

Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München

Substanzklassen, Komplikationen und Therapieerfolg: ein retrospektiver Kohorten-Vergleich zwischen
Notfall- und Elektivpatienten mit Drogen- und Medikamenten-Missbrauch

Nicolas Zellner

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. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Florian Eyer
2. apl. Prof. Dr. Stefan M. Leucht

Die Dissertation wurde am 21.08.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch
die Fakultät für Medizin am 11.02.2020 angenommen.

Substanzklassen, Komplikationen und Therapieerfolg: Ein retrospektiver Kohorten-Vergleich
zwischen Notfall- und Elektivpatienten mit Drogen- und Medikamenten-Missbrauch

Mit Genehmigung der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Florian Eyer

Betreuer: Dr. med. Stefanie Geith

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Henningsen

Inhaltsverzeichnis:

- I. Eidesstattliche Erklärung (Seite 5)
- II. Ethikvotum (Seite 6)
- III. Abkürzungen (Seite 7)
- IV. Tabellen- und Bilder-Verzeichnis (Seite 8)
- 1. Einleitung (Seite 9)
 - 1. Historische Entwicklung der Suchtmittel und Medikamente (Seite 9)
 - 1. Opiate und Opioide (Seite 9)
 - 2. Substitution (Seite 10)
 - 3. Tetrahydrocannabinol (THC) (Seite 10)
 - 4. Amphetamine (Seite 11)
 - 5. Kokain (Seite 12)
 - 6. 3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin (MDMA) (Seite 12)
 - 7. Lysergsäurediethylamid (LSD) (Seite 12)
 - 8. Neue psychoaktive Substanzen (NPS) (Seite 13)
 - 9. Ethanol (Seite 14)
 - 10. Benzodiazepine (BZD) (Seite 14)
 - 11. Pregabalin (Lyrica) (Seite 14)
 - 2. Epidemiologie (Seite 15)
 - 3. Fragestellung (Seite 17)
- 2. Material und Methoden (Seite 19)
 - 1. Laboranalytik (Seite 19)
 - 2. Definition der Kohorten (Seite 19)
 - 3. Ein- und Ausschlusskriterien (Seite 20)
 - 4. Definition der Subgruppen (Seite 21)
 - 5. Datenbank-Analyse (Seite 22)
 - 6. Auswertung und Software (Seite 23)
- 3. Ergebnisse (Seite 24)
 - 1. Patienteneigenschaften (Seite 24)
 - 2. Euro-DEN-Kohorte (ED) (Seite 24)

3. Kohorte der elektiven Patienten (EE) (Seite 25)
4. Euro-DEN-Kohorte versus Elektive Patienten (Seite 26)
 1. Substanzen-Vergleich und Co-Konsum (Seite 27)
 2. Vergleich akute Komplikationen inklusive Poison Severity Score (PSS) (Seite 32)
 3. Vergleich der Komplikationen (Seite 40)
 4. Vergleich des Therapieerfolgs (Seite 42)
5. Subgruppen-Analyse (Seite 43)
 1. Opiate (Seite 43)
 2. Benzodiazepine (Seite 48)
 3. Neue psychoaktive Substanzen (Seite 52)
 4. Pregabalin (Seite 55)
6. Sozial- und suchtmmedizinische Aspekte der elektiven Patienten (Seite 61)
4. Diskussion (Seite 63)
 1. Einordnung dieser Kohortenstudie in die aktuelle Studienlandschaft (Seite 63)
 2. Bewertung der Subgruppen im Rahmen aktueller Studien (Seite 69)
 3. Bewertung der Analyse der elektiven Patienten im Rahmen unserer Erwartungen und aktueller Studien (Seite 75)
 4. Limitationen (Seite 76)
5. Zusammenfassung (Seite 78)
- V. Referenzen (Seite 80)
- VI. Danksagung (Seite 91)

I. Eidesstattliche Erklärung

Ich, Nicolas Zellner, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die beigefügte Dissertation mit dem Titel „Substanzklassen, Komplikationen und Therapieerfolg: Ein retrospektiver Kohorten-Vergleich zwischen Notfall- und Elektivpatienten mit Drogen- und Medikamenten-Missbrauch“ selbstständig verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel genutzt habe. Alle Erkenntnisse, die ich wörtlich oder inhaltlich übernommen habe, habe ich als solche gekennzeichnet.

Ich erkläre außerdem, dass ich die hier vorgelegte Dissertation nur in diesem und in keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe.

München, den 19.03.2020

II. Ethikvotum

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigt (Votum 256/16 S).

III. Abkürzungen

3-CE:	3,5-Dimethoxy-4-Ethoxyamphetamin
3-MMC:	Mephedron = 4-Methylmethcathinon
4-MPE:	4-Methylthioamphetamin
BZD:	Benzodiazepine
CB1:	Cannabinoid-Rezeptor 1
DALY:	Disability-Adjusted Life Year
ED:	Euro-DEN
EE:	Elektive Entgiftungen
EMCDDA:	European Monitoring Centre for Drugs and Addiction
Euro-DEN:	The European Drug Emergencies Network
GHB:	4-Hydroxybutansäure = Gamma-Hydroxybuttersäure
ICU:	Intensive-Care-Unit = Intensivstation
IMC:	Intermediate-Care-Unit = Intermediate-Care-Station
i.v.:	Intravenös
LSD:	Lysergsäurediethylamid
LZ:	Langzeit
MDEA:	3,4-Methylendioxy-N-Ethylamphetamin
MDMA:	3,4-Methylendioxy-N-Eethylamphetamin
MDPV:	Methylendioxypropylvaleron
MRI:	Klinikum rechts der Isar
NPS:	Neue psychoaktive Substanzen
NR:	Non-recorded = Nicht erhoben
OD:	Overdose = Überdosis
p.o.:	Per os
PSS:	Poisoning Severity Score
RR:	Riva-Rocci = Blutdruck
THC:	Tetrahydrocannabinol
TUM:	Technische Universität München

IV. Tabellen- und Bilder-Verzeichnis

Tabelle 1: Alter der Patienten je nach Kohorte (Seite 24)

Tabelle 2: ED-Patienten Eigenschaften (Seite 25)

Tabelle 3: EE-Patienten Eigenschaften (Seite 25)

Tabelle 4: Patienteneigenschaften ED versus EE (Seite 27)

Tabelle 5: Substanzen ED versus EE (Seite 28)

Tabelle 6: Symptome ED versus EE (Seite 33)

Tabelle 7: Vitalparameter und Laborwerte ED versus EE (Seite 36)

Tabelle 8: Notwendigkeit einer spezifischen Behandlung der Akutsymptome (Seite 39)

Tabelle 9: Komplikationen ED versus EE (Seite 41)

Tabelle 10: Therapieerfolg ED versus EE (Seite 42)

Tabelle 11: Kohorten und Subgruppen (Seite 43)

Tabelle 12: Subgruppe 1 (Opioide) - Symptome (Seite 45)

Tabelle 13: Subgruppe 1 (Opioide) – Therapieerfolg und notwendige Behandlung (Seite 47)

Tabelle 14: Subgruppe 2 (Benzodiazepine) – Symptome (Seite 49)

Tabelle 15: Subgruppe 2 (Benzodiazepine) – Therapieerfolg und notwendige Behandlung (Seite 51)

Tabelle 16: Subgruppe 3 (NPS) – Symptome (Seite 53)

Tabelle 17: Subgruppe 3 (NPS) – Therapieerfolg und notwendige Behandlung (Seite 54)

Tabelle 18: Subgruppe 4 (Pregabalin) – Demographie, konsumierte Substanzen (Seite 56)

Tabelle 19: Subgruppe 4 (Pregabalin) - Symptome (Seite 57)

Tabelle 20: Subgruppe 4 (Pregabalin) – Therapieerfolg und notwendige Behandlung (Seite 59)

Diagramm 1: Substanzgruppen ED- versus EE-Kohorte (Seite 29)

Diagramm 2: Substanzgruppen nach ED-Aufteilungs-Standard (Seite 30)

Diagramm 3: Opiate ED- vs. EE-Kohorte (Seite 31)

Diagramm 4: NPS ED- vs. EE-Kohorte (Seite 31)

Diagramm 5: PSS ED versus EE (Seite 37)

Diagramm 6: Substanzmissbrauch Gesamt-Datenbank 2008-2015 (Seite 60)

Diagramm 7: Pregabalin-Anfragen (Seite 61)

1. Einleitung

1.1. Historische Entwicklung der Suchtmittel, Medikamente und Substitutionsprogramme

Der Konsum von Rauschmitteln kann bis in die Steinzeit nachgewiesen werden. Da die historische Entwicklung je nach Droge äußerst unterschiedlich ist, wird die Geschichte der wichtigsten Drogen und missbrauchten Medikamente individuell aufgeführt.

1.1.1. Opiate und Opioide

Schon alte Hochkulturen wie die Sumerer, Assyrer, Ägypter, Griechen und Römer machten sich die schmerzlösenden Eigenschaften des Opiums zu Nutze. Der erste bekannte Anbau von Opium fand 3400 v. Chr. in Mesopotamien statt.[Brownstein, 1993] Im 16. Jahrhundert wurde es von Paracelsus unter dem Namen Laudanum in die westliche Medizin eingeführt.[Ball, 2006] Ab dem 17. Jahrhundert wurde Opium als Mittel gegen Schmerzen, Schlaflosigkeit und Diarrhoe empfohlen.

Der Konsum zum Zweck des Rausches in Europa ist ab dem 16. Jahrhundert belegt.[Garzoni, 1840]

Im Jahr 1804 wurde erstmals Morphin und im Jahr 1874 erstmals Diacetylmorphin aus Opium gewonnen, das ab 1898 unter dem Namen Heroin als nicht süchtig machende Alternative zu Morphin und als Hustenmittel vermarktet wurde.[Moore, 2014]

1914 einigten sich 34 Länder im Rahmen der Internationalen Opiumkommission darauf, die Produktion und die Einfuhr von Opium zu verringern. 1924 beschlossen 62 Länder bei einem Treffen eben dieser Kommission, die Ein- und Ausfuhr, den Verkauf und den Vertrieb aller Betäubungsmittel zu verbieten.[Schiff, 2002]

In Deutschland wurde Heroin bis 1958 verkauft und im Jahr 1971 verboten.[Schmid, 2003]

1.1.2. Substitution

Ab 1949 wurden in den USA Heroinabhängige mit Methadon entzogen.[Isbell und Vogel, 1949] In den 1960er Jahren wurde ein Konzept, bei dem eine hohe Dosis Methadon (60-120 mg) zur Substitution von Heroin oder anderen Opioiden gegeben wurde, erforscht und positiv aufgenommen.[Dole et al., 1966] Allerdings wurde diese Methode bald wieder ersetzt durch ein Programm, das die Abstinenz in den Vordergrund stellte.[Schmid, 2003]

In München entzog der Arzt Hannes Kapuste schon 1976 erstmals Heroinabhängige mit Polamidon. Nachdem er zu einer zweijährigen Freiheitsstrafe verurteilt worden war und ein vierjähriges partielles Berufsverbot im Hinblick auf Drogenabhängige erhalten hatte, [Landgericht München, 1978, Landgericht München, 1979] unternahm er 1983 einen zweiten Versuch, Patienten mit Polamidon zu entziehen. Daraufhin wurde ihm die Approbation entzogen. Er konnte seine Praxis unter Auflagen wiedereröffnen,[Bayerischer Verwaltungsgerichtshof, 1985] hielt sich jedoch nicht an diese Auflagen; 1988 wurde ihm ein partielles Berufsverbot auf Lebenszeit erteilt,[Landgericht München, 1988] 1989 die Approbation auf Lebenszeit entzogen. Seit 1988 wird in Deutschland die Drogensubstitution mit Polamidon durchgeführt.[Michels et al., 2009]

1.1.3. Tetrahydrocannabinol (THC)

Die ersten Belege für die rituale Nutzung von Cannabis gehen zurück bis ins dritte Jahrtausend v. Chr.[Jiang et al., 2006] Die Droge wurde in vielen Kulturen in Ritualen verwendet, unter anderem von Hindus, Assyrern, Muslimen und Mexikanern. Seit dem Mittelalter bis ins 20. Jahrhundert wurde Cannabis in der westlichen Medizin - vor allem als Schmerzmittel - verwendet.

Anfang des 20. Jahrhunderts wurde Cannabis in vielen Ländern verboten, 1929 auch in Deutschland.[Krumdiek, 2005]

In jüngster Vergangenheit fanden Cannabiszubereitungen und –Extrakte zunehmend den Weg in die moderne Medizin. Dabei spielen neben THC vor allem Cannabinoide wie z.B. Dronabinol eine wichtige Rolle. Derzeit werden vereinzelt positive Effekte in der Behandlung von

chronischen Schmerzen, neuropathischen Schmerzen und Multipler Sklerose beschrieben.[Hill, 2015] Die Effekte von Cannabinoiden auf weitere Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Epilepsie, Alzheimer-Demenz und Bipolare Störungen werden in klinischen Studien erforscht.[Shohet et al., 2017, Hess et al., 2016, Shelef et al., 2016, Sagar et al., 2016]

Demgegenüber stehen negative Effekte von Cannabinoiden, insbesondere bei chronischem Missbrauch: Abhängigkeitsentwicklung, erhöhtes Risiko für Psychosen, potentiell erhöhtes Risiko für Angsterkrankungen und Depressionen, potentiell negative Effekte auf die Entwicklung des Gehirns bei Jugendlichen.[Volkow et al., 2014]

Aufgrund der hohen Prävalenz von Cannabis-Konsum und der - verglichen mit anderen Drogen - wahrscheinlich geringeren negativen physischen Wirkungen, herrscht seit Jahren eine Debatte über eine Legalisierung von Cannabis. In den letzten Jahren wurde Cannabis in mehreren US-Staaten zum Teil oder gänzlich legalisiert.[Knowles, 2013]

1.1.4. Amphetamine

1887 wurde Amphetamin erstmals synthetisiert, aber erst 1927 wurde sein stimulierendes Potenzial erfasst.[Sulzer et al., 2005] Es wurde ab 1934 in den USA unter dem Namen Benzedrine als abschwellender Inhalator verkauft[Rasmussen, 2006] und schon 1937 an verhaltensauffälligen Kindern getestet, deren Symptome sich daraufhin besserten.[Strohl, 2011] Methamphetamin wurde zum ersten Mal 1893 synthetisiert[Grobler et al., 2011] und ab 1938 von der Firma Temmler bis 1988 unter der Marke Pervitin® vertrieben.[Defalque und Wright, 2011] Amphetamin und Methamphetamin wurden im zweiten Weltkrieg sowohl von Alliierten wie Achsenmächten wegen ihrer aufputschenden Wirkung eingesetzt.[Rasmussen, 2011] In den 1950er Jahren stieg der Amphetaminmissbrauch in Europa und den USA zunehmend an.

1981 wurde Amphetamin im Betäubungsmittelgesetz in Anlage III aufgeführt. Damit wurden Handel, Besitz und Herstellung von Amphetamin ohne Genehmigung unter Strafe gestellt.[Bundesregierung, 1981] Methamphetamin wurde aufgrund des zunehmenden Missbrauchs als Crystal 2008 in Anlage II des Betäubungsmittelgesetzes aufgenommen.[Bundesregierung, 2008]

1.1.5. Kokain

Schon seit Tausenden von Jahren ist das Kauen von Cocablättern bei südamerikanischen Ureinwohnern gebräuchlich.[Gay et al., 1975] 1859 isolierte Albert Niemann erstmals Kokain aus den Blättern der Cocapflanze.[Niemann, 1860] Kokain wurde ab 1879 eingesetzt um Morphinabhängige zu behandeln[Doneith, 2008] und ab 1884 wurde es als Lokalanästhetikum in der Augenheilkunde verwendet.[Koller, 1884] Der Missbrauch von Kokain erreichte im späten 19. Jahrhundert in den USA einen ersten Höhepunkt. Nach der Illegalisierung ging der Missbrauch zurück und galt Ende der 1950er Jahre als der Vergangenheit angehörig. In den 1960er und 1970er Jahren stieg der Konsum jedoch in den USA[Das, 1993] und seit den 1990er Jahren auch in Europa wieder an, so dass Kokain heutzutage weltweit eine der am meisten konsumierten illegalen Drogen ist.[Espelt et al., 2015]

1.1.6. 1,3,4-Methylenedioxy-N-Methylamphetamin (MDMA)

MDMA wurde erstmals 1912 synthetisiert,[Bernschneider-Reif et al., 2006] fand aber trotz diverser Versuche über die nächsten 60 Jahre keine Beachtung, bis es 1977 von einem amerikanischen Psychotherapeuten therapeutisch eingesetzt wurde.[Bennett, 2005] In der Folge wurde es in der Therapie von Depressionen, Substanzmissbrauch, Beziehungskrisen, Prämenstruellen-Syndromen und Autismus eingesetzt. Trotz der Versuche seitens der Psychotherapeuten, die Verbreitung von MDMA zu begrenzen, um eine Kriminalisierung, wie sie bei Lysergsäurediethylamid (LSD) und Mescaline erfolgt war, zu verhindern,[Pentney, 2001] nahm der Missbrauch ab Ende der 1970er Jahre zu[Collin, 2009] und MDMA wurde ab 1983 unter dem Namen „Ecstasy“ massenweise produziert.[Eisner, 1994] In den späten 1980er Jahren und in den 1990er Jahren wurde Ecstasy vor allem in der Rave Kultur immer beliebter.[McKinley, 2013] MDMA wurde 1986 in Anlage I des Betäubungsmittelgesetzes aufgenommen.[Bundesregierung, 1986]

1.1.7. Lysergsäurediethylamid (LSD)

LSD wurde 1938 erstmals von Albert Hofmann hergestellt. 1943 entdeckte dieser an sich selbst

die psychoaktiven Eigenschaften der Droge.[Hofmann, 2006] 1949 wurde LSD in den USA in den Handel gebracht und in den 1950er Jahren experimentell in der Psychotherapie benutzt und dazu verwendet, Psychiatern und Psychologen einen Einblick in die Wahrnehmungswelt von Psychotikern zu gestatten.[Novak, 1997] Nachdem viele Psychiater und Psychologen anfangen, LSD zu missbrauchen, an ihre Bekannten weiterzugeben und manche den Massenkonsum von LSD propagierten, was ihrer Ansicht nach die Gesellschaft positiv verändern konnte,[Langlitz, 2010] wurde die Droge 1966 in den USA verboten und 1967 in Deutschland dem Opiumgesetz unterstellt, welches 1982 in das Betäubungsmittelgesetz übergang.[Bundesregierung, 1967]

1.1.8. Neue psychoaktive Substanzen (NPS)

NPS sind meist strukturelle oder funktionelle Analoga einer bereits existierenden Droge, die synthetisiert wurden, um die Effekte der Originaldroge zu imitieren, ohne illegal zu sein und damit nicht dem BtMG unterstellt zu sein.[Wohlfarth und Weinmann, 2010] Viele dieser Verbindungen leiten sich von der chemischen Verbindung Phenylethylamin ab, einem Benzinisochinolin-Alkaloid mit struktureller Ähnlichkeit zu Amphetamin. Aufgrund der Häufigkeit wird im Folgenden auf die Geschichte von synthetischen Cathinonen und synthetischen Cannabinoiden näher eingegangen.

Kath wurde am Horn von Afrika schon seit Jahrtausenden kultiviert und aufgrund seiner stimulierenden Wirkung gekaut. 1975 wurde der Wirkstoff Cathinon aus Khat synthetisiert.[Patel, 2000] Cathinon ist in Deutschland im Betäubungsmittelgesetz in Anlage I aufgeführt.[Bundesregierung, 1981] Synthetische Cathinone wie Mephedron wurden schon in den 1920er Jahren synthetisiert.[Coppola und Mondola, 2012] Sie werden seit den späten 2000er Jahren vermehrt konsumiert und als Badesalze mit dem Beisatz „not for human consumption“ über das Internet verkauft, um die Illegalität zu umgehen.[Prosser und Nelson, 2012]

Synthetische Cannabinoide wurden in den 1970er Jahren entwickelt.[Domino et al., 1971] In Deutschland wurden sie erstmals 2008 in den seit den frühen 2000er Jahren unter Namen wie „Spice“ oder „K2“ verkauften Kräutermischungen nachgewiesen.[Auwärter et al., 2009] In den letzten Jahren stieg der Konsum von synthetischen Cannabinoiden (synthetische Cannabinoid-Rezeptor-Agonisten; SCRA) besonders bei jungen Menschen an.[Debruyne und Le Boisselier,

2015]

1.1.9. Ethanol

Die ersten Nachweise für alkoholische Getränke stammen aus China und gehen zurück bis ca. 7000 vor Christus.[McGovern et al., 2004] In vielen altertümlichen Kulturen war Alkohol weit verbreitet, unter anderem in Ägypten[Cavalieri et al., 2003], Griechenland[Gately, 2008], Indien[Peele und Grant, 1999] und Persien.[Gately, 2008] Auch im Christentum und im mittelalterlichen Europa spielte Alkohol eine zentrale Rolle.[Cross und Livingstone, 2005] Erste Nachweise zur Destillation von Alkohol in Europa gehen zurück bis ins 12. Jahrhundert nach Christus.[Forbes, 1948] Schon früh gab es Bemühungen, den Konsum einzuschränken[Krünitz, 1773], doch abgesehen von der Prohibition in Amerika Anfang des 20. Jahrhunderts blieb Alkohol in der westlichen Welt überall legal.[Vick D, 2010]

1.1.10. Benzodiazepine (BZD)

Das erste Benzodiazepin wurde 1955 synthetisiert, wurde allerdings nicht weiter beachtet und vorerst verworfen. 1957 wurde die Probe zufällig wiederentdeckt und getestet. Die Ergebnisse waren vielversprechend und das Benzodiazepin wurde 1960 unter dem Namen „Librium®“ auf den Markt gebracht.[Sternbach, 1979] Diazepam folgte 1963 und in den folgenden Jahren verdrängten Benzodiazepine zunehmend Barbiturate als sedierende und hypnotische Medikamente.[Shorter, 2005] Nach anfänglichem Optimismus über das Potenzial der neuen Wirkstoffklasse wurde das Abhängigkeitspotenzial von Benzodiazepinen in den folgenden Jahrzehnten immer offensichtlicher.[King, 1992]

1.1.11. Pregabalin (Lyrica®)

Pregabalin (Handelsname Lyrica®) wurde 2004 in Europa beziehungsweise 2005 in den USA zur Behandlung von Epilepsie, neuropathischen Schmerzen und Post-Zoster-Neuralgie zugelassen[Dworkin und Kirkpatrick, 2005] und als Medikament mit geringem Abhängigkeitspotenzial eingestuft.[Grosshans et al., 2013] Es ist heutzutage auch für die

Behandlung von Angststörungen und Fibromyalgie zugelassen.[Papazisis und Tzachanis, 2014] 2014 betrug der weltweite Umsatz mit Lyrica® 5,4 Milliarden Dollar.[PMGroup, 2016] Allerdings mehrten sich mit zunehmender Verbreitung auch die Zahl der Fälle, in denen Patienten Pregabalin ohne medizinische Indikation einnahmen.[Filipetto et al., 2010, Skopp und Zimmer, 2012, Gahr et al., 2013, Nordgaard und Jürgens, 2015] Diverse Studien zeigten ein seit 2008 wachsendes Problem des Pregabalin-Konsums in Europa, so dass in den letzten Jahren eine Diskussion um ein relevantes Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin entstand. [Schifano, 2014, Schwan et al., 2010, Gahr et al., 2013]

1.2. Epidemiologie

Der vom United Nations Office on Drugs and Crime 2015 vorgestellte „Drug Report“ zeigte eine 5,2%ige Jahresprävalenz für den Konsum illegaler Drogen in der Gruppe der 15-64-jährigen Weltbevölkerung.[UNO, 2015]

Im Rahmen der „Global Burden of Disease Studie“ der WHO wurde für das Jahr 2010 eine Epidemiologie mehrerer Krankheiten, darunter auch Abhängigkeit und schädlicher Konsum der häufigsten illegalen Drogen erstellt. Diese waren Opiate/Opioide, THC, Amphetamine und Kokain. Der World Drug Report fasst die Epidemiologie des Substanzkonsums für das Jahr 2015 zusammen.

Die Global Burden of Disease Studie zeigte, dass im Jahr 2010 weltweit 15,5 Millionen Menschen von Opiaten/Opioiden abhängig waren (0,22 % der Bevölkerung). Männer waren häufiger betroffen als Frauen. In Westeuropa waren sogar 0,35 % der Bevölkerung opiatabhängig. Weltweit gesehen verursachte Opiatabhängigkeit 2010 9,2 Millionen disability-adjusted life years (DALYs), 0,37 % aller weltweiten DALYs (ein DALY ist definiert als ein verlorenes Jahr an „gesundem“ Leben [Prüss-Üstün et al., 2003]).[Degenhardt et al., 2014] Der World Drug Report zeigte, dass im Jahr 2015 35 Millionen Menschen weltweit Opiate/Opioide konsumiert hatten. In vielen Regionen, insbesondere den USA, war die Tendenz steigend. Opiate waren demnach 2015 für 12 Millionen DALYs verantwortlich, 70 % der durch Substanzmissbrauch verursachten DALYs. [WHO, 2017] 2017 wurde in den USA die „Opioid-Epidemie“ von Donald Trump zu einem „Public Health Emergency“ erklärt.

2010 waren 13,1 Millionen Menschen weltweit abhängig von THC (0,19 % der Bevölkerung). Die Mehrheit der Cannabisabhängigen war männlich, die Abhängigkeit war am verbreitetsten in der Altersgruppe von 20-24 Jahren. Weltweit war THC der Grund für 2 Millionen DALYs (0,08%). Die Studie zeigte, dass Cannabisabhängigkeit besonders bei jungen Erwachsenen in Ländern mit gehobenem Einkommen auftritt.[Degenhardt et al., 2013] Der World Drug Report zeigte für das Jahr 2015, dass weltweit 183 Millionen Menschen Cannabis konsumiert hatten.[WHO, 2017]

17,2 Millionen Menschen waren 2010 weltweit abhängig von Amphetaminen (0,25 % der Bevölkerung) und 6,9 Millionen waren von Kokain abhängig (0,10 %). Amphetaminabhängigkeit war verantwortlich für 37,6 DALYs pro 100.000 Einwohner, während Kokain für 15,9 DALYs pro 100.000 Einwohner verantwortlich war.[Degenhardt et al., 2014] 2015 hatten 37 Millionen Menschen Amphetamine konsumiert. Amphetamine waren 2015 nach Opiaten für die zweit meisten DALYs verantwortlich. 17 Millionen Menschen hatten 2015 Kokain konsumiert.[WHO, 2017]

3,6 % der 15 bis 64-jährigen Weltbevölkerung sind laut einer 2009 veröffentlichten Studie von Alkohol abhängig, wobei Männer mit 6,4 % ein höheres Risiko haben als Frauen (0,9 %).[Rehm et al., 2009] In der Europäischen Union liegt die Zahl der Alkoholabhängigen sogar bei über 4%.[Wittchen et al., 2011] Weltweit sind 3,8 % der Todesfälle und 4,6 % der DALYs demnach auf Alkohol zurückzuführen.[Rehm et al., 2009]

Nach Angaben der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen e.V. sind in Deutschland 1,4 bis 1,5 Millionen Menschen von Medikamenten abhängig. 70% dieser Abhängigen sind abhängig von Benzodiazepinen.[Glaeske und Holzbach, 2013] Datensätze zur Prävalenz von Pregabalin-Abhängigkeit existieren bisher nur ungenügend. Eine im Rahmen des Euro-DEN-Projektes durchgeführte europaweite Studie mit München als einem der 16 teilnehmenden Studienzentren zeigte, dass 67,5 % der in die Studie aufgenommenen Fälle von Pregabalin-Missbrauch aus München stammten, während in 8 der 15 anderen Zentren kein einziger Fall von Pregabalin-Missbrauch während des Untersuchungs-zeitraums auftrat.[Dines et al., 2015]

1.3. Fragestellung

In Europa werden Daten zu Drogen- und Medikamentenmissbrauch vom European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) erhoben. Die Daten beinhalten hauptsächlich klassische Drogen, Daten zu neuen psychoaktiven Substanzen sind nur unzureichend vorhanden. Weiterhin ist eine systematische klinische Datenerhebung zur Toxizität bei akutem Drogen- und Medikamentenmissbrauch bisher nur unzureichend vorhanden, die bisherigen Daten konzentrieren sich meist auf drogenbedingte Infektionen oder Todesfälle.[Heyerdahl et al., 2014] Eine im Rahmen des Euro-DEN-Projektes[Wood et al., 2014] durchgeführte Umfrage in 27 europäischen Ländern ergab, dass in 52 % der Länder keine solche Daten erhoben wurden. In 44 % der Länder wurden systematisch Daten zu klassischen Drogen erhoben, in 37 % der Länder erfolgte eine Erhebung auch für neue psychoaktive Substanzen.[Heyerdahl et al., 2014]

Im Rahmen der Euro-DEN-Studie (ED-Studie) wurde das European Drug Emergency Network (Euro-DEN) gegründet. Zuvor gab es kein standardisiertes EU-weites Monitoring bezüglich Substanzmissbrauch. Das Ziel dieses Projekts war es, eine standardisierte Erfassung zu etablieren, die akute gesundheitliche Probleme im Rahmen von akutem Drogen- und Medikamentenmissbrauch berücksichtigt – insbesondere auch den Missbrauch von NPS. Dieses Projekt wurde vom Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust und dem EMCDDA initiiert. Die erste Phase des Projekts (Euro-DEN) lief von Oktober 2013 bis September 2014 und wurde von der EU-Kommission gefördert.[Wood et al., 2014] Als Folgeprojekt wurde seit Oktober 2014 eine noch nicht abgeschlossene (Patienteneinschluss fortlaufend) und in dieser Doktorarbeit daher nicht berücksichtigte Euro-DEN-Plus Studie aufgesetzt.

Diese Arbeit wurde in der Abteilung für klinische Toxikologie der Klinik für Innere Medizin 2 des Klinikums rechts der Isar (MRI) der Technischen Universität München (TUM) durchgeführt, dem einzigen deutschen Studienzentrum der ED-Studie. Dabei sollten demographische Daten, die Patienteneigenschaften, die konsumierten Substanzen, die akuten gesundheitlichen Probleme bei Aufnahme oder während stationärer Therapie, aber auch der Therapieerfolg sowie die Langzeitkomplikationen von Patienten der ED-Studie erfasst werden. Diese Parameter sollten mit Patienten aus einem Kollektiv verglichen werden, die sich im selben Zeitraum elektiv, also ohne Notfalleinweisung zum Entzug von Drogen oder Medikamenten vorstellten.

Dabei untersuchten wir die Daten hinsichtlich folgender Fragestellungen:

- Welche und wie viele Substanzen oder Substanzklassen hatten die Patienten konsumiert? Gab es hierbei signifikante Unterschiede zwischen den Patienten, die sich mit einer akuten Vergiftung vorstellten und den Patienten, die sich elektiv zum Entzug von Drogen oder Medikamenten vorstellten?
- Gab es signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht, Wohnort, somatischen und psychiatrischen Vorerkrankungen sowie Vormedikation?
- Welche Symptome präsentierten die Patienten bei Aufnahme und wie schwerwiegend waren diese? War eine Behandlung notwendig? Gab es hierbei signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten? Gab es signifikante Unterschiede hinsichtlich der drogenbedingten Langzeitkomplikationen? Gab es zwischen Notfall- und Elektivpatienten signifikante Unterschiede hinsichtlich des Therapieerfolges?
- Gab es zwischen den oben genannten Kohorten signifikante Unterschiede innerhalb von nach einer bestimmten Substanz eingeteilten Untergruppen? Welche Symptome präsentierten Patienten bei Aufnahme und wie schwerwiegend waren diese? Welche Behandlung war notwendig? Wie war der Therapieerfolg? Dabei werteten wir folgende Substanzgruppen aus:
 - o Opiate/Opioide
 - o Benzodiazepine
 - o Neue psychoaktive Substanzen (NPS)
 - o Pregabalin – aufgrund der Sonderstellung bezüglich des Pregabalin-Missbrauchs im Münchener Raum erfolgte hier eine detailliertere Analyse
- Analyse der Gruppe der elektiven Patienten mit Fokus auf demographischen und patienten-spezifischen Eigenschaften: Mit welchem Alter wurden die Patienten abhängig und wie viele Jahre dauerte die Abhängigkeit an? Waren in ihrer Familie Sucht- oder psychiatrische Erkrankungen bekannt? Wie viele Entgiftungen und Langzeittherapien hatten diese Patienten im Durchschnitt angefangen und wie viele hatten sie erfolgreich abgeschlossen? Wie war ihre Wohn- und Arbeitssituation, welche Motivation hatten sie für ihre Entgiftung und welche Ziele hatten sie nach ihrer Entgiftung?

2. Material und Methoden

Das für diese Studie gewählte Studiendesign ist eine retrospektive Kohorten-Analyse. Sie wurde im Jahr 2015 erhoben und evaluiert Patienten, die auf der Intensivstation (ICU), Intermediate-Care-Station (IMC) oder Normalstation der Abteilung für klinische Toxikologie von Oktober 2013 bis September 2014 behandelt wurden. Patienten, die nach dem angegebenen Zeitraum in die nachfolgende ED-Plus-Studie aufgenommen wurden, wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Zusätzlich wurde eine Datenbankanalyse aller in der Toxikologie behandelter Patienten und aller bei der Giftnotrufzentrale eingehender Anrufe durchgeführt, in der Einträge der Jahre 2008-2015 ausgewertet wurden.

2.1. Laboranalytik

Zur Identifikation der Substanzen wurde üblicherweise der erste vom Patienten gewonnene Urin analysiert, bei fehlender Urinprobe EDTA-Blut. Es wurden in dem der Abteilung angegliederten Labor folgende Tests routinemäßig durchgeführt:

- Chromatographische Verfahren: TOX.I.S®, Shimadzu, Deutschland. Eine High Performance Liquid Chromatography (HPLC) zur qualitativen Identifikation der Substanzen.
- Enzymatische Verfahren: CEDIA® (cloned enzyme donor immunoassay), DRI® (Diagnostic Reagents Inc., Specialty Diagnostix). Eine Analytik, die für die Drogenanalytik angepasst wurde und z.B. MDMA oder Kokain spezifischer erfasst als die HPLC. Beim Opiat-Assay werden Opioide wie L-Polamidon oder Fentanyl nicht miterfasst, können aber in eigenständigen Assays detektiert werden.

2.2. Definition der Kohorten

Es wurden zwei Kohorten als Haupt- und Vergleichsgruppen nach den folgenden Kriterien gebildet (Tabelle 1):

Kohorte 1 – Euro-DEN (ED): Im Rahmen der ED-Studie wurden alle Patienten evaluiert, die zwischen Oktober 2013 und September 2014 notfallmäßig stationär in der Abteilung aufgenommen wurden. Das Outcome und die demographischen Daten wurden analog dem Studienprotokoll der ED-Studie [Wood et al., 2014] erhoben. Eine standardisierte Substanzen-Analytik aus Blut oder Urin wurde in dem der Abteilung angegliederten Labor routinemäßig durchgeführt.

Kohorte 2 – Elektive Entgiftungen (EE): Es wurde eine Vergleichskohorte aller Patienten untersucht, die sich auf unserer Station zur elektiven Entgiftung von Medikamenten, Drogen oder mehrerer Substanzen vorgestellt haben und stationär aufgenommen wurden. Der dazu gewählte Zeitraum war ebenfalls Oktober 2013 bis September 2014.

2.3. Ein- und Ausschlusskriterien

ED-Kohorte:

Bei der Gruppe der Patienten mit akuter Intoxikation schlossen wir alle Patienten über 18 Jahren ein, die die Kriterien der ED-Studie erfüllen und die mit einer akuten Symptomatik stationär aufgenommen wurden, die auf den Abusus von mindestens einer Substanz zurückzuführen ist.[Wood et al., 2014]

Ausschlusskriterien aus der ED-Kohorte waren folgende:

Patienten

- mit solitärem Alkoholkonsum
- mit Konsum in suizidaler oder bewusst-selbstschädigender Absicht
- mit Verletzungen als Aufnahmegrund, bei denen als Zufallsbefund Drogen oder Medikamente nachgewiesen wurden
- mit einer Symptomatik, die durch eine andersartige medizinische Diagnose zu erklären war und bei denen als Zufallsbefund Drogen oder Medikamente nachgewiesen wurden
- im Entzug von Alkohol, Drogen oder multiplen Substanzen als solitäre Symptomatik ohne akute Intoxikationssymptome
- die stationär aufgenommen wurden und durch akuten oder chronischen Drogenkonsum Langzeitkomplikationen entwickelt hatten, allerdings keine Akutsymptome aufwiesen

EE-Kohorte:

Bei der Vergleichsgruppe der Patienten mit EE schlossen wir alle Patienten über 18 Jahren ein, die sich freiwillig zum Entzug von mindestens einer Substanz (Drogen, Medikamente oder mehrere Substanzen) vorstellten.

Ausschlusskriterien aus der EE-Kohorte waren folgende:

Patienten

- mit solitärem Alkoholentzug
- die von anderen Stationen oder Krankenhäusern mit Verdacht auf Entzugssymptomatik überwiesen wurden
- die mit einer akuten Intoxikationssymptomatik stationär aufgenommen wurden (siehe ED-Kohorte).

2.4. Definition der Subgruppen

Die Aufteilung in Subgruppen erfolgte innerhalb der Hauptkohorten nach einer bestimmten Substanz, die vom Patienten anamnestisch angegeben oder im Urin oder Blut nachgewiesen wurde. Es ist möglich, dass Patienten, bei denen mehrere Substanzen nachgewiesen wurden, in mehreren Subgruppen analysiert werden.

Subgruppe 1 – Opiate:

Es wurden alle Patienten berücksichtigt, die eine Intoxikation (OD) hatten und die Opiate/Opioide konsumiert hatten. Die Patienten in der Vergleichsgruppe hatten ebenfalls mindestens ein illegales Opiat/Opioid konsumiert. Anamnestisch legal substituierte Patienten wurden nicht in die Vergleichsgruppe aufgenommen. Daraus ergeben sich folgende Substanzgruppen: Buprenorphin (OD/illegal), L-Polamidon (OD/illegal), Fentanyl, Heroin, Morphin, Opiate, Tramadol (OD/illegal), Oxycodon (OD/illegal), Codein (OD/illegal), Tilidin (OD/illegal).

Subgruppe 2 – Benzodiazepine:

Diese Gruppe wurde analog gebildet, allerdings musste es sich bei der berichteten oder nachgewiesenen Substanz um eine Substanz aus der Klasse der Benzodiazepine gehandelt haben. Patienten mit nach medizinischer Indikation regelrecht eingenommenen und dosierten Benzodiazepinen wurden nicht aufgenommen.

Subgruppe 3 – Neue psychoaktive Substanzen (NPS):

Diese Gruppe wurde analog erstellt, allerdings musste eine berichtete oder nachgewiesene Substanz aus der folgenden Substanzklasse stammen: Mephedron = 4-Methylmethcathinon (3-MMC), „Bathsalt“, Cathinone, Methylenedioxypropylamphetamin (MDPV), 4-Methylthioamphetamin (4-MPE), 3,4-Methylenedioxy-N-ethylamphetamin (MDEA), Mephedron, 3,5-dimethoxy-4-ethoxyamphetamin (3-CE), Spice, THC/Cannabinoid-Rezeptor 1-Agonist (CB1-Agonist), „Smoked drugs“, Dextropropion. Dies waren die einzigen nachgewiesenen NPS. Andere (auch analytisch nicht erfasste) NPS wurden daher nicht berücksichtigt.

Subgruppe 4 – Pregabalin:

Diese Gruppe wurde analog erstellt, allerdings musste es sich um eine berichtete oder nachgewiesene Pregabalin-Einnahme gehandelt haben.

2.5. Datenbank-Analyse

Für den oben angegebenen Zeitraum wurde die klinikeigene SAP-Datenbank mit dem Suchbegriff „Abusus“ innerhalb der toxikologischen Diagnose durchsucht. Es wurden die oben angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien angewandt, daraufhin wurden die Arztbriefe und Akten ausgewertet und die Patienten den Kohorten zugewiesen. Es wurden demographische Daten, Daten zu den konsumierten Substanzen, Daten zu den Symptomen und Komplikationen mit Erstellung des Poison Severity Scores (PSS) erfasst – einem international üblichen Instrument zur Schweregradeinteilung von Vergiftungen.[Persson et al., 1998] Daten zu laborchemischen Ergebnissen und Daten zu Behandlung und Behandlungserfolg sowie Langzeitkomplikationen wurden ebenfalls erfasst.

Im besonderen Fall von Pregabalin wurde eine Datenbank-Analyse aller ab 2008 in der

Toxikologie behandelter Patienten durchgeführt. Pregabalin wurde als Substanz ausgewählt, da der Konsum und Missbrauch dieses Medikamentes durch Patienten der eigenen Abteilung über die Jahre erheblich zugenommen hat. Dabei wurde nach dem Substanznamen „Pregabalin“ oder dem Präparat „Lyrica®“ gesucht und die Art des Konsums (z.B. therapeutisch, suizidal, Abusus etc.) erfasst. Nur die Daten von Patienten, die Pregabalin missbräuchlich einnahmen, wurden ausgewertet. Als erstes Jahr der Auswertung wurde 2008 gewählt, da dies das Jahr vor dem ersten registrierten Fall eines Pregabalin-Abusus in unserer Klinik war. Analog wurde nach den häufigsten anderen Substanzgruppen („Opiate“, „Benzodiazepine“, „THC“ (Tetrahydrocannabinol) und „Amphetamine“) gesucht.

Des Weiteren wurde für denselben Zeitraum eine Datenbank-Analyse der in der Giftnotrufzentrale München des Klinikums rechts der Isar eingegangenen Anrufe durchgeführt, wobei wiederum nach dem Substanznamen „Pregabalin“ bzw. dem Präparat „Lyrica®“ gesucht und die Art des Konsums erfasst wurde.

2.6. Auswertung und Software

Die Daten wurden in Excel (Microsoft) und SPSS erfasst. Kontinuierliche und normal-verteilte Daten sind als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) angegeben, nicht-normal-verteilte Daten als Median (m) und Spannweite (SW) und kategorische Daten als Anzahl (n) und Prozentsatz (%). Unterschiede in den normal-verteilten kontinuierlichen Daten wurden mit dem nicht-gepaarten T-Test getestet, in den nicht-normal-verteilten kontinuierlichen Daten wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test und bei kategorischen Daten mit dem Chi-Quadrat-Test getestet. Die statistische Analyse wurde mit IBM SPSS Statistics® 20.0 durchgeführt. $P < 0,05$ wurde als Signifikanzniveau des Alpha-Fehlers festgelegt.

3. Ergebnisse

Insgesamt wurden im Zeitraum von Oktober 2013 bis September 2014 **198** Notfall- (ED) und **172** Elektivpatienten (EE) in unsere Studie eingeschlossen.

3.1. Patienteneigenschaften

Das mittlere Alter aller Patienten betrug 32,5 Jahre ($\pm 8,5$ Jahre). In der Gruppe der ED-Patienten war das mittlere Alter 32,1 Jahre ($\pm 8,1$ Jahre), in der Gruppe der Patienten mit EE war das mittlere Alter 32,9 Jahre ($\pm 8,9$ Jahre). Diese Abweichung ist nicht signifikant.

Tabelle 1: Alter der Patienten je nach Kohorte

Kohorte	Anzahl (n)	Mittelwert (Alter)	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
ED	198	32,06	8,135	0,578
EE	172	32,92	8,931	0,681

3.2. Euro-DEN-Kohorte (ED)

181 (91,4 %) der ED-Patienten wurden per Rettungsdienst eingeliefert. Bei 96 (48,5 %) der ED-Patienten lag der letzte Konsum weniger als 1 Stunde zurück, bei 171 (86,4 %) lag der letzte Konsum maximal 4 Stunden zurück. 78 (39,4 %) Patienten der ED Gruppe hatten auf der Straße konsumiert, während 67 (33,8 %) zu Hause und 53 (26,8 %) an einem anderen Ort konsumiert hatten.

Tabelle 2: ED-Patienten Eigenschaften

		Anzahl n	Häufigkeit (%)
Per Rettungsdienst eingeliefert	Nein	17	8,6 %
	Ja	181	91,4 %
Ort des Konsums	Straße	78	39,4 %
	Zu Hause	67	33,8 %
	Anderer Ort	53	26,8 %
Zeit von Konsum bis Vorstellung	<1 h	96	48,5 %
	1-4 h	75	37,9 %
	5-12 h	13	6,6 %
	12-24 h	4	2,0 %
	>24 h	10	5,1 %

3.3. Kohorte der elektiven Entgiftungen (EE)

49 (28,5 %) EE-Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Aufnahme in Substitution, 35 (20,3 %) berichteten über eine zurückliegende Hafterfahrung und 26 (15,1 %) traten die Entgiftung aufgrund einer vorliegenden juristischen Auflage (§35 BtMG oder §65 BtMG) an.

Tabelle 3: EE-Patienten Eigenschaften

		Anzahl	Häufigkeit (%)
Substitution	Nein	123	71,5 %
	Ja	49	28,5 %
Hafterfahrung	Nein	137	79,7 %
	Ja	35	20,3 %
Entgiftung unter Auflage	Nein	146	84,9 %
	Ja	26	15,1 %

3.4. ED versus EE

136 (68,7 %) ED-Patienten beziehungsweise 120 (69,8 %) EE-Patienten waren männlich. Hier bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten ($P=0,822$).

Signifikante Unterschiede zwischen beiden Kohorten zeigten sich bei der Ortsansässigkeit der Patienten:

Während nur 132 (66,7 %) der ED-Patienten lokal ansässig waren, waren es bei den EE-Patienten 140 (81,4 %, $P=0,006^*$).

Sowohl bezüglich somatischer als auch psychiatrischer Vorerkrankungen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen.

120 (60,6 %) ED-Patienten gaben an, keine somatischen Vorerkrankungen zu haben, bei den EE-Patienten waren dies nur 76 (44,2 %, $P<0,001^*$). 36 (18,2 %) ED-Patienten gaben *eine* somatische Vorerkrankung an und 18 (9,1 %) gaben *mehrere* Vorerkrankungen an, während 63 (36,6 %, $P<0,001^*$) der EE-Patienten *eine* und 33 (19,2 %, $P<0,001^*$) *mehrere* somatische Vorerkrankungen angaben. Bei 24 (12,1 %) ED-Patienten waren die Anamnesen betreffend somatischer Vorerkrankungen nicht auswertbar (NR). Betreffend psychiatrischer Vorerkrankungen gaben 60 (34,9 %) EE-Patienten eine oder mehrere psychiatrische Vorerkrankungen an, bei der Kohorte der ED-Patienten waren dies hingegen nur 38 (19,2 %, $P<0,001^*$). Auch hier war bei 24 (12,1 %) Patienten dieser Gruppe die Anamnese nicht auswertbar.

Die angegebene Vormedikation unterschied sich ebenfalls signifikant. Während 61 (35,4 %) EE-Patienten ein oder mehrere Medikamente regelmäßig einnahmen, war dies nur bei 29 (19,7 %) ED-Patienten der Fall ($P<0,001^*$). Für diese Variablen war die Anamnese bei 23 (11,6 %) ED-Patienten nicht auswertbar.

Tabelle 4: Patienteneigenschaften ED versus EE

		Kohorte				Signifikanz P (*<0,05)
		ED		EE		
		Anzahl	Häufigkeit (%)	Anzahl	Häufigkeit (%)	
Geschlecht	Männlich	136	68,7 %	120	69,8 %	0,822
	Weiblich	62	31,3 %	52	30,2 %	
Ortsansässigkeit	Lokal	132	66,7 %	140	81,4 %	0,006*
	National	61	30,8 %	30	17,4 %	
	International	5	2,5 %	2	1,2 %	
Vorerkrankungen	Keine	120	60,6 %	76	44,2 %	<0,001*
	Eine	36	18,2 %	63	36,6 %	
	Mehrere	18	9,1 %	33	19,2 %	
	NR	24	12,1 %	0	0,0 %	
Psychiatrische Vorerkrankungen	Keine	136	68,7 %	112	65,1 %	<0,001*
	Eine	35	17,7 %	48	27,9 %	
	Mehrere	3	1,5 %	12	7,0 %	
	NR	24	12,1 %	0	0,0 %	
Vormedikation	Keine	136	68,7 %	111	64,5 %	<0,001*
	Eine	13	6,6 %	19	11,0 %	
	Mehrere	26	13,1 %	42	24,4 %	
	NR	23	11,6 %	0	0,0 %	

3.4.1. Substanzen-Vergleich und Co-Konsum

Das Gesamtkollektiv aller 370 Patienten (ED+EE) hatte insgesamt 1028 Substanzen konsumiert. Das bedeutet, dass auf jeden Patienten im Durchschnitt 2,78 konsumierte Substanzen entfielen. Die 198 ED-Patienten hatten 629 Substanzen konsumiert, dies entspricht 3,18 Substanzen pro Patient. Die 172 EE-Patienten hatten 399 Substanzen konsumiert, was 2,32 Substanzen pro Patient entspricht. 39 (19,7 %) ED-Patienten hatten nur eine Substanz konsumiert, während 51 (29,7 %) der EE-Patienten nur eine Substanz konsumiert hatten.

Alle Patienten zusammen hatten 707 klassische Drogen konsumiert, was einem Anteil von

68,8 % (707/1028) aller Substanzen entspricht. 428 klassische Drogen wurden von 198 ED-Patienten konsumiert – dies entspricht 68,0 % (428/629) aller von den ED-Patienten konsumierten Substanzen. Analog wurden 279 klassische Drogen von 172 EE-Patienten konsumiert - 69,9 % (279/399) der von dieser Kohorte konsumierten Substanzen. Bei der Definition der klassischen Drogen übernahmen wir die Definition der Euro-DEN-Studie, also Drogen, die nicht in die Gruppe der neuen psychoaktiven Substanzen oder verschreibungsfähigen Substanzen fallen (inklusive Opioide zur Substitution und Schmerzmedikation oder medizinisches Cannabis).

Die ED-Patienten hatten insgesamt 139 (139/629, 22,1 %) verschreibungspflichtige Medikamente konsumiert, die EE-Patienten 100 (100/399, 25,1 %). In der Gesamtkohorte berichteten die Patienten, 239 (239/1028, 23,2 %) verschreibungspflichtige Medikamente konsumiert zu haben.

In der Gesamtkohorte wurden 49 (49/1028, 4,8 %) neue psychoaktive Substanzen konsumiert, wobei ED-Patienten 33 (33/629, 5,2 %) und EE-Patienten 16 (16/399, 4,0 %) ähnlich häufig neue psychoaktive Substanzen konsumiert hatten.

Die Art der konsumierten Substanzen unterscheidet sich zwischen den Kohorten nicht signifikant ($P=0,475$).

Tabelle 5: Substanzen ED versus EE

Substanz	Gesamt (n, %)	ED (n, %)	EE (n, %)
Klassische Drogen	707 (68.8 %)	428 (68,0 %)	279 (69,9 %)
Verschreibungspflichtige Medikamente	239 (23,2 %)	139 (22,1 %)	100 (25,1 %)
Neue psychoaktive Substanzen	49 (4,8 %)	33 (5,2 %)	16 (4,0 %)
Andere	33 (3,2 %)	29 (4,6 %)	4 (1,0 %)

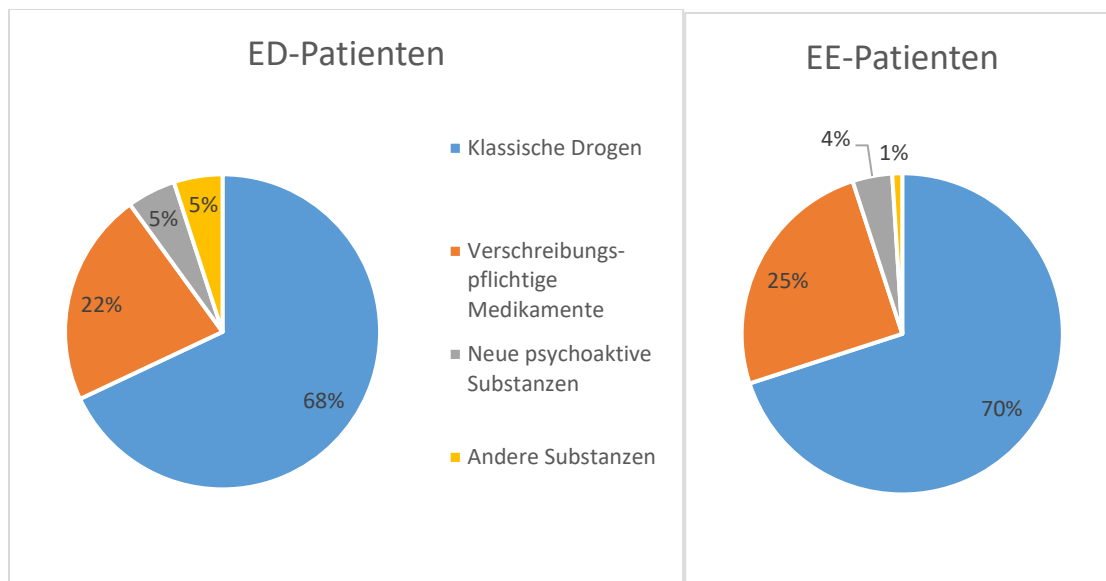


Diagramm 1: Substanzgruppen ED- versus EE-Kohorte

Die am häufigsten konsumierten Substanzen waren Opiate/Opioide: ED-Patienten hatten in 174 Fällen Opiate/Opioide konsumiert, EE-Patienten in 162 Fällen. Insgesamt wurden also in 336 Fällen Opiate/Opioide konsumiert.

Benzodiazepine wurden von 87 ED-Patienten und 61 EE-Patienten konsumiert – insgesamt also von 148 Patienten.

118 Patienten hatten THC konsumiert, davon waren 60 Patienten aus der ED- und 58 Patienten aus der EE-Kohorte.

78 ED-Patienten hatten zusätzlich Alkohol getrunken. In der Gruppe der EE-Patienten waren dies 38. Insgesamt berichteten 116 Patienten, zusätzlich Alkohol konsumiert zu haben.

Pregabalin hatten 80 Patienten konsumiert, 50 davon waren ED-Patienten und 30 EE-Patienten.

45 Patienten hatten Badesalze konsumiert, wovon 31 auf die ED-Patienten und 14 auf die EE-Patienten entfielen.

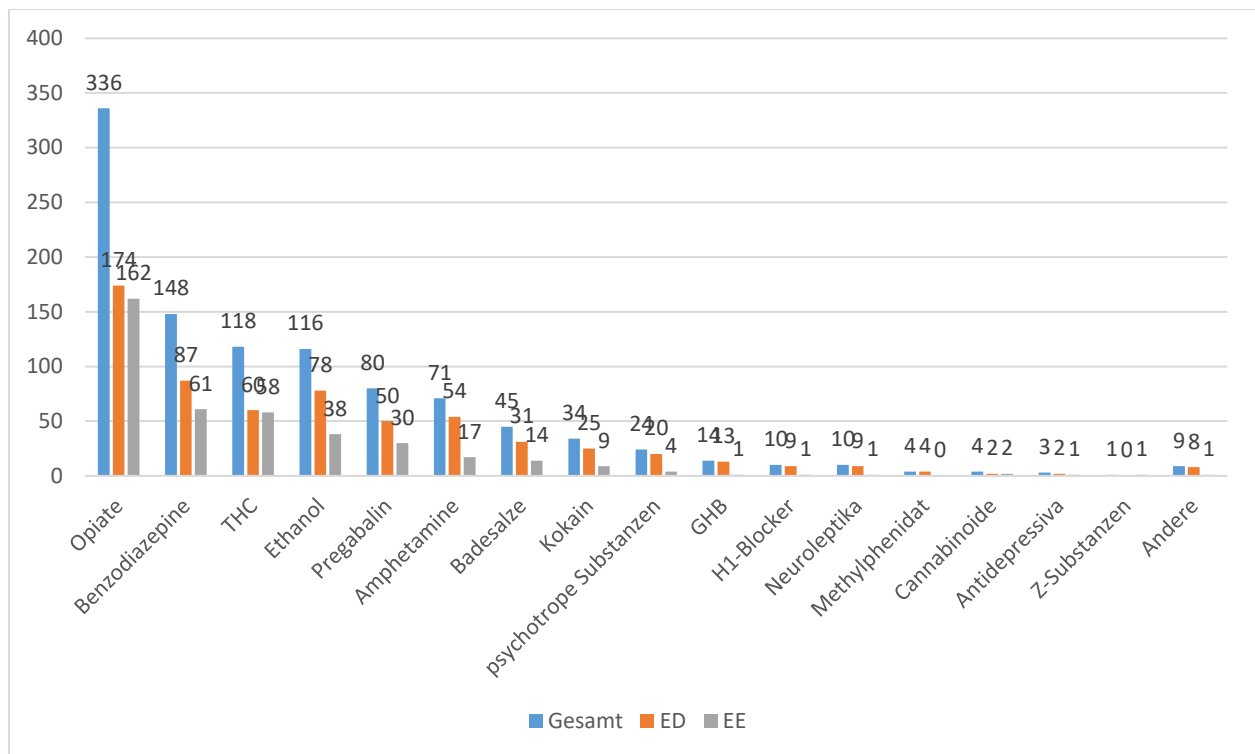


Diagramm 2: Substanzgruppen nach ED-Aufteilungs-Standard

In der Gruppe der Opiate/Opioiden war die häufigste Substanz Polamidon: 55 ED-Patienten und 38 EE-Patienten hatten Polamidon konsumiert.

Die zweithäufigste Substanz aus der Opiat/Opioid-Gruppe war Heroin: 36 ED-Patienten und 44 EE-Patienten hatten Heroin konsumiert; gefolgt von Buprenorphin (33 ED-Patienten und 29 EE-Patienten) und Fentanyl (20 ED-Patienten und 9 EE-Patienten).

Bei 18 ED-Patienten und 31 EE-Patienten war der CEDIA® Assay positiv auf Opiate, eine genaue Zuordnung war damit nicht möglich (siehe Limitationen).

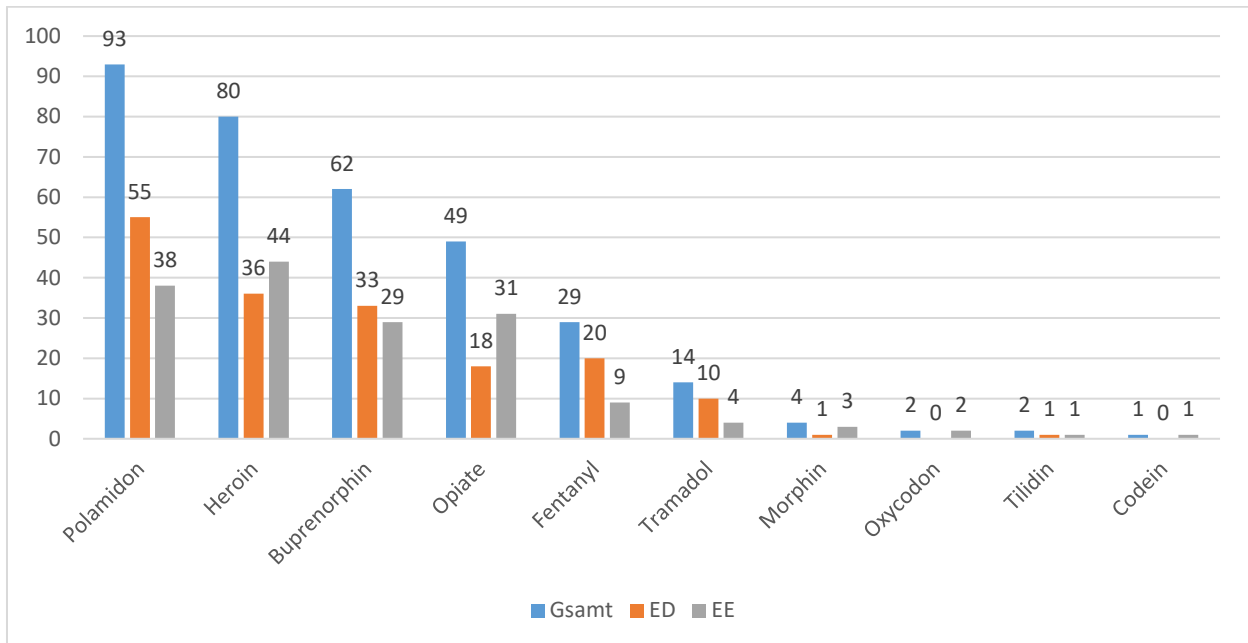


Diagramm 3: Opiate ED- vs. EE-Kohorte

Bei 18 ED-Patienten und 2 EE-Patienten wurde MDPV nachgewiesen. 7 ED-Patienten und 12 EE-Patienten hatten ein analytisch nicht eindeutig zugeordnetes Cathinon konsumiert.

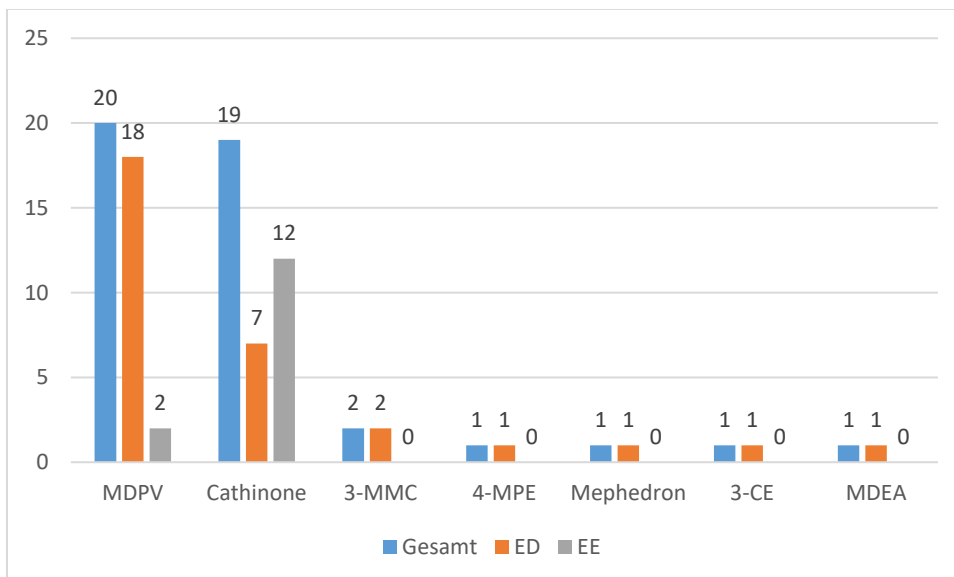


Diagramm 4: NPS ED- vs. EE-Kohorte

3.4.2. Vergleich akute Komplikationen inklusive Poisoning Severity Score (PSS)

Bei allen berichteten Symptomen außer Brustschmerz ($P=0,085$), Arrhythmien ($P=0,085$), Zittern ($P=0,232$), Bauchschmerz ($P=0,386$) und Obstipation ($P=0,283$) sowie Diarrhoe und Klopfeschmerz der Nierenlager, die keiner der in der Studie eingeschlossenen Patienten als Symptome angab, zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen.

a) Agitation oder Aggression:

Die am häufigsten berichteten Symptome waren Agitation oder Aggression. 84 (42,4 %) ED-Patienten präsentierten diese Symptome, aber nur 5 (2,9 %) EE-Patienten ($P<0,001^*$).

b) Atemnot:

Die zweithäufigste Symptomatik war Atemnot. 64 (32,3 %) ED-Patienten litten unter Atemnot, aber keiner (0 %) der EE-Patienten ($P<0,001^*$).

c) Unruhe:

Während 49 (24,7 %) ED-Patienten Unruhe angaben, wurde dies nur von 8 (4,7 %) EE-Patienten angegeben ($P<0,001^*$).

d) Halluzinationen und Psychose:

Halluzinationen präsentierten nur 2 (1,2 %) EE-Patienten und Zeichen einer Psychose nur 3 (1,7 %, $P=0,001^*$). In der ED-Gruppe hatten 31 (15,7 %) Patienten Halluzinationen ($P<0,001^*$) beziehungsweise 21 (10,6 %) eine Psychose ($P=0,001^*$).

e) Hypotonie:

Auch Hypotonie (definiert als systolischer Blutdruck < 90 mmHg) war ein häufiges Symptom: 24 (12,1 %) ED-Patienten waren bei Aufnahme hypoton, in der EE-Gruppe waren es nur 2 (1,2 %, $P<0,001^*$). Bei 1 (0,5 %) ED-Patienten und 23 (13,4 %) EE-Patienten war der Blutdruckwert bei Aufnahme nicht in den Akten vermerkt.

f) Herzstillstand:

5 (2,5 %) ED-Patienten hatten einen Herzstillstand bei Aufnahme, während kein (0 %) EE-Patient einen Herzstillstand erlitt ($P=0,036^*$).

Tabelle 6: Symptome ED versus EE

		Kohorte				Signifikanz P (*<0,05)
		ED		EE		
		Anzahl	Häufigkeit (%)	Anzahl	Häufigkeit (%)	
Kopfschmerzen	Nein	192	97,0 %	172	100,0 %	0,021*
	Ja	6	3,0 %	0	0,0 %	
Unruhe	Nein	149	75,3 %	164	95,3 %	<0,001*
	Ja	49	24,7 %	8	4,7 %	
Halluzinationen	Nein	167	84,3 %	170	98,8 %	<0,001*
	Ja	31	15,7 %	2	1,2 %	
Agitation/Aggression	Nein	114	57,6 %	167	97,1 %	<0,001*
	Ja	84	42,4 %	5	2,9 %	
Psychose	Nein	177	89,4 %	169	98,3 %	0,001*
	Ja	21	10,6 %	3	1,7 %	
Cerebrale Krampfanfälle	Nein	188	94,9 %	172	100,0 %	0,003*
	Ja	10	5,1 %	0	0,0 %	
Kleinhirnfunktionsstörung*	Nein	193	97,5 %	172	100,0 %	0,036*
	Ja	5	2,5 %	0	0,0 %	
Atemnot	Nein	134	67,7 %	172	100,0 %	<0,001*
	Ja	64	32,3 %	0	0,0 %	
Palpitationen	Nein	188	94,9 %	172	100,0 %	0,003*
	Ja	10	5,1 %	0	0,0 %	
Brustschmerz	Nein	192	97,0 %	171	99,4 %	0,085
	Ja	6	3,0 %	1	0,6 %	
Hypertonie RR systolisch > 140 mmHg	Nein	137	69,2 %	110	64,0 %	0,383
	Ja	60	30,3 %	39	22,7 %	
	NR	1	0,5 %	23	13,4 %	
Hypotonie RR systolisch < 90 mmHg	Nein	173	87,4 %	147	85,5 %	<0,001*
	Ja	24	12,1 %	2	1,2 %	
	NR	1	0,5 %	23	13,4 %	
Arrhythmien	Nein	192	97,0 %	171	99,4 %	0,085
	Ja	6	3,0 %	1	0,6 %	
Herzstillstand	Nein	193	97,5 %	172	100,0 %	0,036*
	Ja	5	2,5 %	0	0,0 %	
Hyperthermie, °C > 38,5	Nein	188	94,9 %	106	61,6 %	0,520
	Ja	6	3,0 %	2	1,2 %	
	NR	4	2,0 %	64	37,2 %	

Substanzklassen, Komplikationen und Therapieerfolg: Ein retrospektiver Kohorten-Vergleich zwischen Notfall- und Elektivpatienten mit Drogen- und Medikamenten-Missbrauch

Hypothermie, °C < 36	Nein	175	88,4 %	106	61,6 %	0,009*
	Ja	19	9,6 %	2	1,2 %	
	NR	4	2,0 %	64	37,2 %	
Zittern	Nein	194	98,0 %	171	99,4 %	0,232
	Ja	4	2,0 %	1	0,6 %	
Bauchschmerz	Nein	195	98,5 %	171	99,4 %	0,386
	Ja	3	1,5 %	1	0,6 %	
Übelkeit	Nein	187	94,4 %	171	99,4 %	0,007*
	Ja	11	5,6 %	1	0,6 %	
Erbrechen	Nein	183	92,4 %	171	99,4 %	0,001*
	Ja	15	7,6 %	1	0,6 %	
Obstipation	Nein	198	100,0 %	171	99,4 %	0,283
	Ja	0	0,0 %	1	0,6 %	
Diarrhoe	Nein	198	100,0 %	172	100,0 %	1
	Ja	0	0,0 %	0	0,0 %	
Klopfschmerz Nierenlager	Nein	198	100,0 %	172	100,0 %	1
	Ja	0	0,0 %	0	0,0 %	

*Kleinhirnfunktionsstörung: z.B. Gleichgewichts-, Koordinationsstörungen, Gang- und Stand-Ataxie, Dysidiadochokinesie

Bei den Vitalparametern und Laborwerten SpO₂ (P=0,275), Natrium (P=0,998), Kalium (P=0,121), Creatinkinase (P=0,437), Creatinin (P=0,140), Bilirubin (P=0,541), GOT (P=0,069), Gamma-GT (P=0,148), Hämoglobin (P=0,466) und Thrombozyten (P=0,372) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten.

Signifikante Unterschiede zwischen beiden Kohorten zeigten sich bei den folgenden Vitalparametern und Laborwerten:

Der mittlere Wert der Glasgow Coma Scale betrug 15 (Spannweite 13-15) bei den EE-Patienten und 13 (Spannweite 3-15) bei den ED-Patienten (P<0,001*).

Die Herzfrequenz war mit einem Mittelwert von 93 (±28) Schlägen pro Minute in der Gruppe der ED-Patienten signifikant höher als in der Gruppe der EE-Patienten (85 (±17) Schläge pro Minute, P=0,001*).

Der systolische Blutdruck der ED-Patienten war bei Aufnahme im Mittelwert 124 (±29) mmHg, der der EE-Patienten 130 (±16) mmHg (P=0,019*).

Die ED-Patienten hatten im Mittelwert bei Aufnahme mit 36,7 (±0,7) °C eine niedrigere

Temperatur als die EE-Patienten ($36,9 (\pm 0,4) ^\circ\text{C}$, $P=0,009^*$).

Der Wert der GPT betrug im Mittelwert $81 (\pm 140)$ U/L in der Kohorte der ED-Patienten und $49 (\pm 93)$ U/L in der Kohorte der EE-Patienten ($P=0,025^*$).

Die Leukozytenanzahl war bei den ED-Patienten mit $10,1 (\pm 4,3)$ G/L signifikant höher als bei den EE-Patienten ($8,6 (\pm 2,6)$ G/L, $P<0001^*$).

Tabelle 7: Vitalparameter und Laborwerte ED versus EE

	Kohorte	n		p (*<0.05)
Glasgow Coma Scale (GCS), m (SW)	ED	198	13 (3-15)	<0.001*
	EE	172	15 (13-15)	
Herzfrequenz (bpm), MW (± SD)	ED	197	93.36 (± 28.493)	0.001*
	EE	162	84.95 (± 17.135)	
Systolischer Blutdruck (mmHg), MW (± SD)	ED	196	123.60 (± 28.562)	0.019*
	EE	148	129.77 (± 16.292)	
SpO2 % (bei Raumluft), MW (± SD)	ED	116	96.64 (± 3.392)	0.275
	EE	121	96.77 (± 2.213)	
Temperatur (° Celsius), MW (± SD)	ED	191	36.694 (± 0.747)	0.009*
	EE	97	36.909 (± 0.435)	
Natrium (mmol/L), MW (± SD)	ED	177	140.33 (± 3.357)	0.998
	EE	156	140.33 (± 2.548)	
Kalium (mmol/L), MW (± SD)	ED	179	4.488 (± 0.494)	0.121
	EE	156	4.565 (± 0.407)	
Creatinkinase (IU/L), MW (± SD)	ED	134	1256.00 (± 7495.62)	0.437
	EE	32	221.75 (± 434.61)	
Creatinin (mg/dL), MW (± SD)	ED	177	0.911 (± 0.289)	0.140
	EE	157	0.871 (± 0.187)	
Bilirubin (mg/dL), MW (± SD)	ED	162	0.485 (± 0.359)	0.541
	EE	121	0.456 (± 0.437)	
GPT (U/L), MW (± SD)	ED	140	80.76 (± 143.35)	0.025*
	EE	144	48.54 (± 92.60)	
GOT (U/L), MW (± SD)	ED	111	92.05 (± 167.89)	0.069
	EE	88	56.67 (± 78.00)	
Gamma-GT (U/L), MW (± SD)	ED	136	72.40 (± 114.05)	0.148
	EE	134	121.77 (± 379.45)	
Hämoglobin (g/dL), MW (± SD)	ED	175	14.062 (± 2.420)	0.466
	EE	156	14.225 (± 1.461)	
Leukozyten (G/L), MW (± SD)	ED	177	10.0714 (± 4.305)	<0.001*
	EE	155	8.6323 (± 2.5717)	
Thrombozyten (G/L), MW (± SD)	ED	174	241.44 (± 89.372)	0.372
	EE	156	249.37 (± 69.071)	

Diese ausgeprägten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten spiegeln sich auch im Poisoning Severity Score (PSS)[Persson et al., 1998] wider. Der PSS ist ein standardisiertes Schema, das es ermöglicht, den Schweregrad einer Vergiftung zu beurteilen und zur besseren Vergleichbarkeit in 5 Kategorien einzuteilen. Die Grade der Vergiftung reichen von 0 bis 4. Ein Wert von 0 bedeutet, dass der Patient keine vergiftungsbezogenen Symptome zeigt. Ein Wert von 1 bedeutet eine milde, vorübergehende und spontan zurückgehende Symptomatik, während 2 eine schwere oder länger andauernde Symptomatik bedeutet. Patienten mit einem PSS von 3 zeigen schwere oder lebensbedrohliche Symptome. Ein PSS von 4 bedeutet ein fatales Outcome.

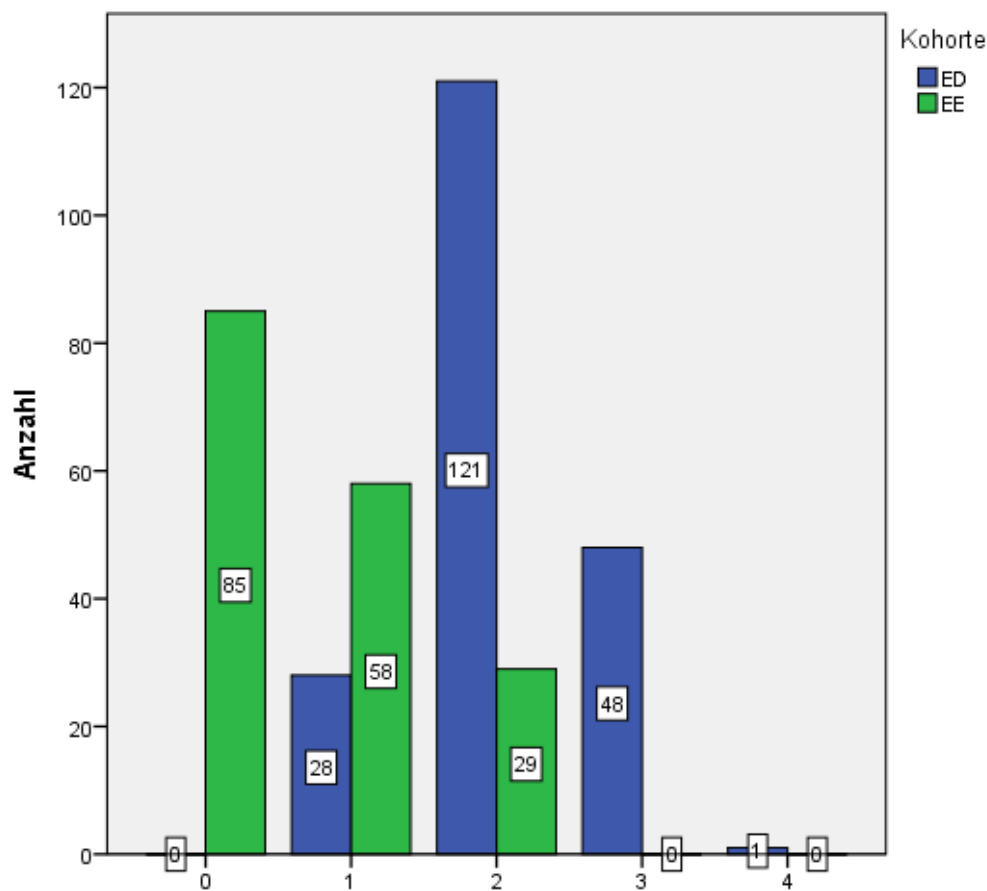


Diagramm 5: PSS ED versus EE

Kein (0 %) ED-Patient präsentierte einen PSS von 0, während 85 (49,4 %) EE-Patienten einen PSS von 0 hatten ($P < 0,001^*$). Eine leichte Vergiftungssymptomatik (PSS=1) hatten 28 (14,1 %) ED-Patienten und 58 (33,7 %) EE-Patienten ($P < 0,001^*$). Bei den EE-Patienten zeigten 121 (61,1 %) eine schwere oder länger andauernde Symptomatik und damit einen PSS von 2, während 29 (16,9 %) EE-Patienten solche Symptome zeigten ($P < 0,001^*$). Schwere oder lebensbedrohliche Symptome präsentierten 48 (24,2 %) Patienten der ED-Gruppe, kein (0 %) Patient der EE-Gruppe präsentierte schwere oder lebensbedrohliche Symptome ($P < 0,001^*$). Innerhalb der ED-Gruppe starb 1 (0,5 %) Patient an seiner Vergiftung, innerhalb der EE-Gruppe starb kein Patient (0 %, $P < 0,001^*$).

Signifikante Unterschiede zeigten sich bei der Notwendigkeit, Patienten umfangreicher zu behandeln.

Eine Sedierung war bei 90 (45,5 %) ED-Patienten notwendig, aber nur bei 5 (2,9 %) der EE-Patienten ($P < 0,001^*$). Die Sedierung erfolgte üblicherweise mit Benzodiazepinen, gegebenenfalls zusätzlich mit Propofol oder neuroleptischer Medikation wie Haloperidol oder Olanzapin. Während 17 (8,6 %) ED-Patienten intubiert werden mussten, war dies bei keinem (0 %) der EE-Patienten der Fall ($P < 0,001^*$). Auch musste keiner (0 %) dieser Patienten fixiert werden, dies war allerdings wegen erheblicher Agitation bei 8 (4,0 %) Patienten der ED-Gruppe notwendig ($P = 0,008^*$).

Tabelle 8: Notwendigkeit einer spezifischen Behandlung der Akutsymptome

		Kohorte				Signifikanz
		ED		EE		
		Anzahl	Häufigkeit (%)	Anzahl	Häufigkeit (%)	P (*<0,05)
Intubation	Nein	181	91,4 %	172	100,0 %	<0,001*
	Ja (Krankenhaus)	6	3,0 %	0	0,0 %	
	Ja (Beides)	0	0,0 %	0	0,0 %	
	Ja (Notarzt)	11	5,6 %	0	0,0 %	
Vasopressoren	Nein	189	95,5 %	172	100,0 %	0,046*
	Ja (Krankenhaus)	3	1,5 %	0	0,0 %	
	Ja (Beides)	2	1,0 %	0	0,0 %	
	Ja (Notarzt)	4	2,0 %	0	0,0 %	
Naloxon	Nein	181	91,4 %	172	100,0 %	0,001*
	Ja (Krankenhaus)	5	2,5 %	0	0,0 %	
	Ja (Beides)	1	0,5 %	0	0,0 %	
	Ja (Notarzt)	11	5,6 %	0	0,0 %	
Flumazenil	Nein	195	98,5 %	172	100,0 %	0,269
	Ja (Krankenhaus)	1	0,5 %	0	0,0 %	
	Ja (Beides)	0	0,0 %	0	0,0 %	
	Ja (Notarzt)	2	1,0 %	0	0,0 %	
Andere Antidote	Nein	191	96,5 %	172	100,0 %	0,102
	Ja (Krankenhaus)	5	2,5 %	0	0,0 %	
	Ja (Beides)	1	0,5 %	0	0,0 %	
	Ja (Notarzt)	1	0,5 %	0	0,0 %	
Sedierung	Nein	108	54,5 %	167	97,1 %	<0,001*
	Ja (Krankenhaus)	66	33,3 %	5	2,9 %	
	Ja (Beides)	14	7,1 %	0	0,0 %	
	Ja (Notarzt)	10	5,1 %	0	0,0 %	
Fixierung	Nein	190	96,0 %	172	100,0 %	0,008*
	Ja	8	4,0 %	0	0,0 %	

3.4.3. Vergleich der Komplikationen

Respiratorische, gastrointestinale und renale Komplikationen zeigte keiner der in der Studie eingeschlossenen Patienten, weder in der ED-Kohorte noch in der EE-Kohorte. Außerdem zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei kardialen ($P=0,186$), das zentrale Nervensystem betreffenden ($P=0,920$), muskuloskelettalen Komplikationen ($P=0,386$), sowie Infektion mit HIV ($P=0,494$).

a) Leber:

Signifikante Unterschiede zeigten sich nur bei der die Leber betreffenden Komplikationen (virale Hepatitis, Leberzirrhose, Fettleber). Während 165 (83,3 %) ED-Patienten keine die Leber betreffenden Komplikationen angaben, taten dies nur 105 (61,0 %, $P<0,001^*$) EE-Patienten. Eine chronische Hepatitis-Infektion gaben 63 (36,6 %) EE-Patienten, aber nur 29 (14,6 %) ED-Patienten an ($P<0,001^*$).

Tabelle 9: Komplikationen ED versus EE

		Kohorte				Signifikanz P (*<0,05)
		ED		EE		
		Anzahl	Häufigkeit (%)	Anzahl	Häufigkeit (%)	
Kardial	Nein	196	99,0 %	172	100,0 %	0,186
	Endokarditis	2	1,0 %	0	0,0 %	
Respiratorisch	Nein	198	100,0 %	172	100,0 %	1
	Ja	0	0,0 %	0	0,0 %	
GI-Trakt	Nein	198	100,0 %	172	100,0 %	1
	Ja	0	0,0 %	0	0,0 %	
ZNS	Nein	197	99,5 %	171	99,4 %	0,920
	Kleinhirnschäden	1	0,5 %	1	0,6 %	
Leber	Nein	165	83,3 %	105	61,0 %	<0,001*
	Virale Hepatitis	29	14,6 %	63	36,6 %	
	Zirrhose	4	2,0 %	2	1,2 %	
	Fettleber	0	0,0 %	2	1,2 %	
Niere	Nein	198	100,0 %	172	100,0 %	1
	Ja	0	0,0 %	0	0,0 %	
Muskuloskelettal	Nein	195	98,5 %	171	99,4 %	0,386
	Frakturen	3	1,5 %	1	0,6 %	
HIV	Nein	191	96,5 %	168	97,7 %	0,494
	Ja	7	3,5 %	4	2,3 %	

3.4.4. Vergleich des Therapieerfolgs

Bei der Frage des Erfolgs einer Entgiftung spielt sowohl die Entlassungsart als auch die Vermittlung in eine Entwöhnungseinrichtung eine wichtige Rolle.

Die Entlassungsart zeigte signifikante Unterschiede: 118 (59,6%) ED-Patienten entließen sich gegen ärztlichen Rat. Nur 50 (25,3%) wurden regulär entlassen und nur 13 (6,6%) wurden auf andere Stationen oder in andere Krankenhäuser verlegt. 16 (8,1%) ED-Patienten wurden in eine psychiatrische Einrichtung überwiesen.

Demgegenüber wurden nur 5 (2,9%) der EE-Patienten in eine psychiatrische Einrichtung verlegt ($P < 0,001^*$). 64 (37,2%) Patienten dieser Kohorte entließen sich gegen ärztlichen Rat ($P < 0,001^*$), während 67 (39,0%) regulär entlassen wurden ($P < 0,001^*$) und 32 (18,6%) in eine weiterführende Therapie-Einrichtung (i.d.R. Suchtfachklinik) verlegt wurden, die kein Akut-psychiatrisches Krankenhaus war ($P < 0,001^*$).

Tabelle 10: Therapieerfolg ED versus EE

		Kohorte				Signifikanz P (*<0,05)
		ED		EE		
		Anzahl	Häufigkeit (%)	Anzahl	Häufigkeit (%)	
Entlassung	Gegen ärztlichen Rat	118	59,6%	64	37,2%	<0,001*
	Regulär	50	25,3%	67	39,0%	
	Entwöhnungstherapie	13	6,6%	32	18,6%	
	Psychiatrie	16	8,1%	5	2,9%	
	Disziplinarisch entlassen	0	0,0%	4	2,3%	
	Tod	1	0,5%	0	0,0%	
Stationär verstorben	Nein	197	99,5%	172	100,0%	0,351
	Ja	1	0,5%	0	0,0%	

3.5. Subgruppenanalyse

Innerhalb der Subgruppe des Opioid-Missbrauchs gab es 227 Patienten, davon 126 (55,5 %) ED-Patienten und 101 (44,5 %) EE-Patienten. In der Benzodiazepin-Subgruppe gab es 147 Patienten, davon 86 (58,5 %) ED-Patienten und 61 (41,5 %) EE-Patienten. In der NPS-Gruppe gab es 48 Patienten, davon 31 (64,6 %) ED-Patienten und 17 (35,4 %) EE-Patienten und in der Pregabalin-Gruppe gab es 80 Patienten, davon 50 (62,5 %) ED-Patienten und 30 (37,5 %) EE-Patienten. (Tabelle 11)

Tabelle 11: Kohorten und Subgruppen

Kohorte	ED (n)	EE (n)
Subgruppe 1 – Opiate	126	101
Subgruppe 2 – Benzodiazepine	86	61
Subgruppe 3 – NPS	31	17
Subgruppe 4 – Pregabalin	50	30

3.5.1. Subgruppe 1 – Opiate

126 ED-Patienten und 101 EE-Patienten präsentierten sich nach dem Konsum von Opiaten. Diese waren im Schnitt 34,2 Jahre ($\pm 7,3$ Jahre) alt, wobei die ED-Patienten durchschnittlich 34,4 Jahre ($\pm 7,7$ Jahre) alt waren und die EE-Patienten 33,8 Jahre ($\pm 6,7$ Jahre).

Bei den folgenden Symptomen ergab sich bei dieser Subgruppe ein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten.

a) Atemnot:

Das häufigste Symptom war Atemnot. 56 (44,4 %) ED-Patienten litten unter Atemnot, aber keiner (0 %) der EE-Patienten ($P < 0,001^*$).

b) Agitation oder Aggression:

Die Symptome Agitation oder Aggression präsentierten 39 (31,0 %) ED-Patienten, aber nur 1 (1,0 %) EE-Patient ($P < 0,001^*$).

c) Unruhe:

Während 21 (16,7 %) ED-Patienten Unruhe angaben, wurde dies nur von 2 (2,0 %) EE-Patienten

angegeben ($P < 0,001^*$).

d) Hypotonie:

Hypotonie (RR systolisch < 90 mmHg) war ein relativ seltenes Symptom: 18 (14,3 %) ED-Patienten zeigten einen systolischen Blutdruck von unter 90 mmHg bei Aufnahme, in der EE-Gruppe war es nur 1 (1,0 %, $P = 0,001^*$) Patient. Bei 1 (0,8 %) ED-Patienten und 12 (11,9 %) EE-Patienten war der Blutdruckwert nicht in den Akten vermerkt.

e) Halluzinationen und Psychose:

Kein (0 %) EE-Patient zeigte Halluzinationen und nur 1 (1,0 %) EE-Patient bot Zeichen einer Psychose. In der ED-Gruppe hatten 14 (11,1 %) Patienten Halluzinationen ($P = 0,001^*$), beziehungsweise 10 (7,9 %) eine Psychose ($P = 0,015^*$).

Tabelle 12: Subgruppe 1 (Opioide) - Symptome

		Kohorte				Signifikanz P (*<0,05)
		ED		EE		
		Anzahl	Häufigkeit (%)	Anzahl	Häufigkeit (%)	
Unruhe	Nein	105	83,3 %	99	98,0 %	<0,001*
	Ja	21	16,7 %	2	2,0 %	
Halluzinationen	Nein	112	88,9 %	101	100,0 %	0,001*
	Ja	14	11,1 %	0	0,0 %	
Agitation/Aggression	Nein	87	69,0 %	100	99,0 %	<0,001*
	Ja	39	31,0 %	1	1,0 %	
Psychose	Nein	116	92,1 %	100	99,0 %	0,015*
	Ja	10	7,9 %	1	1,0 %	
Krampfanfälle	Nein	119	94,4 %	101	100,0 %	0,016*
	Ja	7	5,6 %	0	0,0 %	
Atemnot	Nein	70	55,6 %	101	100,0 %	<0,001*
	Ja	56	44,4 %	0	0,0 %	
Hypertonie RR systolisch > 140mmHg	Nein	94	74,6 %	69	68,3 %	0,694
	Ja	31	24,6 %	20	19,8 %	
	NR	1	0,8 %	12	11,9 %	
Hypotonie RR systolisch < 90mmHg	Nein	107	84,9 %	88	87,1 %	0,001*
	Ja	18	14,3 %	1	1,0 %	
	NR	1	0,8 %	12	11,9 %	
Herzstillstand	Nein	122	96,8 %	101	100,0 %	0,071
	Ja	4	3,2 %	0	0,0 %	
Hypothermie, °C < 36	Nein	113	89,7 %	65	64,4 %	0,035*
	Ja	12	9,5 %	1	1,0 %	
	NR	1	0,8 %	35	34,7 %	
Übelkeit	Nein	120	95,2 %	101	100,0 %	0,026*
	Ja	6	4,8 %	0	0,0 %	
Erbrechen	Nein	118	93,7 %	101	100,0 %	0,010*
	Ja	8	6,3 %	0	0,0 %	

Bei den Patienten, die Opiate/Opioide konsumiert hatten, zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten bei der notwendigen Behandlung:

Während 44 (34,9 %) ED-Patienten sediert wurden, wurden nur 2 (2,0 %) EE-Patienten sediert ($P < 0,001^*$).

Eine Intubation wurde bei 4 (3,2 %) ED-Patienten im Krankenhaus und bei 10 (7,9 %) ED-Patienten notärztlich schon vor Ankunft im Krankenhaus nötig. Kein (0 %) EE-Patient musste intubiert werden ($P = 0,003^*$).

Eine Therapie mit Naloxon wurde bei 12 (9,5 %) ED-Patienten präklinisch vom Notarzt eingeleitet. Bei 1 (0,8 %) von ihnen war eine weitere Naloxon-Gabe im Krankenhaus notwendig, bei 11 (8,7 %) Patienten reichte die alleinige notärztliche Naloxon-Gabe aus. Bei 4 (3,2 %) ED-Patienten musste erstmals im Krankenhaus Naloxon gegeben werden. Bei keinem (0 %) EE-Patienten war eine Naloxon-Gabe nötig ($P = 0,003^*$).

Auch die Unterschiede in der Entlassungsart zwischen den Kohorten waren signifikant. 76 (60,3 %) ED-Patienten entließen sich gegen ärztlichen Rat, nur 49 (48,5 %) der EE-Patienten taten dies. 28 (22,2 %) ED-Patienten wurden regulär entlassen, während das bei 34 (33,7 %) EE-Patienten der Fall war. In eine psychiatrische Einrichtung wurden 10 (7,9 %) ED-Patienten und 2 (2,0 %) EE-Patienten überwiesen, während 14 (13,9 %) EE-Patienten in nicht-psychiatrische Einrichtungen überwiesen wurden. Das war bei 11 (8,7 %) ED-Patienten der Fall. 2 (2,0 %) EE-Patienten wurden disziplinarisch entlassen, das passierte bei keinem (0 %) ED-Patienten ($P = 0,028^*$).

Tabelle 13: Subgruppe 1 (Opioide) – Therapieerfolg und notwendige Behandlung

		Kohorte				Signifikanz P (*<0,05)
		ED		EE		
		Anzahl	Häufigkeit (%)	Anzahl	Häufigkeit (%)	
Entlassung	Gegen ärztlichen Rat	76	60,3 %	49	48,5 %	0,028*
	Regulär	28	22,2 %	34	33,7 %	
	Entwöhnungstherapie	11	8,7 %	14	13,9 %	
	Psychiatrie	10	7,9 %	2	2,0 %	
	Disziplinarisch entlassen	0	0,0 %	2	2,0 %	
	Tod	1	0,8 %	0	0,0 %	
Intubation	Nein	112	88,9 %	101	100,0 %	0,003*
	Ja (Krankenhaus)	4	3,2 %	0	0,0 %	
	Ja (Beides)	0	0,0 %	0	0,0 %	
	Ja (Notarzt)	10	7,9 %	0	0,0 %	
Vasopressoren	Nein	119	94,4 %	101	100,0 %	0,122
	Ja (Krankenhaus)	3	2,4 %	0	0,0 %	
	Ja (Beides)	1	0,8 %	0	0,0 %	
	Ja (Notarzt)	3	2,4 %	0	0,0 %	
Naloxon	Nein	110	87,3 %	101	100,0 %	0,003*
	Ja (Krankenhaus)	4	3,2 %	0	0,0 %	
	Ja (Beides)	1	0,8 %	0	0,0 %	
	Ja (Notarzt)	11	8,7 %	0	0,0 %	
Sedierung	Nein	82	65,1 %	99	98,0 %	<0,001*
	Ja (Krankenhaus)	31	24,6 %	2	2,0 %	
	Ja (Beides)	5	4,0 %	0	0,0 %	
	Ja (Notarzt)	8	6,3 %	0	0,0 %	
Fixierung	Nein	123	97,6 %	101	100,0 %	0,199
	Ja	3	2,4 %	0	0,0 %	

Signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten zeigten sich in der Häufigkeit chronischer Lebererkrankungen:

Während 24 (19,0 %) ED-Patienten angaben, an einer chronischen Hepatitis zu leiden, taten dies 51 (50,5 %) EE-Patienten. 4 (3,2 %) ED-Patienten gaben eine Leberzirrhose an, das gaben 2 (2,0 %) der EE-Patienten an. 98 (77,8 %) ED-Patienten, aber nur 48 (47,5 %) EE-Patienten gaben keine die Leber betreffenden Langzeitkomplikationen an ($P < 0,001^*$).

3.5.2. Subgruppe 2 – Benzodiazepine

86 ED-Patienten und 61 EE-Patienten präsentierten sich nach dem Konsum von Benzodiazepinen. Sie waren im Schnitt 34,0 Jahre ($\pm 8,3$ Jahre) alt, wobei die ED-Patienten im Durchschnitt 33,5 Jahre ($\pm 7,7$ Jahre) und die EE-Patienten 34,8 Jahre ($\pm 8,9$ Jahre) alt waren.

Signifikante Unterschiede zeigten sich bei diesen Patienten bei den Symptomen:

a) Atemnot:

Das am häufigsten präsentierte Symptom war Atemnot. 29 (33,7 %) ED-Patienten präsentierten sich mit Atemnot, kein (0 %) EE-Patient tat das ($< 0,001^*$).

b) Agitation und Aggression:

29 (33,7 %) ED-Patienten zeigten aggressives oder agitiertes Verhalten, 1 (1,6 %) EE-Patient präsentierte sich mit diesem Symptom ($P < 0,001^*$).

c) Hypotonie:

Eine Hypotonie (Definition siehe oben) hatten bei Aufnahme 12 (14,0 %) ED-Patienten, aber kein (0 %) EE-Patient. Bei keinem (0,0 %) ED-Patienten und 9 (14,8 %) EE-Patienten waren keine Blutdruckwerte vermerkt ($P < 0,003^*$).

d) Halluzinationen:

Unter Halluzinationen litten 9 (10,5 %) ED-Patienten, aber kein (0 %) EE-Patient ($P = 0,009^*$).

Tabelle 14: Subgruppe 2 (Benzodiazepine) – Symptome

		Kohorte				Signifikanz P (*<0,05)
		ED		EE		
		Anzahl	Häufigkeit (%)	Anzahl	Häufigkeit (%)	
Unruhe	Nein	75	87,2 %	59	96,7 %	0,045*
	Ja	11	12,8 %	2	3,3 %	
Halluzinationen	Nein	77	89,5 %	61	100,0 %	0,009*
	Ja	9	10,5 %	0	0,0 %	
Agitation/Aggression	Nein	57	66,3 %	60	98,4 %	<0,001*
	Ja	29	33,7 %	1	1,6 %	
Psychose	Nein	81	94,2 %	61	100,0 %	0,055
	Ja	5	5,8 %	0	0,0 %	
Krampfanfälle	Nein	82	95,3 %	61	100,0 %	0,088
	Ja	4	4,7 %	0	0,0 %	
Atemnot	Nein	57	66,3 %	61	100,0 %	<0,001*
	Ja	29	33,7 %	0	0,0 %	
Hypertonie RR systolisch > 140mmHg	Nein	71	82,6 %	39	63,9 %	0,719
	Ja	15	17,4 %	13	21,3 %	
	NR	0	0,0 %	9	14,8 %	
Hypotonie RR systolisch < 90mmHg	Nein	74	86,0 %	52	85,2 %	0,003*
	Ja	12	14,0 %	0	0,0 %	
	NR	0	0,0 %	9	14,8 %	
Arrhythmien	Nein	84	97,7 %	61	100,0 %	0,230
	Ja	2	2,3 %	0	0,0 %	
Herzstillstand	Nein	84	97,7 %	61	100,0 %	0,230
	Ja	2	2,3 %	0	0,0 %	
Übelkeit	Nein	80	93,0 %	61	100,0 %	0,035*
	Ja	6	7,0 %	0	0,0 %	
Erbrechen	Nein	79	91,9 %	61	100,0 %	0,022*
	Ja	7	8,1 %	0	0,0 %	

Bei den Patienten, die Benzodiazepine konsumiert hatten, zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten bei der notwendigen Behandlung:

Während 27 (31,4 %) ED-Patienten sediert wurden, wurde nur 1 (1,6 %) EE-Patient sediert ($P < 0,001^*$).

Zwischen den Kohorten waren auch die Unterschiede in der Entlassungsart signifikant. 59 (62,8 %) ED-Patienten entließen sich häufiger gegen ärztlichen Rat, 25 (41,0 %) EE-Patienten taten dies. 14 (16,3 %) ED-Patienten wurden regulär entlassen, während das bei 25 (39,3 %) EE-Patienten der Fall war. In eine psychiatrische Einrichtung wurden 10 (11,6 %) ED-Patienten und 1 (1,6 %) EE-Patient überwiesen, während 10 (16,4 %) EE-Patienten in nicht-psychiatrische Einrichtungen (i.d.R. Suchtfachkliniken) überwiesen wurden. Das war bei 8 (9,3 %) ED-Patienten der Fall. 1 (1,6 %) EE-Patient wurde disziplinarisch entlassen, dagegen kein (0 %) ED-Patient ($P = 0,001^*$).

Tabelle 15: Subgruppe 2 (Benzodiazepine) – Therapieerfolg und notwendige Behandlung

		Kohorte				Signifikanz P (*<0,05)
		ED		EE		
		Anzahl	Häufigkeit (%)	Anzahl	Häufigkeit (%)	
Entlassung	Gegen ärztlichen Rat	59	62,8 %	25	41,0 %	0,001*
	Regulär	14	16,3 %	24	39,3 %	
	Entwöhnungstherapie	8	9,3 %	10	16,4 %	
	Psychiatrie	10	11,6 %	1	1,6 %	
	Disziplinarisch entlassen	0	0,0 %	1	1,6 %	
	Tod	0	0,0 %	0	0,0 %	
Intubation	Nein	79	91,9 %	61	100,0 %	0,074
	Ja (Krankenhaus)	3	3,5 %	0	0,0 %	
	Ja (Beides)	0	0,0 %	0	0,0 %	
	Ja (Notarzt)	4	4,7 %	0	0,0 %	
Vasopressoren	Nein	81	94,2 %	61	100,0 %	0,299
	Ja (Krankenhaus)	3	3,5 %	0	0,0 %	
	Ja (Beides)	1	1,2 %	0	0,0 %	
	Ja (Notarzt)	1	1,2 %	0	0,0 %	
Flumazenil	Nein	83	96,5 %	61	100,0 %	0,338
	Ja (Krankenhaus)	1	1,2 %	0	0,0 %	
	Ja (Beides)	0	0,0 %	0	0,0 %	
	Ja (Notarzt)	2	2,3 %	0	0,0 %	
Sedierung	Nein	59	68,6 %	60	98,4 %	<0,001*
	Ja (Krankenhaus)	19	22,1 %	1	1,6 %	
	Ja (Beides)	5	5,8 %	0	0,0 %	
	Ja (Notarzt)	3	3,5 %	0	0,0 %	
Fixierung	Nein	83	96,5 %	61	100,0 %	0,141
	Ja	3	3,5 %	0	0,0 %	

3.5.3. Subgruppe 3 – Neue psychoaktive Substanzen (NPS)

31 ED-Patienten und 17 EE-Patienten präsentierten sich nach dem Konsum von neuen psychoaktiven Substanzen. Sie waren im Schnitt 32,5 Jahre ($\pm 7,7$ Jahre) alt, wobei die ED-Patienten im Durchschnitt 32,3 Jahre ($\pm 7,1$ Jahre) und die EE-Patienten 32,9 Jahre ($\pm 8,9$ Jahre) alt waren.

Bei den folgenden Symptomen, ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten.

a) Agitation oder Aggression:

Die am häufigsten präsentierten Symptome waren Agitation oder Aggression. Die Symptome präsentierten 20 (64,5 %) ED-Patienten, aber nur 1 (5,9 %) EE-Patient ($P < 0,001^*$).

b) Unruhe:

Während 15 (48,4 %) ED-Patienten sich unruhig zeigten, wurde dies nur bei 2 (11,8 %) EE-Patienten beobachtet ($P = 0,011^*$).

c) Halluzinationen:

Kein (0 %) EE-Patienten präsentierte Halluzinationen. In der ED Gruppe hatten 12 (38,7 %) Patienten Halluzinationen ($P = 0,003^*$).

d) Rhabdomyolyse:

Die ED-Patienten hatten signifikant höhere Creatininkinase-Werte sowohl bei Aufnahme ($P = 0,012^*$) als auch im Verlauf (Maximalwert) ($P = 0,007^*$).

Tabelle 16: Subgruppe 3 (NPS) – Symptome

		Kohorte				Signifikanz P (*<0,05)
		ED		EE		
		Anzahl	Häufigkeit (%)	Anzahl	Häufigkeit (%)	
Unruhe	Nein	16	51,6 %	15	88,2 %	0,011*
	Ja	15	48,4 %	2	11,8 %	
Halluzinationen	Nein	19	61,3 %	17	100,0 %	0,003*
	Ja	12	38,7 %	0	0,0 %	
Agitation/Aggression	Nein	11	35,5 %	16	94,1 %	<0,001*
	Ja	20	64,5 %	1	5,9 %	
Psychose	Nein	24	77,4 %	16	94,1 %	0,138
	Ja	7	22,6 %	1	5,9 %	
Atemnot	Nein	28	90,3 %	17	100,0 %	0,185
	Ja	3	9,7 %	0	0,0 %	
Hypertonie RR systolisch > 140mmHg	Nein	21	67,7 %	10	58,8 %	0,942
	Ja	10	32,3 %	5	29,4 %	
	NR	0	0,0 %	2	11,8 %	
Hypotonie RR systolisch < 90mmHg	Nein	26	83,9 %	14	82,4 %	0,372
	Ja	5	16,1 %	1	5,9 %	
	NR	0	0,0 %	2	11,8 %	
Arrhythmien	Nein	30	96,8 %	17	100,0 %	0,454
	Ja	1	3,2 %	0	0,0 %	
Herzstillstand	Nein	30	96,8 %	17	100,0 %	0,454
	Ja	1	3,2 %	0	0,0 %	

Signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten zeigten sich bei Patienten, die neue psychoaktive Substanzen konsumiert hatten, bei der Notwendigkeit einer Sedierung:

19 (61,3 %) ED-Patienten wurden sediert. Nur 1 (5,9 %) EE-Patient wurde sediert (P=0,003*).

Bei der Art der Entlassung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen ED-Patienten und EE-Patienten.

18 (58,1 %) ED-Patienten entließen sich gegen ärztlichen Rat, das taten 8 (47,1 %) der EE-Patienten. 6 (19,4 %) ED-Patienten wurden regulär entlassen, während

3 (17,6 %) EE-Patienten regulär entlassen wurden. 5 (16,1 %) ED-Patienten wurden in eine psychiatrische Einrichtung überwiesen und 1 (3,2 %) Patient in eine Entwöhnungstherapie, bei den EE-Patienten wurden 1 (5,9 %) Patient in eine psychiatrische Einrichtung beziehungsweise 5 (29,4 %) in eine Entwöhnungstherapie (P=0,101) überwiesen.

Tabelle 17: Subgruppe 3 (NPS) – Therapieerfolg und notwendige Behandlung

		Kohorte				Signifikanz P (*<0,05)
		ED		EE		
		Anzahl	Häufigkeit (%)	Anzahl	Häufigkeit (%)	
Entlassung	Gegen ärztlichen Rat	18	58,1 %	8	47,1 %	0,101
	Regulär	6	19,4 %	3	17,6 %	
	Entwöhnungstherapie	1	3,2 %	5	29,4 %	
	Psychiatrie	5	16,1 %	1	5,9 %	
	Disziplinarisch entlassen	0	0,0 %	0	0,0 %	
	Tod	1	3,2 %	0	0,0 %	
Intubation	Nein	29	93,5 %	17	100,0 %	0,285
	Ja (Krankenhaus)	0	0,0 %	0	0,0 %	
	Ja (Beides)	0	0,0 %	0	0,0 %	
	Ja (Notarzt)	2	6,5 %	0	0,0 %	
Vasopressoren	Nein	29	93,5 %	17	100,0 %	0,285
	Ja (Krankenhaus)	0	0,0 %	0	0,0 %	
	Ja (Beides)	0	0,0 %	0	0,0 %	
	Ja (Notarzt)	2	6,5 %	0	0,0 %	
Sedierung	Nein	12	38,7 %	16	94,1 %	0,003*
	Ja (Krankenhaus)	13	41,9 %	1	5,9 %	
	Ja (Beides)	4	12,9 %	0	0,0 %	
	Ja (Notarzt)	2	6,5 %	0	0,0 %	
Fixierung	Nein	29	93,5 %	17	100,0 %	0,285
	Ja	2	6,5 %	0	0,0 %	

3.5.4. Subgruppe 4 – Pregabalin

50 ED-Patienten sowie 30 EE-Patienten präsentierten sich nach dem Konsum von Pregabalin. Sowohl Pregabalin-Konsumenten (n=80) als auch Konsumenten anderer Substanzen (n=290) waren mehrheitlich männlich (65,0% bzw. 70,3%; $p=0,359$). Pregabalin-Konsumenten waren im Durchschnitt 34,0 (\pm 8,4) Jahre alt, Konsumenten anderer Substanzen 32,0 (\pm 8,5) Jahre ($p=0,348$).

Hinsichtlich der Anzahl psychiatrischer (27,5%) sowie somatischer (52,5 %) Vorerkrankungen unterschieden sich die Pregabalin-Konsumenten ebenfalls nicht signifikant von Patienten, die andere Substanzen konsumiert hatten (34,5 % mit psychiatrischen und 45,5 % mit somatischen Vorerkrankungen; $p=0,741$ bzw. $p=0,170$).

Signifikante Unterschiede gab es in der Anzahl der durchschnittlich konsumierten Substanzen und in der Anzahl substituierter Patienten:

Patienten ohne Pregabalin-Konsum hatten im Median 2,00 (Spannweite 1-6) verschiedene Substanzen konsumiert, Patienten mit Pregabalin-Konsum dagegen 4,00 (Spannweite 1-6) Substanzen ($p<0,001^*$). 90 der 290 Patienten ohne Pregabalin-Konsum (30,7%) hatten nur eine Substanz konsumiert. Nur 1 von 80 Patienten mit Pregabalin-Konsum (1,3%) hatte Pregabalin als einzige Substanz konsumiert ($p<0,001^*$). 38 von 290 Patienten ohne Pregabalin-Konsum (12,8%) hatten mindestens vier Substanzen konsumiert, 50 von 80 Patienten mit Pregabalin-Konsum (62,5%) hatten vier oder mehr Substanzen konsumiert ($p<0,001^*$).

41,2% der Patienten mit Pregabalin-Konsum waren in einem Opioid-Substitutionsprogramm, bei den Patienten ohne Pregabalin-Konsum waren das nur 21,7 % ($p<0,001^*$).

Die am häufigsten von Pregabalin-Konsumenten zusätzlich konsumierten Substanzen waren Benzodiazepine (66,3%), Polamidon (48,8%), Buprenorphin (32,5%), Heroin (22,5%) und THC (15%).

Tabelle 18: Subgruppe 4 (Pregabalin) – Demographie, konsumierte Substanzen

		Kohorte		Signifikanz P (*<0,05)
		Pregabalin-Konsumenten (n=80)	Konsumenten anderer Substanzen (n= 290)	
Alter, MW (± SD)		34 (± 8,4)	32 (± 8,5)	0,348
Geschlecht	Männer, n (%)	52 (65 %)	204 (70,3 %)	0,359
	Frauen, n (%)	28 (35 %)	86 (29,7 %)	
Somatische Vorerkrankungen	Ja, n (%)	42 (52,5 %)	132 (45,5%)	0,741
	Nein, n (%)	38 (47,5 %)	158 (54,5%)	
Psychiatrische Vorerkrankungen	Ja, n (%)	22 (27,5 %)	100 (34,5%)	0,170
	Nein, n (%)	58 (72,5 %)	190 (65,5%)	
Konsumierte Substanz, m (min-max)		4,00 (1-6)	2,00 (1-6)	< 0,01*
Anzahl der Substanzen	Nur eine, n (%)	1 (1,3 %)	90 (30,7 %)	< 0,01*
	mehrere, n (%)	79 (98,7 %)	200 (69,3 %)	
Mindestens vier Substanzen	>= 4, n (%)	50 (62,5 %)	38 (12,8 %)	< 0,01*
	< 4, n (%)	30 (37,5 %)	252 (87,2 %)	
Substitution	Ja, n (%)	33 (41,2 %)	63 (21,7 %)	< 0,01*
	Nein, n (%)	47 (58,8 %)	227 (78,3 %)	
Beikonsum bei Pregabalin- Konsumenten, n (%)	Benzodiazepine	53 (66,3 %)		
	Polamidon	39 (48,8 %)		
	Buprenorphin	26 (32,5 %)		
	Heroin	18 (22,5 %)		
	THC	12 (15 %)		

Bei den folgenden Symptomen ergab sich bei dieser Gruppe ein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten.

a) Atemnot:

Das häufigste Symptom war Atemnot. 20 (40,0 %) ED-Patienten litten unter Atemnot, aber keiner (0 %) der EE-Patienten (P<0,001*).

b) Agitation oder Aggression:

Die Symptome Agitation oder Aggression präsentierten 14 (28,0 %) ED-Patienten, aber nur 1 (3,3 %) EE-Patient (P=0,006*).

Tabelle 19: Subgruppe 4 (Pregabalin) - Symptome

		Kohorte				Signifikanz P (*<0,05)
		ED		EE		
		Anzahl	Häufigkeit (%)	Anzahl	Häufigkeit (%)	
Unruhe	Nein	43	86,0 %	29	96,7 %	0,124
	Ja	7	14,0 %	1	3,3 %	
Halluzinationen	Nein	46	92,0 %	30	100,0 %	0,112
	Ja	4	8,0 %	0	0,0 %	
Agitation/Aggression	Nein	36	72,0 %	29	96,7 %	0,006*
	Ja	14	28,0 %	1	3,3 %	
Psychose	Nein	47	94,0 %	30	100,0 %	0,171
	Ja	3	6,0 %	0	0,0 %	
Krampfanfälle	Nein	46	92,0 %	30	100,0 %	0,112
	Ja	4	8,0 %	0	0,0 %	
Atemnot	Nein	30	60,0 %	30	100,0 %	<0,001*
	Ja	20	40,0 %	0	0,0 %	
Hypertonie RR systolisch > 140mmHg	Nein	38	76,2 %	20	66,7 %	0,476
	Ja	11	22,0 %	8	26,7 %	
	NR	1	2,0 %	2	6,7 %	
Hypotonie RR systolisch < 90mmHg	Nein	42	84,0 %	27	90,0 %	0,192
	Ja	7	14,0 %	1	3,3 %	
	NR	1	2,0 %	2	6,7 %	
Herzstillstand	Nein	47	94,0 %	30	100,0 %	0,171
	Ja	3	6,0 %	0	0,0 %	
Hypothermie, °C < 36	Nein	44	88,0 %	21	70,0 %	0,325
	Ja	6	12,0 %	1	3,3 %	
	NR	0	0,0 %	8	26,7 %	
Übelkeit	Nein	47	94,0 %	30	100,0 %	0,171
	Ja	3	6,0 %	0	0,0 %	
Erbrechen	Nein	46	92,0 %	30	100,0 %	0,112
	Ja	4	8,0 %	0	0,0 %	

Bei den Patienten, die Pregabalin konsumiert hatten, zeigten sich signifikante Unterschiede

zwischen den Kohorten bei der notwendigen Behandlung:

Während 19 (38,0 %) ED-Patienten sediert werden mussten, musste nur 1 (3,3 %) EE-Patient sediert werden ($P=0,007^*$).

Auch die Unterschiede in der Entlassungsart zwischen den Kohorten waren signifikant. 30 (60,0 %) ED-Patienten entließen sich gegen ärztlichen Rat, dies war bei 10 (33,3 %) EE-Patienten der Fall. 10 (20,0 %) ED-Patienten wurden regulär entlassen, während das bei 12 (40,0 %) EE-Patienten der Fall war. In eine psychiatrische Einrichtung wurden 4 (8,0 %) ED-Patienten, aber kein (0,0 %) EE-Patient überwiesen. 6 (20,0 %) EE-Patienten wurden in nicht-psychiatrische Einrichtungen überwiesen. Das war bei 6 (12,0 %) ED-Patienten der Fall. 2 (6,7 %) EE-Patienten wurden disziplinarisch entlassen, das passierte bei keinem (0 %) ED-Patienten ($P=0,018^*$).

Tabelle 20: Subgruppe 4 (Pregabalin) – Therapieerfolg und notwendige Behandlung

		Kohorte				Signifikanz P (*<0,05)
		ED		EE		
		Anzahl	Häufigkeit (%)	Anzahl	Häufigkeit (%)	
Entlassung	Gegen ärztlichen Rat	30	60,0 %	10	33,3 %	0,018*
	Regulär	10	20,0 %	12	40,0 %	
	Entwöhnungstherapie	6	12,0 %	6	20,0 %	
	Psychiatrie	4	8,0 %	0	0,0 %	
	Disziplinarisch entlassen	0	0,0 %	2	6,7 %	
	Tod	0	0,0 %	0	0,0 %	
Intubation	Nein	42	84,0 %	30	100,0 %	0,069
	Ja (Krankenhaus)	3	6,0 %	0	0,0 %	
	Ja (Beides)	0	0,0 %	0	0,0 %	
	Ja (Notarzt)	5	10,0 %	0	0,0 %	
Vasopressoren	Nein	46	92,0 %	30	100,0 %	0,471
	Ja (Krankenhaus)	1	2,0 %	0	0,0 %	
	Ja (Beides)	1	2,0 %	0	0,0 %	
	Ja (Notarzt)	2	4,0 %	0	0,0 %	
Sedierung	Nein	31	62,0 %	29	96,7 %	0,007*
	Ja (Krankenhaus)	13	26,0 %	1	3,3 %	
	Ja (Beides)	3	6,0 %	0	0,0 %	
	Ja (Notarzt)	3	6,0 %	0	0,0 %	
Fixierung	Nein	49	98,0 %	30	100,0 %	0,436
	Ja	1	2,0 %	0	0,0 %	

In der Gesamt-Datenbank-Analyse (2008-2015) der stationären Fälle (n=8.461) wurden insgesamt 263 Fälle (3,1%) mit Pregabalin als Missbrauchs-Substanz identifiziert. Dabei ist die Anzahl der Fälle von Pregabalin-Missbrauch von 0 im Jahr 2008 auf ein Maximum von 105 im Jahr 2015 kontinuierlich angestiegen, dies ist gleichzeitig das Jahr mit der maximalen Anzahl an Fällen.

Im gleichen Zeitraum blieb der Konsum von Opiaten weitgehend konstant (190 im Jahr 2008 zu 178 im Jahr 2015 (-6,3 %)). Der Benzodiazepin-Konsum stieg leicht an (153 im Jahr 2008 zu 198 im Jahr 2015 (+29,4 %)). Der THC-Konsum (80 im Jahr 2008 zu 143 im Jahr 2015 (+78,8 %)) sowie der Amphetamin-Konsum (19 im Jahr 2008 zu 54 im Jahr 2015 (+184,2 %)) stiegen deutlich an.

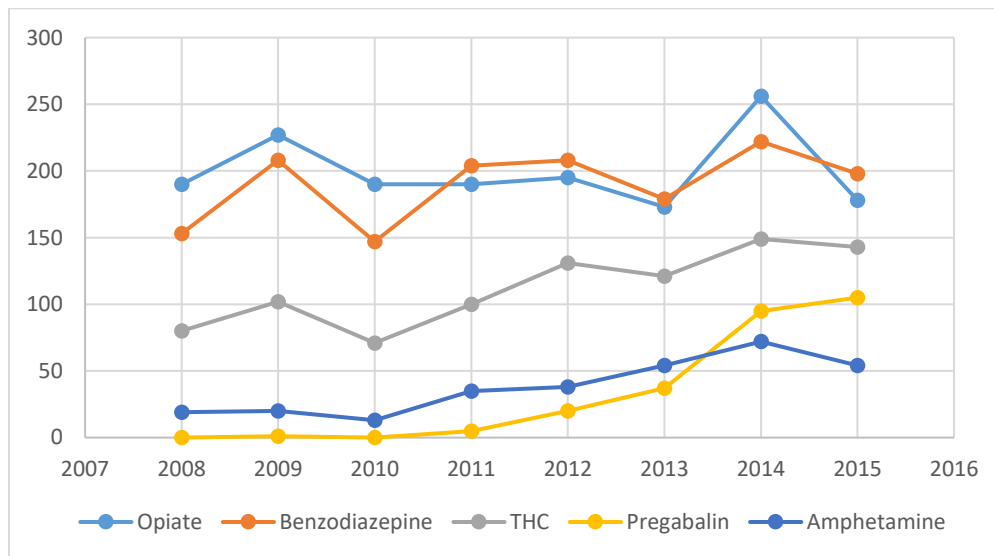


Diagramm 6: Substanzmissbrauch Gesamt-Datenbank 2008-2015

Die Analyse der Datenbank der Giftnotrufzentrale München ergab einen Anstieg von den Pregabalin-Missbrauch-betreffenden Anrufen von 3 im Jahr 2008 auf 71 im Jahr 2015 (+2.266,7 %) mit einem Maximum von 108 im Jahr 2014. Im selben Zeitraum stiegen die Anrufe zu Pregabalin-Einnahme im Rahmen von Suizidversuchen von 49 im Jahr 2008 auf 90 im Jahr 2015 (+83,7 %). Die Anrufe zu Pregabalin-Nebenwirkungen stiegen von 3 im Jahr 2008 auf 5 im Jahr 2015 (+66,7 %). Die Gesamtzahl der Anfragen zu Pregabalin stieg von 63 im Jahr 2008 auf 211 im Jahr 2015 (+235,0 %).

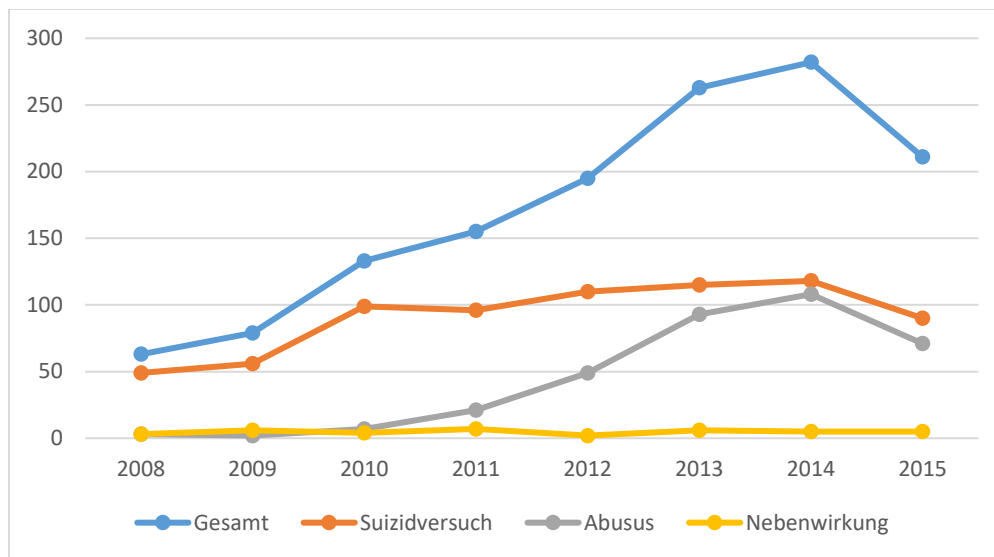


Diagramm 7: Pregabalin-Anfragen im Giftnotruf 2008-2015

3.6. Sozial- und suchtmmedizinische Aspekte der elektiven Patienten

Das Alter, in dem die elektiven Patienten abhängig wurden, konnte bei 98 Patienten ermittelt werden. Diese waren bei Beginn ihrer Abhängigkeit im Durchschnitt 20,4 Jahre alt ($\pm 9,2$ Jahre). Die Länge der Abhängigkeit beim Zeitpunkt der Vorstellung war bei 99 EE-Patienten bekannt. Die durchschnittliche Länge der Abhängigkeit betrug 11,8 Jahre ($\pm 7,7$ Jahre). Bei 81 Patienten konnten wir die durchschnittliche Anzahl der vorausgehenden Entgiftungen erfassen. Sie lag bei 3,4 ($\pm 6,0$). Die Anzahl der davon erfolgreichen Entgiftungen war bei 72 EE-Patienten bekannt. Sie lag bei durchschnittlich 0,93 ($\pm 1,6$). Bei 81 EE-Patienten konnte die Anzahl der bisher durchgeführten Langzeittherapien registriert werden. Sie war im Durchschnitt 0,86 ($\pm 1,4$). Bei 79 dieser Patienten konnte erfasst werden, wie viele Langzeittherapien in der Vergangenheit erfolgreich abgeschlossen wurden. Die Anzahl der erfolgreich abgeschlossenen Langzeittherapien betrug durchschnittlich 0,39 ($\pm 0,7$).

122 (70,9 %) EE-Patienten lebten zum Zeitpunkt der Aufnahme auf unserer Station in einer eigenen Wohnung, 23 (13,4 %) lebten in einer betreuten Wohngemeinschaft und 2 (1,2 %) hatten eine andere Unterkunft. 23 (13,4 %) EE-Patienten hatten keinen festen Wohnsitz.

56 (32,6 %) EE-Patienten hatten keine geregelte Arbeit, während 27 (15,7 %) einer geregelten

Arbeit nachgingen. Bei 89 (51,7 %) EE-Patienten lagen dazu keine Daten vor.

Der Grund, warum die Patienten eine Entgiftung antraten, war in 133 Fällen (77,3 %) Eigenmotivation. 30 (17,4 %) Patienten traten den Entzug aufgrund einer Auflage an, 3 (1,7 %) folgten einer Empfehlung ihres Arztes. 1 EE-Patient (0,6 %) sah keinen Grund für seine Entgiftung. Bei 5 (2,9 %) Patienten konnte aufgrund der Datenlage kein Motivationsgrund registriert werden.

Bei 9 (5,2 %) EE-Patienten lagen keine Suchtkrankheiten in der Familie vor und bei 9 (5,2 %) lagen Suchtkrankheiten in der Familie vor. Bei 154 (89,5 %) waren keine Daten dazu vorhanden. Psychiatrische Erkrankungen in der Familie lagen bei 8 (4,7 %) EE-Patienten vor. Bei 2 (1,2 %) lagen keine psychiatrischen Erkrankungen in der Familie vor und bei 162 (94,2 %) war das nicht registriert.

Als Ziele nach der Entgiftung gaben 92 (53,5 %) EE-Patienten an, im Anschluss an die Entgiftung eine Langzeittherapie machen zu wollen. Die Rückkehr auf den Arbeitsmarkt hatten 7 EE-Patienten (4,1 %) als Ziel, einen Schulabschluss 2 (1,2 %). Andere Ziele gaben 10 (5,8 %) EE-Patienten an und bei 61 (35,5 %) gab es keine Daten zu Zielen nach der Entgiftung.

4. Diskussion

4.1. Einordnung dieser Kohortenstudie in die aktuelle Studienlandschaft

In der vorliegenden Dissertationsarbeit wurde in einer relativ großen Kohorte versucht herauszuarbeiten, inwieweit sich Patientengruppen mit Abhängigkeit von illegalen Substanzen unterscheiden – je nachdem, ob sie sich aus Eigenmotivation für eine (meist) elektive Entgiftung entschieden haben oder aber notfallmäßig und ungeplant mit Intoxikationszeichen in einer spezialisierten toxikologischen Einrichtung eingeliefert wurden. Obwohl in der Literatur zu dieser Fragestellung soziodemographische Daten existieren, war besonders interessant, ob Patienten in einem spezifisch internistisch-toxikologischen Setting an einer Universitätsklinik (Abteilung für klinische Toxikologie) Besonderheiten aufweisen. Viele der hier gefundenen Ergebnisse sind plausibel und waren zu erwarten – andere Ergebnisse waren aber zum Teil überraschend.

Der europäische Drogenbericht zeigte, dass Menschen, die in den letzten 12 Monaten Drogen konsumierten, zu zwei Dritteln männlich sind.[EMCDDA, 2016] Ähnliche Daten erbrachte auch der World Drug Report.[WHO, 2017] Dies deckt sich mit unseren Daten, die sowohl für ED-Patienten, als auch für EE-Patienten einen hohen Anteil von 68 % bzw. 69 % Männern ergaben.

In der Kohorte der EE-Patienten waren signifikant mehr Menschen lokal in München und Umgebung ansässig als in der Kohorte der ED-Patienten. Angesichts der Planbarkeit einer elektiven Drogenentzugsbehandlung verglichen mit der einer Intoxikation ist es nachzuvollziehen, dass ein Krankenhausaufenthalt zum elektiven Entzug öfter wohnortnah durchgeführt wird als ein Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Intoxikation, die auch im Rahmen von z.B. Reisen oder Besuchen auftreten kann. Die Entwöhnung erfolgt mutmaßlich wohnortferner als der Entzug im Rahmen der Verteilungsstruktur der Entwöhnungseinrichtungen in Bayern und im Bundesgebiet.

Es zeigten sich signifikant mehr somatische und psychiatrische Vorerkrankungen in der Kohorte der EE-Patienten. Dies kann nicht durch einen Altersunterschied erklärt werden, da sich bezüglich des Alters kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten zeigte. Akut intoxikierte Patienten sind im Gegensatz zu den meisten Entzugspatienten nicht zwingend abhängig im Sinne der Definition einer Abhängigkeitserkrankung (siehe ICD-10 oder DSM).

Auch ist es möglich, dass die Dauer einer vorliegenden Abhängigkeit intoxikierter Patienten geringer ist als bei Patienten, die sich zum Entzug vorstellen oder dass bei intoxikierten Patienten gar keine Abhängigkeit vorliegt. Dies könnte eine Erklärung sein, warum bei diesen Patienten weniger häufig abhängigkeitsassoziierte Komplikationen vorlagen. Bei stoffgebundener Abhängigkeit besteht eine bekannt hohe Korrelation mit somatischen, aber auch psychiatrischen Erkrankungen.[Onyeka et al., 2015, WHO, 2012] Ebenfalls kann es bei der Anamnese von (noch) intoxikierten Patienten - die sich gegen ärztlichen Rat entließen - zu einem unzureichenden Informationsgewinn gekommen sein. Dies unterliegt damit einem Bias.

30 % aller EE-Patienten waren in einer Substitutionstherapie für Opiatabhängige. Dieser Anteil ist geringer als die Zahlen des European Drug Report, der berichtet, dass 50 % der Opiatabhängigen in einer Substitutionsbehandlung sind.[EMCDDA, 2016] Die Differenz ist am ehesten dadurch erklärbar, dass nicht alle in unsere Studie eingeschlossenen Patienten Opiate konsumiert hatten oder opiatabhängig waren. Außerdem berücksichtigt unsere EE-Kohorte nicht Patienten, die in einer stabilen Substitution leben und damit entweder keine Notwendigkeit sehen oder keine Motivation für eine Entzugsbehandlung aufweisen.

Die häufigsten Orte des Konsums der ED-Patienten waren zu Hause oder auf der Straße. Das entspricht auch der Beobachtung der Euro-DEN-Studie.[Dines et al., 2015] Bei 86 % der Patienten vergingen von der Zeit des Konsums bis zur Zeit der Vorstellung maximal 4 Stunden. Bei der Euro-DEN-Studie war diese Zahl geringer und mehr Patienten kamen erst später als 4 Stunden nach Konsum zur Aufnahme (47,8 % 1-4 Stunden; 19,3 % 5-12 Stunden; 7,6 % über 24 Stunden, keine Angaben für weniger als 1 und 12-24 Stunden).[Dines et al., 2015] 90 % der ED-Patienten wurden per Rettungsdienst zur Aufnahme gebracht. Diese Zahl ist höher als die Zahl der per Rettungsdienst eingelieferten Patienten der Euro-DEN-Studie (69,5 %).[Dines et al., 2015]

Die Euro-DEN-Studie hatte ergeben, dass 60 % der behandelten Patienten nur eine Substanz - abgesehen von Ethanol - konsumiert hatten. Das stand im Gegensatz zu den Daten des European Drug Report (EDR), der ergeben hat, dass der Konsum mehrerer Substanzen bei 75 % der Konsumenten die Norm darstellt. Auch eine Studie des Drug Abuse Warning Network (DAWN) hatte ergeben, dass von der Mehrzahl der in Notaufnahmen behandelten und intoxikierten Patienten mehr als eine Substanz konsumiert wurde.[Dines et al., 2015, EMCDDA, 2016,

EMCDDA, 2015, US Department of Health and Human Services, 2011] Unsere Studie zeigte sogar bei 80,3 % der ED-Patienten und bei 70,4 % der EE-Patienten einen Konsum von mehr als einer Substanz. Diese Daten werden durch den EDR und durch DAWN gestützt.

Europaweit ergab die Euro-DEN-Studie, dass 65 % der konsumierten Substanzen bei Notfallpatienten klassische Drogen waren, 27 % verschreibungspflichtige Medikamente und 6 % neue psychoaktive Substanzen.[Dines et al., 2015] Diese Zahlen konnten wir in beiden Kohorten bestätigen, wobei es keinen signifikanten Unterschied zwischen ED-Patienten und EE-Patienten gab.

Aufgeteilt nach Substanzen war die am häufigsten konsumierte Substanzgruppe die der Opiate/Opioide. Dies wird durch Daten anderer Studien bestätigt – auch hier waren Opiate trotz relativ geringer Prävalenz in der Gesamtbevölkerung die Substanzklasse, welche die meisten Krankenhausbehandlungen nach sich zog.[WHO, 2017, Dines et al., 2015, EMCDDA, 2016, US Department of Health and Human Services, 2011]

In der Gruppe der Opioide war Polamidon noch vor Heroin die am häufigsten konsumierte Substanz im eigenen Kollektiv. Das steht im Gegensatz zu den Daten von EDR, DAWN und der Euro-DEN-Studie, die jeweils ergaben, dass Heroin das am häufigsten konsumierte Opiat ist.[Dines et al., 2015, EMCDDA, 2016, US Department of Health and Human Services, 2011] Diese Zahlen verdeutlichen, dass beim Missbrauch von Suchtmitteln große regionale Unterschiede bestehen – die z.T. in der unterschiedlichen Verfügbarkeit, dem Preisgefüge, aber auch in der Historie einzelner Suchtmittel begründet sein können.[EMCDDA, 2016, WHO, 2012]

Auch Buprenorphin- und Fentanylkonsum wurde in unserer Studie häufig festgestellt. Das entspricht Daten, die eine hohe Prävalenz dieser Substanzen in Deutschland, vor allem in Bayern, zeigten.[Dines et al., 2015, EMCDDA, 2012, Mounteney et al., 2015]

Die zweithäufigste Substanzgruppe war die Gruppe der Benzodiazepine. Die hohe Zahl an Patienten, die Benzodiazepine konsumiert hatten, spiegelt die Daten der Euro-DEN-Studie wider, in der Benzodiazepine die dritthäufigste Substanzgruppe nach Heroin und Kokain war.[Dines et al., 2015] Auch die Daten des DAWN zeigten Benzodiazepine als eine der am häufigsten missbrauchten Substanzgruppen.[US Department of Health and Human Services, 2011] Eine Studie von Holzbach et al. postuliert eine Prävalenz der Benzodiazepin-Abhängigkeit in Deutschland bei immerhin 5 %.[Holzbach et al., 2010] Zudem werden Benzodiazepine zwar

meist primär therapeutisch verschrieben, finden dann aber rasch Einzug in den legalen und illegalen Medikamenten- und Drogenhandel. In vielen Ländern Europas können zudem Benzodiazepine relativ einfach und ohne ärztliche Verschreibung legal erworben werden.

THC war die am dritthäufigste konsumierte Substanz. Dies ähnelt Beobachtungen des European Drug Report, der zeigte, dass THC nach Opiaten die zweithäufigste illegale Droge bei Krankenhausbehandlungen ist, aber verglichen mit der sehr hohen Prävalenz (13,3 % der jungen Europäer hatten in den letzten 12 Monaten Cannabis konsumiert, 1 % der Allgemeinbevölkerung konsumierte fast täglich) einen geringeren Anteil an Krankenhausbehandlungen verursacht.[EMCDDA, 2016] Die WHO hingegen präsentierte Daten, die Cannabis als die Substanz zeigte, die am häufigsten zur Inanspruchnahme von medizinischer oder psychologischer Behandlung führt, knapp gefolgt von Opiaten.[WHO, 2017]

80 Patienten hatten angegeben, Pregabalin konsumiert zu haben. Damit lag die Prävalenz des Pregabalin-Konsums mit 21,6 % der in unserer Studie eingeschlossenen Patienten weit über der in anderen Ländern.[Dines et al., 2015] Aufgrund dieser hohen Prävalenz wird Pregabalin in dieser Arbeit besondere Beachtung gewidmet.

Amphetamine hatten eine höhere Prävalenz in unserer Studie als in anderen Zentren in Europa.[Dines et al., 2015] Das bestärkt Daten des European Drug Report, der zeigte, dass Amphetamine in Deutschland für einen erheblichen Anteil der drogenassoziierten Krankenhausaufenthalte verantwortlich sind.[EMCDDA, 2016] Die Daten der WHO deuten darauf hin, dass Amphetamine weltweit nach Opiaten für die meisten Gesundheitsschäden verantwortlich sind.[WHO, 2017]

Der European Drug Report und auch die Euro-DEN-Studie geben an, dass die Prävalenz neuer psychoaktiver Substanzen zwar zunehme, aber die klassischen Drogen immer noch öfter konsumiert würden.[Dines et al., 2015, EMCDDA, 2016] Diese Daten konnten wir nur teilweise bestätigen, denn auch wenn „Badesalzdrogen“ und NPS in unserer Studie weniger häufig konsumiert wurden als klassische Drogen wie Opiate, Cannabis oder Amphetamine, wurden sie häufiger konsumiert als z.B. Kokain oder MDMA.

Neue psychoaktive Substanzen waren in beiden Kohorten ähnlich häufig vertreten (5 % bei ED-Patienten, 4 % bei EE-Patienten). Das bedeutet, dass sie trotz der kurzen Dauer ihrer Existenz auf dem Markt nicht nur bei Intoxikationen, sondern inzwischen auch bei Abhängigkeiten und folglich bei elektiven Entzugsbehandlungen eine ähnlich bedeutende Rolle spielen.

Die Daten des European Drug Report und der Euro-DEN-Studie ergaben, dass die häufigste neue psychoaktive Substanz Mephedron ist.[Dines et al., 2015, EMCDDA, 2016] Unsere Daten zeigten allerdings nur einen einzigen Fall. Die am häufigsten konsumierte neue psychoaktive Substanz in unserer Studie war MDPV. Das könnte auf regionale Unterschiede in der Prävalenz von Cathinonen hindeuten, die auch in anderen Studien beschrieben wurden. Insbesondere Mephedron scheint in angelsächsischen Ländern eine deutlich größere Rolle zu spielen. [Romanek et al., 2017, Odoardi et al., 2015, Adamowicz et al., 2016, Sande, 2016, Liakoni et al., 2016]

Kokain war in unserer Studie nur die am siebthäufigsten konsumierte Substanz. Dies steht im Gegensatz zu den Daten diverser Studien, die Kokain als eine der meistkonsumierten Substanzen ansehen. Allerdings deuten Studien daraufhin, dass Kokainkonsum in Deutschland eine geringere Prävalenz hat als z.B. in West- und Südeuropa.[WHO, 2017, Dines et al., 2015, EMCDDA, 2016, US Department of Health and Human Services, 2011, Kraus et al., 2017, Haasen et al., 2004] Schließlich ist vorstellbar, dass sich Kokain-Konsumenten weniger häufig in einer internistischen Klinik und häufiger in einer Psychiatrie-assoziierten Einrichtung zur stationären Entgiftung vorstellen, da schwere körperliche Entzugssymptome selten sind.[Miller et al., 1993]

Die Beobachtung, dass ED-Patienten mehr und in der Regel schwerwiegendere Symptome aufwiesen als nicht-intoxikierte EE-Patienten, war zu erwarten und erscheint plausibel. Die häufigsten Symptome der ED-Patienten waren Agitation und Aggression, Atemnot, Hypertonie, Unruhe und Halluzinationen. Auch war die mittlere Herzfrequenz von ED-Patienten signifikant höher als bei EE-Patienten und ihr Bewusstsein häufiger eingeschränkt. Diese Symptome von Drogenkonsum und -intoxikationen decken sich mit den Beobachtungen anderer Studien, wobei das Symptom der (unter Umständen auch subjektiven) Atemnot in unserer Studie deutlich häufiger auftrat als in vergleichbaren Studien.[Dines et al., 2015, Liakoni et al., 2016] Dabei waren 67% der Patienten mit Atemnot bradypnoeisch, 16% hatten eine SpO₂<95% unter Raumluft, bei 41% wurde keine initiale SpO₂ dokumentiert. Auch die mit Hilfe des Poison Severity Scores (PSS) bestimmte Schwere der Vergiftungen verhielt sich ähnlich wie in anderen Studien, wobei in unserer Studie weniger Patienten eine leichte Vergiftung hatten und mehr Patienten eine mittlere bis schwere Vergiftung als in einer vergleichbaren Schweizer

Studie.[Liakoni et al., 2016] Dies kann durch die besondere Struktur unseres Krankenhauses erklärt werden. Patienten mit leichter Vergiftung werden oft in der medizinischen Notaufnahme behandelt und nicht in die Abteilung für klinische Toxikologie verlegt, die in der Regel schwereren Vergiftungen oder Patienten mit ausgeprägten Entzugssymptomen vorbehalten ist.

Sedierung als die am häufigsten notwendige Akutbehandlung bei ED-Patienten nach Drogenkonsum bestätigt die Ergebnisse der Euro-DEN-Studie, die ein ähnliches Bild widerspiegelte. Auch die Applikation von Naloxon als Antidot war sowohl in unserer Studie als auch in der Euro-DEN-Studie häufig erforderlich. In unserer Studie waren Intubationen insgesamt häufiger als in der Euro-DEN-Studie.[Dines et al., 2015] Dies ist möglicherweise durch die höhere Prävalenz von Atemnot als Aufnahme-Symptom zu erklären, aber könnte auch ein Bias einer Allokation schwererer Vergiftungen in unserer (spezialisierten) Einrichtung sein.

Die einzige Langzeitkomplikation, die sich signifikant zwischen den Kohorten unterschied, war die Prävalenz einer (chronischen) Hepatitis, wobei EE-Patienten diese Komplikation signifikant häufiger angaben. Dies kann nicht durch einen Altersunterschied erklärt werden. Intoxikierte Patienten können Erstkonsumenten oder sporadische Konsumenten sein und haben damit ein geringeres Risiko einer Hepatitis-Infektion. Auch kann es sein, dass die durchschnittliche Abhängigkeitsdauer intoxikierter Patienten geringer ist als bei Entzugspatienten oder dass bei intoxikierten Patienten keine Abhängigkeit vorliegt, was zu einem geringeren Komplikationsrisiko führen könnte.[Onyeka et al., 2015, WHO, 2012] Ebenfalls kann es auch hier zu einer lückenhaften Dokumentation einer Hepatitis-Infektion in der Anamnese gekommen sein – eine analytisch-virologische Bestätigung oder der Ausschluss einer Infektion erfolgte nicht.

Die Entlassungsart unterschied sich zwischen den Kohorten signifikant, wobei mehr ED-Patienten gegen ärztlichen Rat und weniger ED-Patienten regulär entlassen wurden als dies bei EE-Patienten der Fall war. Dies ist am ehesten durch die Unterschiede in der Freiwilligkeit des Krankenhausaufenthaltes und die stärkere Eigengefährdung bei Intoxikation und entsprechend dem ärztlichen Rat, in Behandlung zu bleiben, erklärbar. Allerdings zeigen Statistiken aus den USA eine deutlich höhere Anzahl an regulären Entlassungen (53 %) bei intoxikierten Patienten und eine deutlich niedrigere Anzahl an Entlassungen gegen ärztlichen Rat (2 %).[US Department of Health and Human Services, 2011] Auch eine Studie aus der Schweiz präsentiert ähnliche Zahlen wie amerikanische Statistiken (68 % reguläre Entlassungen, 10 % Entlassungen gegen

ärztlichen Rat).[Liakoni et al., 2016] Der Unterschied in der Entlassungsart ist also eventuell durch die rechtliche Lage in Deutschland und die gängige Praxis bezüglich dem Entlassungsprozedere hierzulande verursacht. Ebenfalls wird die Therapie der Opiatintoxikation in den USA oft bereits durch „Paramedics“ mittels Naloxon-Applikation vor Ort durchgeführt, so dass es gegebenenfalls zu weniger unfreiwilligen oder kürzeren Krankenhausaufenthalten kommt. Außerdem werden in anderen nationalen und internationalen Krankenhäusern Suchtpatienten typischerweise in Notaufnahmen (Emergency Rooms) beobachtet und behandelt, die keine Ressourcen für eine weiterführende suchtmmedizinische Begleitung (und Therapievermittlung) aufweisen – wie dies in unserer spezialisierten Einrichtung der Fall ist.

4.2. Bewertung der Subgruppen im Rahmen aktueller Studien

Opiate:

Symptome, die bei ED-Patienten der Opiat-/Opioid-Subgruppe signifikant häufiger auftraten als bei EE-Patienten, waren Atemnot, Hypotonie und Hypothermie. Diese können hinweisend sein auf eine Opiatintoxikation.[Fareed et al., 2011, Goodman und Gilman, 1991] Weitere Symptome, die bei ED-Patienten signifikant häufiger auftraten, waren Agitation und Aggression, Unruhe, Halluzinationen und Psychose. Diese sind keine typischen Symptome einer Opiatintoxikation. Sie könnten durch Mischintoxikationen mit anderen Substanzen verursacht sein. Agitation und Unruhe könnten auch Symptome einer nachlassenden Opiatwirkung, eines beginnenden Entzugs oder eines manifesten Entzugs nach Naloxon-Gabe sein.

Das einzige Symptom, das bei EE-Patienten häufiger auftrat, war Hypertonie. Dieses Symptom steht am ehesten im Zeichen eines beginnenden vegetativen Entzugs.[Fareed et al., 2011] Es könnte auch auf die hohe Prävalenz von Hypertonie in der Allgemeinbevölkerung zurückzuführen sein. Somatische Vorerkrankungen waren immerhin bei 55,8 % der EE-Patienten bekannt. 98,3% der Patienten hatten am Aufnahmetag noch konsumiert, so dass sich ein Entzug erwartungsgemäß erst im Verlauf manifestierte.

Die am häufigsten notwendige Behandlung bei Patienten dieser Subgruppe war Sedierung, Naloxon-Gabe und Intubation. Naloxon ist eine wichtige, aber nicht die alleinige Behandlungsoption bei Opiatintoxikationen.[Fareed et al., 2011, Kim und Nelson, 2015] Es gilt

als supportives Antidot bei Opiatvergiftungen und kann bei entsprechender Indikation großzügig angewandt werden, da es wenige unerwünschte Wirkungen gibt. Die häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen sind Schwindel und Kopfschmerzen; Krampfanfälle kommen nur selten vor (<0,1 %).[Ratiopharm GmbH, 2014] Auch Intubation und Beatmung sind eine mögliche und alternative Behandlung bei opiatinduzierter Atemdepression, insbesondere präklinisch.[Hainer et al., 2004] In unserer Studie wurden 7,9 % der ED-Patienten der Opiat/Opioid-Subgruppe präklinisch intubiert, 3,2 % im Krankenhaus. Diese Behandlungsoption ist besonders bei Aspirationsgefahr oder nicht gesicherten Atemwegen die Therapie der Wahl.

Die Entlassungsart unterschied sich zwischen den Kohorten signifikant, wobei ED-Patienten überwiegend gegen ärztlichen Rat entlassen wurden und weniger intoxikierte Patienten regulär entlassen wurden als EE-Patienten. Dies ist am ehesten durch die Unterschiede in der Freiwilligkeit des Krankenhausaufenthaltes und die stärkere Eigengefährdung bei Intoxikation und entsprechend dem ärztlichen Rat, in Behandlung zu bleiben, zu erklären.

Benzodiazepine:

Symptome, die bei ED-Patienten der Benzodiazepin-Subgruppe signifikant häufiger auftraten als bei EE-Patienten, waren Atemnot und Hypotonie. Da es bei alleiniger Benzodiazepin-Intoxikation zwar häufig zu Sedierung, aber selten zu den in der Kohorte als der am häufigsten beschriebenen Symptomatik kommt, könnte dies Ausdruck von Mischintoxikationen sein.[Penninga et al., 2016] Insbesondere kombiniert mit Opiaten führen Benzodiazepine häufiger zu klinisch relevanter Atemnot.[Jann et al., 2014, Pattinson, 2008]

Weitere Symptome, die bei ED-Patienten signifikant häufiger auftraten als bei EE-Patienten, waren Agitation, Aggression und Unruhe. Sie sind als paradoxe Reaktionen auf Benzodiazepin-Intoxikation beschrieben.[Garnier et al., 1984] Diese Erklärung scheint unzureichend für die Häufigkeit dieser Symptome in unserer Studie, da diese Nebenwirkung selten ist und eher bei älteren Patienten auftritt.[Ratiopharm GmbH, 2014] Zudem kann man davon ausgehen, dass polyvalent abhängige Patienten bereits Vorerfahrungen mit Benzodiazepinen haben und ihnen paradoxe Nebenwirkungen bekannt sein müssten, die dann eine geplante Einnahme unwahrscheinlich machen. Plausibler scheint, dass die Symptome im Rahmen von Mischintoxikationen aufgetreten sind. Denkbar wäre aber auch ein Entzugssyndrom nach Flumazenil-Applikation.

Wie bei Patienten, die zum Opiat-Entzug kamen, war auch bei EE-Patienten der Benzodiazepin-Subgruppe das einzige häufig aufgetretene Symptom Hypertonie. Dieses Symptom könnte ein Zeichen eines beginnenden Benzodiazepin-Entzugs darstellen oder auf die hohe Prävalenz von Hypertonie zurückzuführen sein.[Mintzer und Griffiths, 2005]

Eine medikamentöse Sedierung als mögliche Behandlungsoption Benzodiazepin-intoxizierter Patienten war signifikant häufiger in der ED-Kohorte im Vergleich zur EE-Kohorte angewandt worden. Dies erscheint auf den ersten Blick paradox, da eine der Hauptwirkungen vieler Benzodiazepine die Sedierung ist. Am ehesten ist diese Behandlung im Rahmen der hohen Prävalenz der Symptome Agitation, Aggression und Unruhe in dieser Kohorte zu erklären.

Zu beachten ist, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Applikation von Flumazenil gab. Das spiegelt die Ergebnisse von Studien wider, die zeigten, dass Flumazenil insbesondere bei Mischintoxikationen aufgrund von höheren Komplikationsraten kontraindiziert ist.[Penninga et al., 2016, An und Godwin, 2016] Komplikationen, die bei der Applikation von Flumazenil in solchen Situationen auftreten können, sind vor allem epileptische Anfälle und ventrikuläre Arrhythmien.[Sivilotti, 2016]

Die Entlassungsart unterschied sich zwischen den Kohorten signifikant, wobei mehr ED-Patienten gegen ärztlichen Rat und weniger ED-Patienten regulär entlassen wurden als EE-Patienten. Dies ist am ehesten durch die Unterschiede in der Freiwilligkeit des Krankenhausaufenthaltes und die stärkere Eigengefährdung bei Intoxikation und entsprechend dem ärztlichen Rat, in Behandlung zu bleiben, zu erklären.

Neue Psychoaktive Substanzen (NPS) und Badesalzdrogen:

Symptome, die bei ED-Patienten der NPS-Subgruppe signifikant häufiger auftraten als bei EE-Patienten, waren Agitation, Aggression, Unruhe und Halluzinationen. Auch Hypertonie war ein häufiges Symptom von ED-Patienten. Diese Symptome sind typische Zeichen einer Intoxikation mit NPS.[Romanek et al., 2017, Wood et al., 2011, Froberg et al., 2015, Beck et al., 2015] Synthetische Cathinone, die die Mehrzahl der NPS in unserer Studie darstellten, führen zu einer Steigerung der Monoamine Norepinephrin, Serotonin und Dopamin im synaptischen Spalt. Dies wird sowohl durch eine Hemmung der Monoamin-Wiederaufnahme als auch durch eine vermehrte Freisetzung der Monoamine erreicht, wobei es Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen gibt.[Karila et al., 2015, Simmler et al., 2013] Dadurch kommt es zu einer

Stimulierung des zentralen Nervensystems und einer sympathomimetischen Wirkung ähnlich der Wirkung von Kokain oder Amphetaminen, was unter anderem zu oben genannten Symptomen führt.[Valente et al., 2014]

Das einzige Symptom, das bei EE-Patienten häufig auftrat, war Hypertonie. Ursache dieses Symptoms könnte eine noch bestehende Wirkung der konsumierten Substanz sein.[Romanek et al., 2017, Wood et al., 2011, Froberg et al., 2015, Beck et al., 2015] Es könnte auch auf die hohe Prävalenz von Hypertonie in der Allgemeinbevölkerung zurückzuführen sein.

Die einzige Behandlungsoption, die bei ED-Patienten der NPS-Subgruppe signifikant häufiger durchgeführt wurde als bei EE-Patienten, war die medikamentöse Sedierung. Dies ist im Rahmen der hohen Prävalenz der Symptome Agitation, Aggression und Unruhe sowie pathophysiologisch durch die Amphetamin-ähnliche starke Stimulierung des zentralen Nervensystems durch NPS zu erklären und von diversen Studien als häufige Behandlungsmaßnahme einer Intoxikation mit diesen Substanzen beschrieben.[Wood et al., 2011, Froberg et al., 2015, Valente et al., 2014] Besonders die Anwendung von Benzodiazepinen ist als probate Behandlungsoption beschrieben, da Benzodiazepine der exzessiven Freisetzung sowie Wiederaufnahmehemmung von Epinephrin- und Norepinephrin entgegenwirken und sich in der Behandlung von Amphetamin- und Kokain-Intoxikationen, Substanzen mit ähnlichen Eigenschaften wie NPS, etabliert haben.[Prosser und Nelson, 2012]

Auffallend ist, dass sich die Entlassungsart bei Patienten, die NPS konsumiert hatten, im Gegensatz zu den anderen Subgruppen nicht signifikant zwischen den Kohorten unterscheidet. Das liegt vor allem daran, dass die Anzahl der regulär entlassenen Patienten in der Kohorte der EE-Patienten auf einem ähnlich niedrigen Niveau liegt wie bei ED-Patienten (17,6 % vs. 19,4 %). Dieser Wert ist deutlich niedriger als der Wert an regulär entlassenen EE-Patienten, wenn man alle Substanzen einbezieht (39,0 %). Deutlich mehr EE-Patienten der NPS-Subgruppe mussten in eine somatische oder psychiatrische Weiterbehandlung überwiesen werden als Patienten in der Gesamt-Kohorte der EE-Patienten (35,3 % vs. 21,5 %). Das kann darauf hinweisen, dass NPS zu schwereren somatischen sowie psychiatrischen Komplikationen führen als andere Substanzen. Besonders Psychosen sind vielfach als Akut-Komplikation des Konsums von NPS beschrieben, aber auch Hypomanien, Rhabdomyolyse und kardiovaskuläre Komplikationen.[Romanek et al., 2017, Froberg et al., 2015, Beck et al., 2015, Vallersnes et al., 2016, Weinstein et al., 2017] In unserer Studie zeigten sich signifikant höhere Creatininkinase-

Werte bei den ED-Patienten der NPS-Subgruppe, die Hinweise auf eine muskuläre Schädigung (Rhabdomyolyse) oder Ausdruck der schweren Agitation und Unruhe nach NPS-Konsum sein könnten.

Vor allem die oben genannten akuten Probleme, aber auch mit parenteraler NPS-Applikation verbundene Komplikationen wie Infektionen führen zu einer mit NPS verbundenen hohen Morbidität. Aufgrund der ständig wechselnden Substanzen und deren Konzentrationen sind die Folgen des Konsums von NPS zudem deutlich schlechter vorhersehbar als bei klassischen Drogen. Deshalb und aufgrund der steigenden Prävalenz stellen NPS ein zunehmendes regionales, nationales und internationales Problem dar, das mit einer stetig steigenden Ressourcen-Konsumption verbunden ist.[Prosser und Nelson, 2012, Dines et al., 2015, EMCDDA, 2016, Romanek et al., 2017, Karila et al., 2015]. Außerdem stellen sie wichtige Aspekte bei Gewalt- und Straftaten, riskantem Sexualverhalten und im Straßenverkehr durch Fahrten unter NPS-Einfluss dar.[Karila et al., 2015, Weinstein et al., 2017, Zawilska, 2014] Obwohl das BtMG inzwischen ganze Gruppen von Cathinonen eingeordnet und als illegal eingestuft hat, existieren diese auf dem Schwarzmarkt und im Internet nach wie vor in relevantem Ausmaß.[Weinstein et al., 2017, EMCDDA, 2015] Präventionsprojekte national wie auf europäischer und internationaler Ebene müssen dies berücksichtigen.

Pregabalin:

Unsere Ergebnisse zeigen einen kontinuierlichen Anstieg von Pregabalin-Missbrauch zwischen 2008 und 2015 in unserem Patientenkollektiv. Im Untersuchungszeitraum (Oktober 2013 bis September 2014) wurde Pregabalin häufiger missbraucht als zum Beispiel Amphetamine oder Kokain.

Schon frühere Studien hatten eine wachsende Relevanz von Pregabalin-Missbrauch gezeigt: Unter anderem zeigten Schwan et al. in Schweden bereits 2010 einen Anteil von 8,1 % von Pregabalin an allen Fällen von Medikamenten-Missbrauch oder -abhängigkeit.[Schwan et al., 2010] Chiappini et al. untersuchten bei der EUDRA Vigilance-Erhebung (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance) Daten hinsichtlich Missbrauch oder Abhängigkeit mit dem Ergebnis, dass 7639 von 115.616 (6,6 %) Meldungen zu Missbrauch bzw. Abhängigkeit im Zeitraum von 2006 bis 2015 Pregabalin betrafen.[Chiappini und Schifano, 2016] In manchen Regionen scheint der Missbrauch von Pregabalin allerdings noch kein Problem darzustellen -

dort gibt es keine oder nur wenige dokumentierte Fälle.[Dines et al., 2015] Es wurde diskutiert, ob Pregabalin-Missbrauch insbesondere bei Patienten mit Suchterkrankungen ein Problem darstellt. Viele der bisher veröffentlichten Fallberichte zum Thema Pregabalin-Missbrauch beschreiben Patienten mit einer Suchtvorgeschichte.[Filipetto et al., 2010, Skopp und Zimmer, 2012, Gahr et al., 2013, 131] In einer irischen Studie von McNamara et al. missbrauchten 7,0 % der untersuchten Substitutionspatienten Pregabalin.[McNamara et al., 2015] Die Annahme, dass Patienten mit Suchterkrankungen häufiger Pregabalin missbrauchen, deckt sich mit unseren Ergebnissen: Pregabalin-Konsumenten hatten im Durchschnitt einen höheren Beigebrauch mit anderen Substanzen als Konsumenten, die kein Pregabalin einnahmen. Pregabalin-Konsumenten hatten deutlich seltener nur eine Substanz konsumiert als Patienten ohne Pregabalin-Konsum. Sie hatten auch deutlich häufiger mindestens vier Substanzen konsumiert als Patienten ohne Pregabalin-Konsum. Fast doppelt so viele Pregabalin-Konsumenten wie Konsumenten anderer Substanzen befanden sich außerdem in Substitutionsprogrammen (mit in der Regel Polamidon/Methadon bzw. Buprenorphin). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Pregabalin-Missbrauch vor allem bei Patienten mit Suchterkrankungen verbreitet ist – zumindest im Münchener Raum.[Zellner et al., 2017]

Schjerning et al. hatte in einer 2016 veröffentlichten Studie gezeigt, dass Patienten mit bestehender Benzodiazepin-Einnahme ein höheres Risiko hatten, das ihnen verschriebene Pregabalin zusätzlich zu missbrauchen.[Schjerning et al., 2016] Diese Ergebnisse decken sich mit dem Ergebnis unserer Studie, dass Benzodiazepine die am häufigsten von Pregabalin-Konsumenten begleitend konsumierten Substanzen waren.

Der gemeinsame Gebrauch von Pregabalin und Opioiden, vor allem Methadon, war Thema mehrerer Veröffentlichungen.[Häkkinen et al., 2014, Schjerning et al., 2016] Grosshans et al. zeigten, dass opiatabhängige Patienten deutlich häufiger Pregabalin missbrauchten als Patienten, die von anderen Drogen abhängig waren.[Grosshans et al., 2013] Dabei gab ein großer Teil der opiatabhängigen Patienten - die Pregabalin missbraucht hatten - an, dass sie Pregabalin konsumieren würden, um das „High-Gefühl“ oder den „Kick“ durch Methadon zu verstärken.[Baird et al., 2014] Unsere Studie zeigte in der Gruppe der Pregabalin-Konsumenten eine hohe Prävalenz der Co-Konsumtion mit Opioiden.

Die gewünschten Effekte beim Missbrauch von Pregabalin sind Euphorie, ein „Kick“ oder „High-Gefühl“, einen Benzodiazepin-ähnlichen (sedierend & anxiolytischen) Effekt sowie die

Verstärkung des sedierenden Effektes von Alkohol oder Methadon.[Grosshans et al., 2013, Schwan et al., 2010, Baird et al., 2014] Diese Effekte halten nur kurzfristig an, mit der Zeit stellt sich rasch eine Gewöhnung mit Abhängigkeit ein. Ein plötzliches Absetzen von Pregabalin kann dann zu typischen Entzugssymptomen wie Unruhe, Tremor, Übelkeit, Diarrhoe, Schlafstörungen und Kopfschmerzen führen.[Filipetto et al., 2010, Nordgaard und Jürgens, 2015, Schifano, 2014, Martinotti, 2012] Eine Intoxikation mit Pregabalin kann zu Benommenheit, Schläfrigkeit, Atembeschwerden, Agitation, Panikattacken, Halluzinationen, Suizidgedanken, Enzephalopathie und epileptischen Anfällen führen.[Skopp und Zimmer, 2012, Gahr et al., 2013, Nordgaard und Jürgens, 2015, Millar et al., 2013, Lee, 2012, Pfizer Pharma GmbH, 2016] In unserer Studie zeigten sich ähnliche Symptome auch bei Patienten mit Pregabalin-Intoxikation. Diese Patienten müssen gegebenenfalls bei schwerer klinischer Symptomatik (Koma, Atemdepression) intensivmedizinisch überwacht und behandelt werden. Letal verlaufende Pregabalin-Intoxikationen wurden beschrieben, kamen in unserem Kollektiv aber nicht vor.[McNamara et al., 2015, Millar et al., 2013]

4.3. Bewertung der Analyse der elektiven Patienten im Rahmen unserer Erwartungen und aktueller Studien

Das Alter, in dem unsere Patienten im Durchschnitt erstmals Kriterien der Abhängigkeit aufwiesen, lag bei 20 Jahren und die durchschnittliche Länge der Abhängigkeit betrug 12 Jahre. Andere Studien hatten für eine mit unserem Patientenkollektiv vergleichbaren Altersgruppe ähnliche Ergebnisse erbracht.[Kalapatapu et al., 2013, Al-Otaiba et al., 2012]

Patienten unseres Kollektivs hatten im Durchschnitt 3,4 Entgiftungen hinter sich, davon 0,9 erfolgreich abgeschlossen. Der Unterschied zwischen begonnenen und beendeten Entgiftungen spiegelt Ergebnisse einer Studie wider, die eine Erfolgsrate von regulär abgeschlossenen Entgiftungen von weniger als 20 % zeigten.[Sharifi et al., 2011] Allerdings gibt es auch konträre Studienergebnisse, die eine Erfolgsrate von Entgiftungen von über 50 % zeigen.[Stahler et al., 2016, Woodward et al., 2008] Berücksichtigt werden muss bei der Interpretation dieser Zahlen, dass das Setting (und damit die Ausgangsmotivation) von Entgiftungen höchst unterschiedlich ist: So werden Entgiftungen in überwiegend somatischen Kliniken (wie der unseren) auch häufig

bei Patienten durchgeführt, die primär unbeabsichtigt intoxikiert in die Klinik eingeliefert werden, sich nach Abklingen der Intoxikation dann aber spontan für eine Entgiftung entscheiden. Sie weisen in der Regel eine fragilere Motivation auf, die Unannehmlichkeiten einer Entgiftung zu ertragen als Patienten, die sich primär elektiv und nicht intoxikiert bewusst für eine Entgiftung entschieden haben, was zu niedrigeren Erfolgsraten führt.[Adamson et al., 2009] Schließlich sind Entgiftungsplätze in somatischen Kliniken oft niederschwelliger (und bei geringerer Ausgangsmotivation) verfügbar als in einer spezialisierten – oft Psychiatrie-assoziierten – suchtmmedizinischen Einrichtung. Hier müssen Patienten oft während einer wochenlangen Wartezeit ihre Motivation für eine Entgiftung aufrechterhalten.

13,4 % unserer Entzugspatienten waren ohne festen Wohnsitz. Das spiegelt sowohl die hohe Prävalenz von Suchterkrankungen unter Wohnungslosen als auch die hohe Prävalenz von Wohnungslosigkeit unter Suchterkrankten wider, wie andere Studien gezeigt haben.[Des Jarlais et al., 2007, Ibabe et al., 2014]

In unserem Patientenkollektiv war die Anzahl der Patienten, die keiner geregelten Arbeit nachgingen, deutlich größer als die Anzahl der Patienten, die einer geregelten Arbeit nachgingen (33 % zu 16 %). Dies entspricht den Ergebnissen amerikanischer Studien und könnte darauf hinweisen, dass Substanzmissbrauch und -abhängigkeit unabhängig von kulturellen oder wirtschaftlichen Unterschieden zwischen den Ländern zu Arbeitsverlust und sozialem Abstieg führt.[Kalapatapu et al., 2013, Woodward et al., 2008, Kalapatapu et al., 2011]

Als Grund für die Entgiftung gaben 77% der Patienten Eigenmotivation an, 17% traten die Entgiftung unter (meist juristischer) Auflage an. Dies entspricht in etwa den Werten einer anderen Studie, die zeigte, dass 25 % der Entgiftungspatienten die Behandlung unter gesetzlicher Auflage antraten.[Laudet und Stanick, 2010]

4.4. Limitationen

Durch die retrospektive Eigenschaft dieser Studie ist es möglich, dass vereinzelt Patienten-Daten nicht ausreichend erfasst wurden und im Nachhinein nicht mehr zu erheben sind.

Durch unterschiedlich behandelnde Ärzte und dem Fehlen einer standardisierten Therapie kann bei der Versorgung der Patienten ebenfalls ein Bias entstanden sein. Dies ist im Einzelfall durch

unsere Analyse nicht mehr nachzuvollziehen.

In der Laboranalytik wurden unterschiedliche Assays mit verschiedenen Verfahren (z.B. enzymatisch, immunologisch) und teils sich überschneidenden Ergebnissen angewandt. Dadurch können manche Substanzen mehrfach aufgelistet sein, insbesondere in der Gruppe der Opiate/Opioide (z.B. wird ein Patient mit Heroinkonsum im unspezifischen Opiatgruppentest als Opiat-positiv, zusätzlich aber spezifisch im Morphin-Nachweis als Morphin-positiv gelistet). Schließlich können durch Kreuzreaktionen falsch-positive Drogennachweise entstehen – die hier verwendeten analytischen Detektionsverfahren dienen lediglich der qualitativen Suche, sie erfordern (u.a. für forensische Zwecke) in der Regel eine analytische Bestätigung durch ein unabhängiges Referenzverfahren. In all diesen Fällen ist eine genaue Zuordnung nicht immer möglich und die Ergebnisse wurden separat aufgelistet.

Die Unterschiede in den Patienteneigenschaften und in der Erfassung von Komplikationen können auch durch eine unzureichende oder lückenhafte Anamneseerhebung bei oft fehlender Kooperation oder eingeschränkt möglicher Kommunikation mit intoxikierten Notfallpatienten verursacht worden sein.

Bei dem Vergleich der Subgruppen zeigte sich schließlich das Problem der Patienten, die mit mehreren Substanzklassen simultan vergiftet waren. Dies betraf einen Großteil des Patientenkollektivs. Wir ordneten den Patienten in diesen Fällen trotzdem den respektiven Subgruppen zu – was mit Fehlern behaftet sein kann. Dadurch kann eine gewisse Unschärfe bezüglich substanzspezifischer Symptome, Behandlungsmaßnahmen und Outcome entstanden sein. Um genauere Symptome zu identifizieren und die Aussagekraft dieser Studie zu erhöhen, wäre eine deutlich höhere Fallzahl von Patienten mit Monointoxikationen notwendig gewesen – eine Situation die sich im „real-life Scenario“ einer toxikologisch-somatischen Schwerpunktstation nicht realisieren lässt.

5. Zusammenfassung

In unsere Studie eingeschlossene Patienten hatten meist mehrere Substanzen konsumiert, im Durchschnitt 2,78. Die am häufigsten konsumierten Substanzen waren weiterhin die klassischen Drogen, gefolgt von verschreibungspflichtigen Medikamenten. Allerdings betrafen bereits 5 % der konsumierten Substanzen neue psychoaktive Substanzen (NPS), die häufigste davon MDPV. Diese waren nicht nur auf Patienten mit akuten Intoxikationen beschränkt, sondern zeigten sich genauso häufig bei Patienten zur elektiven Entzugsbehandlung. Sie stellen also inzwischen auch ein längerfristiges Phänomen bei der Abhängigkeitsentwicklung dar. Die Intoxikationssymptome neuer psychoaktiver Substanzen in unserer Kohorte waren vor allem Agitation, Aggression, Halluzinationen und Unruhe. Dies sind typische und bereits häufig beschriebene Symptome einer Intoxikation mit neuen psychoaktiven Substanzen. Patienten, die neue psychoaktive Substanzen konsumiert hatten, mussten häufig sediert werden und sowohl intoxikierte als auch Entzugspatienten wurden selten regulär, aber häufig gegen ärztlichen Rat entlassen. Auch mussten diese Patienten häufiger in somatische und psychiatrische Weiterbehandlung überwiesen werden als Konsumenten anderer Substanzklassen, was auf die hohe Komplikationsrate dieser Substanzen schließen lässt. Hier sind insbesondere Psychosen und Rhabdomyolysen als mögliche Akutkomplikationen zu nennen.

Die am häufigsten konsumierte Substanzklasse war die der Opiate/Opioide. Das häufigste Opiat war wiederum Polamidon, noch vor Heroin, Fentanyl oder Buprenorphin. Symptome einer Opiatintoxikation waren hauptsächlich Atemnot, Hypotonie, Hypothermie, Agitation, Aggression und Unruhe. Häufig wurden diese Patienten (präklinisch) mit Naloxon behandelt, was in der Literatur eine wichtige, aber nicht die alleinige Behandlungsoption bei Opiatintoxikation darstellt. Auch eine Intubation war aufgrund der Atemnot eine vergleichsweise häufige Behandlungsnotwendigkeit.

Die am zweithäufigsten konsumierte Substanzklasse war die der Benzodiazepine. Das spricht für eine in der Literatur oft erwähnte hohe Prävalenz von Benzodiazepin-Missbrauch und -Abhängigkeit. Benzodiazepin-intoxikierte Patienten zeigten die Symptome Atemnot, Hypotonie, Unruhe, Agitation und Aggression, typische klassische, paradoxe oder durch Mischintoxikation hervorgerufene Symptome einer Benzodiazepin-Intoxikation. Benzodiazepin-intoxikierte Patienten mussten auffällig häufig sediert werden. Sie mussten nicht häufiger mit Flumazenil

behandelt werden als Entzugspatienten, was im Einklang mit der Literatur ist, die von der Verwendung von Flumazenil - insbesondere bei Mischintoxikationen - abrät.

Weitere häufig konsumierte Substanzen waren THC, Pregabalin und Amphetamine. Kokain hingegen war im Gegensatz zum europäischen Vergleich selten konsumiert worden.

Die hohe Prävalenz von Pregabalin-Missbrauch in München stellt eine Besonderheit dar – auch wenn der Pregabalin-Missbrauch generell zunimmt. Der Missbrauch von Pregabalin im Münchener Raum ist in den letzten Jahren erheblich gestiegen, von wenigen bis keinen Fällen von 2008 bis 2011 zu 2015, wo es zu den am meisten konsumierten Substanzen zählte. Insbesondere bei polytoxikomanen Patienten, bei Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen, bei Konsum von Opiaten oder Benzodiazepinen und bei Patienten in Substitutionsbehandlungen ist Pregabalin-Missbrauch üblich. Aufgrund der Komplikationen des Konsums, aber auch der notwendigen vermehrten Inanspruchnahme von Ressourcen im Gesundheitssystem sollte die oft leichtfertige Verschreibung dieses Medikaments – zumindest bei Personen mit einer Suchtdisposition – kritisch hinterfragt werden.

V. Referenzen

- Adamowicz, P., Gieroń, J., Gil, D., Lechowicz, W., Skulska, A und Tokarczyk, B., *The prevalence of new psychoactive substances in biological material - a three-year review of casework in Poland*. Drug Test Anal, 2016. 8(1): p. 63-70.
- Adamson, S.J., Sellman, J.D. und Frampton, C.M., *Patient predictors of alcohol treatment outcome: a systematic review*. J Subst Abuse Treat, 2009. 36(1): p. 75-86.
- Al-Otaiba, Z., Epstein, E. E., McCrady, B. und Cook, S., *Age-based differences in treatment outcome among alcohol-dependent women*. Psychol Addict Behav, 2012. 26(3): p. 423-31.
- Auwärter, V., Dresen, S., Weinmann, W., Müller, M., Pütz, M. und Ferreirós, N., *'Spice' and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs?* J Mass Spectrom, 2009. 44(5): p. 832-7.
- Baird, C.R., Fox, P. und Colvin, L.A., *Gabapentinoid abuse in order to potentiate the effect of methadone: a survey among substance misusers*. Eur Addict Res, 2014. 20(3): p. 115-8.
- Ball, P., *The devil's doctor : Paracelsus and the world of Renaissance magic and science*. 2006, London: William Heinemann.
- Bayerischer Verwaltungsgerichtshof, *Beschluss vom 31. Januar 1985*. 1985.
- Beck, O., Franzen, L., Bäckberg, M., Signell, P., Helander, A., *Intoxications involving MDPV in Sweden during 2010-2014: Results from the STRIDA project*. Clin Toxicol (Phila), 2015. 53(9): p. 865-73.
- Bennett, D., *Dr. Ecstasy*. 2005: New York Times Magazine.
- Bernschneider-Reif, S., Oxler, F. und Freudenmann, R.W., *The origin of MDMA ("ecstasy")-- separating the facts from the myth*. Pharmazie, 2006. 61(11): p. 966-72.
- Brownstein, M.J., *A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. 90(12): p. 5391-3.
- Bundesregierung, *Anlage III zu § 1 Abs. 1 BtMG*. 1981.
- Bundesregierung, *Einundzwanzigste Betäubungsmittelrechts-Änderungsverordnung - 21*.
- Bundesregierung, *Zweite Betäubungsmittelrechts-Änderungsverordnung*. 1986
- Bundesregierung, *Vierte Betäubungsmittel-Gleichstellungsverordnung*. 1967.
- BtMÄndV*. 2008.
- Bundesregierung, *Anlage I zu § 1 Abs. 1 BtMG*. 1981

- Cavalieri, D., McGovern, P. E., Hartl, D. L., Mortimer, R., Polsinelli, M., *Evidence for S. cerevisiae fermentation in ancient wine*. J Mol Evol, 2003. 57 Suppl 1: p. S226-32.
- Chiappini, S. und Schifano, F., *A Decade of Gabapentinoid Misuse: An Analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' Database*. CNS Drugs, 2016. 30(7): p. 647-54.
- Collin, M., *Altered state : the story of Ecstasy culture and acid house*. Updated new ed. ed. 2009, London: Serpent's Tail.
- Coppola, M. und Mondola, R., *Synthetic cathinones: chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as "bath salts" or "plant food"*. Toxicol Lett, 2012. 211(2): p. 144-9.
- Cross, F.L. und Livingstone, E.A., *The Oxford dictionary of the Christian Church*. 3rd ed. rev. / edited by E.A. Livingstone. ed. 2005, Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Das, G., *Cocaine abuse in North America: a milestone in history*. J Clin Pharmacol, 1993. 33(4): p. 296-310.
- Debruyne, D. und Le Boisselier, R., *Emerging drugs of abuse: current perspectives on synthetic cannabinoids*. Subst Abuse Rehabil, 2015. 6: p. 113-29.
- Defalque, R.J. und Wright, A.J., *Methamphetamine for Hitler's Germany: 1937 to 1945*. Bull Anesth Hist, 2011. 29(2): p. 21-4, 32.
- Degenhardt, L., Charlson, F., Mathers, B., Hall, W. D., Flaxman, A. D., Johns, N. und Vos, T., *The global epidemiology and burden of opioid dependence: results from the global burden of disease 2010 study*. Addiction, 2014. 109(8): p. 1320-33.
- Degenhardt, L., Ferrari, A. J., Calabria, B., Hall, W. D., Norman, R. E., McGrath, J., Flaxman, A. D., Engell, R. E., Freedman, G. D., Whiteford, H. A. und Vos, T., *The global epidemiology and contribution of cannabis use and dependence to the global burden of disease: results from the GBD 2010 study*. PLoS One, 2013. 8(10): p. e76635.
- Degenhardt, L., Baxter, A. J., Lee, Y. Y., Hall, W., Sara, G. E., Johns, N., Flaxman, A., Whiteford, H. A. und Vos, T., *The global epidemiology and burden of psychostimulant dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010*. Drug Alcohol Depend, 2014. 137: p. 36-47.
- Des Jarlais, D.C., Braine, N. und Friedmann, P., *Unstable housing as a factor for increased injection risk behavior at US syringe exchange programs*. AIDS Behav, 2007. 11(6 Suppl): p. 78-

84.

Dines, A. M., Wood, D. M., Yates, C., Heyerdahl, F., Hovda, K. E., Giraudon, I., Sedefov, R. und Dargan, P. I., Euro-DEN Research Group., *Acute recreational drug and new psychoactive substance toxicity in Europe: 12 months data collection from the European Drug Emergencies Network (Euro-DEN)*. Clin Toxicol (Phila), 2015. 53(9): p. 893-900.

Dole, V.P., Nyswander M.E., und Kreek, M.J., *Narcotic blockade--a medical technique for stopping heroin use by addicts*. Trans Assoc Am Physicians, 1966. 79: p. 122-36.

Domino, E.F., Hardman, H.F. und Seevers, M.H., *Central nervous system actions of some synthetic tetrahydrocannabinol derivatives*. Pharmacol Rev, 1971. 23(4): p. 317-36.

Doneith, K., *Binswangers Privatlinik Bellevue 1881-1885*, in Dissertation. 2008: Eberhard Karls Universität Tübingen.

Dworkin, R.H. und Kirkpatrick, P., Pregabalin. Nat Rev Drug Discov, 2005. 4(6): p. 455-6.

Grosshans, M., Lemenager, T., Vollmert, C., Kaemmerer, N., Schreiner, R., Mutschler, J., Wagner, X., Kiefer, F. und Hermann, D., *Pregabalin abuse among opiate addicted patients*. Eur J Clin Pharmacol, 2013. 69(12): p. 2021-5.

Eisner, B., *Ecstasy : the MDMA story. 2nd ed.* 1994, Berkeley, Calif.: Ronin Pub.

EMCDDA, *European Drug Report 2016: Trends and developments 2016*. 2016.

EMCDDA, *European Drug report 2015: trends and developments 2015*. 2015

EMCDDA, *EMCDDA Trendspotter study on fentanyl in Europe*. 2012.

EMCDDA, *Legal Approaches to Controlling New Psychoactive Substances*. 2015: Luxembourg: Publications Office of the European Union.

Espelt, A., Domingo-Salvany, A., Sánchez-Niubó, A., Marí-Dell'Olmo, M., Brugal, M. T., *Estimating trends in the prevalence of problematic cocaine use (1999-2008)*. Gac Sanit, 2015. 29(5): p. 353-7.

Fareed, A., Stout, S., Casarella, J., Vayalapalli, S., Cox, J. und Drexler, K., *Illicit opioid intoxication: diagnosis and treatment*. Subst Abuse, 2011. 5: p. 17-25.

Filipetto, F.A., Zipp, C.P. und Coren, J.S., *Potential for pregabalin abuse or diversion after past drug-seeking behavior*. J Am Osteopath Assoc, 2010. 110(10): p. 605-7.

Forbes, R.J., *Short History of the Art of Distillation, from the beginnings up to the death of Cellier Blumenthal*, etc. With illustrations and a bibliography. 1948, Leiden: E. J. Brill.

Froberg, B. A., Levine, M., Beuhler, M. C., Judge, B. S., Moore, P. W., Engebretsen, K. M.,

- Mckeown, N. J., Rosenbaum, C. D., Young, A. C. und Rusyniak, D. E., *ACMT Toxicology Investigators Consortium (Toxic)*, *Acute Methylenedioxypropylvalerone Toxicity*. *J Med Toxicol*, 2015. 11(2): p. 185-94.
- Gahr, M., Franke, B., Freudenmann, R. W., Kölle, M. A. und Schönfeldt-Lecuona, C., *Concerns about pregabalin: further experience with its potential of causing addictive behaviors*. *J Addict Med*, 2013. 7(2): p. 147-9.
- Gahr, M., Freudenmann, R. W., Hiemke, C., Kölle, M. A. und Schönfeldt-Lecuona, C., *Pregabalin abuse and dependence in Germany: results from a database query*. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013. 69(6): p. 1335-42.
- Garzoni, C., *Relazione dell'impero Ottomano del senatore Costantino Garzoni stato all'ambascieria di Costantinopoli nel 1573*. 1840 [1573], Eugenio Albèri: Le relazioni degli ambasciatori veneti al Senato. p. 398.
- Gately, I., *Drink : a cultural history of alcohol*. 2008, New York: Gotham Books.
- Gay, G. R., Inaba, D. S., Sheppard, C. W., Newmeyer, J. A., *Cocaine: history, epidemiology, human pharmacology, and treatment. a perspective on a new debut for an old girl*. *Clin Toxicol*, 1975. 8(2): p. 149-78.
- Glaeske G. und Holzbach R., *Medikamentenabhängigkeit*, in Suchtmedizinische Reihe. 2013, Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V.
- Goodman und Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed. 1991, New York and Oxford Pergamon Press.
- Grobler, S.R., Chikte, U. und Westraat, J., *The pH Levels of Different Methamphetamine Drug Samples on the Street Market in Cape Town*. ISRN Dent, 2011. 2011: p. 974768.
- Haasen, C., Prinzleve, M., Zurhold, H., Rehm, J., Güttinger, F., Fischer, G., Jagsch, R., Olsson, B., Ekendahl, M., Verster, A., Camposeragna, A., Pezous, A. M., Gossop, M., Manning, V., Cox, G., Ryder, N., Gerevich, J., Bacskai, E., Casas, M., Matali, J. L. und Krausz, M., *Cocaine use in Europe - a multi-centre study. Methodology and prevalence estimates*. *Eur Addict Res*, 2004. 10(4): p. 139-46.
- Hainer, C., Bernhard, M. und Gries, A., *Preclinical management of accidental methadone intoxication of a 4-year-old girl. Antagonist or intubation?* *Anaesthesist*, 2004. 53(10): p. 955-8.
- Häkkinen, M., Vuori, E., Kalso, E., Gergov, M. und Ojanperä, I., *Profiles of pregabalin and gabapentin abuse by postmortem toxicology*. *Forensic Sci Int*, 2014. 241: p. 1-6.

Hess, E.J., Moody, K. A., Geffrey, A. L., Pollack, S. F., Skirvin, L. A., Bruno, P. L., Paolini, J. L., Thiele, E. A., *Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. Epilepsia*, 2016. 57(10): p. 1617-1624.

Heyerdahl, F., Hovda, K. E., Giraudon, I., Yates, C., Dines, A. M., Sedefov, R., Wood, D. M. und Dargan, P. I., *Current European data collection on emergency department presentations with acute recreational drug toxicity: gaps and national variations. Clin Toxicol (Phila)*, 2014. 52(10): p. 1005-12.

Hill, K.P., *Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems: A Clinical Review. JAMA*, 2015. 313(24): p. 2474-83.

Hofmann, A., *LSD – mein Sorgenkind. Die Entdeckung einer „Wunderdroge“*. 2006: DTV.

Holzbach, R., Martens, M., Kalke, J. und Raschke, P., *Medication dependency and physician's role. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2010. 53(4): p. 319-25.

Ibabe, I., Stein, J. A., Nyamathi, A. und Bentler, P. M., *Predictors of substance abuse treatment participation among homeless adults. J Subst Abuse Treat*, 2014. 46(3): p. 374-81.

Isbell, H. und Vogel, V.H., *The addiction liability of methadon (amidone, dolophine, 10820) and its use in the treatment of the morphine abstinence syndrome. Am J Psychiatry*, 1949. 105(12): p. 909-14.

Jann, M., Kennedy, W.K. und Lopez, G., *Benzodiazepines: a major component in unintentional prescription drug overdoses with opioid analgesics. J Pharm Pract*, 2014. 27(1): p. 5-16.

Jiang, H.E., Li X., Zhao, Y.X., Ferguson, D.K., Hueber, F., Bera, S., Wang, Y.F., Zhao, L.C., Liu, C.J. und Li, C.S. *A new insight into Cannabis sativa (Cannabaceae) utilization from 2500-year-old Yanghai Tombs, Xinjiang, China. J Ethnopharmacol*, 2006. 108(3): p. 414-22.

Kalapatapu, R. K., Campbell, A., Aharonovich, E., Hu, M. C., Levin, F. R. und Nunes, E. V., *Demographic and clinical characteristics of middle-aged versus younger adults enrolled in a clinical trial of a web-delivered psychosocial treatment for substance use disorders. J Addict Med*, 2013. 7(1): p. 66-72.

Kalapatapu, R. K., Vadhan, N. P., Rubin, E., Bedi, G., Cheng, W. Y., Sullivan, M. A. und Foltin, R. W., *A pilot study of neurocognitive function in older and younger cocaine abusers and controls. Am J Addict*, 2011. 20(3): p. 228-39.

Karila, L., Megarbane, B., Cottencin, O. und Lejoyeux, M., *Synthetic cathinones: a new public health problem. Curr Neuropharmacol*, 2015. 13(1): p. 12-20.

- Kim, H.K. und Nelson, L.S., *Reducing the harm of opioid overdose with the safe use of naloxone : a pharmacologic review*. Expert Opin Drug Saf, 2015. 14(7): p. 1137-46.
- King, M.B., *Is there still a role for benzodiazepines in general practice?* Br J Gen Pract, 1992. 42(358): p. 202-5.
- Knowles, D., *Colorado becomes world's first legal, fully regulated market for recreational marijuana as it anticipates millions in tax revenues*. 2013, New York Daily News.
- Koller, C., *Vorläufige Mittheilung über locale Anästhesirung am Auge*. 1884: Beilageheft zu den Klinischen Wochenblättern für Augenheilkunde. p. 60-63.
- Kraus, L., Augustin, R., Kunz-Ebrecht S. und Orth, B., *Drug use patterns and drug-related disorders of cocaine users in a sample of the general population in Germany*. Eur Addict Res, 2007. 13(2): p. 116-25.
- Krumdiek, N., *Die national- und internationalrechtliche Grundlage der Cannabisprohibition in Deutschland*. 2005: Bremen, Universität.
- Krünitz, *Oeconomische Encyclopädie*. 1773
- Landgericht München, *Urteil vom 10. Oktober 1978 -23 Kls 338 Js 16060/76*. 1978.
- Landgericht München, *Urteil vom 20. November 1979 - 26 Kls 16060/76*. 1979.
- Landgericht München, *Urteil vom 21. Juli 1988 - 23 Kls 333 Js 17792/84*. 1988.
- Langnitz, N., *Better Living Through Chemistry. Entstehung, Scheitern und Renaissance einer psychedelischen Alternative zur kosmetischen Psychopharmakologie, in Die Debatte über „Human Enhancement“*. Historische, philosophische und ethische Aspekte der technologischen Verbesserung des Menschen. 2010, Christopher Coenen, Stefan Gammel, Reinhard Heil und Andreas Woyke. p. 263–286.
- Laudet, A.B. und Stanick, V., *Predictors of motivation for abstinence at the end of outpatient substance abuse treatment*. J Subst Abuse Treat, 2010. 38(4): p. 317-27.
- Lee, S., *Pregabalin intoxication-induced encephalopathy with triphasic waves*. Epilepsy Behav, 2012. 25(2): p. 170-3.
- Liakoni, E., Dolder, P. C., Rentsch, K. M. und Liechti, M. E., *Presentations due to acute toxicity of psychoactive substances in an urban emergency department in Switzerland: a case series*. BMC Pharmacol Toxicol, 2016. 17(1): p. 25.
- Martinotti, G., *Pregabalin in clinical psychiatry and addiction: pros and cons*. Expert Opin Investig Drugs, 2012. 21(9): p. 1243-5.

- McGovern, P. E., Zhang, J., Tang, J., Zhang, Z., Hall, G. R., Moreau, R. A., Nuñez, A., Butrym, E. D., Richards, M. P., Wang, C. S., Cheng, G., Zhao, Z., Wang, C., *Fermented beverages of pre- and proto-historic China*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. 101(51): p. 17593-8.
- McKinley, J., J., *Overdoses of 'Molly' Led to Electric Zoo Deaths*. 2013: The New York Times.
- McNamara, S., Stokes, S., Kilduff, R. und Shine, A., *Pregabalin Abuse amongst Opioid Substitution Treatment Patients*. Ir Med J, 2015. 108(10): p. 309-10.
- Michels, I.I., Sander, G. und Stöver, H., *Practice, problems and perspectives of opioid substitution treatment (OST) in Germany*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2009. 52(1): p. 111-21.
- Millar J., Sadasivan S., Weatherup N. und Lutton S., *Lyrica Nights - Recreational Pregabalin Abuse in an Urban Emergency Department*. 2013: Emergency Medicine Journal.
- Miller, N.S., Summers, G.L. und Gold, M.S., *Cocaine dependence: alcohol and other drug dependence and withdrawal characteristics*. J Addict Dis, 1993. 12(1): p. 25-35.
- Mintzer, M.Z. und Griffiths, R.R., *Flumazenil-precipitated withdrawal in healthy volunteers following repeated diazepam exposure*. Psychopharmacology (Berl), 2005. 178(2-3): p. 259-67.
- An, H. und Godwin, J. *Flumazenil in benzodiazepine overdose*. CMAJ, 2016. 188(17-18): p. E537.
- Moore, D., *Heroin: A brief history of unintended consequences*. 2014 TimesUnion.
- Mounteney, J., Giraudon, I., Denissov, G. und Griffiths, P., *Fentanyls: Are we missing the signs? Highly potent and on the rise in Europe*. Int J Drug Policy, 2015. 26(7): p. 626-31.
- Niemann, A.K.n.B., *Über eine neue organische Base in den Cocablättern. Inaugural-Dissertation*, etc. 1860: Göttingen.
- Nordgaard, J. und Jürgens, G., *Pregabalin can cause addiction and withdrawal symptoms*. Ugeskr Laeger, 2015. 177(2A): p. 38-9.
- Novak, S., *LSD before Leary: Sidney Cohen's Critique of 1950s Psychedelic Drug Research*. Isis. p. 87-110.
- Odoardi, S., Romolo, F.S. und Strano-Rossi, S., *A snapshot on NPS in Italy: Distribution of drugs in seized materials analysed in an Italian forensic laboratory in the period 2013-2015*. Forensic Sci Int, 2016. 265: p. 116-20.
- Onyeka, I. N., Beynon, C. M., Ronkainen, K., Tiihonen, J., Föhr, J., Kuikanmäki, O., Paasolainen, M. und Kauhanen, J., *Hospitalization in a cohort seeking treatment for illicit drug*

use in Finland. J Subst Abuse Treat, 2015. 53: p. 64-70.

Papazisis, G. und D. Tzachanis, *Pregabalin's abuse potential: a mini review focusing on the pharmacological profile.* Int J Clin Pharmacol Ther, 2014. 52(8): p. 709-16.

Papazisis, G., Garyfallos, G., Sardeli, C. und Kouvelas, D., *Pregabalin abuse after past substance-seeking behavior.* Int J Clin Pharmacol Ther, 2013. 51(5): p. 441-2.

Patel, N.B., *Mechanism of action of cathinone: the active ingredient of khat (Catha edulis).* East Afr Med J, 2000. 77(6): p. 329-32.

Pattinson, K.T., *Opioids and the control of respiration.* Br J Anaesth, 2008. 100(6): p. 747-58.

Garnier, R., Medernach, C., Harbach, S. und Fournier, E., *Agitation and hallucinations during acute lorazepam poisoning in children. Apropos of 65 personal cases.* Ann Pediatr (Paris), 1984. 31(4): p. 286-9.

Peele, S. und M. Grant, *Alcohol and pleasure : a health perspective.* 1999, Philadelphia ; London: Brunner/Mazel.

Penninga, E. I., Graudal, N., Ladekarl, M. B. und Jürgens, G., *Adverse Events Associated with Flumazenil Treatment for the Management of Suspected Benzodiazepine Intoxication--A Systematic Review with Meta-Analyses of Randomised Trials.* Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2016. 118(1): p. 37-44.

Pentney, A.R., *An exploration of the history and controversies surrounding MDMA and MDA.* J Psychoactive Drugs, 2001. 33(3): p. 213-21.

Persson, H., Sjöberg, G., Haines, J. und Pronczuk de Garbino, J., *Poisoning Severity Score: Grading of acute poisoning.* 1998: J Toxicology - Clinical Toxicology. p. 205-13.

Pfizer Pharma GmbH: *Fachinformation „Lyrica® Hartkapseln“.* Aufgerufen am 15.07.2016. 2016.

PMGroup,

http://www.pmlive.com/top_pharma_list/Top_50_pharmaceutical_products_by_global_sales.

Aufgerufen am 28.05.2016.

Prosser, J.M. und Nelson, L.S., *The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones.* J Med Toxicol, 2012. 8(1): p. 33-42.

Prüss-Üstün A., Mathers C., Corvalán C. und Woodward A, *Environmental Burden of Disease Series, No. 1: Introduction and methods, in Assessing the environmental burden of disease at national and local levels.* 2003, World Health Organization.

- Rasmussen, N., *Making the first anti-depressant: amphetamine in American medicine, 1929-1950*. J Hist Med Allied Sci, 2006. 61(3): p. 288-323.
- Rasmussen, N., *Medical science and the military: the Allies' use of amphetamine during World War II*. J Interdiscip Hist, 2011. 42(2): p. 205-33.
- Ratiopharm GmbH, *Fachinformation Naloxon-ratiopharm 0,4 mg/ml Injektionslösung*. 2014, Rote Liste GmbH.
- Ratiopharm GmbH, *Fachinformation Diazepam-ratiopharm 10 mg/2 ml Injektionslösung*. 2014, Rote Liste GmbH.
- Rehm, J., Mathers, C., Popova, S., Thavorncharoensap, M., Teerawattananon, Y., Patra, J., *Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders*. Lancet, 2009. 373(9682): p. 2223-33.
- Romanek, K., Stenzel, J., Schmoll, S., Schrettl, V., Geith, S., Eyer, F und Rabe, C., *Synthetic cathinones in Southern Germany - characteristics of users, substance-patterns, co-ingestions, and complications*. Clin Toxicol (Phila), 2017. 55(6): p. 573-578.
- Sagar, K. A., Dahlgren, M. K., Racine, M. T., Dreman, M. W., Olson, D. P., Gruber, S. A., *Joint Effects: A Pilot Investigation of the Impact of Bipolar Disorder and Marijuana Use on Cognitive Function and Mood*. PLoS One, 2016. 11(6): p. e0157060.
- Sande, M., *Characteristics of the use of 3-MMC and other new psychoactive drugs in Slovenia, and the perceived problems experienced by users*. Int J Drug Policy, 2016. 27: p. 65-73.
- Schifano, F., *Misuse and abuse of pregabalin and gabapentin: cause for concern?* CNS Drugs, 2014. 28(6): p. 491-6.
- Schiff, P., *Opium and its alkaloids*. 2002: American Journal of Pharmaceutical Education.
- Schjerning, O., Pottegård, A., Damkier, P., Rosenzweig, M. und Nielsen, J., *Use of Pregabalin - A Nationwide Pharmacoepidemiological Drug Utilization Study with Focus on Abuse Potential*. Pharmacopsychiatry, 2016.
- Schjerning, O., Rosenzweig, M., Pottegård, A., Damkier, P. und Nielsen, J., *Abuse Potential of Pregabalin: A Systematic Review*. CNS Drugs, 2016. 30(1): p. 9-25.
- Schmid, M., *Drogenhilfe in Deutschland, in Entstehung und Entwicklung 1970-2000*. 2003, Campus
- Schwan, S., Sundström, A., Stjernberg, E. und Hallberg, P., *A signal for an abuse liability for pregabalin--results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system*. Eur J

Clin Pharmacol, 2010. 66(9): p. 947-53.

Sharifi, H., Kharaghani, R., Sigari, S., Aryanpur, M. und Masjedi, M. R., *The effects of demographic factors and cigarette smoking status on drug treatment success rate in outpatient treatment and rehabilitation centers*. Arch Iran Med, 2011. 14(3): p. 183-7.

Shelef, A., Barak, Y., Berger, U., Paleacu, D., Tadger, S., Plopsky, I., Baruch, Y., *Safety and Efficacy of Medical Cannabis Oil for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: An-Open Label, Add-On, Pilot Study*. J Alzheimers Dis, 2016. 51(1): p. 15-9.

Shohet, A., Khlebtovsky, A., Roizen, N., Roditi, Y., Djaldetti, R., *Effect of medical cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients with Parkinson's disease*. Eur J Pain, 2017. 21(3): p. 486-493.

Shorter, E., *"Benzodiazepines". A Historical Dictionary of Psychiatry*. 2005: Oxford University Press. p. 41-2.

Simmler, L. D., Buser, T. A., Donzelli, M., Schramm, Y., Dieu, L. H., Huwyler, J., Chaboz, S., Hoener, M. C. und Liechti, M. E., *Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro*. Br J Pharmacol, 2013. 168(2): p. 458-70.

Sivilotti, M.L., *Flumazenil, naloxone and the 'coma cocktail'*. Br J Clin Pharmacol, 2016. 81(3): p. 428-36.

Skopp, G. und Zimmer, G., *Pregabalin--a drug with abuse potential?* Arch Kriminol, 2012. 229(1-2): p. 44-54.

Stahler, G.J., Mennis, J., und DuCette, J.P., *Residential and outpatient treatment completion for substance use disorders in the U.S.: Moderation analysis by demographics and drug of choice*. Addict Behav, 2016. 58: p. 129-35.

Sternbach, L.H., *The benzodiazepine story*. J Med Chem, 1979. 22(1): p. 1-7.

Strohl, M.P., *Bradley's Benzedrine studies on children with behavioral disorders*. Yale J Biol Med, 2011. 84(1): p. 27-33.

Sulzer, D., Sonders, M. S., Poulsen, N. W., Galli, A., *Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review*. Prog Neurobiol, 2005. 75(6): p. 406-33.

UNO Office of Drugs and Crime, *World Drug Report 2015*. 2015.

US Department of Health and Human Services, *Drug Abuse Warning Network, 2011: National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits*. 2011.

Valente, M. J., Guedes de Pinho, P., de Lourdes Bastos, M., Carvalho, F. und Carvalho, M., *Khat*

- and synthetic cathinones: a review*. Arch Toxicol, 2014. 88(1): p. 15-45.
- Vallersnes, O. M., Dines, A. M., Wood, D. M., Yates, C., Heyerdahl, F., Hovda, K. E., Giraudon, I. und Dargan, P. I., *Euro-DEN Research Group*, *Psychosis associated with acute recreational drug toxicity: a European case series*. BMC Psychiatry, 2016. 16: p. 293.
- Vick, D., *Drugs and Alcohol in the 21st Century: Theory, Behavior and Policy*. 2010, Jones & Bartlett Learning: Jones & Bartlett Learning.
- Volkow, N. D., Baler, R. D., Compton, W. M., Weiss, S. R., *Adverse health effects of marijuana use*. N Engl J Med, 2014. 370(23): p. 2219-27.
- Weinstein, A. M., Rosca, P., Fattore, L. und London, E. D., *Synthetic Cathinone and Cannabinoid Designer Drugs Pose a Major Risk for Public Health*. Front Psychiatry, 2017. 8: p. 156.
- WHO, *World Drug Report 2017*. 2017.
- WHO, *World Drug Report 2012*. 2012.
- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., Olesen, J., Allgulander, C., Alonso, J., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Jennum, P., Lieb, R., Maercker, A., van Os, J., Preisig, M., Salvador-Carulla, L., Simon, R., Steinhausen, H. C., *The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010*. Eur Neuropsychopharmacol, 2011. 21(9): p. 655-79.
- Wohlfarth, A. und Weinmann, W., *Bioanalysis of new designer drugs*. Bioanalysis, 2010. 2(5): p. 965-79.
- Wood, D. M., Heyerdahl, F., Yates, C. B., Dines, A. M., Giraudon, I., Hovda, K. E. und Dargan, P. I., *The European Drug Emergencies Network (Euro-DEN)*. Clin Toxicol (Phila), 2014. 52(4): p. 239-41.
- Wood, D.M., Greene, S.L., und Dargan, P.I., *Clinical pattern of toxicity associated with the novel synthetic cathinone mephedrone*. Emerg Med J, 2011. 28(4): p. 280-2.
- Woodward, A.M., Raskin, I.E. und Blacklow, B., *A profile of the substance abuse treatment industry: organization, costs, and treatment completion*. Subst Use Misuse, 2008. 43(5): p. 647-79.
- Zawilska, J.B., *Mephedrone and other cathinones*. Curr Opin Psychiatry, 2014. 27(4): p. 256-62.
- Zellner, N., Eyer, F. und Zellner, T., *Alarming Pregabalin Abuse in Munich: Prevalence, Patterns of Use and Complications*. Dtsch Med Wochenschr, 2017. 142(19): p. e140-e147.

VI. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Florian Eyer für die intensive Betreuung, für seine Unterstützung, seine Geduld und seine sehr geschätzten Anmerkungen, Verbesserungen und Ideen bei der Durchführung der Studie und der Publikation bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. med. Stefanie Geith für die Betreuung bedanken.

Insbesondere möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Tobias Zellner für die Betreuung, das Korrekturlesen und den Input bedanken.

Nicolas Zellner
München, 19.03.2020