachem der DDD erhöhte sich das Risiko um 6,5 % eine schwere Intoxikation mit einem PSS von 3 zu erleiden (OR = 1,065; 95 %-CI = 1,031–0,100; $p < 0,001$).

Ein APACHE-II-Score konnte in 31 Fällen, sprich für 49% der intensivpflichtigen Patienten erhoben werden, da bei den übrigen Patienten nicht alle hierfür erforderlichen Daten vorlagen. Über alle Substanzen betrug der mediane APACHE-II-Score 13 [8–18]; mit $p = 0,388$ ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzen. Für die Gruppe der Antidepressiva/Neuroleptika lag der mediane APACHE-II-Score bei 10 [5,25–18,75] bzw. 13 [10–18] ($p = 0,191$).

Für die Verteilung der Punktzahlen auf der GCS ergaben sich folgende Werte: Die mediane Punktzahl über alle Substanzen gerechnet lag bei 12 [7–14], entsprechend einer Trübung des Bewusstseins im Rahmen der Intoxikationen. Es bestanden hochsignifikante Unterschiede bezüglich des Grades der

Bewusstseinstrübung: Bei Intoxikationen mit Venlafaxin und Citalopram wurden im Median die höchsten Werte mit einer Punktezahl von 14 [14–15] bzw. 14 [7–15] vergeben, für Mirtazapin lag sie bei 13 [7,5–15], für Quetiapin und Clozapin bei 8 mit einem IQR von [6–12] bzw. [6,5–11] und für Olanzapin bei 7 [5–12,5] ($p < 0,001$). In Paarvergleichen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen jeweils allen drei Neuroleptika und Venlafaxin (Clozapin/Venlafaxin $p = 0,029$, Olanzapin/Venlafaxin $p = 0,005$, Quetiapin/Venlafaxin, $p = 0,006$).

Abbildung 8: Mediane Punktezahl auf der GCS – Substanzen



Die lineare Regression ergab eine hochsignifikant niedrigere GCS für die Einnahme von Clozapin (um 7,7 Punkte niedriger), Quetiapin (um 6,8 Punkte niedriger) und Olanzapin (um 6,5 Punkte niedriger) als für die Einnahme von Venlafaxin (Referenz). Für Mirtazapin lag die GCS um 3,3 Punkte niedriger, für Citalopram um 3,5 Punkte niedriger als nach Einnahme von Venlafaxin ($p = 0,027$ bzw. $p = 0,012$). Für weibliche Patienten ergab sich mit marginaler Signifikanz ($p = 0,051$) ein um fast 2 Punkte höherer Punktwert auf der GCS; das Alter der Patienten hatte in diesem Modell keinen signifikanten Einfluss auf den Grad der Bewusstseinstrübung. Je zusätzlichem Vielfachen der DDD lag die GCS um 0,05 Punkte niedriger (Siehe Tabelle 11: Ergebnisse der Regressionsanalyse GCS).

Tabelle 11: Ergebnisse der Regressionsanalyse GCS – Substanz

	Beta-Koeffizient ¹	p-Wert	Toleranz
Venlafaxin (Referenz)			
Citalopram	-3,462	0,012	0,460
Clozapin	-7,689	0,000	0,619
Mirtazapin	-3,346	0,027	0,575
Olanzapin	-6,466	< 0,001	0,558
Quetiapin	-6,784	< 0,001	0,464
Vielfaches der DDD	-0,048	0,001	0,812
Alter	-0,052	0,163	0,881
Weibliches Geschlecht	1,860	0,051	0,900

Angepasstes $R^2 = 0,279$; Test nach Durbin-Watson = 1,997

In der Gruppe der Neuroleptika lag bei einem medianen GCS-Score von 8 [6–12]) eine deutlich ausgeprägtere Bewusstseinstörung vor als in der Gruppe der Antidepressiva (14 [11–15]) ($p < 0,001$). Für die Einnahme von Neuroleptika ergab sich hochsignifikant ein um 5 Punkte niedrigerer Wert auf der GCS ($p < 0,001$) in der linearen Regressionsanalyse (Angepasstes $R^2 = 0,292$; Test nach Durbin-Watson = 1,855). Wie auch im multiplen logistischen Modell für alle Substanzen lag auch im binären Modell für weibliche Patienten die GCS um knapp 2 Punkte höher ($p = 0,059$) und für ein Vielfaches der DDD um 0,04 Punkte niedriger ($p = 0,003$). Pro 0,1‰ Ethanolspiegel ergab sich ein um 1,5 Punkte niedrigerer Score ($p = 0,027$). Vorbehandlung, Alter und eine Ko-Ingestion von Benzodiazepinen hatten keinen Einfluss auf die Punktezah in der GCS.

3.2.3 Toxikologische Syndrome

Ein Serotoninsyndrom gemäß der Hunter-Kriterien (vgl. Dunkley et al., 2003, S.639) trat bei 5,4 % der Patienten und lediglich nach Einnahme von Citalopram und Venlafaxin auf. Hier zeigte sich mit $p = 0,058$ eine marginale Signifikanz zugunsten von Venlafaxin (Citalopram 9,1 % vs. Venlafaxin 21,4 %). In der Gruppe der Intoxikationen mit Antidepressiva fand sich in 10,2 % der Fälle ein Serotoninsyndrom, in der Gruppe der Neuroleptika trat keine entsprechende Symptomatik auf ($p = 0,058$).

16,1 % aller Patienten zeigten im Rahmen der Intoxikation ein zentral anticholinerges Syndrom, jedoch ohne signifikante Unterschiede zwischen den Substanzen oder den Substanzgruppen ($p = 0,566$ bzw. $p = 0,157$).

¹ Der Betakoeffizient beschreibt als Maßzahl die Veränderung der abhängigen Variable bei Vorliegen der angegebenen unabhängigen Variable bzw. bei stetiger unabhängiger Variable die Änderung der abhängigen Variable pro Änderungseinheit der unabhängigen Variable.

Tabelle 12: Symptomatik – Substanzen

	Alle Patienten (n = 93, 100 %)	Citalopram (n = 22, 23,7 %)	Clozapin (n = 9, 9,7 %)	Mirtazapin (n = 13, 14 %)	Olanzapin (n = 14, 15,1 %)	Quetiapin (n = 21, 22,6 %)	Venlafaxin (n = 14, 15,1 %)	p-Wert
PSS (Score von 1/2/3)	19 (20,4 %)/ 28 (30,1 %)/ 46 (49,5 %)	7 (31,8 %)/ 8 (36,4 %)/ 7 (31,8 %)	0/ 4 (44,4 %)/ 5 (55,6 %)	3 (23,1 %)/ 6 (46,2 %)/ 4 (30,8 %)	1 (7,1 %)/ 3 (21,4 %)/ 10 (71,4 %)	1 (4,8 %)/ 7 (33,3 %)/ 13 (61,9 %)	7 (50 %)/ 0/ 7 (50 %)	0,004*
PSS Mittelwert ± STD Median [IQR]	2,0 ± 0,79 2 [2–3]	2,0 ± 0,82 2 [1–3]	2,56 ± 0,53 3 [2–3]	2,08 ± 0,76 2 [1,5–3]	2,64 ± 0,63 3 [2–3]	2,57 ± 0,6 3 [2–3]	2,00 ± 1,04 2 [1–3]	0,047°
APACHE-II-Score Mittelwert ± STD Median [IQR]	13,16 ± 6,11 13 [8–18]	11,60 ± 6,58 10 [5,5–18,5]	14,60 ± 8,79 11 [8,5–22,5]	12,50 ± 7,68 13,5 [5–19]	17,0 ± 4,32 17 [14–21]	11,43 ± 4,54 11 [7–13]	9,33 ± 4,04 10 [5–]	0,388°
GCS Mittelwert ± STD Median [IQR]	10,48 ± 4,23 12 [7–14]	11,48 ± 4,82 14 [7–15]	8,78 ± 0,15 8 [6,5–11]	11,31 ± 4,05 13 [7,5–15]	8,08 ± 3,92 7 [5–12,5]	8,79 ± 3,79 8 [6–12]	13,92 ± 1,71 14 [14–15]	< 0,001°
Delir	20 (21,4 %)	1 (4,5 %)	5 (55,6 %)	3 (23,1 %)	5 (37,7 %)	5 (23,8 %)	1 (7,1 %)	0,015*
Agitation	21 (2,6 %)	2 (9,1 %)	6 (66,7 %)	2 (15,4 %)	6 (42,9 %)	5 (23,8 %)	0	0,001*
Zerebraler Krampfanfall	19 (20,4 %)	6 (27,3 %)	3 (33,3 %)	1 (7,7 %)	1 (7,1 %)	2 (9,5 %)	6 (42,9 %)	0,072*
Rezidivierende Anfälle	8 (8,6 %)	1 (4,5 %)	0	0	1 (7,1 %)	2 (9,5 %)	4 (28,6 %)	0,151*
Tachykardie	65 (69,9 %)	13 (59,1 %)	7 (77,8 %)	8 (61,5 %)	10 (71,4 %)	19 (90,5 %)	8 (57,1 %)	0,166*
Hypotonie	16 (17,2 %)	4 (18,2 %)	2 (22,2 %)	2 (15,4 %)	3 (21,4 %)	4 (19,0 %)	1 (7,1 %)	0,930*
Hypertension	25 (26,9 %)	3 (13,6 %)	2 (22,2 %)	6 (46,2 %)	5 (35,7 %)	7 (33,3 %)	2 (14,3 %)	0,248*
Schockindex positiv	22 (23,7 %)	2 (9,1 %)	5 (55,6 %)	1 (7,7 %)	4 (28,6 %)	8 (38,1 %)	2 (14,3 %)	0,027*
Pupillen (mittelweit/Mydriasis/Miosis)	40 (44,9 %)/ 22 (24,7 %)/ 27 (30,3 %)	14 (63,6 %)/ 7 (31,8 %)/ 1 (4,5 %)	6 (66,7 %)/ 0/ 3 (33,3 %)	5 (45,5 %)/ 0/ 6 (4,5 %)	1 (7,1 %)/ 1 (7,1 %)/ 12 (85,7 %)	11 (52,4 %)/ 5 (23,8 %)/ 5 (23,8 %)	3 (25 %)/ 9 (75,0 %)/ 0	0,001*
Sicca-Symptomatik	19 (20,4 %)	2 (9,1 %)	2 (22,2 %)	2 (15,4 %)	4 (28,6 %)	5 (23,8 %)	4 (28,6 %)	0,616*
Muskelfaszikulieren	8 (8,6 %)	2 (9,1 %)	0	1 (7,7 %)	2 (14,3 %)	1 (4,8 %)	2 (14,3 %)	0,853*
Nystagmus	1 (1,1 %)	0	0	0	0	0	1 (7,1 %)	0,336*
Reflexe (gesteigert/normal/abgeschwächt)	13 (35,1 %)/ 2 (5,4 %)/ 22 (59,5 %)	4 (50 %)/ 0/ 4 (50 %)	1 (25,0 %)/ 1 (25,0 %)/ 2 (50 %)	1 (33,3 %)/ 1 (33,3 %)/ 1 (33,3 %)	1 (20,0 %)/ 0/ 4 (80,0 %)	1 (10,0 %)/ 0/ 9 (90,0 %)	5 (71,4 %)/ 0/ 2 (28,6 %)	0,054*

Ergebnisse

QRS bei Aufnahme Mittelwert ± STD Median [IQR]	92,49 ± 11,78 90 [80–100]	92,41 ± 11,69 90 [80–100]	94,89 ± 7,08 100 [90–100]	88,92 ± 11,15 88 [80–100]	87,07 ± 9,97 87 [80–97]	93,11 ± 12,95 90 [85–100]	99,00 ± 12,93 100 [91,5–110]	0,077°
QRS maximal pathologisch Mittelwert ± STD Median [IQR]	94,03 ± 12,01 98 [84–100]	94,68 ± 11,16 97 [84,25–100]	96,00 ± 7,00 100 [92–100]	88,92 ± 11,15 88 [80–100]	89,14 ± 10,16 90 [80–100]	94,74 ± 13,45 100 [85–106]	100,43 ± 14,10 100 [96,5–110]	0,082°
QTc bei Aufnahme Mittelwert ± STD Median [IQR]	349,46 ± 58,65 350 [320–390]	375,82 ± 52,49 389 [347,5–413]	323,33 ± 31,62 320 [300–350]	346,69 ± 29,87 350 [330–370]	339,07 ± 38,50 340 [315–367]	366,32 ± 36,55 360 [340–390]	314,93 ± 105,47 320 [287,5–400]	0,009°
QTc maximal pathologisch Mittelwert ± STD Median [IQR]	461,48 ± 62,58 453 [432–489]	490,50 ± 57,55 488,5 [446,7–517,2]	408,89 ± 106,73 442 [409–461,5]	448,15 ± 41,92 450 [438,5–474]	443,29 ± 40,93 439 [416–466,2]	492,263 ± 56,13 480 [452–512]	438,50 ± 35,62 448 [425,7–454]	0,001°
Serotoninsyndrom	5 (5,4 %)	2 (9,1 %)	0	0	0	0	3 (21,4 %)	0,058*
Anticholinerges Syndrom	15 (16,1 %)	2 (9,1 %)	2 (22,2 %)	1 (7,7 %)	2 (14,3 %)	6 (28,6 %)	2 (14,3 %)	0,566*

Legende:

STD Standardabweichung

[] IQR 25.–75. Perzentile

* Chi-Quadrat-Test, bzw. bei niedrigem Erwartungswert pro Zelle exakter Test nach Fisher

° Kruskal-Wallis-Test

Mann-Whitney-U-Test

Definitionen:

PSS (vgl. Persson et al., 1998)

APACHE-II-Score (vgl. Knaus et al., 1985)

GCS (vgl. Sternbach, 2000)

Tachykardie definiert als Herzfrequenz > 100/min

Hypotonie RR < 100 mmHg oder MAP < 65 mmHg

Schockindex: Allgöwer Schockindex HF > RRsys (vgl. Allgöwer & Burri, 1967, S.1947–1950)

Serotoninsyndrom (vgl. Dunkley et al., 2003, S. 639)

Fehlende Daten:

APACHE-II-Score: 62 fehlend, GCS: 6 fehlend, Pupillen: 4 fehlend, Reflexe: 56 fehlend, QRS/QTc: 2 fehlend

Tabelle 13: Symptomatik – Stoffklasse

	Antidepressiva (n = 49)	Neuroleptika (n = 44)	p-Wert
PSS (Score von 1/2/3)	17 (34,7 %)/14 (28,6 %)/18 (36,7 %)	2 (4,5 %)/14 (31,8 %)/28 (63,6 %)	0,001*
PSS Mittelwert ± STD Median [IQR]	2,02 ± 0,854 2 [1–3]	2,59 ± 0,58 3 [2–3]	0,001#
APACHE-II-Score Mittelwert ± STD Median [IQR]	11,33 ± 6,04 10 [5,25–18,75]	14,32 ± 6,03 13 [10–18]	0,191#
GCS Mittelwert ± STD Median [IQR]	12,11 ± 4,06 14 [11–15]	8,57 ± 3,62 8 [6–12]	< 0,001#
Delir	5 (10,2 %)	15 (34,1 %)	0,006*
Agitation	4 (8,2 %)	17 (38,6 %)	0,001*
Zerebraler Krampfanfall	13 (26,5 %)	6 (13,6 %)	0,197*
Rezidivierende Anfälle	5 (10,2 %)	3 (6,8 %)	0,718*
Tachykardie	29 (59,2 %)	36 (81,8 %)	0,024*
Hypotonie	7 (14,3 %)	9 (20,5 %)	0,583*
Hypertension	11 (22,4 %)	14 (31,8 %)	0,354*
Schockindex positiv	5 (10,2 %)	17 (38,6 %)	0,002*
Pupillen (mittelweit/Mydriasis/Miosis)	22 (48,9 %)/16 (35,6 %)/7 (15,6 %)	18 (40,9 %)/6 (13,6 %)/20 (45,5 %)	0,004*
Sicca	8 (16,3 %)	11 (25 %)	0,317*
Muskelfaszikulieren	5 (10,2 %)	3 (6,8 %)	0,561*
Nystagmus	1 (2,0 %)	0	0,341*
Reflexe (gesteigert/normal/abgeschwächt)	10 (55,6 %)/7 (38,9 %)/1 (5,6 %)	3 (15,8 %)/15 (78,9 %)/1 (5,3 %)	0,02*
QRS bei Aufnahme Mittelwert ± STD Median [IQR]	93,37 ± 2,30 92 [80–100]	91,48 ± 11,20 90 [80–100]	0,566#
QRS maximal pathologisch Mittelwert ± STD Median [IQR]	94,80 ± 12,57 98 [83,5–100]	93,14 ± 11,41 97 [83–100]	0,712#
QTc bei Aufnahme Mittelwert ± STD Median [IQR]	350,69 ± 71,47 360 [320–400]	348,02 ± 39,59 342,5 [320–3809]	0,363#
QTc maximal pathologisch Mittelwert ± STD Median [IQR]	464,41 ± 53,02 453 [436–492,5]	458,07 ± 72,69 454,5 [431–482,7]	0,714#
Serotoninsyndrom	5 (10,2 %)	0	0,058*
Anticholinerges Syndrom	5 (10,2 %)	10 (22,7 %)	0,157*

Legende:

□ IQR 25.–75. Perzentile

* Chi-Quadrat-Test, bzw. bei niedrigem Erwartungswert pro Zelle exakter Test nach Fisher

° Kruskal-Wallis-Test

Mann-Whitney-U-Test

Definitionen:

PSS (vgl. Persson et al., 1998)

APACHE-II-Score (vgl. Knaus et al., 1985)

GCS (vgl. Sternbach 2000 #71)

Tachykardie definiert als Herzfrequenz > 100/min

Hypotonie RR < 100 mmHg oder MAP < 65 mmHg

Schockindex: Allgöwer Schockindex HF > RRsys (vgl. Allgöwer & Burri, 1967, S.1947–1950)

Serotoninsyndrom (vgl. Dunkley et al., 2003, S. 639)

Fehlende Daten:

APACHE-II-Score 62 fehlend, GCS 6 fehlend, Pupillen 4 fehlend, Reflexe 56 fehlend, QRS/QTc 2 fehlend

3.3 Laborchemische Analysen

In der laborchemischen Analyse ergaben sich in den meisten Fällen normwertige Ergebnisse: Die Elektrolyte Natrium und Kalium lagen bei den Patienten im Median im Normbereich. Zwischen den Substanzen und den Substanzgruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Es ergab sich ein Ausreißer in den Daten mit einem Serumkalium von 5,8 mmol/l bei Intoxikation mit Citalopram. Für die Auswertung der erhobenen Glucosewerte lagen nicht ausreichend Daten vor. Mit Ausnahme von Clozapin (mediane Kreatinkinase 1040 U/l [121 U/l–5263 U/l]) ergab sich eine normwertige maximale Kreatinkinase. Die Serum-Kreatininwerte und die Werte für den Serum-Harnstoff lagen im Median im normwertigen Bereich. Zwischen den Substanzen ergaben sich für das Serum-Kreatinin keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,167$) bei Aufnahme, bei Testung bezüglich des Maximalwertes mit $p = 0,042$ jedoch schon. In der weiterführenden Testung ergab sich für Clozapin ein signifikant höherer Wert als für Mirtazapin mit $p = 0,041$. Auch pH und Base Excess bei Aufnahme lagen im Median im Normbereich, wenn auch der pH-Wert in der Gruppe der Antidepressiva signifikant niedriger lag als in der Gruppe der Neuroleptika ($p = 0,030$).

Ergebnisse

Tabelle 14: Laborparameter – Substanzen

	Alle Patienten (n = 93, 100 %)	Citalopram (n = 22, 23,7 %)	Clozapin (n = 9, 9,7 %)	Mirtazapin (n = 13, 14 %)	Olanzapin (n = 14, 15,1 %)	Quetiapin (n = 21, 22,6 %)	Venlafaxin (n = 14, 15,1 %)	p-Wert
Natrium (mmol/l) Mittelwert ± STD Median [IQR]	140,0 ± 3,7 140,0 [138,0–143,0]	139,5 ± 3,0 140,0 [137,0–142,0]	142,2 ± 4,1 142,0 [138,0–146,5]	138,7 ± 4,4 139,5 [137,0–142,50]	139,6 ± 3,5 140,0 [137,0–142,2]	141,2 ± 3,6 142,0 [138,5–143,0]	139,2 ± 3,7 139,0 [137,5–142,2]	0,258°
Kalium (mmol/l) Mittelwert ± STD Median [IQR]	4,1 ± 0,7 4,1 [3,8–4,5]	4,3 ± 0,7 4,1 [3,9–4,5]	4,2 ± 0,5 4,1 [3,7–4,6]	3,9 ± 1,3 4,1 [3,8–4,4]	4,3 ± 0,3 4,3 [4,2–4,5]	3,9 ± 0,5 3,9 [3,5–4,3]	4,1 ± 0,5 4,0 [3,7–4,7]	0,278°
Kreatinkinase bei Aufnahme (U/l) Mittelwert ± STD Median [IQR]	2335,7 ± 10396,99 137 [82–809,5]	756,0 ± 834,13 120 [88–285]	2438,6 ± 2916,9 1040 [121–5263]	113,3 ± 67,3 89 [57–192]	183,3 ± 348,9 84 [65,5–119]	208,4 ± 320,5 96 [58,5–175,5]	1262,9 ± 2743,5 129,5 [89–237,5]	0,018°
Kreatinkinase maximal (U/l) Mittelwert ± STD Median [IQR]	1937,7 ± 9443,4 125,0 [79,7–627,7]	1618,3 ± 4033,0 137,0 [95,2–672,2]	2830,9 ± 3734,6 1040,0 [121,0–5396,0]	113,3 ± 67,3 89,0 [57,0–192,0]	351,1 ± 399,2 122,0 [66,0–683,0]	479,6 ± 747,3 111,5 [66,5–715,2]	6999,2 ± 22508,7 133,0 [85,0–870,5]	0,160°
Kreatinin bei Aufnahme (mg/dl) Mittelwert ± STD Median [IQR]	0,77 ± 0,18 0,8 [0,7–0,9]	0,91 ± ,29 0,75 [0,6–0,9]	0,81 ± ,15 0,8 [0,75–1,1]	0,72 ± 0,18 0,8 [0,7–0,95]	0,74 ± 0,14 0,75 [0,57–0,9]	0,93 ± ,26 0,7 [0,6–0,9]	0,80 ± 0,20 0,85 [0,7–1,1]	0,167°
Harnstoff (mg/dl) Mittelwert ± STD Median [IQR]	11,41 ± 4,66 11 [8–13]	11,68 ± 4,91 11 [8–13]	13,57 ± 5,38 11 [9–19]	10,75 ± 3,49 11,5 [7–13,5]	11,77 ± 6,38 11 [7–13]	10,83 ± 2,96 11 [8,8–13,2]	10,82 ± 5,38 8 [8–12]	0,848°
pH-Wert bei Aufnahme Mittelwert ± STD Median [IQR]	7,35 ± 0,11 7,37 [7,33–7,41]	7,28 ± 0,12 7,32 [7,24–7,36]	7,39 ± 0,05 7,41 [7,33–7,43]	7,37 ± 0,04 7,38 [7,34–7,40]	7,40 ± 0,07 7,40 [7,35–7,42]	7,36 ± 0,12 7,38 [7,32–7,41]	7,33 ± 0,17 7,37 [7,31–7,41]	0,046°
Base Excess bei Aufnahme Mittelwert ± STD Median [IQR]	-2,00 ± 4,45 -1,0 [-3,2–0,6]	-5,75 ± 6,89 -3,4 [-9,1– -0,3]	-0,60 ± 2,38 -1,0 [-2,6–2,0]	-1,10 ± 1,96 -1,0 [-3,1–0,45]	-0,45 ± 2,85 -1,7 [-2,7–1,9]	-1,23 ± 2,75 -1,1 [-2,6–0,18]	-2,54 ± 5,75 -0,3 [-5,6–1,0]	0,378°

Legende:

STD Standardabweichung

[] IQR 25.–75. Perzentile

* Chi-Quadrat-Test, bzw. bei niedrigem Erwartungswert pro Zelle exakter Test nach Fisher

° Kruskal-Wallis-Test

Mann-Whitney-U-Test

Fehlende Daten:

Kreatinkinase: 19 fehlend; Kreatinkinase maximal: 15 fehlend; pH-Wert: 29 fehlend; Base Excess: 31 fehlend

Tabelle 15: Laborparameter – Stoffklasse

	Antidepressiva (n = 49, 52,7 %)	Neuroleptika (n = 44, 47,3 %)	p-Wert
Natrium (mmol/l) Mittelwert ± STD Median [IQR]	139,2 ± 3,5 140,0 [137–142]	140,9 ± 3,7 141 [138–143]	0,052#
Kalium (mmol/l) Mittelwert ± STD Median [IQR]	4,1 ± 0,8 4,1 [3,8–4,5]	4,1 ± 0,5 4,2 [3,7–4,5]	0,545#
Kreatinkinase bei Aufnahme (U/l) Mittelwert ± STD Median [IQR]	730,03 ± 1928,03 122 [85,5–215,7]	633,69 ± 1533,86 96,5 [65,5–212]	0,208#
Kreatinkinase maximal (U/l) Mittelwert ± STD Median [IQR]	2953,2 ± 13061,7 129,5[84,5–237,3]	868,8 ± 1861,7 123,0[67,0–884,0]	0,818#
Kreatinin bei Aufnahme (mg/dl) Mittelwert ± STD Median [IQR]	0,83 ± 0,20 0,8 [0,7–0,9]	0,77 ± 0,20 0,8 [0,6–0,9]	0,192#
Harnstoff (mg/dl) Mittelwert ± STD Median [IQR]	11,19 ± 4,60 11 [8–13]	11,66 ± 4,79 11 [8–13,2]	0,699#
pH-Wert bei Aufnahme Mittelwert ± STD Median [IQR]	7,32 ± 0,13 7,36 [7,30–7,40]	7,38 ± 0,10 7,39 [7,34–7,42]	0,030#
Base Excess bei Aufnahme Mittelwert ± STD Median [IQR]	-3,31 ± 5,62 -1 [-4,1–0,5]	-0,85 ± 2,66 -1,4 [-2,5–1,1]	0,217#

Legende:

STD Standardabweichung

[] IQR 25.–75. Perzentile

* Chi-Quadrat-Test, bzw. bei niedrigem Erwartungswert pro Zelle exakter Test nach Fisher

° Kruskal-Wallis-Test

Mann-Whitney-U-Test

Fehlende Daten:

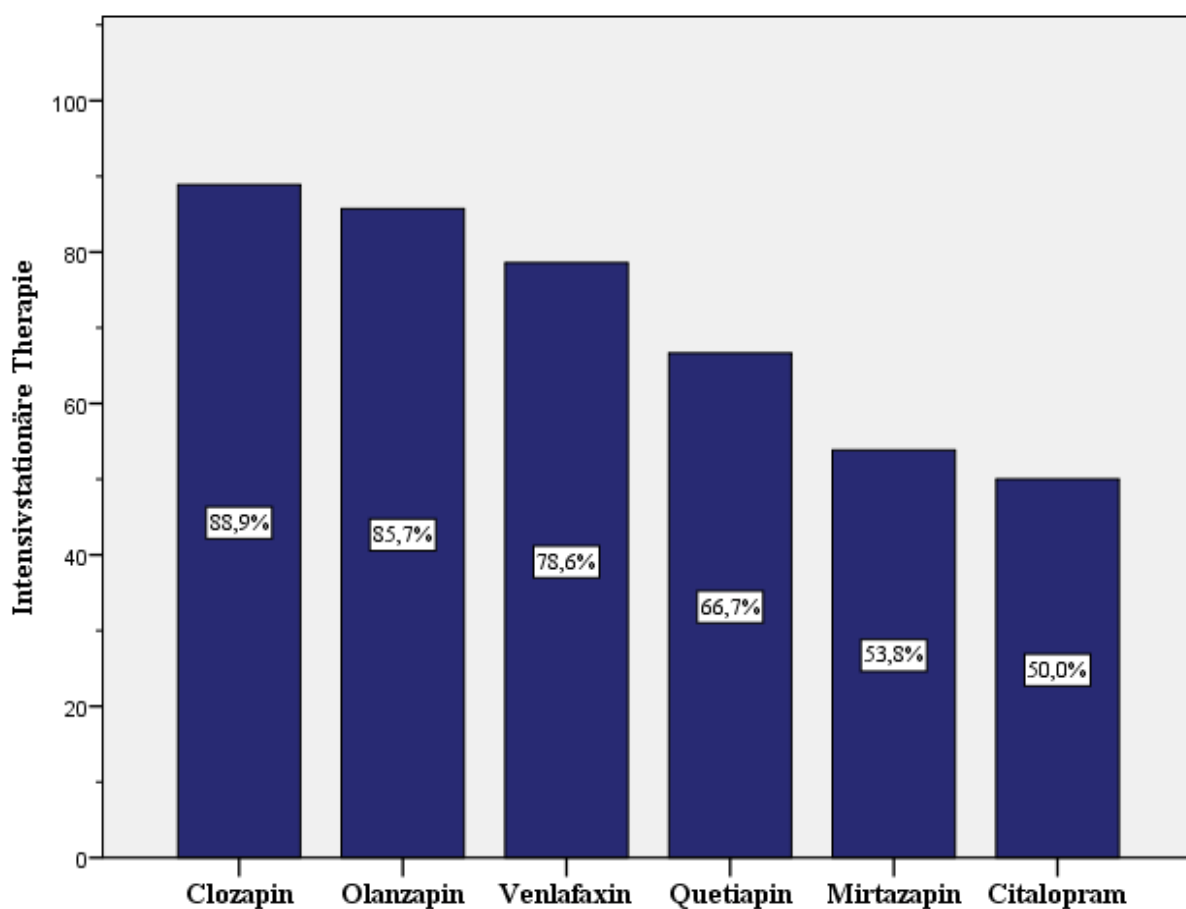
Kreatinkinase: 19 fehlend; Kreatinkinase maximal: 15 fehlend; pH-Wert: 29 fehlend; Base Excess: 31 fehlend

3.4 Therapie

Die unter diesem Punkt beschriebenen Daten finden sich in folgenden Tabellen: Tabelle 20: Therapie, Komplikationen und weiterer Verlauf – Substanzen sowie Tabelle 21: Therapie, Komplikationen und weiterer Verlauf – Stoffklasse.

Eine intensivstationäre Überwachung und Therapie wurde bei 67,7 % der untersuchten Patienten eingeleitet. Am häufigsten war dies im Rahmen einer Intoxikation mit Clozapin (88,9 %), Olanzapin (85,7 %), und Venlafaxin der Fall, gefolgt von Quetiapin (66,7 %), Mirtazapin (53,8 %) und zuletzt Citalopram (50,0 %). Diese Ergebnisse waren mit $p = 0,123$ nicht signifikant unterschiedlich (Siehe Abbildung 9: Häufigkeiten in Prozent der Intoxikationsfälle: Intensivstationäre Therapie).

Abbildung 9: Häufigkeiten in Prozent der Intoxikationsfälle: Intensivstationäre Therapie – Substanzen



In der logistischen Regressionsanalyse ergab sich für Clozapin im Vergleich zu Citalopram eine 33,6-fach höhere Wahrscheinlichkeit, eine intensivstationäre Therapie zu benötigen, und für Olanzapin eine 12-fache. Mit einer marginalen Signifikanz lag die Wahrscheinlichkeit, einer intensivstationären Therapie zu bedürfen für eine Intoxikation mit Quetiapin um das fast 6-Fache höher und für Venlafaxin bestand eine 4-fach so hohe Wahrscheinlichkeit. Pro Vielfachem der DDD erhöhte sich das Risiko, auf der Intensivstation therapiert werden zu müssen um 3,2 %, pro Lebensjahr um 7,4 %. Eine Vorbehandlung und die zusätzliche Einnahme von anderen Substanzen sowie das Geschlecht der Patienten hatten keinen signifikanten Einfluss (siehe Tabelle 16: Ergebnisse der Regressionsanalyse Intensivstationäre Therapie).

Tabelle 16: Ergebnisse der Regressionsanalyse Intensivstationäre Therapie – Substanz

	Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall	p-Wert
Citalopram (Referenz)			
Clozapin	33,586	2,158–522,751	0,012
Mirtazapin	1,081	0,200–5,849	0,928
Olanzapin	12,863	1,310–126,335	0,028
Venlafaxin	4,132	0,842–20,279	0,080
Quetiapin	5,851	0,815–41,992	0,079
Vielfaches der DDD	1,032	1,004–1,061	0,025
Vorbehandlung	1,966	0,557–6,932	0,293
Alter	1,074	1,021–1,130	0,006

R² nach Nagelkerke = 0,368; Hosmer-Lemeshow-Test p = 0,743

Zwischen Antidepressiva und Neuroleptika fand sich eine höhere Rate an intensivpflichtigen Intoxikationen für Neuroleptika: Antidepressiva (59,2 %) vs. Neuroleptika (77,3 %). Dieses Ergebnis verfehlte mit p = 0,077 knapp das Signifikanzniveau. Hier zeigte sich in der Regressionsanalyse (R² nach Nagelkerke = 0,298; Hosmer-Lemeshow-Test p = 0,834) für die Neuroleptika-Intoxikationen ein 4,6-faches Risiko, einer intensivstationären Therapie zu bedürfen (OR 0,215; 95 %-CI 0,059–0,781; p = 0,019).

Im Median waren die Patienten 38 Stunden [16,5–64] intensivpflichtig. Hier ergaben sich mit p = 0,231 keine Unterschiede zwischen den Substanzen.

In der linearen Regressionsanalyse (nach logistischer Transformation der Daten bei Heteroskedastizität) lag für Clozapin ein um 6,9 Stunden längerer Aufenthalt auf der Intensivstation (ICU) vor als für die Referenz Mirtazapin, für Quetiapin lag die Dauer um 5 Stunden höher. Mit marginaler Signifikanz ergab sich für die Einnahme von Olanzapin ein um 3,2 Stunden längerer Intensivaufenthalt als für Mirtazapin. Pro Vielfachem der DDD und auch pro Lebensjahr lag die Dauer des Intensivaufenthaltes um eine Stunde höher. Eine Vorbehandlung hatte keinen signifikanten Einfluss (siehe Tabelle 17: Ergebnisse der Regressionsanalyse Dauer ICU – Substanz).

Tabelle 17: Ergebnisse der Regressionsanalyse Dauer ICU – Substanz

	Beta-Koeffizient	p-Wert	Toleranz
Mirtazapin (Referenz)			
Citalopram	0,152	0,595	0,424
Clozapin	0,838	0,016	0,495
Olanzapin	0,507	0,079	0,422
Quetiapin	0,707	0,013	0,399
Venlafaxin	-0,280	0,311	0,453
Vielfaches der DDD	0,008	0,001	0,725
Vorbehandlung	0,049	0,780	0,795
Alter	0,016	0,038	0,822

Angepasstes R² = 0,258; Test nach Durbin-Watson = 2,035. Logistische Transformation der Daten.

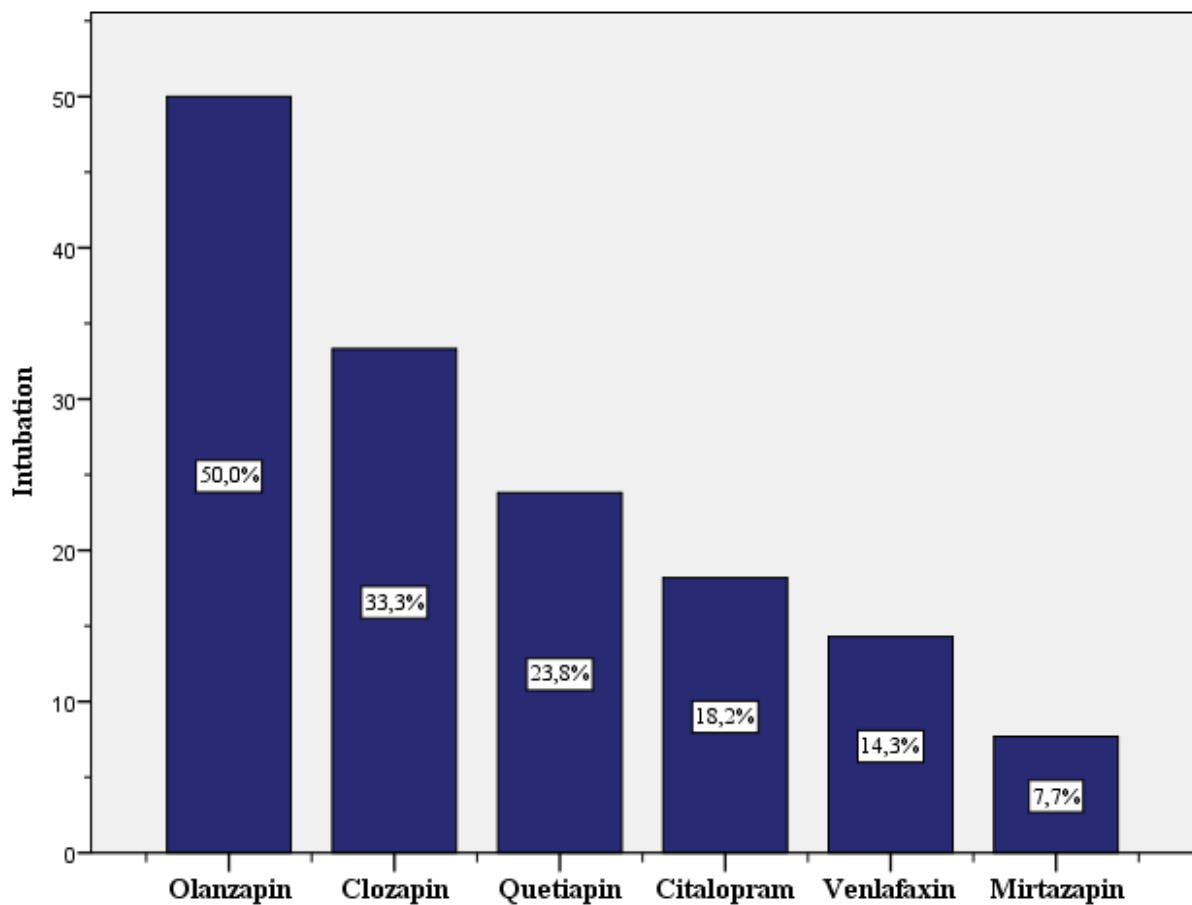
Patienten nach Neuroleptika-Einnahme waren im Median knapp zwei Tage (46 Stunden [22,2 h–96,2 h]) auf der Intensivstation, nach Antidepressiva-Einnahme lediglich knapp einen Tag lang (21 h [11,5 h–49,5 h]) (p = 0,013). Die lineare Regression (Angepasstes R² = 0,250; Test nach Durbin-Watson = 2,058) zeigte eine um 6,6 Stunden längere Dauer des Intensivaufenthaltes für die Einnahme von Neuroleptika (p < 0,001) und pro Vielfachem der DDD eine Ver-

längerung um eine Stunde ($p = 0,001$). Mit einer marginalen Signifikanz ($p = 0,066$) verlängerte sich die Dauer, die Patienten intensivpflichtig waren, pro Lebensjahr um eine Stunde. Vorbehandlung, Geschlecht und die zusätzliche Einnahme anderer Substanzen hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Dauer des Intensivaufenthaltes.

Die untersuchten Patienten waren im Median vier Tage lang [2–6,5] stationär behandlungsbedürftig. Am längsten dauerte der gesamtstationäre Aufenthalt bei Intoxikationen mit Quetiapin (6 Tage IQR [3–7,6]), gefolgt von Olanzapin (5 Tage IQR [2,3–6,7]) und Clozapin mit 4,1 Tagen (IQR [2,0–6,3]). Nach Einnahme von Citalopram waren die Patienten im Median 3,8 Tage (IQR [2,6–5,4]) in stationärer Behandlung; nach Einnahme von Venlafaxin 3,6 Tage (IQR [1,9–6,3]) und bei Intoxikation mit Mirtazapin am kürzesten (2,9 Tage [1,5–5,2]) ($p = 0,305$). Für Neuroleptika lag somit die mediane Dauer des stationären Aufenthaltes bei 5,0 Tagen [2,3–7,8] und für Antidepressiva mit 3,1 Tagen ([2,0–5,4]) marginal signifikant kürzer ($p = 0,064$).

Von den untersuchten Patienten wurden insgesamt 22 (23,7 %) im Rahmen der Intoxikation aufgrund von respiratorischer Insuffizienz, Krampfanfällen oder zur Sicherung der Atemwege intubiert. Nach Einnahme von Olanzapin war die Hälfte der Patienten intubationspflichtig, gefolgt von Clozapin und Quetiapin mit 33 % respektive 23,8 %. Bei Intoxikation mit Citalopram wurden 18,2 %, bei Intoxikation mit Venlafaxin 14,3 % und nach Einnahme von Mirtazapin 7,7 % der Patienten intubiert. Der p-Wert für Unterschiede zwischen den Substanzen lag hier bei 0,150 (Siehe Abbildung 10: Häufigkeiten in Prozent der Intoxikationsfälle: Intubation).

Abbildung 10: Häufigkeiten in Prozent der Intoxikationsfälle: Intubation – Substanzen



Unter den Patienten mit Neuroleptika-Intoxikationen wurden mit 34,1 % (verglichen mit 14,3 % unter Antidepressiva) signifikant mehr Patienten intubiert ($p = 0,030$). Das Risiko, intubationspflichtig zu werden lag nach Einnahme von Clozapin um das 192-Fache höher, nach Olanzapin-Einnahme um das fast 56-Fache und nach Venlafaxin-Einnahme um das fast 31-Fache höher als für die Referenz Mirtazapin. Pro zusätzlich eingenommenem Vielfachen der DDD lag das Risiko um knapp 4 % höher, pro zusätzlichem Lebensjahr um 9,3 % (siehe Tabelle 18: Ergebnisse der Regressionsanalyse Intubation)

Tabelle 18: Ergebnisse der Regressionsanalyse Intubation – Substanz

	Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall	p-Wert
Mirtazapin (Referenz)			
Citalopram	9,915	0,454–216,675	0,145
Clozapin	192,419	4,448–8324,664	0,006
Olanzapin	55,749	2,091–1486,266	0,016
Venlafaxin	30,932	1,124–851,072	0,042
Quetiapin	3,282	0,127–84,998	0,474
Vielfaches der DDD	1,037	1,016–1,060	0,001
Vorbehandlung	0,994	0,248–3,980	0,993
Alter	1,093	1,023–1,167	0,008

R² nach Nagelkerke = 0,416; Hosmer-Lemeshow-Test p = 0,125

Die binär logistische Regression ergab für Intoxikationen mit einem Neuroleptikum ein 37-faches Risiko intubationspflichtig zu werden. Pro zusätzlich eingenommenem Vielfachen der DDD lag es um 3,6 % höher – diese Kovariate hatte mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 1,009–1,064 allerdings nur einen bedingten Einfluss. Pro Anstieg um einen Punkt auf der GCS sank das Risiko um 21 %. Der Einfluss eines zerebralen Krampfanfalls auf das Intubationsrisiko verfehlte das Signifikanzniveau (siehe Tabelle 19: Ergebnisse der binären Regressionsanalyse Intubation).

Tabelle 19: Ergebnisse der binären Regressionsanalyse Intubation – Stoffklasse

	Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall	p-Wert
Antidepressiva	0,027	0,002–0,376	0,007
Vielfaches der DDD	1,036	1,009–1,064	0,009
Vorbehandlung	0,443	0,083–2,365	0,341
Alter	1,070	0,998–1,147	0,059
Zusätzliche Einnahme von Benzodiazepinen/Z-Drugs	0,227	0,031–1,673	0,146
Ethanol	1,755	0,806–3,825	0,157
Zerebraler Krampfanfall	3,589	0,346–37,181	0,284
GCS	0,794	0,645–0,979	0,031

R² nach Nagelkerke = 0,565; Hosmer-Lemeshow-Test p = 0,411

Bezüglich der Dauer der Beatmung nach Intubation ergaben sich zwischen den Substanzen und auch in den Substanzgruppen keine signifikanten Unterschiede.

Giftentfernung

Lediglich 6,5 % der Patienten erhielten als therapeutische Maßnahme eine Magenspülung, davon 2 Patienten eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie und 4 Patienten eine reine Magenspülung. Eine Gabe von Aktivkohle fand in 35,5 % der Fälle statt, eine repetitive Gabe von Aktivkohle in 11,8 % der Fälle. Am häufigsten wurde bei Citalopram- und Venlafaxinintoxikationen (54,5 % bzw. 42,9 %) Kohle verabreicht; die Unterschiede zwischen den Substanzen waren allerdings nicht signifikant (p = 0,159). Eine intravenöse Lipidtherapie (1.3.2 Verfahren zur beschleunigten Giftelimination

Zu den Verfahren der beschleunigten Elimination gehört die Hämodialyse, Hämo-perfusion mithilfe von Aktivkohlefiltern, Plasmaseparation und Hämodiafiltration (vgl. Fertel, Nelson, & Goldfarb, 2010, S. 139). Im Gegensatz zur Hämodialyse und Hämodiafiltration können durch die Hämo-perfusion und Plasmaseparation auch lipophile, plasmaproteingebundene Medikamente z. T. wirksam eliminiert werden (vgl. Fertel et al., 2010, S. 141).

Lipidtherapie) wurde in einem Fall von Venlafaxin-Intoxikation angewandt. Ein leider erfolgloser Versuch einer gastroscopischen Entfernung der Substanz erfolgte im Rahmen einer Quetiapin-Intoxikation (Bergung nicht möglich). Eine Hämodialyse wurde in keinem der untersuchten Fälle durchgeführt.

Antidottherapie

Physostigmin erhielten 5,4 % aller Patienten und somit 33,5 % der Patienten mit zentral anticholinergem Syndrom. 11,4 % der Patienten, die Neuroleptika eingenommen hatten, erhielten Physostigmin, dagegen keiner der mit Antidepressiva intoxikierten Patienten ($p = 0,021$). Cyproheptadin im Rahmen eines Serotoninsyndroms wurde in keinem der Fälle verabreicht.

Eine Antidottherapie mit Magnesium wurde in 8,6 % der Fälle angewandt (ein zusätzlicher Patient hatte bei Verlängerung der QT-Zeit im primärversorgenden auswärtigen Krankenhaus bereits Magnesium erhalten, konnte aber somit nicht in die Analyse einbezogen werden). Dies wurde im Falle einer Vergiftung mit Citalopram (22,7 %) und Quetiapin (21,4 %) am häufigsten notwendig, analog zu den höchsten gemessenen QT_c -Zeiten bei Intoxikationen mit diesen beiden Substanzen, allerdings ohne signifikante Unterschiede zwischen den Substanzen. Zwischen den Substanzgruppen bestand hier mit $p = 1,00$ kein signifikanter Unterschied bezüglich der Therapie mit Magnesium bei QT-Zeit-Verlängerung.

Natriumbikarbonat (8,4%-ige Infusionslösung) wurde in 1,8 % der Fälle verabreicht, davon am häufigsten nach Einnahme von Citalopram und Venlafaxin. Im Rahmen einer Intoxikation mit Antidepressiva wurde in 18,4 % der Fälle eine Bikarbonattherapie durchgeführt. Im Vergleich dazu bei Neuroleptika-Intoxikation nur in 2,3 % der Fälle ($p = 0,017$). Bei den hier untersuchten Patienten geschah dies für die folgenden Indikationen: QRS-Verbreiterung (2 Fälle), metabolische Azidose (4 Fälle) oder aus retrospektiv nicht mehr nachvollziehbarer Indikation (4 Fälle).

In 2 Fällen wurde bei Auftreten von Extrapyramidalmotorischen Bewegungsstörungen Biperiden verabreicht.

Im Falle von nicht spontanem Sistieren wurden Benzodiazepine in 32% der Fälle von zerebralen Krampfanfällen als unspezifisches Antidot verabreicht.

Symptomatische Therapie

Eine medikamentöse Sedierung der Patienten wurde in fast der Hälfte der Fälle (45,2 %) notwendig. Zum Einsatz kamen hier Propofol, Fentanyl/Sufentanyl, Haloperidol, Chlorprothixen und Benzodiazepine. Eine Analgosedierung erfolgte meist im Rahmen der Intubation (55 % der Fälle mit verabreichter Sedierung). 31% der sedierten Patienten hatten bei Agitation eine Sedierung meist mittels Benzodiazepinen erhalten. In anderen Fällen waren Delir, Halluzinationen/Psychose, generelle Unruhe und/oder Extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen oder depressive Symptomatik mit Suizidalität der Grund für die Gabe von sedierender Medikation. Am häufigsten wurde eine Sedierung nach Einnahme von Olanzapin (78,6 %) nötig, gefolgt von Clozapin (55,6 %) und Quetiapin (47,6 %). Dies zeigte sich auch in der Testung

nach Substanzgruppen: Bei Neuroleptika-Intoxikation erhielten die Patienten signifikant häufiger sedierende Medikation (59,2 % vs. 32,7 %; $p = 0,013$). Im Median wurde den Patienten bereits im Rahmen der Aufnahme eine Sedierung verabreicht (IQR 0–1,5 h).

12,9 % der Patienten wurden im Verlauf der Intoxikation Katecholamin-pflichtig. Davon benötigten 2,2 % die Gabe von zwei verschiedenen Katecholaminen. Zum Einsatz kamen hier Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin. Am häufigsten war eine Katecholamin-Therapie unter Olanzapin mit 21,4 % notwendig, gefolgt von Quetiapin und Venlafaxin mit je 14,3 % ($p = 0,915$). Im Rahmen einer Intoxikation mit Neuroleptika wurden in 15,9 % Katecholamine verabreicht; bei Intoxikation mit Antidepressiva in 1,2 % der Fälle ($p = 0,539$). Von den Patienten mit positivem Schockindex benötigte mit 54,4 % etwas über die Hälfte eine Katecholamin-Therapie.

3.5 Komplikationen und weiterer Verlauf

Es kam im Rahmen der Intoxikationen zu keinem Todesfall in der untersuchten Patientenkohorte, einige der Patienten erlitten jedoch Komplikationen. Am häufigsten trat eine Pneumonie als Komplikation im Verlauf auf. Im Patientenkollektiv kam es in 11,8 % der Fälle zu einer Aspirations- bzw. beatmungsassoziierten Pneumonie. Unter den Neuroleptika-intoxikierten Patienten trat eine Pneumonie signifikant häufiger auf als in der Antidepressivagruppe (20,5 % vs. 4,1 %; $p = 0,022$).

Ein Patient erlitt eine intubationsassoziierte reanimationspflichtige Bradykardie, ein Patient eine Lungenembolie im Rahmen der Pneumonie und ein Patient eine Epistaxis bei nasaler Intubation. In einem Fall kam es zu einem akuten Koronarsyndrom. Bei einem Patienten zeigte sich ein erhöhtes Kreatinin von maximal 1,5 mg/dl bereits bei Aufnahme. In einem Fall kam es zu einem Dekubitus an beiden Knien, ein weiterer Patient erlitt eine Humeruskopffraktur bei Sturz im Rahmen der Intoxikation. Von den untersuchten Patienten wurden 31,2 % zum Teil mehrfachantibiotisch behandelt, sei es bei manifester Infektion oder als Prophylaxe nach z.B. vermuteter Mikroaspiration.

Von den untersuchten Patienten wurden 72 % zur Weiterbetreuung in eine psychiatrische Klinik weiterverlegt, 18,3 % wurden nach psychiatrischem Konsil und kurzzeitiger Krisenintervention nach Hause entlassen. 8,6 % der Patienten verließen die Klinik gegen ärztlichen Rat und Unterschrift. Nur ein Patient (1,1 %) wurde zur weiteren Abklärung in eine kardiologische Abteilung weiterverlegt.

Tabelle 20: Therapie, Komplikationen und weiterer Verlauf – Substanzen

	Alle Patienten (n = 93, 100 %)	Citalopram (n = 22, 23,7 %)	Clozapin (n = 9, 9,7 %)	Mirtazapin (n = 13, 14 %)	Olanzapin (n = 14, 15,1 %)	Quetiapin (n = 21, 22,6 %)	Venlafaxin (n = 14, 15,1 %)	p-Wert
Intensivstationäre Therapie	63 (67,7 %)	11 (50 %)	8 (88,9 %)	7 (53,8 %)	12 (85,7 %)	14 (66,7 %)	11 (78,6 %)	0,123*
Dauer ICU (h) Mittelwert ± STD Median [IQR]	62,19 ± 82,36 38 [16,5–64]	38,41 ± 37,88 25 [11–62]	66,50 ± 66,77 34,5 [15,5–127,7]	24,21 ± 10,73 20 [17–28]	96,83 ± 128,51 48 [28,5–85]	87,14 ± 99,38 45,5 [17,5–127,2]	37,44 ± 42,30 24 [1–57]	0,231°
Tage stationär gesamt (t) Mittelwert ± STD Median [IQR]	5,64 ± 6,89 4,0 [2–6,5]	4,48 ± 3,01 3,8 [2,6–5,4]	5,37 ± 6,18 4,1 [2,0–6,3]	3,80 ± 3,36 2,9 [1,5–5,2]	6,43 ± 6,44 5 [2,3–6,7]	8,48 ± 11,78 6 [3–7,6]	4,20 ± 2,87 3,6 [1,9–6,3]	0,305°
Intubation	22 (23,7 %)	4 (18,2 %)	3 (33,3 %)	1 (7,7 %)	7 (50 %)	5 (23,8 %)	2 (14,3 %)	0,150*
Dauer Beatmung (h) Mittelwert ± STD Median [IQR]	84,35 ± 89,72 44 [24–157]	53,50 ± 39,14 41 [25–94,5]	72,33 ± 81,93 37 [14–]	18,00 18,00	100,00 ± 125,90 44 [24–185]	112,83 ± 96,87 99,5 [25,5–191,5]	57,00 ± 18,38 57 [44–]	0,727°
Aktivkohle	33 (35,5 %)	12 (54,5 %)	1 (11,1 %)	3 (23,1 %)	3 (21,4 %)	8 (38,1 %)	6 (42,9 %)	0,159*
Aktivkohle repetitiv	11 (11,8 %)	4 (18,2 %)	0	0	2 (14,2 %)	2 (9,5 %)	3 (21,4 %)	0,427*
Sedierung	42 (45,2 %)	7 (31,8 %)	5 (55,6 %)	4 (3,8 %)	11 (78,6 %)	10 (47,6 %)	5 (35,7 %)	0,079*
Sedierung Latenz (h) Mittelwert ± STD Median [IQR]	5,51 ± 15,72 0 [0–1,5]	0,63 ± 0,80 0,38 [0–1,25]	0,00 ± 0,00 0	26,25 ± 37,72 12,5 [0–66,2]	5,25 ± 15,26 0 [–1,0–2,0]	1,67 ± 5,76 0 [–0,5–0]	6,88 ± 6,66 5,7 [1,4–13,5]	0,111°
Katecholamin-Therapie	12 (12,9 %)	2 (9,1 %)	1 (11,1 %)	1 (7,7 %)	3 (21,4 %)	3 (14,3 %)	2 (14,3 %)	0,915*
Magenspülung	6 (6,5 %)	0	2 (22,2 %)	0	1 (7,1 %)	2 (9,5 %)	1 (7,1 %)	0,193*
Magnesium	8 (8,6 %)	2 (9,1 %)	1 (11,1 %)	1 (7,7 %)	0	3 (14,3 %)	1 (7,1 %)	0,838*
NaHCO₃	10 (10,8 %)	5 (22,7 %)	1 (11,1 %)	1 (7,7 %)	0	0	3 (21,4 %)	0,059*
Biperiden	2 (2,2 %)	0	0	0	2 (14,3 %)	0	0	0,069*
Physostigmin	5 (5,4 %)	0	1 (11,1 %)	0	1 (7,1 %)	3 (14,3 %)	0	0,192*
Pneumonie	11 (11,8 %)	1 (4,5 %)	2 (22,2 %)	0	3 (21,4 %)	4 (19 %)	1 (7,1 %)	0,236*
Verlegung Psychiatrie/ gegen ärztlichen Rat/ nach Hause/ Internistische Abteilung	67 (72 %)/ 8 (8,6 %)/ 17(18,3 %)/ 1 (1,1 %)	9 (4,9 %)/ 4 (18,2 %)/ 9 (4,9 %)/ 0	8 (88,9 %)/ 0/ 1 (11,1 %)/ 0	9 (69,2 %)/ 2 (15,4 %)/ 1 (7,7 %)/ 1 (7,7 %)	10 (71,4 %)/ 0/ 4 (28,6 %)/ 0	20 (95,2 %)/ 0/ 1 (4,8 %)/ 0	11 (78,6 %)/ 2 (14,3 %)/ 1 (7,1 %)/ 0	0,004*

Legende:

STD Standardabweichung

[] IQR 25.–75. Perzentile

* Chi-Quadrat-Test, bzw. bei niedrigem Erwartungswert pro Zelle exakter Test nach Fisher

° Kruskal-Wallis-Test

Mann-Whitney-U-Test

Sedierung Latenz bezeichnet den Zeitpunkt nach stationärer Aufnahme (T_0), zu dem eine medikamentöse Sedierung begonnen wurde

Fehlende Daten:

Tage stationär: 1 fehlend bei Entlassung gegen ärztlichen Rat ; Sedierung Latenz : 5 fehlend

Tabelle 21: Therapie, Komplikationen und weiterer Verlauf – Stoffklasse

	Antidepressiva (n = 49, 52,7 %)	Neuroleptika (n = 44, 47,3 %)	p-Wert
Intensivstationäre Therapie	29 (59,2 %)	34 (77,3 %)	0,077*
Dauer ICU (h) Mittelwert ± STD Median [IQR]	34,6 ± 34,8 21 [11,5–49,5]	85,71 ± 102,4 46 [22,2–96,2]	0,013#
Tage stationär gesamt (t) Mittelwert ± STD Median [IQR]	4,2 ± 3,0 3,1 [2,0–5,4]	7,2 ± 9,3 5,0 [2,3–7,8]	0,064#
Intubation	7 (14,3 %)	15 (34,1 %)	0,030*
Dauer Beatmung (h) Mittelwert ± STD Median [IQR]	49,4 ± 31,9 44 [22–70]	99,6 ± 102,9 43 [24,5–168,2]	0,547#
Aktivkohle	21 (42,9 %)	12 (27,3 %)	0,134*
Aktivkohle repetitiv	7 (14,3 %)	15 (34,1 %)	0,530*
Sedierung	16 (32,7 %)	26 (59,1 %)	0,013*
Sedierung Latenz (h) Mittelwert ± STD Median [IQR]	9,7 ± 21,5 0,88 [0–8,5]	2,9 ± 10,6 0 [–0,5–0]	0,005#
Katecholamin-Therapie	5 (1,2 %)	7 (15,9 %)	0,539*
Magenspülung	1 (2 %)	5 (11,4 %)	0,097*
Magnesium	4 (8,2 %)	4 (9,1 %)	1,000*
NaHCO₃	9 (18,4 %)	1 (2,3 %)	0,017*
Biperiden	0	2 (4,5 %)	0,221*
Physostigmin	0	5 (11,4 %)	0,021*
Pneumonie	2 (4,1 %)	9 (20,5 %)	0,022*
Verlegung Psychiatrie/ gegen ärztlichen Rat/nach Hause/ Internistische Abteilung	29 (59,2 %)/ 8 (16,3 %)/ 11 (22,4 %)/ 1 (2 %)	38 (86,4 %)/ 0/ 6 (13,6 %)/ 0	0,004*

Legende:

STD Standardabweichung

[] IQR 25.–75. Perzentile

* Chi-Quadrat-Test, bzw. bei niedrigem Erwartungswert pro Zelle exakter Test nach Fisher

° Kruskal-Wallis-Test

Mann-Whitney-U-Test

Sedierung Latenz bezeichnet den Zeitpunkt nach stationärer Aufnahme (T₀), zu dem eine medikamentöse Sedierung begonnen wurdeFehlende Daten:

Tage stationär: 1 fehlend bei Entlassung gegen ärztlichen Rat ; Sedierung Latenz : 5 fehlend

4 Diskussion

4.1 Ergebnisdiskussion

4.1.1 Kollektivbeschreibung

Laut der Diagnosedaten des statistischen Bundesamtes waren die häufigsten stationär behandelten Intoxikationen im Jahr 2016 mit 5287 Fällen Vergiftungen mit Antidepressiva und Neuroleptika sowie nicht näher bezeichneten psychotropen Substanzen (vgl. Statistisches Bundesamt www.destatis.de, 2016, S. 42). Sowohl Antidepressiva, als auch atypische Neuroleptika zeigten innerhalb der letzten zehn Jahre einen enormen Anstieg des Verordnungsvolumens um 70 % (vgl. Schwabe et al., 2017, S. 682). Die in dieser Arbeit untersuchten Substanzen stammen also aus den meistverordneten Substanzgruppen dieser Stoffklassen: Selektive-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), Tetrazyklische Antidepressiva, Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI) und atypische Neuroleptika.

Anhand der in ausreichender Anzahl vorliegenden Daten wurden Intoxikationen mit Citalopram (SSRI), Mirtazapin (Tetrazyklisches Antidepressivum), Venlafaxin (SNRI) als neuere Antidepressiva und Clozapin, Olanzapin und Quetiapin als atypische Neuroleptika ausgewertet. Die vergleichsweise hohe Anzahl akuter Intoxikationen mit diesen Substanzen ist am wahrscheinlichsten durch die aktuell hohen Verordnungszahlen dieser Medikamente bedingt: SSRI (mit einem Verordnungsanstieg um 80 % und Citalopram als meistverordnetem Medikament dieser Wirkstoffgruppe), SNRI (hier führt Venlafaxin die Verordnungsstatistik an) sowie Mirtazapin wurden zwischen 2007 und 2017 in kontinuierlich ansteigender Zahl verordnet und haben die Trizyklischen Antidepressiva längst überholt (vgl. Schwabe et al., 2017, S. 686, Abb. 41.2). Es ist naheliegend, dass bei psychisch vulnerablen Patienten Suizidversuche in besonderem Ausmaß mit bereits verschriebenen Substanzen erfolgen, zu denen der Patient Zugang hat.

Neuroleptika werden zunehmend neben ihrer Primärindikation in der antipsychotischen Therapie in anderen Bereichen wie z.B. der geriatrischen Medizin, bei Schlafstörungen und chronischen Schmerzen eingesetzt (vgl. Schwabe et al., 2017, S. 694). Zudem wird in der klinischen Praxis bei therapieresistenten Krankheitsbildern vermehrt eine Polypharmakotherapie praktiziert (vgl. Schwabe et al., 2017, S. 682). Laut Weimer et al. zeigen bis zu 45 % der therapierten Patienten keine ausreichende Besserung der Symptome auf eine antidepressive Monotherapie (vgl. Weimer, Braus, Cavus, & Thome, 2002, S. 210). In diesen Fällen wird zum Beispiel im Falle einer therapieresistenten Depression eine Behandlung mit einem Antidepressivum mittels eines atypischen Neuroleptikums „augmentiert“. Quetiapin mit 57,7 Millionen und Olanzapin mit 42 Millionen verordneten Tagesdosen führten 2016 für die Gruppe der atypischen Neuroleptika in der Verordnungsstatistik an. Von Clozapin wurden in diesem Jahr 15,3 Millionen Tagesdosen verordnet (vgl. Schwabe et al., 2017, S. 698–699).

Die Patienten in dieser Studie waren im Mittel jungen Alters ($37,86 \pm 12,34$ Jahre), mit 71 % zum überwiegenden Teil weiblichen Geschlechts und die Ätiologie der akuten Vergiftung in fast 95 % der Fälle ein Suizidversuch. Diese Verteilung entspricht Daten aus einer WHO-Studie zu Suizidalität und Suizidversuchen im Jahr 1985: Bei Suizidversuchen überwiegen generell sowohl bei Männern (59 %), als auch Frauen (78 %) die sogenannten „weichen Methoden“, also Intoxikationen (vgl. Giernalczyk, 2003, S. 46).

In 87 % der untersuchten Fälle fand sich eine psychiatrische Vorerkrankung. 71 % der Patienten waren bereits mit der akut in toxischer Dosis eingenommenen Substanz vorbehandelt worden. Psychiatrische Vorerkrankungen sind eng mit dem Risiko eines Suizidversuches assoziiert: Das Vorliegen einer Depression birgt generell ein deutlich erhöhtes Risiko für einen

Suizidversuch (vgl. Petronis, Samuels, Moscicki, & Anthony, 1990, S. 193). Unter Patienten mit schizophrener Psychose fand sich in den WHO-Daten der höchste Anteil an mehrfachen Suizidversuchen (vgl. Giernalczyk, 2003, S. 46).

Patienten mit psychiatrischen Vorerkrankungen tragen somit zum einen ein deutlich erhöhtes Risiko, einen Suizidversuch zu begehen, zum anderen haben sie durch ihre Dauermedikation leichten Zugang zu potentiell toxischen Substanzen. Daher ist eine bestmögliche Einschätzung der Risiken im Rahmen akuter Intoxikationen mit den hier untersuchten Substanzen und möglichst auch der Unterschiede bezüglich ihrer Toxizität für den klinischen Alltag wichtig, um potentiell suizidgefährdete Patienten adäquat therapieren zu können oder deren Medikation an Substanzgruppen anzupassen, die ein möglichst geringes toxisches Potential besitzen

Die Patienten hatten ein Vielfaches der empfohlenen Tagesdosis (DDD) (vgl. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK, 2018) meist ihre eigenen Dauermedikation eingenommen. Sie überschritten die empfohlene Einnahmemenge deutlich (siehe 3.1 Kollektivbeschreibung sowie Tabelle 5: Patientenkollektiv und Basisdaten – Substanzen bzw. Tabelle 6: Patientenkollektiv und Basisdaten – Stoffklasse).

Zwischen den untersuchten Medikamenten bestanden signifikante Unterschiede bezüglich der eingenommenen Dosis: Patienten, die Venlafaxin eingenommen hatten, überschritten die Tagesdosis im Median um das 45-Fache, Patienten, die Clozapin eingenommen hatten, lediglich um das 8,7-Fache. Auch in Paarvergleichen bestätigten sich die signifikant unterschiedlichen Einnahmemengen (z. B. eingenommenes Vielfaches der DDD für Citalopram < Quetiapin mit $p = 0,0034$, Clozapin < Citalopram mit $p = 0,006$ sowie Clozapin < Venlafaxin mit $p = 0,008$). Ein Grund für die signifikant unterschiedlichen eingenommenen Dosen könnte die Menge an Wirkstoff pro Tablette sein: Um die empfohlene DDD von 100 mg für Venlafaxin zu erreichen, müssen durch den Patienten bereits regulär 2–3 Tabletten/-teile (à 37,5 mg/50 mg/75 mg) eingenommen werden, während sowohl für Citalopram wie auch für Mirtazapin Dosierungen existieren, die bereits einer DDD entsprechen. Auch in einer 2010 publizierten Studie fanden die Autoren unter den Venlafaxin-Intoxikationen im Median eine deutlich höhere eingenommene Dosis (35-faches der DDD) im Vergleich zur Einnahme der 19,4-fachen DDD für SSRI (vgl. Chan, Gunja, & Ryan, 2010, S. 118) und argumentieren ebenfalls mit Unterschieden in der Tablettendosierung bzw. der Packungsgrößen. Die Einnahmemenge könnte des Weiteren von dem sedierenden Potential des jeweiligen Medikaments abhängen: Trotz teils schwerer Intoxikation erhielten die hier untersuchten Patienten nach Einnahme von Venlafaxin eine mediane Punktzahl von 14 auf der GCS und konnten somit potentiell höhere Dosen einnehmen, ohne durch zunehmende Bewusstseinstörung daran gehindert zu werden. Auch Whyte et al. fanden in ihrer 2003 publizierten Studie zur Toxizität von Venlafaxin, SSRI und TCA signifikant weniger Patienten mit einem GCS von < 10 Punkten unter Venlafaxin als unter einer Intoxikation mit einem SSRI, wenn auch die Gruppengrößen mit 51 Patienten in der Venlafaxin-Gruppe vs. 233 Patienten in der SSRI-Gruppe sehr unterschiedlich waren (vgl. Whyte, 2003, S. 372).

Ein Grund für die unterschiedlichen Einnahmemengen könnte auch im Wirkeintritt bzw. der Latenz von Vergiftungserscheinungen nach Einnahme liegen. Die maximale Wirkstoffkonzentration von Clozapin im Gehirn wird bereits nach $18,7 \pm 3,1$ Minuten erreicht (vgl. Park et al., 2015, S. 307). Bei langfristiger Einnahme von Clozapin ist allerdings auch von einem Gewöhnungseffekt auszugehen, der auch den Grad der Bewusstseinstörung im Rahmen einer Intoxikation elementar beeinflussen kann (vgl. Reith et al., 1998, S. 96).

Die maximal eingenommene Dosis lag in dieser Kohorte für Citalopram bei 2 g (100-fache DDD), die minimale Einnahmemenge bei 180 mg (9-fache DDD). Bei Einnahmemengen unter 600 mg Citalopram wird im Allgemeinen eher von leichten bis mittelschweren Symptomen ausgegangen (vgl. Kraai & Seifert, 2015, S. 232). Es finden sich in der Literatur Berichte

über die Einnahme von bis zu 5,2 g Citalopram ohne bleibende Folgen (vgl. Grundemar et al., 1997, S. 1602).

Unter den hier untersuchten Patienten hatte ein Patient die Maximaldosis von 22,5 g (56,2-fache DDD) Quetiapin eingenommen. In der Literatur werden Fälle von zum Teil extremer Überdosierung berichtet, die ohne bleibende Schädigung verliefen: auch nach Einnahme von 36 g Quetiapin kann nach Intoxikation eine Restitutio ad integrum erreicht werden (vgl. Müller et al., 2009, S. 5). Die minimal eingenommene Menge lag bei den hier untersuchten Patienten bei 400 mg, entsprechend einer DDD. Somit traten in der hier beschriebenen Kohorte bereits nach Einnahme einer therapeutischen Dosis für die Therapie einer psychotischen Störung Intoxikationserscheinungen auf. Bei dem beschriebenen Patienten lagen als Vorerkrankungen eine Bipolare und eine Borderline-Persönlichkeitsstörung vor. Die durch ihn regulär eingenommene Dosis, die Dauer der bereits bestehenden Vorbehandlung mit Quetiapin und dadurch potentiell bestehende Adaptation an den Wirkstoff war somit nicht bekannt.

Die maximale Einnahmemenge für Clozapin lag bei 10 g (33,3-fache DDD). Unter Clozapin-überdosierungen sind in der Literatur nur wenige Todesfälle bekannt: In einem Fall kam es nach Einnahme von 2 g Clozapin bereits zu einer letalen Intoxikation. Der dort beschriebene Patient war erst seit kurzem mit Clozapin behandelt worden (vgl. Worm, Kringsholm, & Stenotoft, 1993, S. 54). Welber und Nevins erwähnen einen nicht publizierten letalen Fall von Intoxikation nach Einnahme von 3 g Clozapin. Im Vergleich hierzu hatte der in ihrem eigenen Case Report beschriebene Patient eine unklare Menge von bis zu 3750 mg (anhand der leeren Blisterpackungen geschätzt) eingenommen. Dieser Patient wurde nach Aktivkohlegabe und symptomatischer Therapie auf der Intensivstation trotz der hohen eingenommenen Dosis beschwerdefrei entlassen. (vgl. Welber & Nevins, 1995, S. 200–202) Reith et al. berichten von sieben Patienten, die im Median 3000 mg [400 mg–16000 mg] eingenommen hatten, ohne dass es zu einem Todesfall gekommen war. Ein Patient wurde zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten nach Einnahme von 5750 mg respektive 16 g Clozapin in die Studie einbezogen und zeigte fast identische Serumspiegel in beiden Fällen, weshalb die Autoren die Richtigkeit der angegebenen Einnahmemenge, insbesondere der 16 g Clozapin, anzweifeln (vgl. Reith et al., 1998, S. 95–96).

Die minimale eingenommene Dosis für Mirtazapin lag bei 300 mg (10-fache DDD), die maximale Dosis bei 5,4 g (180-fache DDD). In diesem Fall trat eine schwere Intoxikation auf. In einer retrospektiven Studie berichteten Schaper et al. von 73 Patienten, die nach Einnahme von 2250 mg lediglich eine leichte Symptomatik entwickelten (vgl. Schaper et al., 2002, S. 344).

Für Olanzapin wurden in dieser Kohorte maximal 750 mg (75-fache DDD) ingestiert. Es finden sich in der Literatur Berichte über Einnahmemengen bis 840 mg ohne Todesfall. Ein Patient in der von Palenzona et al. veröffentlichten Arbeit zeigte eine schwere Symptomatik nach Einnahme von 560 mg Olanzapin (vgl. Palenzona et al., 2004, S. 29–31).

Die minimal eingenommene Menge lag für Venlafaxin unter den hier untersuchten Fällen bei 1800 mg. Eine Patientin in dieser Kohorte hatte die Maximaldosis von 18 g (180-fache DDD) Venlafaxin eingenommen. Sie zeigte eine schwere Symptomatik, konnte allerdings im Verlauf beschwerdefrei entlassen werden. Schroeder et al. berichteten 2017 von einem Fall einer Ingestion von ebenfalls 18 g Venlafaxin – die höchste bislang in der Literatur beschriebene Einnahmemenge. Diese Patientin zeigte eine schwere Intoxikation mit Entwicklung eines kardiogenen Schocks mit konsekutivem Multiorganversagen, die jedoch ebenfalls ohne Residuen entlassen werden konnte (vgl. Schroeder et al., 2017, S. 360).

In dieser Studie konnte kein klarer Zusammenhang zwischen eingenommener Dosis und aufgetretener Symptomatik festgestellt werden, was sich mit den Aussagen der aktuellen Literatur deckt. Die hier gemessenen maximalen Medikamentenspiegel zeigten jedoch einen klaren positiven Zusammenhang mit der Entwicklung einer schweren Symptomatik gemessen am

PSS. Dies unterstreicht die Qualität der hier erhobenen Daten: In 64 % der Fälle lag quantitativ nachgewiesen eine Ingestion des angegebenen Wirkstoffes vor. Zudem auch eine relevante Intoxikation – je höher der gemessene Medikamentenspiegel, desto höher (nach PSS) die Wahrscheinlichkeit einer schweren Vergiftung.

Für alle hier untersuchten Psychopharmaka existiert eine enorme Bandbreite an unterschiedlich hohen Einnahmemengen und bezüglich der darauf folgenden Schwere der Intoxikation. Ein Teil dessen kann durch die unterschiedliche Resorption, Metabolisierung, eine Gewöhnung an den Wirkstoff bei langfristiger Einnahme sowie die individuelle Veranlagung/Disposition erklärt werden. Zudem stellt – wie erwähnt – die im klinischen Alltag konstant vorhandene Unsicherheit bei der Bestimmung von genauen Einnahmemengen einen nicht zu vernachlässigenden Faktor dar.

4.1.2 Symptomatik

Neurologische Symptomatik

In 21,4 % der Fälle zeigten die untersuchten Patienten ein Delir im Rahmen der Intoxikation. Unter den untersuchten Substanzen trat bei Clozapin bei über der Hälfte der Patienten und somit signifikant häufiger ein Delir auf als nach Einnahme der anderen Medikamente. Es zeigte sich ein im Maximalen um das 100-Fache erhöhtes Risiko für ein Delir in der Regressionsanalyse. Das Alter der Patienten, das Geschlecht, eine Vorbehandlung oder eine eingenommene Co-Medikation hatten keinen Einfluss. Der von Welber et al. in ihrem Case Report beschriebene Patient hatte eine unklare Menge Clozapin (bis zu 3750 mg anhand der leeren Blisterpackungen geschätzt) eingenommen. Er zeigte unter anderen Symptomen ebenfalls ein ausgeprägtes Delir (vgl. Welber & Nevins, 1995, S. 200–202). Es finden sich in der Literatur weitere Beschreibungen eines Delirs bei Clozapin-Überdosis (vgl. Jansman, Crommelin, van Hout, & Meulenbelt, 2015, S. 9).

Am zweithäufigsten trat in dieser Untersuchung ein Delir nach Einnahme von Olanzapin auf. Auch unter Olanzapin wird in der Literatur ein Delir als Symptom einer Intoxikation beschrieben (vgl. Truven Health Analytics Inc., 2012-2015; Burns, 2001, S. 6–7), wenngleich vorwiegend eine Bewusstseinsstrübung als führend berichtet wird (vgl. O'Malley, Seifert, Heard, Daly, & Dart, 1999, S. 280); (Ballesteros et al., 2007), S. 412–413). Palenzona et al. fanden in ihrer retrospektiven Beobachtungsstudie das Phänomen einer massiven Bewusstseinsfluktuation zwischen Somnolenz und Agitation bei Olanzapinvergiftung (vgl. Palenzona et al., 2004, S. 29). Diese Symptomatik trat unter den hier untersuchten Patienten nicht auf beziehungsweise konnte der vorliegenden Dokumentation nicht entnommen werden.

Unter Quetiapin gibt es vereinzelte Berichte über ein Delir als Symptom der Intoxikation (vgl. Alexander, 2009, S. 781; Eyer et al., 2011, S. 851). Eyer et al. warnen in ihrer Arbeit vor einer Fehldiagnose eines anticholinergen Delirs bei Quetiapinvergiftung, da hier häufig nicht alle Symptome eines anticholinergen Syndroms vorhanden sein müssen. 75 % ihrer Patienten mit Delir (auch ohne Vollbild eines anticholinergen Syndroms) hatten Physostigmin erhalten und daraufhin eine ausgeprägte Besserung der Symptome gezeigt (vgl. Eyer et al., 2011, S. 851).

Unter den Neuroleptika kam es hochsignifikant häufiger zu einem Delir als unter den untersuchten Antidepressiva ($p = 0,006$). Im Rahmen einer Neuroleptikaintoxikation lag das Risiko, ein Delir zu erleiden deutlich höher (6-faches Risiko) als im Rahmen einer Intoxikation mit einem Antidepressivum ($p = 0,012$), ohne wesentlichen Einfluss anderer Faktoren. Bei Vergiftungen mit Neuroleptika muss folglich das Auftreten eines Delirs, bei Olanzapin potentiell auch mit starker Fluktuation des Bewusstseinszustandes und bei Quetiapin auch als atypisches Bild eines anticholinergen Syndroms, als mögliches Intoxikationssymptom beachtet werden.

20,4 % der Patienten in dieser Studie erlitten im Rahmen ihrer Intoxikation einen zerebralen Krampfanfall, 8,6 % rezidivierend. Am häufigsten traten zerebrale Krampfanfälle unter Venlafaxin auf, gefolgt von Clozapin ($p = 0,072$). In der Post-hoc Testung mittels Paarvergleichen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Substanzen.

In der Literatur finden sich verschiedene Aussagen zum Auftreten dieser Symptomatik: Auch Kelly et al. konnten keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von zerebralen Krampfanfällen zwischen Citalopram und Venlafaxin feststellen, wenngleich auch bei ihren Patienten unter Venlafaxin mehr Anfälle als unter Citalopram auftraten. Von den dort untersuchten 225 Patienten hatten 96 Patienten Venlafaxin und 88 Patienten Citalopram eingenommen; zu einem zerebralen Krampfanfall kam es in 8 Fällen (8,3 % der Fälle von Venlafaxinintoxikationen) respektive 5 Fällen (5,6 % der Citalopramintoxikationen) und somit in 5,7 % der Gesamtpatientenzahl. Unter Mirtazapin trat kein Krampfereignis auf (vgl. Kelly et al., 2004, S. 69–70). Die Patienten von Kelly et al. hatten Dosen zwischen 400 mg und 4200 mg Venlafaxin bzw. 400 mg bis 3000 mg Citalopram und somit deutlich geringere Dosen als in den hier untersuchten Fällen eingenommen. Bei den von uns untersuchten Patienten lag eine mediane Einnahmemenge von 4500 mg [2625 mg–7125 mg] Venlafaxin (45-fache DDD [26,3-Faches–71,3-Faches]) bzw. Citalopram 757 mg [575–1200] (38,8-fache DDD [28,8-Faches–60-Faches]) vor. Dies könnte die deutlich höhere Inzidenz von zerebralen Krampfanfällen mit 42,9 % der Patienten für Venlafaxin und 27,3 % für Citalopram in den hier ausgewerteten Daten erklären. Zudem wurde im Gegensatz zu dieser Arbeit durch die Autoren neben Ethanol eine Vielzahl von Co-Ingestionen anderer Medikamente akzeptiert, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt.

Eine weitere Studie zeigte sowohl im Vergleich zu SSRI, als auch im Vergleich zu Vergiftungen mit den älteren Trizyklika eine signifikant höhere Inzidenz von Krampfanfällen unter Intoxikationen mit Venlafaxin. Patienten mit Venlafaxinintoxikation hatten dort das 10,9-Fache [0,8-Faches–82,5-Faches] der DDD, die Patienten mit Krampfanfall unter Venlafaxin im Median das 31,5-Fache [9-Faches–82,5-Faches] der DDD eingenommen. Ab 900 mg kam es zu diesem Symptom im Rahmen der Intoxikation (vgl. Whyte, 2003, S. 371–372). Unter Clozapin werden bereits in therapeutischer Dosierung zerebrale Krampfanfälle beobachtet (vgl. Burns, 2001, S. 4), folglich war auch in dieser Kohorte das Auftreten dieser Symptomatik wahrscheinlich. Nach Einnahme von Quetiapin trat lediglich in 9,5 % der Fälle ein Krampfanfall auf. Hier lagen die Häufigkeiten somit deutlich niedriger als in der von Eyer et al. untersuchten Kohorte, bei der in 20 % der Fälle ein Anfallsereignis auftrat (vgl. Eyer et al., 2011, S. 849). Eine mögliche Begründung könnte in der akzeptierten Co-Ingestion von Benzodiazepinen von 5 Patienten mit Quetiapinintoxikation liegen. Nicht auszuschließen ist folglich ein antikonvulsiver protektiver Effekt. In der Untersuchung von Eyer et al. hatten jedoch ebenfalls 3 Patienten zusätzlich Lorazepam in unbekannter Dosis eingenommen.

Bezüglich rezidivierender zerebraler Krampfanfälle zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den hier untersuchten Substanzen. Patienten bei Intoxikationen mit Venlafaxin erlitten mit 28,6 % am häufigsten rezidivierende Anfallsereignisse. Auch Bosse et al. beschreiben in ihrem Case Report nach Einnahme von 19 g Venlafaxin neben einer schlussendlich letalen Episode von Kammerflimmern rezidivierende zerebrale Krampfanfälle (vgl. Bosse et al., 2008, S. 19). Unter den hier untersuchten Patienten traten in 9,5 % der Fälle und folglich am zweithäufigsten rezidivierende Anfälle nach Einnahme von Quetiapin auf, also knapp über der Gesamthäufigkeit der Kohorte ($p = 0,151$).

Bei Intoxikationen mit allen hier untersuchten neueren Psychopharmaka ist folglich mit zerebralen Krampfanfällen, auch zum Teil rezidivierend, zu rechnen. Weitere Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen könnten helfen, das potentiell höhere Risiko von zerebralen Krampfanfällen bei Venlafaxin-Intoxikationen im Vergleich zu anderen neueren Substanzen und insbesondere zu SSRI und Mirtazapin zu verifizieren.

Im Rahmen einer Intoxikation mit Olanzapin trat mit 85,7 % signifikant häufiger eine Miosis auf als nach Einnahme der anderen beiden untersuchten Neuroleptika ($p < 0,05$). In der Literatur wurde die Miosis als Symptom einer Olanzapin-Vergiftung bereits mehrfach beschrieben: Unter anderem durch die Gruppe um Sandra Palenzona aus der Schweizer Giftnotrufzentrale (vgl. Palenzona et al., 2004, S. 29 und 31) sowie O'Malley et al., die gar von einer Ähnlichkeit der Symptome mit einer Opioid-Intoxikation ausgehen (vgl. O'Malley et al., 1999, S. 279–280).

Kardiozirkulatorische Symptomatik

Die überwiegende Mehrzahl der intoxikierten Patienten (69,9 %) wies im Rahmen der Vergiftung eine Tachykardie auf, ohne dass sich signifikante Unterschiede zwischen den Substanzen feststellen ließen. Unter den mit Quetiapin intoxikierten Patienten waren 90,5 % tachykard, gefolgt von Clozapin mit 77,8 %. Diese Ergebnisse decken sich mit den von Eyer et al. erhobenen Daten zu Quetiapin-Intoxikationen (vgl. Eyer et al., 2011, S. 848–849). Auch Reith et al. berichten in ihrer Fallserie mit sieben Patienten von Tachykardie als einzigem Zeichen von Kardiotoxizität unter Clozapin-Vergiftungen (vgl. Reith et al., 1998, S. 96). Bei Le Blaye et al. wird das Auftreten einer Tachykardie in 33,1 % der Vergiftungsfälle mit Clozapin beschrieben (vgl. Le Blaye I, Donatini B, Hall M, Krupp P, S. 173).

Unter Neuroleptika kam es signifikant häufiger zu einer Tachykardie als unter Antidepressiva. Es ergab sich aber kein signifikanter Unterschied bezüglich der Art des eingenommenen Neuroleptikums.

In fast 24 % der Fälle trat eine Schocksymptomatik gemessen am Allgöwer Schockindex auf (vgl. Allgöwer & Burri, 1967 #116}, S.1947–1950) ($p = 0,027$). Am häufigsten war dies unter Clozapin der Fall. In der Literatur wird das Auftreten einer Kreislaufdepression unter Clozapin mehrfach beschrieben (vgl. Le Blaye I, Donatini B, Hall M, Krupp P, S. 173; Welber & Nevins, 1995, S. 200). In 38,1 % der Fälle fand sich unter den Patienten auch unter Quetiapin ein positiver Schockindex. Bei den von Eyer et al. untersuchten Patienten wurde bei 50 % der Patienten eine Katecholamin-Therapie notwendig; in dieser Kohorte lediglich in 14,3 % der Quetiapinintoxikationen (vgl. Eyer et al., 2011, S. 849). Nach Einnahme von Neuroleptika trat signifikant häufiger eine hämodynamische Instabilität auf, als nach Einnahme eines Antidepressivums ($p = 0,002$). Auch eine Katecholamin-Therapie war sehr viel häufiger bei Neuroleptika-Intoxikationen nötig, wenn auch ohne signifikanten Unterschied zwischen den Substanzgruppen (15,9 % vs. 1,2 %; $p = 0,539$).

Für 91 der 93 untersuchten Patienten lag mindestens eine EKG-Aufzeichnung vor. Im Median wurden pro Patient 3 [1-6] EKGs im Rahmen des stationären Aufenthaltes abgeleitet. Die Abstände zwischen den Aufzeichnungen wurden durch die behandelnden Ärzte je nach Symptomatik, eigener klinischer Erfahrung sowie ingestierter Dosis festgelegt. Insofern lag bis auf das regulär im Rahmen des Aufnahmeprozesses abgeleitete EKG keine Standardisierung bezüglich der Zeitpunkte der Aufzeichnung vor. Die einzelnen klinischen Verläufe sind somit nur bedingt miteinander vergleichbar. Es bleibt nicht auszuschließen, dass möglicherweise Pathologien unentdeckt blieben, da für den fraglichen Zeitpunkt keine EKG-Ableitung vorlag. Um dennoch die bestmögliche Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wurden jeweils das Aufnahme-EKG sowie das EKG mit den maximalpathologischen Zeiten für jeden Patienten ausgewertet.

In den EKGs fanden sich sowohl bei Aufnahme, als auch nach Kennzeichnung des maximal pathologischen EKGs für alle Substanzen normwertige QRS-Zeiten. In der Literatur finden sich Beispiele von QRS-Verbreiterung unter Citalopram- und Venlafaxinintoxikationen (vgl. Engebretsen, Harris, & Wood, 2003, S. 164; Chan et al., 2010, S. 119; Isbister, 2009, S. 574).

Das Auftreten einer QRS-Verbreiterung scheint allerdings im Allgemeinen seltener aufzutreten, als im Rahmen von Intoxikationen mit den älteren Trizyklischen Antidepressiva, im Rahmen derer eine QRS-Verbreiterung zu den sehr häufig auftretenden Symptomen zählt (vgl. Eyer, Stenzel et al., 2009, S. 515–516).

Bei Aufnahme lag die frequenz-korrigierte QT_c -Zeit (errechnet nach Bazett (vgl. Bazett, 1920, S. 353–370)) bei allen untersuchten Patienten im Normbereich. Die mediane QT_c -Zeit in der pathologischsten EKG-Aufzeichnung für jeden Patienten betrug über alle Substanzen 453 ms [432 ms–489 ms] und lag somit über dem Normwert (vgl. Isbister, 2015a, S. 190). Eine QT -Verlängerung stellt einen wichtigen Risikofaktor für eine Torsade-de-Pointes-Tachykardie (vgl. Roden, 1993, S. 684) und somit für eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation einer Intoxikation dar.

Die längste QT_c fand sich im Rahmen von Intoxikationen mit Citalopram mit 488,5 ms [446,7 ms–517,2 ms], gefolgt von Quetiapin mit 480 ms [452 ms–512 ms]. Eine signifikant längere QT_c wurde hier im Vergleich zu Venlafaxin gemessen ($p = 0,012$), in der Regressionsanalyse mit Venlafaxin als Referenzsubstanz wurde eine im Median um 47 ms längere QT_c nach Einnahme von Quetiapin gemessen.

Citalopram ist für seine Kardiotoxizität, die auch bereits in höheren therapeutischen Dosen auftreten kann, bekannt (vgl. Cooke & Waring, 2013, S. 755). In einer Fallserie beschreiben Grundemar et al. bei allen Patienten QT -Verlängerungen bei eingenommenen Dosen zwischen 400–5200 mg (vgl. Grundemar et al., 1997, S. 1602). Für die Kardiotoxizität von Citalopram durch QT -Verlängerung wird die ursächliche Rolle von Didesmethyl-Citalopram, einem Metaboliten von Citalopram, diskutiert (vgl. Dart, 2004, S. 847; Engebretsen et al., 2003, S. 164). Unterecker et al. zeigten in ihrem 2012 veröffentlichten Case Report einen Zusammenhang zwischen der QT_c und dem gemessenen Serum-Citalopramspiegel auf (vgl. Unterecker, Warrings, Deckert, & Pfuhlmann, 2012, S. 30–32). In dieser Untersuchung wiesen die Patienten im Median einen maximalen Spiegel von 1813,0 ng/ml [774,25 ng/ml–2930,8 ng/ml] auf – ein im Median deutlich höherer Spiegel als in den Daten von Unterecker et al. (Serumspiegel von 1231 ng/ml nach Einnahme von 1400 mg Citalopram), in deren Fallbericht die maximal gemessene QT_c jedoch bei 541 ms lag. Eine mögliche, von den Autoren diskutierte Begründung für die sehr lange QT -Zeit trotz vergleichsweise niedrigem Spiegel in diesem Fall könnte in der zusätzlichen Einnahme von Opipramol, einem Trizyklischen Antidepressivum, liegen (vgl. Unterecker et al., 2012, S. 30–32).

In einem weiteren Case Report wird eine QT -Verlängerung bei einem Serumspiegel von 1940 ng/ml nach Einnahme von lediglich 400 mg Citalopram beschrieben (vgl. Engebretsen et al., 2003, S. 163–164). Unter 600 mg Dosis geht man, wie bereits erwähnt, im Allgemeinen von einer leichten bis mittelschweren Symptomatik aus: Eine QT -Verlängerung oder gar Torsade-de-Pointes-Tachykardie wird in der Literatur meist nach Einnahme von höheren Dosen beschrieben (vgl. Deshauer, 2007, S. 232).

Die hier gezeigten Ergebnisse entsprechen Daten, die Waring et al. 2010 für Antidepressiva publizierten: Für Citalopram ergab sich im direkten Vergleich zu Mirtazapin und Venlafaxin das höchste Risiko für eine QT -Verlängerung (vgl. Waring et al., 2010, S. 883). Kelly et al. fanden in ihrer retrospektiven Studie keine Unterschiede im Rahmen einer Intoxikation zwischen den Antidepressiva nach Korrektur der QT -Zeit nach Bazett (vgl. Kelly et al., 2004, S. 70).

Unter Quetiapin zeigte sich mit 480 ms in dieser Kohorte eine signifikant höhere QT_c als unter den anderen beiden untersuchten Neuroleptika. Auch für Quetiapin ist eine Verlängerung der QT_c bereits in der Literatur beschrieben: (vgl. Bosse et al., 2008, S. 63; Eyer et al., 2011, S. 849/851). Bei Eyer et al. lag im Rahmen der untersuchten Quetiapin-Intoxikationen die mediane QT_c bei 457 ms. Es trat keine TDP auf (vgl. Eyer et al., 2011, S. 849).

Verschiedene Autoren evaluierten den Gebrauch eines QT-Nomogramms zur besseren Einschätzung von Hochrisikopatienten für eine Torsade-de-Pointes-Tachykardie: Die Originalstudie von Chan et al. aus dem Jahr 2007 etablierte diese Methode mit Auftragen der Herzfrequenz auf der X-Achse (Zeit-Achse), der QT-Zeit auf der Y-Achse und einer Nomogrammlinie als eine hocheinschätzende und spezifische Einschätzungshilfe. Die Autoren postulieren, dass die häufig verwendete Bazett-Formel (vgl. Bazett, 1920) die QT-Zeit für Herzfrequenzen $>70/\text{min}$ über- und für Herzfrequenzen $< 50/\text{min}$ unterkorrigiert (vgl. Chan et al., 2010, S. 612). Waring et al. wandten das Nomogramm in ihrer 2010 publizierten Studie zu Intoxikationen mit Antidepressiva erfolgreich an (vgl. Waring et al., 2010). Auch in unserer Kohorte lag in fast 70 % der Fälle eine Tachykardie vor, die somit Einfluss auf die Einschätzung der QT_c gehabt haben könnte.

In der aktuellen klinischen Praxis ist die Anwendung der Bazett-Formel (vgl. Bazett, 1920) weiterhin die meistverbreitete Methode nach Frequenzkorrektur eine QT-Verlängerung festzustellen und somit Risikopatienten für eine Torsade-de-Pointes-Tachykardie zu identifizieren. In seiner 2015 publizierten Arbeit kommt Geoffrey K. Isbister zum Schluss, dass aktuell am häufigsten die Bazett-Formel in der klinischen Praxis angewandt wird – wenn auch teilweise ohne manuell die Zeiten auszumessen – und dass das QT-Nomogramm zwar eine vielversprechende Neuerung darstellt, diese allerdings noch weiterer prospektiver Studien zur Erprobung bedarf (vgl. Isbister, 2015a, S. 189–190).

Im Rahmen dieser Studie kam es während der akuten Intoxikationen zu keinen höhergradigen Arrhythmien, bis auf eine ventrikuläre Tachykardie in einem Fall einer Clozapin-Intoxikation, die in einem auswärtigen primärversorgenden Krankenhaus dokumentiert wurde und somit nicht nachverfolgt werden konnte. Waring et al. berichten in den von ihnen erhobenen Daten zu akuten Intoxikationen mit Antidepressiva ebenfalls über keine höhergradigen Herzrhythmusstörungen, insbesondere keine Torsade-de-Pointes-Tachykardie (vgl. Waring et al., 2010, S. 882). Im Gegensatz hierzu fanden Eyer et al. vier Patienten mit Arrhythmien bei akuten Quetiapinintoxikationen, wobei in drei der vier Fälle keine Monointoxikation mit Quetiapin vorlag. Co-ingestiertere Substanzen waren hier Ethanol, Zopiclon und im Fall der letalen Arrhythmie Citalopram (vgl. Eyer et al., 2011, S. 850).

Die hier vorgelegten Daten suggerieren generell eine selbst im Falle schwerer Überdosierungen begrenzte Kardiotoxizität ohne Auftreten von schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen, die durch weitere Studien jedoch noch verifiziert werden muss. Zwischen den untersuchten Antidepressiva bestand eine signifikant längere QT_c bei Intoxikationen mit Citalopram. Quetiapin führte in der Substanzgruppe der Neuroleptika zu einer signifikant längeren QT_c im Vergleich zu sowohl Clozapin, als auch Olanzapin. Die klinische Bedeutung dieser Zeitenverlängerung, insbesondere in Bezug auf das Risiko für eine TDP, bleibt noch Gegenstand weiterer Forschung.

Medizinische Scores

In der untersuchten Kohorte wurde in 20,4 % der Fälle bei einer leichten Vergiftung ein PSS von 1 und in 30,1 % bei mittelschwerer Intoxikation ein PSS von 2 vergeben. Mit 49,5 % erlitt fast die Hälfte der Patienten eine schwere Vergiftung (PSS von 3). Kein Patient verstarb, daher wurde in keinem Fall ein PSS von 4 (Tod) vergeben.

Die Einteilung mittels PSS für die untersuchten Substanzen im Einzelnen findet sich unter Punkt 3.2.2 Medizinische Scores sowie Tabelle 12: Symptomatik – Substanzen bzw. Tabelle 13: Symptomatik – Stoffklasse. Die primär signifikanten Unterschiede konnten in der Post-hoc-Testung nicht bestätigt werden. Ein Grund hierfür könnte, wie bereits erwähnt, in der Vorselektion nur relevanter intoxikierter Patienten (und damit relativ kleinen Subgruppen) für diese Arbeit liegen: 74 der 93 untersuchten Patienten erlitten eine mindestens mittelschwere Intoxikation. Die Patienten in dieser Kohorte hatten, sofern sie einen PSS von ≥ 2 erreichten,

minimal 240 mg Citalopram (12-fache DDD), 200 mg Clozapin (0,67-fache DDD), 300 mg Mirtazapin (10-fache DDD), 30 mg Olanzapin (3-fache DDD), 400 mg Quetiapin (entsprechend einer DDD) sowie 3 g Venlafaxin (30-fache DDD) eingenommen. Wie unter 4.1.1 Kollektivbeschreibung erwähnt, konnte in diesem Zusammenhang keine klare Beziehung zwischen der eingenommenen Dosis und der aufgetretenen Schwere der Vergiftungserscheinungen nachgewiesen werden. In den hier getätigten Berechnungen lag allerdings ein signifikant erhöhtes Risiko für eine schwere Symptomatik bei Anstieg des Plasmaspiegels vor.

Das höchste Risiko eine schwere Symptomatik zu entwickeln bestand, wie auch die Regressionsanalyse zeigte, für Quetiapin: Am deutlichsten ergab sich eine Diskrepanz im Vergleich zu den untersuchten Antidepressiva. Im Direktvergleich zu den anderen beiden Neuroleptika Clozapin und Olanzapin ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,207$ bzw. $p = 0,459$). Eine Intoxikation mit einem der hier untersuchten Neuroleptika birgt anhand der ermittelten Daten ein 30-faches Risiko für eine schwere Symptomatik im Vergleich zu den untersuchten Antidepressiva ($p < 0,001$). Die Verteilung für Quetiapin (PSS 1/2/3/4: 4,8%/33,3%/61,9%/0%) zeigt eine ähnliche Tendenz wie die von Eyer et al. erhobenen Daten, mit der Ausnahme eines Todesfalls unter den dort untersuchten Patienten: Dieser trat jedoch bei Co-Ingestion großer Dosen von Quetiapin und Citalopram auf, was die Autoren auch als mögliche Erklärung für die außergewöhnlich schwere Vergiftung diskutieren (vgl. Eyer et al., 2011, S. 851).

Auch Kelly et al. interpretieren die von ihnen erhobenen Daten zu neueren Antidepressiva als Hinweis darauf, dass Intoxikationen mit den neueren Antidepressiva in den meisten Fällen keine schwere Symptomatik nach sich ziehen, wenngleich dort keine Einteilung nach PSS vorgenommen wurde (vgl. Kelly et al., 2004, S. 70).

Bei Intoxikation mit den hier untersuchten neueren Substanzen kann es zu teils auch schweren Vergiftungssymptomen kommen. Die hier erhobenen Daten zeigen ein hochsignifikant höheres Risiko für eine schwere Vergiftung für die untersuchten Neuroleptika als für die untersuchten Antidepressiva.

Es kam in den hier ausgewerteten Fällen häufig zu Bewusstseinstörung im Rahmen der Intoxikationen: Die Einteilung auf der GCS für alle Patienten ergab einen medianen Wert von 12 [7–14]. In der Gruppe der Neuroleptika lag der mediane GCS bei 8 [6–12]) und somit deutlich niedriger als in der Gruppe der Antidepressiva (14 [11–15]) ($p < 0,001$). Für die Einnahme von Neuroleptika ergab sich in der linearen Regressionsanalyse ein um 5 Punkte niedrigerer Wert in der GCS ($p < 0,001$). Für die Einnahme von Clozapin ergab sich ein um 7,7 Punkte, für Quetiapin ein um 6,8 Punkte und für Olanzapin ein um 6,5 Punkte geringerer GCS als für die Einnahme von Venlafaxin. Für Mirtazapin lag die GCS um 3,3 Punkte, für Citalopram um 3,5 Punkte niedriger als nach Einnahme von Venlafaxin. Alle hier untersuchten Psychopharmaka können im Falle einer Vergiftung zu einer Bewusstseinstörung führen (vgl. Le Blaye I, Donatini B, Hall M, Krupp P, S. 173; Broich, Heinrich, & Marneros, 1998, S. 149; Eyer et al., 2011, S. 849; Müller et al., 2009, S. 2; O'Malley et al., 1999, S. 280; Ballesteros et al., 2007, S. 412–413). Die hier erhobenen Ergebnisse decken sich mit bereits publizierten Daten: Für Intoxikationen mit Venlafaxin überwiegen auch in der vorhandenen Literatur meist kardiale Symptome mit Tachykardie und auch in seltenen Fällen schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen sowie zerebralen Krampfanfällen, verglichen mit einer weniger relevanten Bewusstseinstörung (vgl. Bosse et al., 2008, S. 19; Whyte, 2003, S. 372; Isbister, 2009, S. 574).

Alle hier untersuchten Substanzen können im Vergiftungsfall zu einer teils auch ausgeprägten Bewusstseinstörung führen. In dieser Kohorte wiesen die mit Neuroleptika intoxikierten Patienten eine deutlich ausgeprägtere Symptomatik auf.

Toxikologische Syndrome

Bezüglich des Auftretens eines Serotoninsyndroms (Gesamthäufigkeit 5,4 %) bestanden in dieser Untersuchung lediglich marginale Unterschiede sowohl bezüglich der Medikamentengruppen, als auch der Einzelsubstanzen. In der Gruppe der Intoxikationen mit Neuroleptika kam es zu keinem Serotoninsyndrom, was ein mit der aktuellen Literatur übereinstimmendes Ergebnis darstellt. Haslett und Kumar sahen in einem Fallbericht 2003 für die aufgetretene serotonerge Symptomatik ihrer Patientin Olanzapin als Ursache an. In dem beschriebenen Fall wurde bei bestehender Dauermedikation mit Lithium und Citalopram bei nicht zufriedenstellendem klinischen Erfolg Olanzapin hinzugefügt, in der Dosis erhöht und Citalopram bei zunehmender Irritabilität und serotonerger Symptomatik schließlich abgesetzt. Dennoch verschlechterte sich die Symptomatik der Patientin zunehmend und die Kriterien eines Serotoninsyndroms wurden schließlich erfüllt (vgl. Haslett & Kumar, 2002, S. 533–534). Isbister et al. vertraten in einem Antwortschreiben auf den genannten Artikel allerdings die Meinung, dass es sich in dem beschriebenen Fall um ein SSRI-Entzugssymptom gehandelt habe. Sie postulieren, dass bei den in ihrer Klinik behandelten Patienten mit Serotoninsyndrom unter Olanzapin stets eine Co-Ingestion von Venlafaxin oder einem SSRI vorgelegen habe und die Autoren somit unberechtigterweise Olanzapin als kausales Agens betrachteten (vgl. Isbister, Downes, & Whyte, 2003, S. 241–242). Von dem Auftreten eines Serotoninsyndroms unter Clozapin oder Quetiapin wurde unseres Wissens bislang in der Literatur nicht berichtet. Unter den Antidepressiva trat ein Serotoninsyndrom ausschließlich unter Citalopram und Venlafaxin mit einer größeren Häufigkeit unter letzterem auf. Chan et al. fanden in ihrer Auswertung ein mit marginaler Signifikanz höheres Auftreten zugunsten von Venlafaxin im Vergleich zu SSRI (vgl. Chan et al., 2010, S. 119). Kelly et al. bestätigten diese Annahme ebenfalls, obwohl auch in der dort untersuchten Kohorte keine signifikanten Ergebnisse gefunden wurden (vgl. Kelly et al., 2004, S. 70). Die fehlenden Signifikanzen sind auch in dieser Arbeit am ehesten durch die geringe Fallzahl zu erklären.

Auch ein anticholinerges Syndrom (16,1 % der Patienten) trat in beiden Gruppen und über alle Substanzen verteilt auf. Unter Quetiapin ist – wie unter 4.1.2 Symptomatik erwähnt – auf die Möglichkeit eines anticholinergen Syndroms auch ohne Ausprägung des Vollbildes zu achten: Die von Eyer et al. bei Verdacht auf anticholinerges Syndrom mit Physostigmin therapierten Patienten zeigten eine deutliche Besserung der Symptomatik trotz primär nicht vollständiger Ausprägung (vgl. Eyer et al., 2011, S. 851). Bei Clozapin- und Olanzapin-Vergiftungen wurde ein anticholinerges Syndrom als Symptom ebenfalls beschrieben (vgl. Burns, 2001, S. 7). Bei Intoxikationen mit Citalopram wird in der Literatur unseres Wissens kein anticholinerges Syndrom beschrieben. Durch die geringe Affinität zu cholinergen Rezeptoren kommt es unter Citalopram generell zu wenigen anticholinergen Nebenwirkungen, vor allem im Vergleich zu den älteren Trizyklika (vgl. Rote Liste Service GmbH, 2018; Carvalho, Sharma, Brunoni, Vieta, & Fava, 2016, S. 274; Labbate, Arana, & Fava, 2011, S. 63). Gleichwohl trat bei den hier untersuchten Patienten in 9,1 % der Fälle ein anticholinerges Syndrom auf. Auch Venlafaxin wird wenig bis keine anticholinerge Wirkung zugeschrieben (vgl. Rote Liste Service GmbH, 2018; Ciraulo & Shader, 2004, S. 75; Labbate et al., 2011, S. 63). Bei 14,3 % der hier untersuchten Patienten nach Venlafaxin-Einnahme kam es jedoch ebenfalls zu Symptomen, die mit einem anticholinergen Syndrom vereinbar waren. In der Literatur finden sich bei Monointoxikationen mit Venlafaxin nur wenige Berichte über diese Symptomatik. Miller et al. beschreiben einen pädiatrischen Fall bei akzidenteller Ingestion von 600 mg Venlafaxin über zwei Tage. Der Patient wurde symptomatisch mit Laxantien und Einläufen therapiert (vgl. Miller, McGoodwin, & Hagemann, 2008, S. 338–339). Ein anticholinerges Syndrom trat unter jeder der hier untersuchten Substanzen auf, auch wenn einzelnen Medikamenten wenig bis keine anticholinerge Wirkung zugeschrieben wird. Somit

ist im Falle einer Intoxikation dennoch auf eine dahin gehende Symptomatik (zum Teil auch ohne Ausprägung der klassischen anticholinergen Tetrad) zu achten und gegebenenfalls eine Antidotgabe in Betracht zu ziehen.

4.1.3 Laborchemische Analysen

Die hier untersuchten Patienten zeigten im Median im Rahmen der Intoxikationen wenig laborchemische Auffälligkeiten. Für einzelne Parameter (wie z. B. Glucose) lagen für eine aussagekräftige Auswertung zu wenige Daten vor. Die Elektrolytwerte lagen im Median im Normbereich. Im Allgemeinen waren die Werte für Kreatinkinase, Nierenretentionsparameter Kreatinin und Harnstoff, der pH und der Base Excess bei Aufnahme normwertig. Unter Citalopram, Quetiapin sowie Venlafaxin zeigten sich in diesen Daten lediglich einzelne pathologische Werte für die Kreatinkinase (maximale Werte unter Citalopram 2912 U/l (hier auch erhöhtes Serumkalium mit 5,8 mmol/l als Zeichen für Zellzerfall), 4168 U/l und 16092 U/l, unter Quetiapin 1007 U/l sowie 1089 U/l und unter Venlafaxin 6515 U/l und 81680 U/l). Einzig bei den mit Clozapin intoxikierten Patienten fanden sich auch im Median pathologische Werte für die Kreatinkinase (CK) (1040 U/l [121 U/l–5263 U/l]. In der Literatur finden sich Berichte über Myotoxizität unter Clozapin (vgl. Jansman et al., 2015, S. 9). Die hier erhobenen Daten bestätigen den Ansatz, dass es unter Clozapin zu akuter Muskeltoxizität kommen kann und somit eine laborchemische Analyse der CK zum frühzeitigen Erkennen einer möglichen Rhabdomyolyse notwendig ist. Die unter Clozapin häufig stattgehabten zerebralen Krampfereignisse könnten zudem in den hier untersuchten Fällen durch traumatische und liegebedingte Muskelschäden zur Erhöhung der CK beigetragen haben. Nicht auszuschließen sind erhöhte Werte traumatischer Genese bei akuter Schädigung der Skelettmuskulatur bei Intoxikation mit Citalopram und Venlafaxin: Unter Citalopram hatten eine der Patientinnen mit erhöhter CK (2912 U/l) und beide Patienten unter Venlafaxin einen Krampfanfall erlitten. Ein Teil dieser erhöhten Werte ist somit potentiell auf diese Ereignisse zurückzuführen, allerdings ist die Ursache einer Erhöhung der CK zumindest im Rahmen einer Venlafaxinintoxikation noch nicht ausreichend erforscht und eine medikamentös-toxische Komponente von Venlafaxin in der Entstehung einer Rhabdomyolyse noch unklar (vgl. Hanekamp et al., 2005, S. 317). Es finden sich Berichte über eine Erhöhung der CK unter Venlafaxin mit Werten von >10000 U/l ohne Auftreten von Komplikationen (vgl. Oliver, Kelly, Jarvie, Denieul, & Bateman, 2002, S. 464). Unter Citalopram gibt es ebenfalls Einzelfallbeschreibungen von Rhabdomyolyse (vgl. Grundemar et al., 1997, S. 1602). Beide hier untersuchten Patienten mit Quetiapin-Intoxikation hatten kein zerebrales Krampfereignis gezeigt. Es existiert ein Einzelfallbericht zu erhöhten Kreatinkinase-Werten unter Quetiapin als Dauermedikation, allerdings nahm der dort beschriebene Patient noch eine Reihe weiterer Substanzen ein, was die genaue Ätiologie der CK-Erhöhung und die Rolle von Quetiapin in diesem Fall im Unklaren lässt (vgl. Velasco-Montes, Oriñuela-González, & Sanjuán-López, 2012, S. 98). Generell stellt das maligne Neuroleptika-Syndrom mit konsekutiver Muskelrigidität einen weiteren Grund für eine Rhabdomyolyse bei Einnahme von Neuroleptika dar. Eine derartige Symptomatik trat jedoch bei keinem der untersuchten Patienten auf. Ein im Rahmen der Intoxikation erfolgtes Trauma, z. B. ein Sturz oder Liegetrauma als Ursache einer Skelettmuskelschädigung ist schlussendlich ebenfalls nicht auszuschließen. Bei Intoxikation mit Olanzapin wurden in der Literatur Fälle von Rhabdomyolyse beschrieben (vgl. Waring, Wrate, & Bateman, 2006, S. 736), im Rahmen dieser Untersuchung kam es unter Olanzapin allerdings nicht zu einer Erhöhung der CK.

Die Patienten erhielten eine parenterale Flüssigkeitstherapie, keiner der Patienten entwickelte ein Nierenversagen im Rahmen der Intoxikation.

Die aktuelle Datenlage zeigt, dass es nach Einnahme von Olanzapin auch nach 12 Stunden und nach Einnahme von Venlafaxin noch mit einer Latenz von 3–5 Tagen zu Maximalwerten

der CK kommen kann (vgl. Waring et al., 2006, S. 738; Oliver et al., 2002, S. 464). Da bei den hier untersuchten Patienten zum Teil nur einmalig eine Blutentnahme mit Bestimmung der CK erfolgte, ist es möglich, dass das Ausmaß der CK-Erhöhung unterschätzt wurde. Eine laborchemische Kontrolle bei Aufnahme und weitere Analysen im Verlauf des stationären Aufenthaltes scheinen somit im Rahmen von Intoxikationen mit den hier untersuchten Psychopharmaka notwendig zu sein, um eine mögliche Myotoxizität und das Auftreten einer Rhabdomyolyse näher zu untersuchen.

In keinem der hier untersuchten Patienten trat ein Fall eines akuten Nierenversagens auf. Die Kreatininwerte und auch die Werte für den Serumharnstoff lagen im Median im Normbereich, ohne Unterschiede zwischen den Substanzen.

4.1.4 Therapie

Fast 70 % der hier untersuchten Patienten benötigten aufgrund der Schwere der Vergiftung eine intensivstationäre Überwachung und Therapie. Bei Intoxikation mit Clozapin war dies sogar in fast 90 % der Fälle notwendig, bei Intoxikation mit Olanzapin in 86 % und im Rahmen der Intoxikationen mit Venlafaxin in 78,6 % der Fälle. Lediglich 50 % der Citalopram-Intoxikationen wurden auf der Intensivstation behandelt. Die Regressionsanalysen ergaben eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit für einen intensivstationären Aufenthalt für die einzelnen untersuchten Neuroleptika – sowohl im Vergleich zu Citalopram, als auch im Vergleich zu Mirtazapin. Für Venlafaxin bestand ein vierfach höheres Risiko im Vergleich zu Citalopram. Für Neuroleptika-intoxikierte Patienten bestand ein 4,6-faches Risiko im Vergleich zu Antidepressiva, intensivpflichtig zu werden. Sie waren im Median mit knapp zwei Tagen auch deutlich länger intensivpflichtig als nach der Einnahme von Antidepressiva.

Dies unterstreicht die sich bereits abzeichnende Beobachtung, dass bei Neuroleptika-Intoxikationen sowohl mit einem längeren stationären Aufenthalt an sich, als auch einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer stationären Therapie und einem längeren intensivstationären Aufenthalt zu rechnen ist, als bei Intoxikation mit einem der untersuchten Antidepressiva. Zu erwähnen bleibt, dass durch die Vorauswahl der Patienten und den Ausschluss nicht bzw. nur sehr leicht intoxikierter Patienten ein gewisser Auswahleffekt zu erwarten ist.

Die Entscheidung über eine therapeutische Maßnahme wie z. B. eine Intubation wurde in den hier untersuchten Fällen durch den diensthabenden Arzt/Oberarzt nach klinischer Einschätzung und objektiven Kriterien wie z. B. dem Grad der Bewusstseinstörung individuell getroffen. Insgesamt wurden trotz der großen Anzahl von schweren Intoxikationen in der Kohorte lediglich 23,7 % der Patienten im Rahmen der Intoxikation aufgrund respiratorischer Insuffizienz, Krampfanfällen oder zur Sicherung der Atemwege intubiert. Unter den mit Neuroleptika intoxikierten Patienten wurden signifikant mehr Patienten intubationspflichtig als nach Einnahme von Antidepressiva (34,1 % vs. 14,3 %; $p = 0,03$). Die Hälfte der Patienten nach Einnahme von Olanzapin wurde intubiert, gefolgt von Clozapin und Quetiapin. In den Regressionsanalysen stellte sich das Vielfache der DDD als relevante Kovariate heraus. Die Wahrscheinlichkeit, intubiert zu werden sank erwartungsgemäß mit höherer Punktezahl auf der GCS. Keine Co-Ingestion – weder von Ethanol noch von sedierender Medikation mit Benzodiazepinen oder Z-Drugs – hatte einen signifikanten Einfluss auf eine Intubation. Die Dauer der Beatmung nach erfolgter Intubation zeigte keine Unterschiede zwischen den Einzelsubstanzen oder Substanzgruppen.

Diese Daten decken sich mit den bisher erhobenen Ergebnissen, die eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit für eine schwere Intoxikation bei Einnahme der neueren Neuroleptika ergaben und zeigen erneut, dass Vergiftungen mit diesen deutlich häufiger erweiterter thera-

peutischer Maßnahmen bedürfen. Dennoch war in der Mehrzahl der Fälle eine – zum Teil auch intensivmedizinische – Überwachung und Therapie ohne Intubation ausreichend.

Nur eine sehr geringe Anzahl Patienten in dieser Kohorte (6,5 %) erhielt eine Magenspülung als primäre Giftentfernungsmaßnahme. Wie bereits in der Einleitung unter 1.3.1 Giftentfernung beschrieben, wird die Indikation zu dieser invasiven Maßnahme heute nur noch selten und streng gestellt. Hierbei müssen die Vorteile gegenüber potentiellen Nachteilen abgewogen werden. Zudem sind häufig weder der genaue Zeitpunkt der Einnahme, noch die Einnahmemenge valide zu erheben, was die Indikationsstellung zusätzlich erschwert. Insofern wird die Magenspülung als Giftentfernung nur noch ausgesprochen selten angewandt. Deutlich mehr Patienten erhielten als Dekontaminationsmaßnahme Aktivkohle, gegebenenfalls auch repetitiv. Dies spiegelt die aktuelle klinische Praxis wider, da die Verabreichung von Aktivkohle eine niedrighwellige und gut verträgliche Maßnahme darstellt. Eine differenzierte Auswertung der Effektivität einer Kohlegebe bei Intoxikation mit einem neueren Psychopharmakon konnte aufgrund der Heterogenität der Gruppen und der geringen Patientenzahl nicht vorgenommen werden. Eine Patientin wurde nach Einnahme von 18 g Venlafaxin mit einer sog. „Lipidrescue“-Therapie (intravenöse Lipid-Emulsionstherapie) behandelt. Sie konnte nach 8,5 Tagen beschwerdefrei in die Psychiatrie verlegt werden. Es gibt weitere Einzelfallberichte über erfolgreich angewandte intravenöse Lipidtherapien im Rahmen von Intoxikationen. In einem Case Report beschreiben Schröder et al. eine schwere Intoxikation mit Venlafaxin (ebenfalls Einnahme von 18 g) mit Entwicklung eines kardiogenen Schocks bei Takotsubo Myokarditis, die erfolgreich mittels Lipidtherapie, extrakorporalen Lifesupports sowie der experimentellen Anwendung eines extrakorporalen Zytokinabsorbers therapiert wurde (vgl. Schroeder et al., 2017, S. 359–360).

Bei nur wenigen Patienten war eine Antidotgabe im Rahmen der Intoxikation notwendig. Keiner der Patienten, die eines der neueren Antidepressiva eingenommen hatten, erhielt Physostigmin bei anticholinergem Syndrom ($p = 0,021$), wengleich ein anticholinerges Syndrom auch bei 10,2 % (vs. 22,7 % unter Neuroleptika; $p = 0,157$) dieser Patienten auftrat. Da im Rahmen der untersuchten Intoxikationen mit Antidepressiva häufiger (wenn auch nicht signifikant) zerebrale Krampfanfälle auftraten, könnte hierin ein möglicher Grund für diese Verteilung liegen, da Physostigmin potentiell die Krampfschwelle senkt und damit ebenfalls zerebrale Krampfanfälle auslösen kann – besonders nach Einnahme trizyklischer Antidepressiva (vgl. Kemmerer, 2007, S. 78). Somit bleibt es der Therapie schwerer anticholinerges Symptomatik vorbehalten und wird bei QRS-Komplexverbreiterung >120 ms als kontraindiziert angesehen (vgl. Kemmerer, 2007; S. 78). Eine weniger schwer ausgeprägte Symptomatik unter Antidepressiva-Einnahme könnte einen weiteren Grund für die unterschiedlichen Häufigkeiten in dieser Untersuchung darstellen. Auch wenn zwischen den Substanzen kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit der Anwendung einer Bikarbonattherapie bestand, wurde sie am häufigsten unter Citalopram und Venlafaxin angewandt. Dies deckt sich mit Einzelfallberichten wie bei Engebretsen et al., bei denen im Rahmen einer Intoxikation erfolgreich Natriumbikarbonat zur Therapie einer QRS-Verbreiterung bei Intoxikation mit einem neueren Psychopharmakon (hier Citalopram) eingesetzt wurde (vgl. Engebretsen et al., 2003, S. 164). Die häufigste retrospektiv analysierbare Indikation war eine metabolische Azidose, häufig war keine Dokumentation über die Indikation vorhanden. Daher kann von einer Bikarbonatgabe als Antidot nur in vier gesicherten Fällen ausgegangen werden. Nach Einnahme der untersuchten Antidepressiva wurde in 18,4 % der Fälle, bei Neuroleptika-Intoxikation in 2,3 % der Fälle und somit signifikant seltener, Natriumbikarbonat eingesetzt. Somit könnte die fehlende Signifikanz der Untersuchung der Einzelsubstanzen auch hier in der zu geringen Fallzahl begründet sein. Natriumbikarbonat scheint jedoch in der Therapie von Intoxikationen mit den hier untersuchten Psychopharmaka – ganz im Gegensatz zu Ver-

giftungen mit TCA – keinen hohen Stellenwert zu besitzen. Bezüglich der Anwendung anderer Antidote lagen hier ebenfalls keine signifikanten Unterschiede vor.

Eine symptomatische Therapie mittels sedierender Medikamente wurde signifikant häufiger unter Neuroleptika-Intoxikationen notwendig. Dies deckt sich mit dem bereits beschriebenen hochsignifikant häufigeren Auftreten eines Delirs bzw. einer Agitation bei Intoxikation mit einem der untersuchten Neuroleptika. Eine kreislaufunterstützende Therapie mittels Katecholaminen wurde ohne signifikante Unterschiede zwischen den Substanzen und Substanzgruppen in 12,9 % der Fälle und 54,4 % der Fälle mit Auftreten eines positiven Schockindex angewandt. In den meisten Fällen scheint somit eine Intoxikation mit den neueren Psychopharmaka ohne Katecholamin-pflichtige Kreislaufdepression zu verlaufen. Dennoch wurde beispielsweise in den Daten von Eyer zu Quetiapinintoxikationen in 50 % eine Katecholamin-Therapie notwendig (vgl. Eyer et al., 2011, S. 849). Insgesamt lag unter Neuroleptika-Intoxikation signifikant häufiger eine Schocksymptomatik vor. Somit ist bei Aufnahme eines Patienten nach Einnahme eines der neueren Neuroleptika an eine potentielle katecholaminpflichtige Schocksymptomatik zu denken und gegebenenfalls eine Verlegung auf die Intensivstation zu erwägen.

4.1.5 Komplikationen und weiterer Verlauf

Erfreulicherweise trat trotz zum Teil schwerer Symptomatik unter den untersuchten Patienten kein Todesfall im Rahmen der Intoxikation auf. Zu einer Pneumonie kam es in 11,8 % der Fälle und signifikant häufiger bei Intoxikation mit einem der untersuchten Neuroleptika. Diese Patienten waren im Vergleich zu Patienten nach Einnahme eines neueren Antidepressivums auch signifikant schwerer intoxikiert und benötigten auch häufiger eine Intubation im Rahmen des stationären Aufenthaltes.

4.2 Diskussion der Methoden und Limitationen

In der aktuellen Literatur wurde bereits eine Reihe an Einzelfallberichten zu den hier untersuchten Substanzen publiziert (vgl. Kraai & Seifert, 2015; Welber & Nevins, 1995; Raja & Azzoni, 2002; Ballesteros et al., 2007; Müller et al., 2009; Bosse et al., 2008). Zudem sind in diesem Forschungsbereich Multi-Center-Studien (z.B. vgl. Hawton et al., 2010, S. 354–358) oder Studien anhand der Daten von Giftnotrufzentralen (z.B. vgl. Palenzona et al., 2004, S. 27–32) häufig. Die vorliegende Arbeit stellt somit eine der wenigen Single-Center-Studien zu Intoxikationen mit Psychopharmaka in dem einzigen bettenführenden Zentrum in Deutschland, das für die klinische Akuttoxikologie spezialisiert ist, dar. Die Besonderheit der Abteilung für klinische Toxikologie der Medizinischen Klinik II des Klinikums rechts der Isar liegt darin, dass klinische Daten von der Aufnahme der Patienten bis zur Entlassung bzw. Verlegung in eine psychiatrische Weiterbehandlung erfasst werden. Das spezielle Setting der Einrichtung, Patienten nicht nur während ihres intensivmedizinischen Aufenthaltes zu betreuen, sondern diese nach Überstehen der lebensbedrohlichen Phase der Vergiftung weiter in einem geschützten Intermediate-Care Bereich durch das gleiche Behandlungsteam bis zur definitiven Weiterbehandlung zu betreuen, ermöglicht es, relativ komplette Datensätze zu generieren. Daher kann auf eine vergleichsweise hohe Anzahl klinisch genau dokumentierter Fälle mit einer einheitlich relativ hohen Datenqualität zurückgegriffen werden um diese nach unterschiedlichen Fragestellungen auszuwerten.

Für diese Arbeit wurden retrospektiv Daten zu akuten Intoxikationen mit neueren Psychopharmaka aus Patientenakten in eine Datenbank extrahiert und ausgewertet. Die Patienten wurden über den gesamten Zeitraum des stationären Aufenthaltes durch dieselbe Abteilung

betreut, wodurch eine ausführliche Dokumentation des klinischen Verlaufs und eine hohe und einheitliche Datenqualität vorlagen. Es wurde ein stringenter Fallausschluss besonders bezüglich Co-Ingestionen durchgeführt, um die Wirkung anderer Substanzen auf die erhobenen Parameter ausschließen und aussagekräftige Daten erheben zu können.

In dieser Arbeit konnte so mit 50,2 % der Fälle eine vergleichsweise hohe Zahl an akuten Monointoxikationen ausgewertet werden. Im Vergleich hierzu zeigt die aktuelle Literatur meist Daten zu Mischintoxikationen (z. B. vgl. Kelly et al., 2004; Waring et al., 2010; Whyte, 2003). Für die vorliegende Untersuchung wurden lediglich Co-Ingestion von Ethanol, Benzodiazepinen oder Z-Drug akzeptiert, um die Aussagekraft zur Toxizität einzelner Substanzen zu erhöhen. Diese können zwar wie die untersuchten Substanzen selbst einen Einfluss auf die Vigilanz der Patienten ausüben und z.B. das Risiko für zerebrale Krampfanfälle modulieren; es ist jedoch aus klinischer Sicht davon auszugehen, dass die genannten Ko-Ingestionen (z.B. bei geringer Dosis oder geringer Promille-Zahl) die Schwere des Verlaufes nicht relevant beeinflussen hatten. Zudem wurden Patienten mit (vermuteter) relevanter Überdosis von Ethanol, Benzodiazepinen oder Z-Drugs primär ausgeschlossen. Trotz der hohen Fallzahl von Patienten, die stationär im Zeitraum von Januar 2000 bis einschließlich Mai 2014 in der Toxikologie behandelt wurden, blieb nach dem beschriebenen Fallausschluss bei Co-Ingestion die Zahl der in dieser Studie untersuchten Fälle begrenzt. Ebenfalls wurden Patienten mit nur sehr leichter Intoxikation oder nicht zur eingenommenen Substanz passender Klinik ausgeschlossen, was eine weitere Reduktion des Studienkollektivs nach sich zog (siehe Tabelle 2: Einschluss-/Ausschlusskriterien sowie Abbildung 1: Flussdiagramm Patientenkollektiv). Eine dadurch mögliche Reduktion der Fallzahl wurde akzeptiert, indem eine Beschränkung auf klinisch relevante Fälle von Intoxikationen mit hierzu passender oder typischer Symptomatik erfolgte. Zudem konnten einige Patienten mit klinisch relevanter Quetiapin-Vergiftung nicht berücksichtigt werden, da diese bereits in einer anderen Studie publiziert wurden (vgl. Eyer et al., 2011).

Vermutlich aufgrund der geringen Fallzahl verfehlten einige statistische Tests in der multivariaten Analyse das Signifikanzniveau, obwohl die primär getesteten Unterschiede zwischen den Substanzen bezüglich des Auftretens von Symptomen oder der Schwere von Intoxikationen signifikant waren. Zudem erfolgte eine Beschränkung auf die Untersuchung ausschließlich klinisch relevant intoxikierter Patienten und somit wurde das Fehlen einer symptomfreien Vergleichsgruppe in Kauf genommen. Die in dieser Studie durchgeführte Testung mit Korrektur nach Bonferroni erschwerte das Erreichen signifikanter Ergebnisse aufgrund der Strenge der Bonferroni-Korrektur. Durch die fehlende Normalverteilung der Daten in Kombination mit der vorliegenden Anzahl der Fälle waren einige weiterführende statistische Tests nicht möglich, weshalb in diesen Fällen auf nicht-parametrische Tests ausgewichen werden musste. In den Regressionsanalysen konnte bei einer Gesamtpatientenzahl von 93 nur eine bestimmte Anzahl an Kovariaten getestet werden. Zudem reduzierte sich die mögliche Anzahl der Kovariaten mit fehlenden Werten in den einzelnen Kategorien, da sich so die Anzahl der Fälle pro Regression verringerte.

Durch das retrospektive Studiendesign bestand kein Einfluss auf die erhobenen bzw. aufgezeichneten Daten. Es wurden die im Rahmen des stationären Aufenthalts durch die behandelnden Ärzte und das Pflegepersonal dokumentierten Ereignisse und therapeutischen Interventionen ausgewertet. Aufgrund zum Teil lückenhafter Dokumentation fehlten teilweise Daten, die nicht mehr nachträglich erhoben werden konnten. Im klinischen Alltag werden bei Aufnahme einige Daten wie z. B. die Einnahmemenge oder die Latenz der Einnahme lediglich aus der Anamnese oder aus Gesprächen mit Angehörigen entnommen, was naturgemäß die Sicherheit der erhobenen Parameter reduziert. In einer Arbeit zur Verlässlichkeit von

anamnestischen Angaben intoxikierter Patienten von Wright aus dem Jahr 1980 fand sich zu 55 % ein nicht übereinstimmendes Ergebnis der Urinproben mit der von den Patienten ingestierten Substanzen. (vgl. Wright, 1980, S. 383). Pohjola-Sintonen et al. fanden sogar nur zu 27 % eine sich vollständig mit den Laboranalysen deckende Anamnese (vgl. Pohjola-Sintonen et al., 2000, S. 751). Zum Teil muss bei bewusstseinsgetrübten Patienten die maximale Einnahmemenge anhand der Anzahl leerer Blister-Verpackungen geschätzt werden. Bei manchen Patienten bleibt die genaue Einnahmemenge schließlich unklar. In den hier untersuchten Daten konnte dieser Problematik teilweise durch qualitative und zum Großteil auch quantitative Gift-Nachweise begegnet werden.

Es bestand kein Zugriff auf Vorbefunde der untersuchten Patienten, insbesondere im Bereich kardiologischer oder neurologischer Diagnostik. Es war somit nicht auszuschließen, dass eine potentiell bereits bestehende zerebrale Anfallsneigung der Patienten oder ein manifestes Anfallsleiden zum Auftreten von zerebralen Krampfanfällen im Rahmen der Intoxikation führte oder diese begünstigte. Zudem war es nicht möglich, im EKG zwischen bereits bestehenden (z. B. familiäres Long-QT-Syndrom, QT-Verlängerung durch therapeutische Neuroleptikatherapie) und akut aufgetretenen Zeitenverlängerungen im Rahmen der Intoxikation zu unterscheiden. Die sich im Verlauf des stationären Aufenthaltes zurückbildenden Veränderungen im EKG sprechen jedoch für eine substanzinduzierte Zeitenveränderung.

Drei der Notfall- und intensivmedizinisch häufig verwendeten medizinischen Scores: die GCS (vgl. Teasdale & Jennett, 1974; Sternbach, 2000, S. 67–71), der PSS (vgl. Persson et al., 1998, S. 205–213) und der APACHE-II-Score (vgl. Knaus et al., 1985, S. 818–829) wurden erhoben. Dies erlaubte ein möglichst objektives Einschätzen der Bewusstseinsstrübung und der Vergiftungsschwere. Diese allgemein anwendbaren medizinischen Scores besitzen mit Ausnahme des PSS eine gewisse Unschärfe in Bezug auf die in dieser Studie gewählte Fragestellung und sind bei Intoxikationen wenig validiert. Zur Bewertung des Schweregrades einer Bewusstseinsstrübung bei Vergiftungen ist die GCS aus unserer Sicht nur bedingt geeignet. Je nach Gift ist zwar eine starke Eintrübung möglich, im Gegensatz zum Schädel-Hirntrauma korreliert das Risiko z.B. für einen schweren Krankheitsverlauf bei Intoxikationen wenig mit dem GCS. Auch Forsberg et al. fanden lediglich ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei einem Punktwert von 3–6 auf der GCS, darüber stellte sich die Prognose der Patienten nicht schlechter dar als generell bei vergifteten Patienten (vgl. Forsberg, Höjer, & Ludwigs, 2012, S. 256). Zur Indikationsstellung einer Intubation im Rahmen von Intoxikationen ist er laut Chan et al. dennoch gut geeignet (vgl. Chan, Gaudry, Grattan-Smith, & McNeil, 1993, S. 582). Es gibt jedoch auch Kritik am prädiktiven Wert der GCS im Vergiftungsfall: Fulton et al. zweifeln in einer Antwort auf einen von Grmec et al. veröffentlichten Artikel (vgl. Grmec, Mally, & Klemen, 2004) die Validität und Anwendbarkeit der als positiv bewerteten Anwendung der GCS zur Indikationsstellung einer Intubation im Vergiftungsfall an (vgl. Fulton, Bouchard, Crane, & Hoffman, 2005, S. 675–676).

In dieser Studie zeigte sich zudem, dass die Einschätzung der Schwere der Symptomatik für intoxikierte Patienten auch mithilfe des APACHE-II-Scores nicht ideal ist. Trotz schwerer Vergiftung erreicht ein vergifteter Patient kaum eine hohe Punktzahl: Meist liegt bei den häufig jungen Patienten keine chronische somatische Vorerkrankung vor bzw. ist bei erschwerter Anamnese durch Intoxikationssymptome keine Information darüber verfügbar. In der Regel ist zudem keine Operation indiziert oder kurz vor Aufnahme erfolgt.

Eine speziell für Vergiftungen entwickelte Schweregradeinteilung stellt der PSS dar. Für die Bewertung der Bewusstseinslage eines intoxikierten Patienten erschien es im Falle dieser Studie dennoch notwendig, den PSS mithilfe von Bewusstseinskategorien ähnlich der GCS (Somnolenz, Sopor, Koma) zu erweitern, da die Kategorien sich für unsere Zwecke als zu unscharf herausstellten. Es werden im Original-Score für die Erfassung einer Bewusstseinsstrübung die Möglichkeiten „Drowsiness, Vertigo, Ataxia“ für eine PSS von 1, „Unconscious-

ness with appropriate response to pain“ für eine PSS von 2 und für eine PSS von 3 „Deep coma with inappropriate response to pain or no response to pain“ angegeben (vgl. Persson et al., 1998, S. 212). Somit fielen in dieser Studie Patienten mit leicht bis mittelschwer getrübler Bewusstseinslage (ab einer Einteilung nach GCS mit 12 Punkten im Sinne von Somnolenz/Sopor) in die Kategorie 2, während komatöse Patienten wie auch im PSS angegeben der Kategorie 3 zugeordnet wurden. Trotz der genannten Limitationen gewährleisteten die hier angewandten Scores durch standardisierte Erhebung und weite klinische Verbreitung in der Anwendung eine gewisse Vergleichbarkeit und Nachvollziehbarkeit der untersuchten Fälle.

4.3 Zusammenfassung

Mit dieser Arbeit wurde über einen Zeitraum von 14 Jahren in einer Single-Center-Studie eine umfangreiche retrospektive Datenanalyse von Patientendaten bei akuter Vergiftung mit neueren Psychopharmaka durchgeführt. Es lagen insgesamt Datensätze von 93 Patienten vor, die im Zeitraum von Januar 2000 bis einschließlich Mai 2014 in der Abteilung für klinische Toxikologie des Klinikums rechts der Isar behandelt wurden. Es wurden Intoxikationen mit Citalopram (SSRI), Mirtazapin (Tetrazyklisches Antidepressivum), Venlafaxin (SNRI) als neuere Antidepressiva und Clozapin, Olanzapin und Quetiapin als atypische Neuroleptika ausgewertet. Ein Delir trat am häufigsten unter Neuroleptika-Intoxikation auf – besonders gehäuft bei Clozapin. Eine ausgeprägte Bewusstseinsstrübung fand sich ebenfalls signifikant häufiger nach Einnahme eines der untersuchten Neuroleptika. Zerebrale Krampfanfälle, auch rezidivierend, können unter allen hier untersuchten Substanzen auftreten, signifikante Unterschiede bezüglich der Häufigkeit konnten in unserer Auswertung nicht festgestellt werden. Auch eine ausgeprägte kardio-zirkulatorische Symptomatik fand sich häufiger bei Intoxikation mit den hier untersuchten Neuroleptika: Die mit Neuroleptika und im speziellen mit Quetiapin intoxikierten Patienten zeigten mit deutlich höherer Wahrscheinlichkeit eine Tachykardie. Eine Schocksymptomatik trat ebenfalls signifikant häufiger nach Einnahme eines Neuroleptikums auf. Die QT_c-Zeit im EKG war unter Quetiapin im Vergleich zu sowohl Olanzapin, als auch Clozapin signifikant verlängert. Citalopram verursachte im Vergleich zu Venlafaxin ebenfalls eine signifikant längere QT_c-Zeit. Im Rahmen der Medikamenteneinnahme in Überdosierung kam es zu leichten bis schweren Vergiftungen gemessen am PSS (vgl. Persson et al., 1998). Es zeigte sich ein positiver Zusammenhang für das Risiko, mit höheren Plasmaspiegeln eine schwere Symptomatik zu entwickeln.

Intoxikationen mit den hier untersuchten Neuroleptika scheinen im Vergleich zu den Antidepressiva signifikant häufiger eine schwere Symptomatik zu verursachen. Die Wahrscheinlichkeit für eine schwere Intoxikation gemessen an einem PSS von 3 lag hier um das Dreißigfache höher. Die mit einem Neuroleptikum intoxikierten Patienten bedurften zudem mit einer deutlich höheren Wahrscheinlichkeit einer intensivstationären Therapie und diese dauerte im Median auch länger an. Durch die schwerere Symptomatik kam es häufiger zu Intubation und Sedierung und damit verbunden auch zu häufigeren Komplikationen wie beispielsweise dem Auftreten einer Pneumonie. Kein Patient verstarb an den Folgen der Intoxikation.

Diese Arbeit zeigt, dass Intoxikationen mit neueren Psychopharmaka auch in deutlicher Überdosierung zwar zum Teil schwere Verläufe, in der Regel jedoch keine Todesfälle nach sich ziehen. Im Falle einer Intoxikation auch bei den neueren Substanzen ist eine meist intensivstationäre Therapie mit sorgfältigem Monitoring bezüglich neurologischer und kardio-zirkulatorischer Symptomatik indiziert. Zur Erweiterung und Bestätigung unserer Ergebnisse bleiben weitere Studien mit deutlich größeren Patientenzahlen notwendig. Dies wäre am ehesten durch eine prospektive Multi-Center-Studie zu erreichen, wobei hier strenge Einschluss-

kriterien (insbesondere bezüglich Ko-Ingestionen) und eine einheitliche und standardisierte Datenerfassung erforderlich wären.

5 Exkurs: Fallbeispiele

Retardiertes Quetiapin (Quetiapin-hemifumarat, Seroquel Prolong) wurde im Jahr 2008 eingeführt (vgl. Rote Liste Service GmbH, 2018). Aufgrund seiner veränderten Galenik kann es im Gastrointestinaltrakt die Pharmako-Bezoarbildung begünstigen (vgl. Buckley et al., 1995, S.77). Im Rahmen des untersuchten Zeitraumes stellten sich 4 Patienten in der Abteilung für klinische Toxikologie des Klinikums rechts der Isar mit einer Intoxikation mit retardiertem Quetiapin vor. Im Folgenden sollen die genannten Fälle als Kasuistiken kurz beschrieben werden.

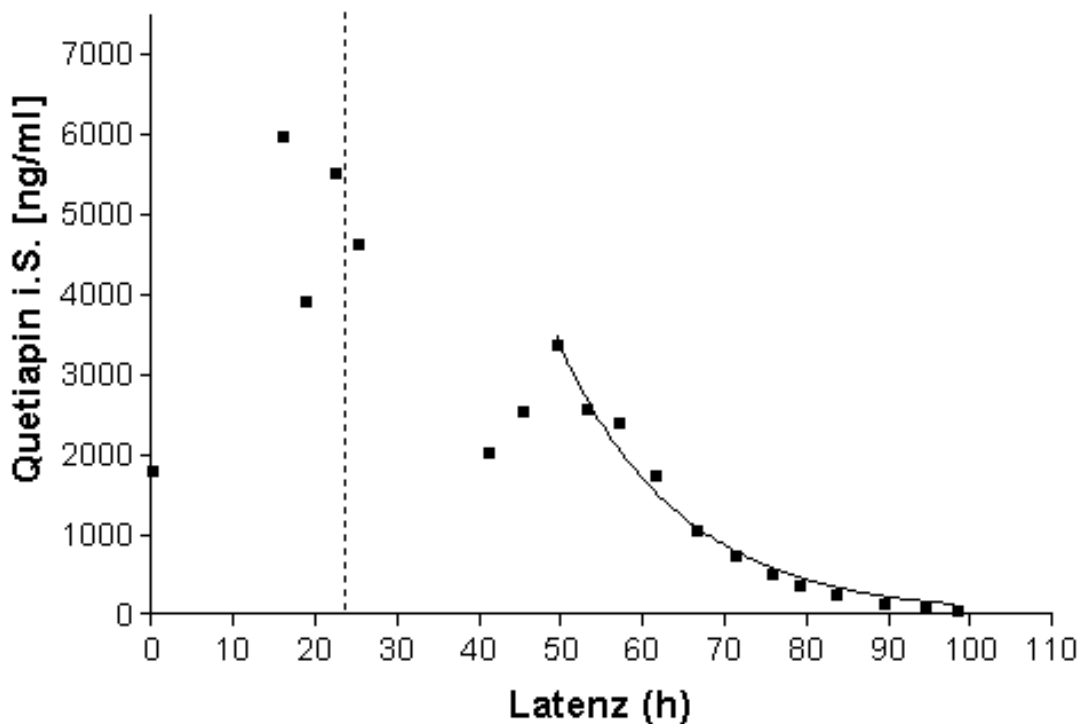
5.1 Patient Nr. 1

Der 32-jährige Patient wurde nach der Einnahme einer unbekanntem Menge seiner Dauermedikation in suizidaler Absicht in die Abteilung für klinische Toxikologie des Klinikums rechts der Isar eingeliefert. Die möglichen eingenommenen Substanzen waren Lithiumcarbonat, Sertralin, Lorazepam sowie retardiertes Quetiapin. Bei Aufnahme war der Patient somnolent, aber erweckbar und erbrach mehrfach Tablettenreste. Im EKG zeigte sich eine QTc-Verlängerung. Die übrigen körperlichen Untersuchungsbefunde waren unauffällig. Kurze Zeit später verschlechterte sich die Vigilanz des Patienten erheblich, bis er auch auf Schmerzreiz keine Reaktion mehr zeigte. Er wurde auf die Intensivstation verlegt und intubiert. Des Weiteren zeigte er eine Katecholamin-pflichtige Hypotonie sowie eine Bradykardie. Bei vermuteter Bildung eines Pharmako-Bezoars und damit verbundener prolongierter Reabsorption der Medikamente wurde eine Endoskopie durchgeführt. Hier zeigte sich ein Konglomerat von ca. 5 g Quetiapin im Bereich der Kardia, die erfolgreich endoskopisch entfernt werden konnte. Nach der Entfernung des Bezoars sank die Plasma-Quetiapin-Konzentration signifikant ab. Aufgrund eines Lithium-Plasmaspiegels von 5,0 mmol/l wurde der Patient zudem hämodialysiert. Er konnte nach 4,3 Tagen extubiert und nach 4,8 Tagen auf die Normalstation verlegt werden. Nach insgesamt 8,8 Tagen wurde er in die Psychiatrie verlegt. Zu diesem Zeitpunkt war er bis auf eine persistierende QT-Verlängerung symptomfrei.

Tabelle 22: Pharmakokinetik Case Report Nr. 1

Substanz	Asservat	Latenz (h)	Spiegel
Quetiapin	Serum	0	1800 ng/ml
	Serum	16	5950 ng/ml
	Serum	18,75	3895 ng/ml
	Serum	22,5	5500 ng/ml
		Gastroskopie 23,5	
	Serum	25,25	4625 ng/ml
	Serum	41,25	2010 ng/ml
	Serum	45,5	2540 ng/ml
	Serum	49,5	3360 ng/ml
	Serum	53,25	2565 ng/ml
	Serum	57	2385 ng/ml
	Serum	61,5	1720 ng/ml
	Serum	66,5	1043 ng/ml
	Serum	71,5	739 ng/ml
	Serum	75,75	518 ng/ml
	Serum	79,25	375 ng/ml
	Serum	83,75	250 ng/ml
	Serum	89,5	130 ng/ml
	Serum	94,5	79 ng/ml
	Serum	98,5	39 ng/ml
	Serum	103,75	< 20 ng/ml
	Magenspüllösung	26	4,8 g/l
	Dialysat	34,5	185 ng/ml
	Dialysat	52,5	261 ng/ml
	Urin	33,5	16650 ng/ml
	Urin	101	6830 ng/ml
	Urin	106	28 ng/ml

Abbildung 11: Pharmakokinetik Case Report Nr. 1

Patient Nr. 1Legende:Latenz: Zeitspanne ab T_0 , also ab stationärer Aufnahme

Gestrichelte Linie: kennzeichnet den Zeitpunkt der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie

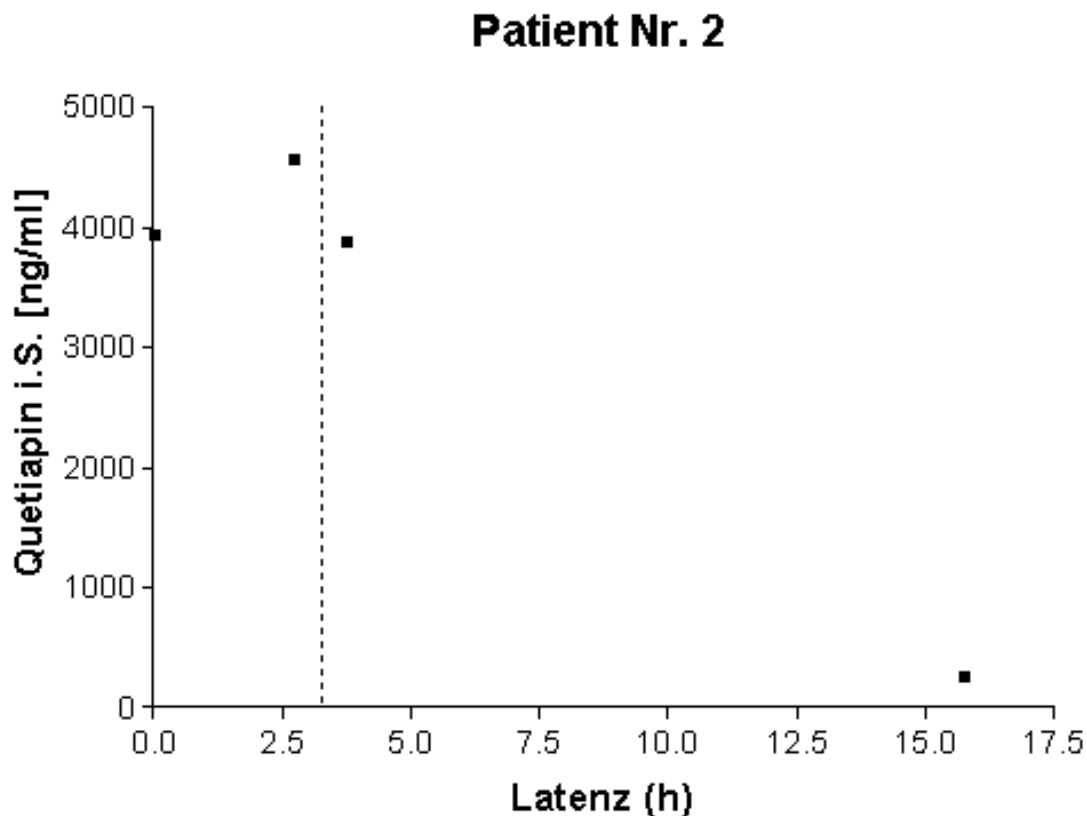
5.2 Patient Nr. 2

Ein 30-jähriger Patient wurde nach Einnahme von 7-9 g Quetiapin retard in suizidaler Absicht in die Abteilung für klinische Toxikologie des Klinikums rechts der Isar aufgenommen. Bei Eintreffen des Notarztes war der Patient bewusstseinsgetrübt mit einer GCS von 13; auch bei Aufnahme zeigte er sich noch somnolent. Der Patient war unkooperativ sowie tachykard (HF 147/min). Die körperliche Untersuchung ergab eine Sicca-Symptomatik mit trockenen Schleimhäuten sowie eine Miosis. Bis auf einen inkompletten Rechtsschenkelblock und eine deszendierende ST-Strecke mit präterminaler T-Negativierung in III und aVF ergaben die EKG-Kontrollen keine weiteren Auffälligkeiten. Die ST-Senkungen zeigten sich im Verlauf rückläufig. In der am Aufnahmetag durchgeführten Gastroskopie konnte ein Pharmako-Bezoar geborgen werden. Der weitere stationäre Verlauf ergab keine weiteren Auffälligkeiten und der Patient konnte nach 1,1 Tagen auf die Normalstation und nach insgesamt 4,8 Tagen in die psychiatrische Weiterbehandlung verlegt werden.

Tabelle 23: Pharmakokinetik Case Report Nr. 2

Substanz	Asservat	Latenz (h)	Spiegel
Quetiapin	Serum	0	3930 ng/ml
	Serum	2,75	4575 ng/ml
		Gastroskopie	
	Serum	3,75	3880 ng/ml
	Serum	15,75	255 ng/ml

Abbildung 12: Pharmakokinetik Case Report Nr. 2



Legende:
 Latenz: Zeitspanne ab T_0 , also ab stationärer Aufnahme
 Gestrichelte Linie: kennzeichnet den Zeitpunkt der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie

5.3 Patientin Nr. 3

Eine 21-jährige Patientin wurde nach akzidenteller Einnahme von 4,5 g Quetiapin und 2 g Lamotrigin in die Abteilung für klinische Toxikologie des Klinikums rechts der Isar aufgenommen. Die aus Bulgarien stammende Patientin hatte in der Wohnung eines Freundes bei Kopfschmerzen Tabletten eingenommen, die einem bulgarischen Analgetikum ähnelten. Bei Eintreffen des Notarztes zeigte die Patientin eine GCS von 3 bei jedoch erhaltener Spontanatmung sowie einen systolischen Blutdruck von 80 mmHg, woraufhin die Gabe von Cafedrin/Theodrenalin (Akrinor®) erfolgte. Sie hatte einmalig erbrochen. Bei Aufnahme in das Klinikum rechts der Isar lag der Blutdruck bei 113/70 mmHg, die Patientin zeigte eine Miosis und war bewusstlos und areaktiv, woraufhin die Intubation erfolgte. Die sonstige körperliche Untersuchung sowie die EKG-Ableitungen ergaben keine Auffälligkeiten. In der

durchgeführten Gastroskopie zeigten sich verbackene Tablettenreste im Magen, die erfolgreich endoskopisch entfernt werden konnten. Zudem wurden 30 g Kohle über eine Magensonde verabreicht. Nach der Gastroskopie sanken die Serumspiegel beider Substanzen, die Patientin konnte nach 19 h extubiert und nach 1,1 Tagen auf die Normalstation verlegt werden. Nach insgesamt 2,5 Tagen wurde die Patientin beschwerdefrei nach Hause entlassen.

Tabelle 24: Pharmakokinetik Case Report Nr. 3

Substanz	Asservat	Latenz (h)	Spiegel
Quetiapin	Serum	0	596 ng/ml
		Gastroskopie 2,5	
	Serum	19	20 ng/ml
Lamotrigin	Serum	0	25,6 ng/ml
		Gastroskopie 2,5	

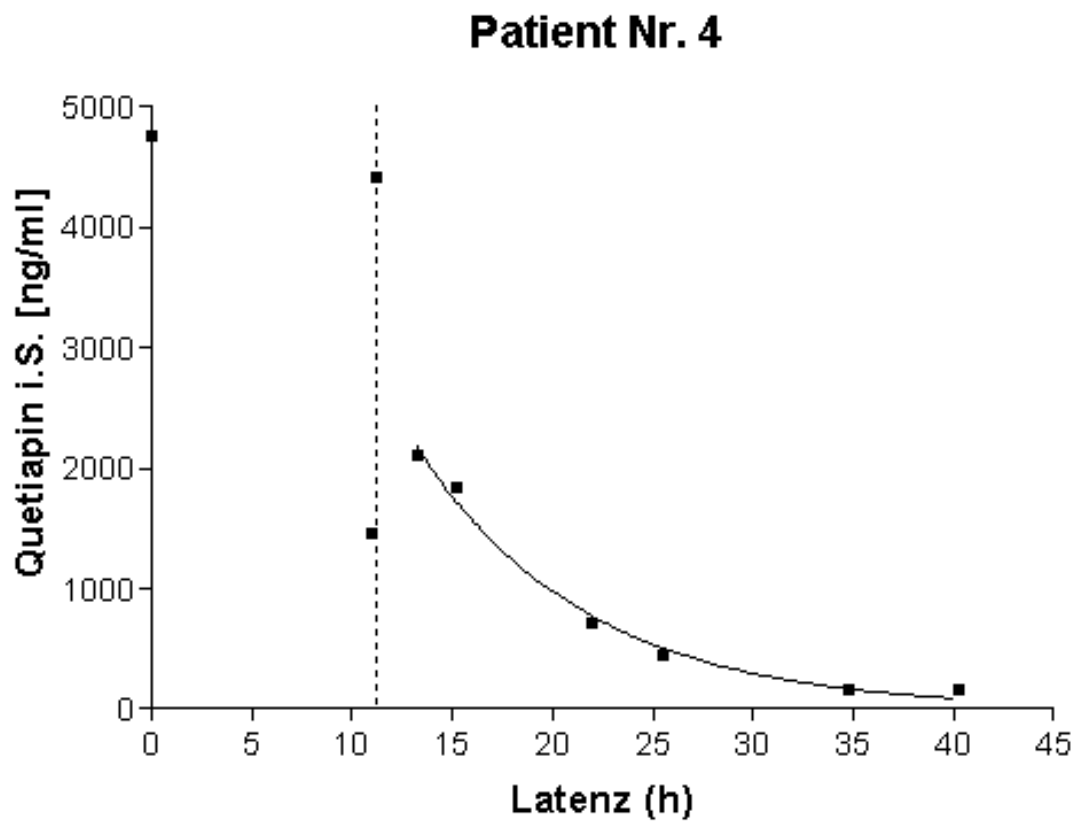
5.4 Patientin Nr. 4

Eine 45-jährige Patientin wurde nach der Einnahme von 150 mg Zopiclon, 50 mg Lorazepam und 18 g Quetiapin prolong in suizidaler Absicht in die Abteilung für klinische Toxikologie des Klinikums rechts der Isar eingeliefert. Bei Eintreffen des Notarztes am Einsatzort war die Patientin bereits tief komatös (GCS 3) und erreichte daher das Klinikum intubiert und beatmet. Außer einer Miosis und einer Verlängerung des QT_c-Intervalls im EKG zeigte die klinische Untersuchung keine Auffälligkeiten. Aufgrund der Einnahme von retardiertem Quetiapin wurde die Indikation zur Gastroskopie gestellt. Eine Gesamtmenge von 4,8 g viskösem Bezoar konnte endoskopisch entfernt werden. Am zweiten Tag nach Ingestion zeigte die Patientin rezidivierende Krampfanfälle bei jedoch unauffälligem EEG. Aufgrund der EEG-Befunde und aufgrund bereits vorbekannter psychogener Anfälle der Patientin führten wir die Symptomatik auf eine psychogene Ursache zurück. Die Patientin konnte nach 6,3 Tagen beschwerdefrei in die Psychiatrie verlegt werden.

Tabelle 25: Pharmakokinetik Case Report Nr. 4

Substanz	Asservat	Latenz (h)	Spiegel
Quetiapin	Serum	0	4750 ng/ml
	Serum	11	1458 ng/ml
	Serum	11,25	4420 ng/ml
		Gastroskopie 11,25	
	Serum	12,75	
	Serum	13,25	2100 ng/ml
	Serum	15,25	1840 ng/ml
	Serum	22	721 ng/ml
	Serum	25,5	453 ng/ml
	Serum	34,75	166 ng/ml
	Serum	40,25	165 ng/ml
	Magenspüllösung		408 mg/l
	Urin	0	10450 ng/ml
	Urin	15,75	7575 ng/ml
	Urin	22	3220 ng/ml
	Urin	25,5	1125 ng/ml
	Urin	40,25	15,5 ng/ml

Abbildung 13: Pharmakokinetik Case Report Nr. 4

Legende:Latenz: Zeitspanne ab T_0 , also ab stationärer Aufnahme

Gestrichelte Linie: kennzeichnet den Zeitpunkt der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie

6 Anhang

6.1 Poisoning Severity Score (PSS)

ORGAN	NONE	MINOR	MODERATE	SEVERE	FATAL
	0	1	2	3	4
	No symptoms or signs	Mild, transient and spontaneously resolving symptoms or signs	Pronounced or prolonged symptoms or signs	Severe or life-threatening symptoms or signs	Death
GI-tract		<ul style="list-style-type: none"> • Vomiting, diarrhoea, pain • Irritation, 1st degree burns, minimal ulcerations in the mouth • Endoscopy: erythema, oedema 	<ul style="list-style-type: none"> • Pronounced or prolonged vomiting, diarrhoea, pain, ileus • 1st degree burns of critical localization or 2nd and 3rd degree burns in restricted areas • Dysphagia • Endoscopy: ulcerative transmucosal lesions 	<ul style="list-style-type: none"> • Massive haemorrhage, perforation • More widespread 2nd and 3rd degree burns • Severe dysphagia • Endoscopy: ulcerative transmural lesions, circumferential lesions, perforation 	
Respiratory system		<ul style="list-style-type: none"> • Irritation, coughing, breathlessness, mild dyspnoea, mild bronchospasm • Chest X-ray: abnormal with minor or no symptoms 	<ul style="list-style-type: none"> • Prolonged coughing, bronchospasm, dyspnoea, stridor, hypoxemia requiring extra oxygen • Chest X-ray: abnormal with moderate symptoms 	<ul style="list-style-type: none"> • Manifest respiratory insufficiency (due to e.g. severe bronchospasm, airway obstruction, glottal oedema, pulmonary oedema, ARDS, pneumonitis, pneumonia, pneumothorax) • Chest X-ray: abnormal with severe symptoms 	
Nervous system		<ul style="list-style-type: none"> • Drowsiness, vertigo, tinnitus, ataxia • Restlessness • Mild extrapyramidal symptoms • Mild cholinergic/anticholinergic symptoms • Paraesthesia • Mild visual or auditory disturbances 	<ul style="list-style-type: none"> • Unconsciousness with appropriate response to pain • Brief apnoea, bradypnoea • Confusion, agitation, hallucinations, delirium • Infrequent, generalized or local seizures • Pronounced extrapyramidal symptoms • Pronounced cholinergic/anticholinergic symptoms • Localized paralysis not affecting vital functions • Visual and auditory disturbances 	<ul style="list-style-type: none"> • Deep coma with inappropriate response to pain or unresponsive to pain • Respiratory depression with insufficiency • Extreme agitation • Frequent, generalized seizures, status epilepticus, opisthotonus • Generalized paralysis or paralysis affecting vital functions • Blindness, deafness 	
Cardio-vascular system		<ul style="list-style-type: none"> • Isolated extrasystoles • Mild and transient hypo/hypertension 	<ul style="list-style-type: none"> • Sinus bradycardia (HR ~40-50 in adults, 60-80 in infants and children, 80-90 in neonates) • Sinus tachycardia (HR ~140-180 in adults, 160-190 in infants and children, 160-200 in neonates) • Frequent extrasystoles, atrial fibrillation/flutter, AV-block I-II, prolonged QRS and QTc-time, repolarization abnormalities • Myocardial ischaemia • More pronounced hypo/hypertension 	<ul style="list-style-type: none"> • Severe sinus bradycardia (HR ~<40 in adults, <60 in infants and children, <80 in neonates) • Severe sinus tachycardia (HR ~>180 in adults, >190 in infants and children, >200 in neonates) • Life-threatening ventricular dysrhythmias, AV block III, asystole • Myocardial infarction • Shock, hypertensive crisis 	

Anhang

Metabolic balance	<ul style="list-style-type: none"> Mild acid-base disturbances (HCO₃ ~15-20 or 30-40 mmol/l; pH~7.25-7.32 or 7.50-7.59) Mild electrolyte and fluid disturbances (K⁺ 3.0-3.4 or 5.2-5.9 mmol/l) Mild hypoglycaemia (~50-70 mg/dl or 2.8-3.9 mmol/l in adults) Hyperthermia of short duration 	<ul style="list-style-type: none"> More pronounced acid-base disturbances (HCO₃ ~10-14 or >40 mmol/l; pH ~7.15-7.24 or 7.60-7.69) More pronounced electrolyte and fluid disturbances (K⁺ 2.5-2.9 or 6.0-6.9 mmol/l) More pronounced hypoglycaemia (~30-50 mg/dl or 1.7-2.8 mmol/l in adults) Hyperthermia of longer duration 	<ul style="list-style-type: none"> Severe acid-base disturbances (HCO₃ ~<10 mmol/l; pH ~<7.15 or >7.7) Severe electrolyte and fluid disturbances (K⁺ <2.5 or >7.0 mmol/l) Severe hypoglycaemia (~<30 mg/dl or 1.7 mmol/l in adults) Dangerous hypo- or hyperthermia
Liver	<ul style="list-style-type: none"> Minimal rise in serum enzymes (ASAT, ALAT ~2-5 x normal) 	<ul style="list-style-type: none"> Rise in serum enzymes (ASAT, ALAT ~5-50 x normal) but no diagnostic biochemical (e.g. ammonia, clotting factors) or clinical evidence of liver dysfunction 	<ul style="list-style-type: none"> Rise in serum enzymes (~>50 x normal) or biochemical (e.g. ammonia, clotting factors) or clinical evidence of liver failure
Kidney	<ul style="list-style-type: none"> Minimal proteinuria/haematuria 	<ul style="list-style-type: none"> Massive proteinuria/haematuria Renal dysfunction (e.g. oliguria, polyuria, serum creatinine of ~200-500 µmol/l) 	<ul style="list-style-type: none"> Renal failure (e.g. anuria, serum creatinine of >500 µmol/l)
Blood	<ul style="list-style-type: none"> Mild haemolysis Mild methaemoglobinemia (metHb ~10-30%) 	<ul style="list-style-type: none"> Haemolysis More pronounced methaemoglobinemia (metHb ~30-50%) Coagulation disturbances without bleeding Anaemia, leukopenia, thrombocytopenia 	<ul style="list-style-type: none"> Massive haemolysis Severe methaemoglobinemia (metHb >50%) Coagulation disturbances with bleeding Severe anaemia, leukopenia, thrombocytopenia
Muscular System	<ul style="list-style-type: none"> Mild pain, tenderness CPK ~250-1,500 iu/l 	<ul style="list-style-type: none"> Pain, rigidity, cramping and fasciculation Rhabdomyolysis, CPK ~1,500-10,000 iu/l 	<ul style="list-style-type: none"> Intense pain, extreme rigidity, extensive cramping and fasciculation Rhabdomyolysis with complications, CPK ~>10,000 iu/l Compartment syndrome
Local effects on skin	<ul style="list-style-type: none"> Irritation, 1st degree burns (reddening) or 2nd degree burns in <10% of body surface area 	<ul style="list-style-type: none"> 2nd degree burns in 10-50% of body surface (children: 10-30%) or 3rd degree burns in <2% of body surface area 	<ul style="list-style-type: none"> 2nd degree burns in >50% of body surface (children: >30%) or 3rd degree burns in >2% of body surface area
Local effects on eye	<ul style="list-style-type: none"> Irritation, redness, lacrimation, mild palpebral oedema 	<ul style="list-style-type: none"> Intense irritation, corneal abrasion Minor (punctate) corneal ulcers 	<ul style="list-style-type: none"> Corneal ulcers (other than punctate), perforation Permanent damage
Local effects from bites and stings	<ul style="list-style-type: none"> Local swelling, itching Mild pain 	<ul style="list-style-type: none"> Swelling involving the whole extremity, local necrosis Moderate pain 	<ul style="list-style-type: none"> Swelling involving the whole extremity and significant parts of adjacent area, more extensive necrosis Critical localization of swelling threatening the airways Extreme pain

(vgl. Persson et al., 1998)

6.2 Referenzwerte

Die Referenzwerte der untersuchten Laborparameter wurden der Verfahrensliste der Abteilung für klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar entnommen.

Tabelle 26: Referenzwerte der laborchemischen Analysen

Parameter	Referenzwert	Einheit
Natrium	135–145	mmol/l
Kalium	3,5–5,0	mmol/l
Kreatinin	0,7–1,3	mg/dl
Harnstoff	7–18	mg/dl
Kreatinkinase	m: < 174	U/l
	w: < 140	U/l
C-reaktives Protein	< 0,5	mg/dl
Glucose	70–110	mg/dl
Leukozyten	4,0–9,0	G/l
Hämatokrit	m: 40–48	%
	w: 37–43	%

(vgl. Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, S. 23–27, 53–55)

Die Referenzwerte der Spiegelbestimmungen im Serum stammen ebenfalls aus der Verfahrensliste der Abteilung für klinische Chemie und Pathobiochemie.

Tabelle 27: Referenzwerte der Medikamentenspiegelbestimmungen

Substanz	Therapeutischer Bereich	Einheit
Citalopram	50–110	ng/ml
Clozapin	350–600	ng/ml
Mirtazapin	30–80	ng/ml
Olanzapin+Desmethyloanzapin	20–80	ng/ml
Quetiapin	100–500	ng/ml
Venlafaxin+Desmethylvenlafaxin	100–400	ng/ml

(vgl. Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, S. 115–117, 124–127, 130–131, 136–137)

Literaturverzeichnis

- Alexander, J. (2009). Delirium as a symptom of quetiapine poisoning. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 43(8), 781.
<https://doi.org/10.1080/00048670903001950>
- Allgöwer, M., & Burri, C. (1967). „Schockindex“. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 92(43), 1947–1950. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1106070>
- American Academy of Clinical Toxicology, & European Association of Poisons Centers. (2004). Position Paper: Gastric Lavage. *Clinical Toxicology*, 42(7), 933–943.
<https://doi.org/10.1081/CLT-200045006>
- Ballesteros, S., Martínez, M. A., Ballesteros, M. A., La Torre, C. S. de, & Rodríguez-Borregán, J. C. (2007). A severe case of olanzapine overdose with analytical data. *Clinical Toxicology*, 45(4), 412–415. <https://doi.org/10.1080/15563650601072183>
- Bazett, H. C. (1920). An Analysis of the Time-Relations of Electrocardiograms. *Heart*, 7, 353–370. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.1997.tb00325.x>
- Berling, I., & Isbister, G. K. (2014). Mirtazapine overdose is unlikely to cause major toxicity. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 52(1), 20–24.
<https://doi.org/10.3109/15563650.2013.859264>
- Bosse, G. M., Spiller, H. A., & Collins, A. M. (2008). A fatal case of venlafaxine overdose. *Journal of Medical Toxicology*, 4(1), 18–20. <https://doi.org/10.1007/BF03160945>
- Boyer, E. W., & Shannon, M. (2005). The Serotonin Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 352(11), 1112–1120. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041867>
- Braun, R., Fricke, U., & Dinnendahl, V. (Eds.). (1982-2015). *Arzneistoff-Profil: Basisinformation über arzneiliche Wirkstoffe*. Eschborn: Govi-Verlag; Pharmazeutischer Verlag.
- Broich, K., Heinrich, S., & Marneros, A. (1998). Acute Clozapine Overdose: Plasma Concentration and Outcome. *Pharmacopsychiatry*, 31(04), 149–151. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979318>
- Brucoleri, R. E., & Burns, M. M. (2016). A Literature Review of the Use of Sodium Bicarbonate for the Treatment of QRS Widening. *Journal of Medical Toxicology : Official Journal of the American College of Medical Toxicology*, 12(1), 121–129.
<https://doi.org/10.1007/s13181-015-0483-y>
- Buckley, N. A., Dawson, A. H., & Reith, D. A. (1995). Controlled release drugs in overdose. Clinical considerations. *Drug Safety*, 12(1), 73–84.
- Burns, M. J. K. A./a. e./m./p./t. u. K. I. K. K. K./d. t. (2001). The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*, 39(1), 1–14.
- Carvalho, A. F., Sharma, M. S., Brunoni, A. R., Vieta, E., & Fava, G. A. (2016). The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 85(5), 270–288. <https://doi.org/10.1159/000447034>
- Chan, A. N., Gunja, N., & Ryan, C. J. (2010). A comparison of venlafaxine and SSRIs in deliberate self-poisoning. *Journal of Medical Toxicology : Official Journal of the American College of Medical Toxicology*, 6(2), 116–121. <https://doi.org/10.1007/s13181-010-0013-x>
- Chan, B., Gaudry, P., Grattan-Smith, T.M., & McNeil, R. (1993). The use of glasgow coma scale in poisoning. *The Journal of Emergency Medicine*, 11(5), 579–582.
[https://doi.org/10.1016/0736-4679\(93\)90312-U](https://doi.org/10.1016/0736-4679(93)90312-U)

- Chyka, P. A., Seger, D., Krenzelok, E. P., & Vale, J. A. (2005). Position paper: Single-dose activated charcoal. *Clinical Toxicology*, 43(2), 61–87.
- Ciraulo, D. A., & Shader, R. I. (Eds.). (2004). *Pharmacotherapy of Depression*. Totowa, NJ: Humana Press.
- Cooke, M. J., & Waring, W. S. (2013). Citalopram and cardiac toxicity. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(4), 755–760. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1408-1>
- Dart, R. C. (2004). *Medical toxicology* (3rd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins.
- Dawson, A. H., & Buckley, N. A. (2016). Pharmacological management of anticholinergic delirium - theory, evidence and practice. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 81(3), 516–524. <https://doi.org/10.1111/bcp.12839>
- Deshauer, D. (2007). Venlafaxine (Effexor): Concerns about increased risk of fatal outcomes in overdose. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal De L'Association Medicale Canadienne*, 176(1), 39–40. <https://doi.org/10.1503/cmaj.061533>
- Dunkley, E. J. C., Isbister, G. K., Sibbritt, D., Dawson, A. H., & Whyte, I. M. (2003). The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: Simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM : Monthly Journal of the Association of Physicians*, 96(9), 635–642.
- Dunn, O. J. (1961). Multiple Comparisons among Means. *Journal of the American Statistical Association*, 56(293), 52–64. <https://doi.org/10.1080/01621459.1961.10482090>
- Engbretsen, K. M., Harris, C. R., & Wood, J. E. (2003). Cardiotoxicity and late onset seizures with citalopram overdose. *The Journal of Emergency Medicine*, 25(2), 163–166. [https://doi.org/10.1016/S0736-4679\(03\)00164-1](https://doi.org/10.1016/S0736-4679(03)00164-1)
- Evans, L. E. (1973). Use of naloxone in opiate poisoning. *British Medical Journal*, 2(5868), 717.
- Eyer, F. (2009). Giftelimination in der klinischen Toxikologie. Pharmakokinetik ausgesuchter Gifte während sekundärer Entgiftungsverfahren (Habilitationsschrift). Technische Universität, München.
- Eyer, F., Worek, F., Eyer, P., Felgenhauer, N., Haberkorn, M., Zilker, T., & Thiermann, H. (2009). Obidoxime in acute organophosphate poisoning: 1 – clinical effectiveness. *Clinical Toxicology*, 47(8), 798–806. <https://doi.org/10.1080/15563650903206828>
- Eyer, F., Stenzel, J., Schuster, T., Felgenhauer, N., Pfab, R., Bary, C. von, & Zilker, T. (2009). Risk assessment of severe tricyclic antidepressant overdose. *Human & Experimental Toxicology*, 28(8), 511–519. <https://doi.org/10.1177/0960327109106970>
- Eyer, F., Pfab, R., Felgenhauer, N., Strubel, T., Saugel, B., & Zilker, T. (2011). Clinical and analytical features of severe suicidal quetiapine overdoses – a retrospective cohort study. *Clinical Toxicology*, 49(9), 846–853. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.624100>
- Fertel, B. S., Nelson, L. S., & Goldfarb, D. S. (2010). Extracorporeal Removal Techniques for the Poisoned Patient: A Review for the Intensivist. *Journal of Intensive Care Medicine*, 25(3), 139–148. <https://doi.org/10.1177/0885066609359592>
- Forsberg, S., Höjer, J., & Ludwigs, U. (2012). Hospital mortality among poisoned patients presenting unconscious. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 50(4), 254–257. <https://doi.org/10.3109/15563650.2012.670245>
- Fulton, J. A., Bouchard, N. C., Crane, S. A., & Hoffman, R. S. (2005). GCS and QTc interval as prognostic indicators: Less reliable than red clouds at morning for the sailor. *Academic Emergency Medicine : Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 12(7), 675–6; author reply 676. <https://doi.org/10.1197/j.aem.2005.05.002>

- Ghannoum, M., Roberts, D. M., Hoffman, R. S., Ouellet, G., Roy, L., Decker, B. S., & Boucharde, J. (2014). A stepwise approach for the management of poisoning with extracorporeal treatments. *Seminars in Dialysis*, 27(4), 362–370. <https://doi.org/10.1111/sdi.12228>
- Giernalczyk, T. (Ed.). (2003). *Suizidgefahr: Verständnis und Hilfe* (2nd ed.). *Forum für Verhaltenstherapie und psychosoziale Praxis: Vol. 33*. Tübingen: Dgvt-Verl.
- Gillman, P. K. (1998). Serotonin syndrome: history and risk. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 12(5), 482–491. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.1998.tb00976.x>
- Gillman, P. K. (1999). The serotonin syndrome and its treatment. *Journal of Psychopharmacology*, 13(1), 100–109. <https://doi.org/10.1177/026988119901300111>
- GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. (2018). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018. Abgerufen unter <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arszneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2018.pdf> Letzter Zugriff am 26.11.2018.
- Grmec, S., Mally, S., & Klemen, P. (2004). Glasgow Coma Scale score and QTc interval in the prognosis of organophosphate poisoning. *Academic Emergency Medicine : Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 11(9), 925–930. <https://doi.org/10.1197/j.aem.2004.03.018>
- Grunbaum, A. M., Gilfix, B. M., Gosselin, S., & Blank, D. W. (2012). Analytical interferences resulting from intravenous lipid emulsion. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa)*, 50(9), 812–817. <https://doi.org/10.3109/15563650.2012.731509>
- Grundemar, L., Wohlfart, B., Lagerstedt, C., Bengtsson, F., & Eklundh, G. (1997). Symptoms and signs of severe citalopram overdose. *Lancet*, 349(9065), 1602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)61630-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)61630-3)
- Hanekamp, B. B., Zijlstra, J. G., Tulleken, J. E., Ligtenberg, J. J. M., van der Werf, T. S., & Hofstra, L. S. (2005). Serotonin syndrome and rhabdomyolysis in venlafaxine poisoning: A case report. *The Netherlands Journal of Medicine*, 63(8), 316–318.
- Haslett, C. D., & Kumar, S. (2002). Can olanzapine be implicated in causing serotonin syndrome? *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 56(5), 533–535. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.2002.01050.x>
- Hawton, K., Bergen, H., Simkin, S., Cooper, J., Waters, K., Gunnell, D., & Kapur, N. (2010). Toxicity of antidepressants: rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose. *The British Journal of Psychiatry*, 196(5), 354–358. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.070219>
- Hoffman, J. R., Votey, S. R., Bayer, M., & Silver, L. (1993). Effect of hypertonic sodium bicarbonate in the treatment of moderate-to-severe cyclic antidepressant overdose. *The American Journal of Emergency Medicine*, 11(4), 336–341.
- Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar. *Leistungsverzeichnis des Instituts für klinische Chemie und Pathobiochemie: Untersuchungsprogramm und Hinweise*. 5. Ausgabe.
- Iqbal, M. M., Basil, M. J., Kaplan, J., & Iqbal, M. T. (2012). Overview of serotonin syndrome. *Annals of Clinical Psychiatry : Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 24(4), 310–318.
- Isbister, G. K., Downes, F., & Whyte, I. M. (2003). Olanzapine and serotonin toxicity. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 57(2), 241–242. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.2003.01110.x>
- Isbister, G. K. (2009). Electrocardiogram changes and arrhythmias in venlafaxine overdose. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 67(5), 572–576. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03382.x>

- Isbister, G. K. (2015a). How do we assess whether the QT interval is abnormal: Myths, formulae and fixed opinion. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa)*, 53(4), 189–191. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1014044>
- Isbister, G. K. (2015b). Risk assessment of drug-induced QT prolongation. *Australian Prescriber*, 38(1), 20–24.
- Jansman, F. G. A., Crommelin, H. A., van Hout, F. J. A. H., & Meulenbelt, J. (2015). Rhabdomyolysis in Clozapine Overdose. *Drug Safety - Case Reports*, 2(1), 9. <https://doi.org/10.1007/s40800-015-0011-7>
- Jibson, M. D., & Tandon, R. New atypical antipsychotic medications. *Journal of Psychiatric Research*, 32(3), 215–228. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(98\)00023-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(98)00023-5)
- Josephson, M. E. (2015). *Josephson's Clinical Cardiac Electrophysiology* (5th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health. Abgerufen unter <https://ebookcentral.proquest.com/lib/gbv/detail.action?docID=4786241>
- Kelly, C. A., Dhaun, N., Laing, W. J., Strachan, F. E., Good, A. M., & Bateman, D. N. (2004). Comparative toxicity of citalopram and the newer antidepressants after overdose. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*, 42(1), 67–71.
- Kemmerer, D. A. (2007). Anticholinergic Syndrome. *Journal of Emergency Nursing*, 33(1), 76–78. <https://doi.org/10.1016/j.jen.2006.10.013>
- Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*, 13(10), 818–829.
- Kraai, E. P., & Seifert, S. A. (2015). Citalopram Overdose: A Fatal Case. *Journal of Medical Toxicology : Official Journal of the American College of Medical Toxicology*, 11(2), 232–236. <https://doi.org/10.1007/s13181-014-0441-0>
- Labbate, L. A., Arana, G. W., & Fava, M. (2011). *Handbook of Psychiatric Drug Therapy* (6th ed.). Lippincott Williams & Wilkins Handbook. Philadelphia: Wolters Kluwer Health. Abgerufen unter <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=2032075>
- Le Blaye I, Donatini B, Hall M, Krupp P. Acute overdosage with clozapine: a review of the available clinical experience. *Pharmaceutical Medicine*, 1992(6), 169–178.
- Le Gall, J. R., Loirat, P., Alperovitch, A., Glaser, P., Granthil, C., Mathieu, D., . . . Villers, D. (1984). A simplified acute physiology score for ICU patients. *Critical Care Medicine*, 12(11), 975–977.
- Le Gall, J. R., Lemeshow, S., & Saulnier, F. (1993). A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 270(24), 2957–2963.
- Mazoit, J.-X., Le Guen, R., Beloeil, H., & Benhamou, D. (2009). Binding of Long-lasting Local Anesthetics to Lipid Emulsions. *Anesthesiology, PAP*. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318194b252>
- Miller, T., McGoodwin, L., & Hagemann, T. (2008). Anticholinergic-type effects following a pediatric venlafaxine overdose. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 46(4), 338–339. <https://doi.org/10.1080/15563650601182917>
- Müller, C., Reuter, H., & Dohmen, C. (2009). Intoxication after Extreme Oral Overdose of Quetiapine to Attempt Suicide: Pharmacological Concerns of Side Effects. *Case Reports in Medicine*, 2009, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2009/371698>
- National Heart, Lung and Blood Institute www.nhlbi.nih.gov. BMI and BMI categories. Abgerufen unter https://www.nhlbi.nih.gov/health/educational/lose_wt/BMI/bmicalc.htm Letzter Zugriff am 26.11.2018.

- Oliver, J. J., Kelly, C., Jarvie, D., Denieul, S., & Bateman, D. N. (2002). Venlafaxine poisoning complicated by a late rise in creatine kinase: Two case reports. *Human & Experimental Toxicology*, *21*(8), 463–466. <https://doi.org/10.1191/0960327102ht274cr>
- O'Malley, G. F., Seifert, S., Heard, K., Daly, F., & Dart, R. C. (1999). Olanzapine overdose mimicking opioid intoxication. *Annals of Emergency Medicine*, *34*(2), 279–281.
- Pacher, P., Ungvari, Z., Nanasi, P. P., Furst, S., & Kecskemeti, V. (1999). Speculations on difference between tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on their cardiac effects. Is there any? *Current Medicinal Chemistry*, *6*(6), 469–480.
- Palenzona, S., Meier, P. J., Kupferschmidt, H., & Rauber-Luethy, C. (2004). The Clinical Picture of Olanzapine Poisoning with Special Reference to Fluctuating Mental Status. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, *42*(1), 27–32. <https://doi.org/10.1081/CLT-120028741>
- Park, H. S., Kim, E., Moon, B. S., Lim, N. H., Lee, B. C., & Kim, S. E. (2015). In Vivo Tissue Pharmacokinetics of Carbon-11-Labeled Clozapine in Healthy Volunteers: A Positron Emission Tomography Study. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, *4*(5), 305–311. <https://doi.org/10.1002/psp4.38>
- Patel, R. J., Saylor, T., Williams, S. R., & Clark, R. F. (2004). Prevalence of autonomic signs and symptoms in antimuscarinic drug poisonings. *The Journal of Emergency Medicine*, *26*(1), 89–94. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2003.09.003>
- Persson, H. E., Sjöberg, G. K., Haines, J. A., & Pronczuk de Garbino, J. (1998). Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*, *36*(3), 205–213.
- Petronis, K. R., Samuels, J. F., Moscicki, E. K., & Anthony, J. C. (1990). An epidemiologic investigation of potential risk factors for suicide attempts. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *25*(4), 193–199.
- Pohjola-Sintonen, S., Kivistö, K. T., Vuori, E., Lapatto-Reiniluoto, O., Tiula, E., & Neuvonen, P. J. (2000). Identification of drugs ingested in acute poisoning: Correlation of patient history with drug analyses. *Therapeutic Drug Monitoring*, *22*(6), 749–752.
- Position Paper: Whole Bowel Irrigation. (2004). *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, *42*(6), 843–854. <https://doi.org/10.1081/CLT-200035932>
- Raja, M., & Azzoni, A. (2002). Mirtazapine overdose with benign outcome. *European Psychiatry : the Journal of the Association of European Psychiatrists*, *17*(2), 107.
- Rauber-Lüthy, C., Hofer, K. E., Bodmer, M., Kullak-Ublick, G. A., Kupferschmidt, H., & Ceschi, A. (2015). Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: A case series. *Clinical Toxicology*, *51*(10), 937–940. <https://doi.org/10.3109/15563650.2013.856442>
- Reith, D., Monteleone, J. P., Whyte, I. M., Ebelling, W., Holford, N. H., & Carter, G. L. (1998). Features and toxicokinetics of clozapine in overdose. *Therapeutic Drug Monitoring*, *20*(1), 92–97.
- Roden, D. M. (1993). Torsade de pointes. *Clinical Cardiology*, *16*(9), 683–686.
- Roden, D. M. (2015). Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de Pointes. *The Journal of Physiology*, n/a. <https://doi.org/10.1113/JP270526>
- Rote Liste Service GmbH. (2018). Rote Liste- Fachinformations-Service. Abgerufen unter www.fachinfo.de Letzter Zugriff am 26.11.2018.
- Schaper, A., Färber, E., Ebbecke, M., & Desel, H. (2002). Suicide with Mirtazapine- hardly possible. In EAPCCT Scientific Committee (Ed.): *Vol. 40 (3). Journal of Toxicology: Clinical Toxicology, Abstracts of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists XXII International Congress* (pp. 343–344).

- Schroeder, I., Zoller, M., Angstwurm, M., Kur, F., & Frey, L. (2017). Venlafaxine intoxication with development of takotsubo cardiomyopathy: Successful use of extracorporeal life support, intravenous lipid emulsion and CytoSorb®. *The International Journal of Artificial Organs*, *40*(7), 358–360. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000595>
- Schwabe, U., Paffrath, D., Ludwig, W.-D., & Klauber, J. (2017). *Arzneiverordnungs-Report 2017*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Statistisches Bundesamt www.destatis.de. (2016). Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle): Fachserie 12 Reihe 6.2.1 - 2016. Letzter Zugriff am 26.11.2018.
- Sternbach, G. L. (2000). The Glasgow coma scale. *The Journal of Emergency Medicine*, *19*(1), 67–71.
- Sternbach, H. (1991). The serotonin syndrome. *The American Journal of Psychiatry*, *148*(6), 705–713. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.6.705>
- Straus, S. M. J. M., Kors, J. A., Bruin, M. L. de, van der Hooft, C. S., Hofman, A., Heeringa, J., . . . Wittman, J. C. M. (2006). Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *Journal of the American College of Cardiology*, *47*(2), 362–367. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.067>
- Tan, H. H., Hoppe, J., & Heard, K. (2009). A systematic review of cardiovascular effects after atypical antipsychotic medication overdose. *The American Journal of Emergency Medicine*, *27*(5), 607–616. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2008.04.020>
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, *2*(7872), 81–84.
- Thomas, S. H. L., & Behr, E. R. (2016). Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *81*(3), 420–427. <https://doi.org/10.1111/bcp.12726>
- Trenton, A., Currier, G., & Zwemer, F. (2003). Fatalities associated with therapeutic use and overdose of atypical antipsychotics. *CNS Drugs*, *17*(5), 307–324.
- Truven Health Analytics Inc. (2012-2015). Micromedex Poisindex.
- Turner-Lawrence, D. E., & Kerns Li, W. (2008). Intravenous fat emulsion: a potential novel antidote. *Journal of Medical Toxicology : Official Journal of the American College of Medical Toxicology*, *4*(2), 109–114.
- Unertl, K., & Kottler, B. M. K. K. C. K. K. o. I. I. (1997). Prognostische Scores in der Intensivmedizin [Prognostic scores in intensive care]. *Der Anaesthetist*, *46*(6), 471–480.
- Unterecker, S., Warrings, B., Deckert, J., & Pfuhlmann, B. (2012). Correlation of QTc interval prolongation and serum level of citalopram after intoxication--a case report. *Pharmacopsychiatry*, *45*(1), 30–34. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1286346>
- Veiraiah, A., Dyas, J., Cooper, G., Routledge, P. A., & Thompson, J. P. (2012). Flumazenil use in benzodiazepine overdose in the UK: a retrospective survey of NPIS data. *Emergency Medicine Journal*, *29*(7), 565–569. <https://doi.org/10.1136/emj.2010.095075>
- Velasco-Montes, J., Oriñuela-González, I., & Sanjuán-López, A. Z. (2012). Rhabdomyolysis secondary to quetiapine. *Actas Espanolas De Psiquiatria*, *40*(2), 97–99.
- Walker, W. E., Levy, R. C., & Hanenson, I. B. (1976). Physostigmine — Its use and abuse. *Journal of the American College of Emergency Physicians*, *5*(6), 436–439. [https://doi.org/10.1016/S0361-1124\(76\)80253-5](https://doi.org/10.1016/S0361-1124(76)80253-5)
- Waring, W. S., Wrate, J., & Bateman, D. N. (2006). Olanzapine overdose is associated with acute muscle toxicity. *Human & Experimental Toxicology*, *25*(12), 735–740. <https://doi.org/10.1177/0960327106073832>

- Waring, W. S., Graham, A., Gray, J., Wilson, A. D., Howell, C., & Bateman, D. N. (2010). Evaluation of a QT nomogram for risk assessment after antidepressant overdose. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *70*(6), 881–885. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03728.x>
- Weimer, E., Braus, D. F., Cavus, I., & Thome, J. (2002). Augmentation von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) mit atypischen Antipsychotika in der Depressionsbehandlung [Augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) with atypical antipsychotics in the treatment of depression]. *Fortschritte Der Neurologie-Psychiatrie*, *70*(4), 210–217. <https://doi.org/10.1055/s-2002-24644>
- Weinberg, G. L. (2012a). Lipid emulsion infusion: resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology*, *117*(1), 180–187. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31825ad8de>
- Weinberg, G. L. (2012b). LipidRescue™ Resuscitation 20% lipid emulsion for rescue from drug toxicity. Abgerufen unter www.lipidrescue.org Letzter Zugriff am 26.11.2018.
- Welber, M. R., & Nevins, S. (1995). Clozapine overdose, a case report. *The Journal of Emergency Medicine*, *13*(2), 199–202.
- Whyte, I.M. (2003). Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. *QJM*, *96*(5), 369–374. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg062>
- Worm, K., Kringsholm, B., & Steentoft, A. (1993). Clozapine cases with fatal, toxic or therapeutic concentrations. *International Journal of Legal Medicine*, *106*(3), 115–118. <https://doi.org/10.1007/BF01225229>
- Wright, N. (1980). An assessment of the unreliability of the history given by self-poisoned patients. *Clinical Toxicology*, *16*(3), 381–384. <https://doi.org/10.3109/15563658008989963>