

Toxikologische Abteilung
der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
(Abteilungsleiter: Univ.-Prof. Dr. Th. Zilker)

Klinikum rechts der Isar

Physostigmin als Antidot

Martin Maximilian Socher

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Th. Zilker

2. Univ.-Prof. Dr. F. Hofmann

Die Dissertation wurde am 09.09.2004 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 17.11.2004 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	2
1. Einleitung	3
2. Zur Geschichte des Physostigmins	5
3. Physiologische und anatomische Grundlagen	8
4. Pharmakologische Grundlagen	13
4.1 Stoffeigenschaften	13
4.2 Pharmakokinetik	14
4.3 Pharmakodynamik	14
4.4 Unerwünschte Wirkungen	16
5. Indikationen	18
5.1 Trizyklische Antidepressiva (TCA)	19
5.2 Pflanzliche Alkaloide	22
5.3 Benzodiazepine	26
5.4 Antihistaminika	30
5.5 Histamin ₂ – Rezeptorenblocker	35
5.6 Allgemeinanaesthetika	37
5.6.1 Propofol	37
5.6.2 Ketamin / Phencyclidin	39
5.7 Anti-Parkinsonergika	42
5.8 Neuroleptika	46
5.9 Zentral wirkende Myotonolytika	48
5.10 Ethanol	50
5.11 Opiate	53
5.12 Gamma-Hydroxybuttersäure	57
5.13 Psilocybin	61
5.14 Organophosphate	63
6. Eigene Pilotstudie	65
6.1 Methode	65
6.1.1 Vorgehen	65
6.1.2 Physostigmintest	66
6.1.3 Kontraindikationen	71
6.2 Ergebnisse	72
6.2.1 Positive Teste	72
6.2.2 Negative Teste	77
6.2.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	78
6.2.4 Kasuistiken	79
6.2.5 Fälle im Giftnotruf München	81
7. Diskussion	83
7.1 Anfänge	83
7.2 Trizyklische Antidepressiva	85
7.3 Verschiedene Wirkstoffe	92
7.4 Diphenhydramin	95
7.5 Pflanzliche Alkaloide	95
7.6 Benzodiazepine	97
7.7 Schlussfolgerung	98
8. Zusammenfassung	99
9. Literaturverzeichnis	101
Danksagung	110

Abkürzungsverzeichnis

a	Jahr
Agit/Somnol	Agitation und/oder Somnolenz
ARAS	aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem
BD	Butandiol
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
EAPCCT	European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
FDA	Food&Drug Administration
FPN	Forrest-Reagenz V (Eisen-III-Chlorid (F), Perchlorsäure (P), Salpetersäure (N))
g	Gramm
GABA	gamma-Aminobuttersäure
GBL	gamma-Butyrolacton
GCMS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
GCS	Glasgow Coma Score
GHB	gamma-Hydroxybutyrat
° C	Grad Celsius
h	Stunde
i.m.	intramuskulär
i.S.	im Serum
i.U.	im Urin
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
L-DOPA	L-Dihydroxyphenylalanin
LSD	Lysergsäurediethylamid
MCS	Münchener Coma-Skala
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mval	Milliäquivalent
MRCP	member of the royal college of physicians
ms	Millisekunde
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NYCPC	New York City Poison Control Center
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
Pat.ID	laufender Patientenrang/Jahr
PCP	Phencyclidin
p.d.	per diem
p.i.	post injectionem
p.o.	per oral
PSS	Poisoning Severity Score
s	Sekunde
STIC	Swiss Toxicological Information Center
TCA	trizyklische Antidepressiva
µs	Mikrosekunde
WHO	World Health Organisation
ZAS	Zentral-Anticholinerges Syndrom
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

Die breite Anwendung von Arzneimitteln mit dem Zentralnervensystem als Zielorgan in der Neurologie, Psychiatrie, Anästhesiologie und Intensivmedizin führt dadurch unvermeidbar und entsprechend häufig zu Überdosierungen und Vergiftungen, sei es akzidentell iatrogen oder durch den Patienten selbst und in nicht weniger geringem Maße aus suizidaler Intention.

Das Vergiftungsbild bringt sich dabei charakteristischerweise durch eine anticholinerge Wirkkomponente auf das autonome Nervensystem zum Ausdruck, über die Antidepressiva, Antihistaminika, Antiparkinsonergika, Phenothiazin-Neuroleptika, Belladonna-Alkaloide oder Muskelrelaxanzien verfügen (47).

Der in der im Südwesten Afrikas beheimateten Calabar-Bohne (s. Abb. I) enthaltene Wirkstoff Physostigmin, der vor etwa 150 Jahren erstmals nach Europa gelangte, vermag aufgrund seiner procholineren, zentralnervösen Wirkung das im Vergiftungsfall bestehende Ungleichgewicht zwischen den Neurotransmittern spezifisch zu beeinflussen.

Nach der erstmaligen kontrollierten Anwendung des Antidots in der Notfallmedizin vor 35 Jahren (31) hat die Akzeptanz seines Einsatzes trotz entsprechend hinzugewonnener Kenntnisse über sein Wirkspektrum einen sehr wechselhaften Verlauf genommen und wird bis heute noch immer deutlich kontrovers eingeschätzt.

Die vorliegende Promotionsarbeit soll auf der Basis der zum Thema mittlerweile verfügbaren Literatur und der in der Toxikologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München gesammelten Erfahrungen mit dem Wirkstoff in der klinischen Anwendung einen Überblick über seine möglichen Indikationen, Wirksamkeit und Sicherheit geben.



Abb. I: *Physostigma venenosum* BALFOUR

2. Zur Geschichte des Physostigmins

Die Aufklärung physiologischer Mechanismen im menschlichen Körper sowie die darauf folgende Entwicklung von Eingriffsmöglichkeiten in diese Abläufe durch den Menschen, wie etwa pharmakologischer Interventionen, beruht in einer Vielzahl von Fällen auf der Entdeckung von Einflüssen pflanzlicher Wirkstoffe.

Ein sehr interessantes Beispiel hierzu stellt das Alkaloid Physostigmin, auch als Eserin bezeichnet, dar, welches wesentlich zum Verständnis grundlegender Abläufe in der neurohumeralen Transmission innerhalb des menschlichen Nervensystems, der Bedeutung enzymatischer Einflüsse und der Funktion der Blut-Hirn-Schranke beigetragen hat (57).

Physostigmin ist das Hauptalkaloid aus den Samen der südwestafrikanischen Calabar-Bohne, einer großen Lianen- oder strauchigen Kletterpflanze mit einem Vegetationsgebiet von Sierra Leone bis Zaire, entlang der seinerzeitigen Goldküste (s. Abb. II).

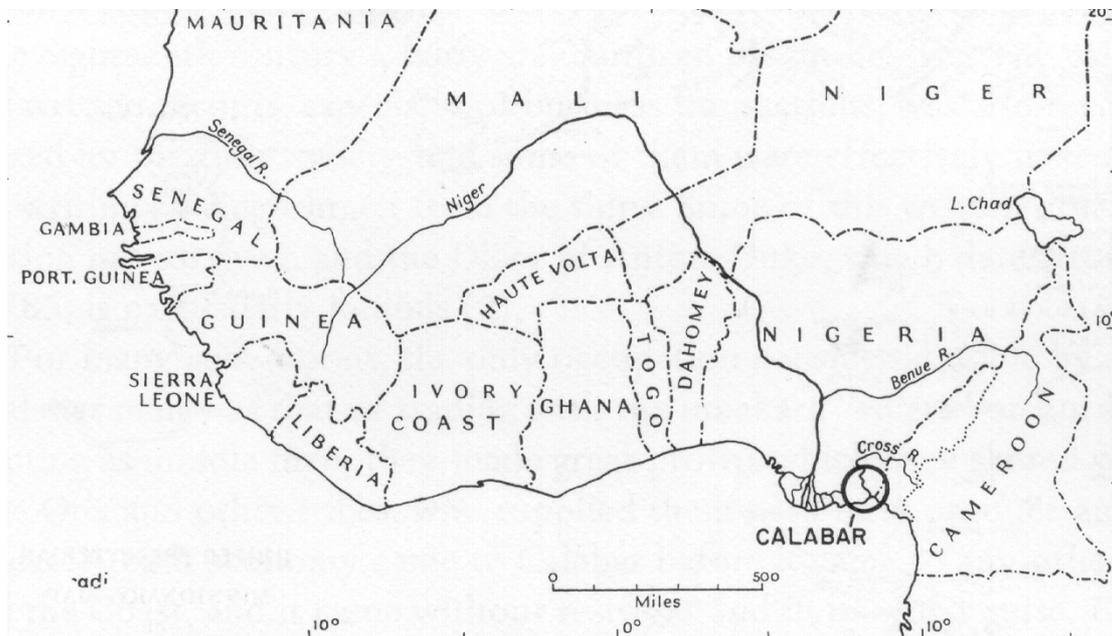


Abb. II

Die Region stand erstmals zu Beginn des 17. Jahrhunderts unter niederländischer Kolonialherrschaft und vermutlich stammt der Name der Calabar-Bohne aus dieser Zeit.

Die ersten Berichte von 1846 über die Existenz der Pflanze und der Verwendung ihrer Frucht als gefürchtetem Gottesprüfungs Gift (eséré) unter den regionalen Stammesvölkern stammen

allerdings von William Freeman DANIELL, einem Stabsarzt der britischen Armee (22). Darüber hinaus fanden die Inhaltsstoffe des Samens Verwendung als Zusatz zu Pfeilgiften und wurden in der Volksmedizin von Heilkundigen zur Linderung von Magenbeschwerden und Gelenkrheumatismus sowie in Pastenform gegen Lausbefall eingesetzt.

Lagerstätten der Pflanzenernte und die Verarbeitung der Samen blieben aber noch länger ein wohlgehütetes Geheimnis und es dauerte bis 1859, als es erstmals gelang, die im Englischen „ordeal bean“ genannte Pflanze auch nach Europa zu verbringen. In Edinburgh untersuchte sie John Hutton BALFOUR, Professor für Botanik, erkannte sie als bis dahin nicht beschrieben und gründete auf ihr die neue Gattung *Physostigma* mit der Art *venenosum* (2).

Es schlossen sich eine Vielzahl toxikologischer Untersuchungen an, unter anderem ein früher heroischer Selbstversuch von Sir Robert CHRISTISON, der unter Titration der eingenommenen Emulsionsmenge aus der Calabarbohne - im Samen beträgt der Gewichtsanteil des Hauptalkaloids Physostigmin etwa 0,2 Prozent (2) -

kardiovaskuläre und körperliche Schwäche verspürte (19).

Es folgten die Entdeckungen von Thomas Richard FRASER, eines Mitarbeiters von Sir CHRISTISON, der Wirkungen des Agens auf weitere Organe wie dem Herzen mit Entwicklung von Bradykardien und dem Gefäßsystem mit *Pulsus parvus*, zentralem Nervensystem, Darm und Drüsen mit Sekretionssteigerung und Pupillen mit Kontraktion aufzeigte.

Ferner beschrieb er mit einer Asphyxie unter Lungenversagen und eines Pumpversagens des Herzens zwei pathogenetische Muster des Todeseintritts. Seine Erkenntnisse führten ihn weiterhin zu Untersuchungen, die 1870 zeigten, dass die letale Wirkung von Physostigmin durch Atropin zu verhindern war (42).

Diese und weitere Ergebnisse wurden bereits 1863 ARGYLL ROBERTSON in der Darstellung des Einflusses von Physostigmin auf die *Mm. ciliaris* und *sphincter pupillae*, mit dem Ergebnis von Akkomodation und Miosis, zugesprochen (93). In einem Briefwechsel mit FRASER aus dem gleichen Jahr, in dem dieser seinem Ärger darüber Ausdruck verlieh, dass in nur der ersten von unzähligen Veröffentlichungen zum Thema der wahre Erstbeschreiber Erwähnung fand, stellte A.ROBERTSON daraufhin klar, dass er von Beginn an die Entdeckung der Zusammenhänge durch FRASER uneingeschränkt anerkannt habe (95).

Im weiteren blieb es allerdings Ludwig LAQUEUR vorbehalten, 1877 die senkende Wirkung auf den intraokulären Druck und damit die Indikationsstellung bei Glaukom einzuführen (65).

Nach Vorstellung der Thesen Frasers schlossen sich in den verbleibenden knapp vier Jahrzehnten des Jahrhunderts noch eine Fülle von weiteren Veröffentlichungen zur Thematik an, unter anderem gelang es JOBST und HESSE 1864 den Hauptwirkstoff, den sie Physostigmin nannten, in amorpher und reiner Form zu isolieren. Ein Jahr später konnte ihn VÉE kristallisiert erhalten und gab ihm den Namen Eserin. Er griff damit einen früheren Vorschlag FRASERS auf um eine Verbindung mit dem kulturellen Hintergrund der Substanz herzustellen.

Eine überaus wichtige pharmakologische Beobachtung machte PAL im Jahr 1900, als er die mit Curare im Tierversuch ausgeschaltete Zwerchfellatmung durch Applikation von Physostigmin wieder herstellen konnte.

Im weiteren Verlauf des vergangenen Jahrhunderts beschäftigte sich eine Vielzahl von Arbeitsgruppen mit tiefergehenden Hypothesen zum Wirkmechanismus von Physostigmin. Genannt seien ANDERSON, DALE und vor allem Otto LOEWI, der 1921 als erster die Existenz eines „Vagusstoffes“ ausrief, das Acetylcholin als chemischen Träger vermutete und dem Physostigmin die Wirkung eines enzymatischen Inhibitors seiner Verstoffwechslung zuschrieb (57).

Hierbei handelt es sich um die erstmalige Definition einer pharmakodynamischen Wirkung durch die Hemmung eines Enzyms.

Im Gegensatz zur Bedeutung, die dem Physostigmin bei der Entdeckung der cholinergen Transmission zugeschrieben werden muss, blieb die therapeutische Anwendung bis zum letzten Drittel des 20. Jahrhunderts, neben der bei Glaukom, beschränkt auf eine systemische Erkrankung, der Myasthenia gravis.

Dr. Mary WALKER, MRCP erkannte die symptomatische Ähnlichkeit des myasthenen Krankheitsbildes mit dem einer Curare-Intoxikation und verabreichte einer betroffenen Patientin im Jahre 1934 Physostigmin subcutan. Das Ergebnis dieser Behandlung - eine verschwundene Ptosis, verbesserter Schluckvorgang und gesteigerte motorische Kraftentwicklung - ging als Wunder von St. Alfeges, dem Krankenhaus des Geschehens in Greenwich, Großbritannien, in die Medizingeschichte ein (132).

3. Physiologische und anatomische Grundlagen

Physostigmin ist in seiner pharmakologischen Wirkungsweise ein indirektes Parasympathomimetikum, greift also in die Steuerung des menschlichen Organismus durch das autonome (vegetative) Nervensystem ein. Dieser Teil des Nervensystems des Menschen innerviert und versorgt die inneren Organe des menschlichen Körpers auf überwiegend unwillkürliche Weise. Daher sind diese Organe in ihrer Funktion nur sehr eingeschränkt willentlich über das somatische Nervensystem beeinflussbar. Das autonome Nervensystem stützt sich dabei auf die Einflüsse seiner beiden Hauptkomponenten, des sympathisch-adrenergen sowie des parasympathisch-cholinergen Systems, die mit wenigen Ausnahmen die inneren Organe des Menschen doppelt, und dabei sich jeweils gegenseitig antagonisierend, innervieren.

Lediglich fast alle Blutgefäße, die Milzkapsel, die ekkrinen Schweißdrüsen der Haut sowie die Mm. arrectores pilorum werden ausschließlich vom Sympathikus versorgt. Außerdem werden noch die Stoffwechsellleistungen Gluconeogenese und Glykogenolyse in den Hepatozyten, die Lipolyse im Fettgewebe und die Insulinsekretion im endokrinen Teil des Pankreas allein durch dieses System beeinflusst.

Der Parasympathikus wiederum versorgt alleine einige der exokrinen Drüsen. Ferner überwiegt sein Einfluss in der Regulation der doppeltinnervierten Drüsen sowie der Harnblase. Streng und nach System getrennt und antagonistisch innervierte Strukturen sind die glatten Augenmuskeln.

Bedingt durch den Antagonismus in der Wirkung auf die Effektoren lässt sich dem Sympathikus eine ergotrope, an hohe Leistung erfordernde Situationen angepasste und Energie mobilisierende, dem Parasympathikus eine trophotrope, an regenerative und assimilatorische Prozesse angepasste Einflussnahme auf den Organismus zuordnen (101,102).

Eine dritte Komponente des peripheren vegetativen Nervensystems ist das Darmnervensystem, das intramural gelegen auch ohne extrinsischen Einfluss von Rückenmark und Hirnstamm seine Aktivität entfalten kann, jedoch auch darüber hinaus physiologischerweise den Einflüssen der sympathischen und parasympathischen Versorgung unterliegt.

Die Lokalisation von sympathischen und parasympathischen Strukturen ist anatomisch streng getrennt. Ein Merkmal des vegetativen im Unterschied zum somatischen Nervensystems ist, dass das Erfolgsorgan durch die Vermittlung zweier Neurone erreicht wird, wobei der zweite Nervenzellkörper außerhalb des Zentralnervensystems in einem Ganglion zu liegen kommt. Die Nuklei der präganglionären Neurone des Sympathikus befinden sich im Seitenhorn des Rückenmarks ab der Höhe des Zervikalsegments C7 bis zum Lumbalsegment L2 (Columna thoracica, Stilling-Clarke-Säule). Die synaptische Umschaltung auf das postsynaptische Neuron erfolgt in unmittelbarer Nähe der Wirbelsäule in den Ganglia trunci sympathici, die sich von der Schädelbasis bis zum Os coccygis erstrecken, sowie in den prävertebralen Ganglien entlang des Verlaufs der Aorta abdominalis.

Die Perikarya der präganglionären Neurone des Parasympathikus liegen sowohl kranial in den Hirnnervenkernen des III. (N. oculomotorius), VII. (N. facialis), IX. (N. glossopharyngeus) und X. (N. vagus) Hirnnervens im Hirnstamm, als auch wiederum im Seitenhorn der sakralen Rückenmarkssegmente S2-S4. Die präganglionären Fasern des zerebralen Anteils des Parasympathikus ziehen mit den entsprechenden Hirnnerven und werden in den Ganglia ciliare (für den III.), submandibulare beziehungsweise pterygopalatinum (für den VII.), oticum (für den IX.) und dem Plexus cardiacus beziehungsweise den intramuralen nervalen Geflechten von Organen des Gastrointestinaltrakts (für den X. Hirnnerven) auf das postganglionäre Neuron umgeschaltet. Die Umschaltung der Fasern des sakralen Anteils erfolgt entweder in den Ganglia pelvica oder in intramuralen Ganglien der Organe des kleinen Beckens. Ein Charakteristikum des Parasympathikus ergibt sich daraus in der weitaus kürzeren Verlaufsstrecke des postganglionären Neurons und der gezielteren Einflußnahme auf die Erfolgsorgane, auch durch eine konvergenter Verschaltung als beim Sympathikus, der darüberhinaus mit der Einschaltung des Nebennierenmarks und der dortigen Freisetzung von Noradrenalin und Adrenalin in den Blutkreislauf eine systemische Einflußnahme erlangt (101).

Die verschiedenartigen organbezogenen funktionellen Systeme erfahren im Hirnstamm eine Organisation zu übergeordneten Komplexen (Kreislauf-, Atemzentrum), die zusätzlich dem Einfluß und der Steuerung durch den Hypothalamus und in erster Linie des limbischen Systems unterliegen, was auch in der Bezeichnung dieser Strukturen als viszeralem Gehirn zum Ausdruck kommt. Ein Hinweis für die enge Verknüpfung zwischen limbischem System und vegetativen Zentren ergibt sich weiterhin durch die Existenz ausgedehnter verbindender Faserzüge, die ausgeprägt den bedeutendsten Transmitter des vegetativen Nervensystems, das Acetylcholin, enthalten. So sind cholinerge Neurone im medialen Septum des

Peripalaeocortex über die Stria terminalis mit dem Hypothalamus verbunden und reichen weiter bis in die Nuclei interpedunculares des Mesenzephalons, in welchen sich eine Schnittstelle mit aufsteigenden Bahnen der dorsolateralen Area tegmentalis (Ch 5-6) des Rhombenzephalons befindet. Weitere cholinerge Projektionen im Gehirn verbinden die Kerne des basalen Vorderhirnkomplexes Meynert über die ventrale amygdalofugale Bahn mit dem Hypothalamus und dem Corpus amygdaloideum. Die umfangreichste Faserbahn des ZNS, die Fornix, verbindet den Hypothalamus mit der Hippokampusformation. Eine weitere cholinerge Bahn als Teil des akustischen Systems befindet sich im Hirnstamm und reicht von den Nuclei olivares superiores der Corpora trapezoidea über den Tractus olivocochlearis und den Lemniscus lateralis zu den Colliculi caudales.

Innerhalb dieser weitreichenden und funktionell ganz unterschiedlichen Verbindungen, lässt sich dem Acetylcholin keine einheitliche Funktion zuordnen, so sind schon auf molekularer Ebene sowohl exzitatorische als auch inhibitorische Effekte beschrieben worden. Innerhalb dieser hochkomplexen Verschaltung unterliegt die Integration eingehender afferenter und über absteigende Bahnen abgehender efferenter Signale an Strukturen des peripheren vegetativen Nervensystems zur Steuerung vielfältigster Körperfunktionen der Federführung sämtlicher Ebenen des Gehirns (140).

Die bedeutsamste Rolle im Informationsfluss innerhalb des vegetativen Nervensystems spielt der Überträgerstoff Acetylcholin. Dieser Neurotransmitter wird in allen präsynaptischen sowie den postsynaptischen parasympathischen Nervenendigungen und in den dort befindlichen Speichervesikeln unter Mitwirkung des Enzyms Cholinacetyltransferase synthetisiert, das die Acetylierung von Cholin durch Acetyl-Coenzym A katalysiert. Das Cholin wird durch einen spezifischen Aufnahmemechanismus in die Nervenendigung aufgenommen. Es stammt zum überwiegenden Teil aus dem Blutplasma, ferner kommt es in Phospholipiden wie Phosphatidylcholin als Bausteinen der Zytoplasmamembran der Nerven- und Gliazellen selbst vor und es wird nach Hydrolyse des bereits ausgeschütteten Transmitters erneut wiederaufgenommen. Das durch Coenzym A aktivierte Acetat stammt aus den in den Mitochondrien ablaufenden Kohlenhydrat- und Fettstoffwechselprozessen. Das Eintreffen eines Aktionspotentials entlang des Axons der Nervenzelle führt zu einem Einstrom von Calciumionen in die präsynaptische Auftreibung und generiert die Fusion der mit der Cytoplasmamembran des Neurons assoziierten Vesikel und die exozytotische Ausschüttung des Transmitters in den synaptischen Spalt. Dessen morphologischem Aufbau entsprechen Spezialisierungen in Form tiefer Falten an der postsynaptischen Membran, in welchen sich

die den Reiz aufnehmenden Acetylcholinrezeptoren befinden. Es handelt sich dabei um Makroproteine mit einem Molekulargewicht von 268 000 u, die bei Kontakt mit zwei Molekülen Acetylcholin eine Leitfähigkeitsänderung in den Ionenkanälen der postsynaptischen Membran herbeiführen. Im Falle einer exzitatorisch wirkenden Synapse sind davon Natrium- und Kaliumionenkanäle betroffen, wodurch es entsprechend dem Gleichgewichtspotential zu einem überwiegenden Natriumeinstrom in die Zelle kommt, der ein neuerliches Aktionspotential generiert. Die Höhe des resultierenden Natriumstromes ist Ergebnis der Anzahl der Quanten an ausgeschüttetem Transmitter, wobei ein Vesikel etwa 10 000 Moleküle Acetylcholin freigibt (69).

Im synaptischen Spalt ist ein weiteres Schlüsselenzym der neuronalen Transmission, die Acetylcholinesterase, lokalisiert, die die Hydrolyse ihres Edukts in Cholin und Acetat katalysiert. Das Enzym ist an ein Netzwerk aus Kollagen und Glykosaminoglykanen der Glykokalix der postsynaptischen Zelle gebunden, und sorgt mit seiner sehr hohen Wechselzahl von 25 000/s, die die Spaltung eines Acetylcholinmoleküls innerhalb von 40 us ermöglicht, für die Repolarisation der postsynaptischen Membran innerhalb eines Bruchteils einer Millisekunde als Voraussetzung für eine rasche Impulsübertragung. Das im Jahr 1938 entdeckte Enzym hat ein Molekulargewicht von 260 000 u und weist in seiner Quartärstruktur vier Domänen nach dem Muster 2x alpha-2x beta auf. Das Enzym besitzt in seinem Reaktionszentrum eine anionische Bindungsstelle, die mit dem als quartärem Amin positiv geladenen Stickstoffatom des Acetylcholins eine nicht-kovalente Bindung eingeht, sowie die aktive esteratische Bindungsstelle, an der die Hydroxylgruppe eines spezifischen Serinrests in einem nucleophilen Angriff auf das Carbonyl-Kohlenstoffatom ein kovalentes Acetyl-Enzym-Zwischenprodukt bildet und das Cholin freisetzt. Das Zwischenprodukt reagiert daraufhin in einem weiteren Schritt mit Wasser zu Acetat, wobei das freie Enzym zurückgewonnen wird, und der Ablauf dieser Reaktion dabei den geschwindigkeitsbestimmenden Reaktionsschritt darstellt (s. Abb. III).

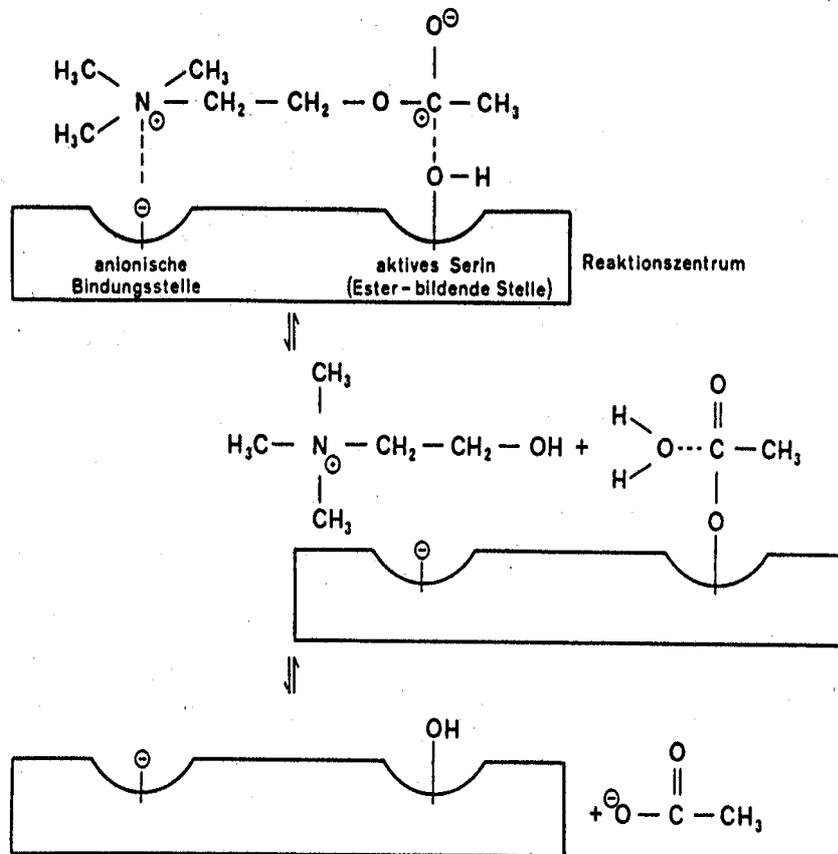


Abb. III

Die Funktion des Neurotransmitters im postsynaptischen Verlauf der Bahnen des sympathischen Schenkels des vegetativen Nervensystems übernimmt das Noradrenalin, das in homologen Strukturen in mehreren Schritten aus der Aminosäure Tyrosin synthetisiert wird und die entsprechenden Stoffwechsellleistungen hervorruft (102,117).

4. Pharmakologische Grundlagen

4.1 Stoffeigenschaften

Physostigmin ist ein weißes, geruchloses und kristallines Pulver, das einen Schmelzpunkt von 86°C besitzt und bei Hitze- und Lichtexposition sowie unter Einfluss von Luftsauerstoff und Schwermetallen eine intensive Rotfärbung annimmt. Es ist mäßig löslich in Wasser, besser löslich in Alkohol und Benzin und ausgeprägt löslich in Chloroform.

Die sich üblicherweise im klinischen Einsatz befindliche Zubereitung ist das Physostigminsalicylat (zur parenteralen Anwendung als 0,1%ige Lösung im Handel, ein daneben vorliegendes Sulfat kommt nicht zum Einsatz), welches ein gelbliches, schlecht wasserlösliches Pulver mit einem Schmelzpunkt bei 186°C ist (104). Chemisch-strukturell gesehen ist die Substanz ein tertiäres, und daher unpolares Amin, wodurch sich ihre gute intestinale und parenterale Resorption erklärt, wobei erstere aufgrund eines ausgeprägten first-pass-Metabolismus lediglich eine Bioverfügbarkeit von 2% erzielt (115). Andere Cholinesterasehemmer vom Carbaminsäuretyp wie Neostigmin und Pyridostigmin (s. Abb.IV) sind dagegen quartäre Ammoniumverbindungen, die aufgrund ihrer intramolekularen Ladung die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden.

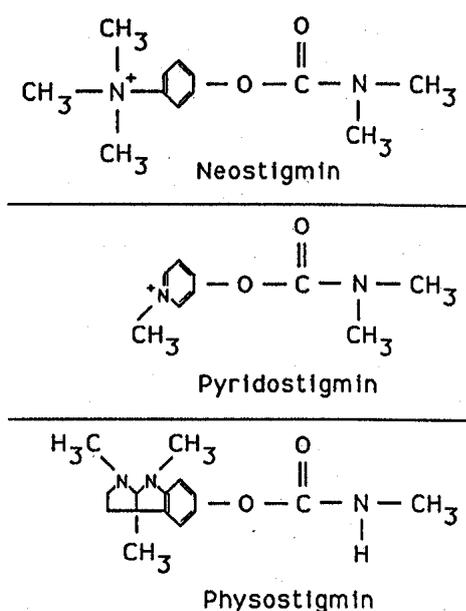


Abb. IV

4.2 Pharmakokinetik

Das Verteilungsvolumen von Physostigminsalicilat beträgt 2,4 l/kg, was ebenfalls seine gute Gewebegängigkeit belegt (115). Aufgrund dieser Lipophilie ist das Physostigmin auch bevorzugt zur Passage der Blut-Hirn-Schranke fähig, wodurch sich seine betonte Affinität zur zentralnervösen Acetylcholinesterase erklärt.

Der Wirkungseintritt erfolgt nach intravenöser Applikation innerhalb weniger Minuten, hält für etwa 20 min ausgeprägt an und klingt im weiteren Verlauf bis zur 40. Minute post ingestionem fast vollständig ab (104), wobei die Eliminations-Halbwertszeit mit 16,4 min angegeben wird. Die Halbwertszeit der im Blutplasma ebenfalls gehemmten Pseudocholinesterase ist dabei länger und beträgt 84 min. Hierbei wurden in Untersuchungen an freiwilligen Probanden allerdings große interindividuelle Variationen beobachtet .

Für eine clearance von 22 ml/min*kg sind ein enzymatischer Abbau im Blut durch Pseudocholinesterasen mit Hydrolyse sowie hepatische Metabolisierungswege verantwortlich (115).

4.3 Pharmakodynamik

Innerhalb der Stoffwechselforgänge der neuronalen Transmission im synaptischen Spalt entfaltet Physostigmin als Carbamoylester seine Wirkung, indem es die Acetylcholinesterase reversibel hemmt. Analog zur Hydrolyse des physiologischen Edukts Acetylcholin am aktiven Zentrum des Enzyms (Hydroxygruppe eines spezifischen Serinrests des Proteins), entsteht durch die Bindung an das Carbonyl-Kohlenstoffatom des Carbaminsäurerests des Physostigmins ein Carbamoyl-Zwischenprodukt.

Die Hydrolyse des carbamoylierten Enzyms benötigt mit 15-30 min allerdings ein um ein Vielfaches höheres Zeitquantum als für seine Deacetylierung, während der das Enzym blockiert ist und zur Umsetzung anderer Acetylcholinmoleküle somit nicht zur Verfügung steht. Durch die so erreichte Erhöhung der Konzentration an Acetylcholin im synaptischen Spalt kommt es zu einer Verstärkung und Verlängerung der cholinergen Spannung an der postsynaptischen Membran, mit der eine kompetitive Rezeptorblockade durch andere Stoffe überwunden werden kann (35,104,115,117).

Innerhalb der Entität Acetylcholinrezeptor unterscheidet man verschiedene Rezeptortypen, die entsprechend der Substanz, die erstmalig eine unterschiedlich selektive agonistische Wirkung zeigte, als muskarinische und nikotinische Acetylcholinrezeptoren bezeichnet werden. Diese unterschiedlichen Typen zeigen eine differierende anatomische Lokalisation.

Der Muskarinrezeptor befindet sich an den Endigungen der postganglionären parasympathischen und einem kleinen Teil der postganglionären sympathischen Neurone, nämlich derer, die die Schweißdrüsen sowie möglicherweise Widerstandsgefäße der Skelettmuskulatur erreichen (101).

Der Nikotinrezeptor befindet sich im somatischen Nervensystem zwischen den spezialisierten motorischen Nervenendigungen und der Skelettmuskulatur, sowie innerhalb der vegetativen Ganglien am Ende des präsynaptischen Verlaufs der Neurone beider Schenkel des autonomen Nervensystems.

Die beiden Rezeptortypen weisen auch hinsichtlich ihrer molekularbiologischen Funktionsweise Unterschiede auf (35). Beim Nikotinrezeptor handelt es sich um einen Klasse-1-Rezeptor, in dem Signalerkennungs- und Signaltransduktionseinheit, der Ionenkanal, im gleichen membranständigen Makromolekül vereinigt sind. Demgegenüber gehört der Muskarinrezeptor dem Klasse-2-Rezeptortyp an, der ein an ein Guaninnucleotid-bindendes Protein gekoppelter Rezeptor ist, an dem infolge der Separation von Signalerkennung und Signalweiterleitung die Transmission als Ganzes verzögert verläuft.

Auch innerhalb des jeweiligen Rezeptortyps lassen sich verschiedene Subtypen pharmakologisch charakterisieren, wobei die Zuordnung der Muskarinrezeptoren zu verschiedenen Geweben und Zellen nur eingeschränkt möglich ist. Allerdings läßt sich ein neuronaler Muscarinrezeptor M_1 feststellen, der überwiegend im Zentralnervensystem und in Ganglien auffindbar ist und dessen Stimulation G-Protein-gekoppelt zu einer Aktivierung der Phosphodiesterase mit Bildung von Inositol-1,4,5-triphosphat und Diacylglycerin führt, die als second messenger für die intrazelluläre Wirkungsentfaltung des eingehenden Impulses verantwortlich sind (102).

4.4 Unerwünschte Wirkungen

Physostigmin besitzt aufgrund seiner zwar nur indirekten Angriffsweise im zentralen wie peripheren Nervensystem dennoch eine unmittelbare Wirkungspotenz an Acetylcholinrezeptoren, die gezwungenermaßen das Potential zu zum Teil erheblichen Nebenwirkungen beinhaltet.

Diese rufen insbesondere dann einen parasympathikotonen Einfluss auf eine Vielzahl von Organsystemen hervor, wenn im Organismus keine cholinerge Blockade, die durch anticholinerge Einflüsse von zum Beispiel Pharmaka hervorgerufen sein kann, vorbesteht.

Diese Nebenwirkungen können sich mit Schwäche an der Skelettmuskulatur, hervorgerufen durch die Dauerdepolarisation an nikotinischen Rezeptoren der neuromuskulären Transmission und weiterhin mit Hypersalivation von Drüsenzellen der gastrointestinalen und respiratorischen Mukosa durch Stimulation von muskarinergen Rezeptoren manifestieren. Klinisch zeigt sich ein solcher Zustand in der Entwicklung einer Bronchorrhoe und gegebenenfalls Verschlechterung einer asthmatischen Diathese beziehungsweise einer Diarrhoe.

Am Herzen ist das Auftreten einer Bradykardie zu erwarten, in seltenen Fällen sind ebenfalls Asystolien beschrieben. Diese gravierende Nebenwirkung korreliert, ebenso wie die Auslösung von zerebralen Krampfanfällen, offensichtlich mit der Injektionsgeschwindigkeit, so dass neben der Applikation unter Reanimationsbereitschaft, eine streng einzuhaltende Applikationsdauer von nicht unter 5 Minuten empfohlen wird (25).

Ein Einfluss auf die kardiovaskulären Effekte von Physostigmin ist ferner von der Art der Intoxikationsnoxe zu erwarten. Bei Patienten, die anticholinerg wirkende Substanzen ingestiert hatten, wurden signifikante Anstiege von kardialer Ejektionsfraktion, mittlerem arteriellen Blutdruck und Herzfrequenz nach Physostigmingabe gesehen, während sich bei Vergiftungen mit nicht-anticholinergen Substanzen keine hämodynamischen Veränderungen zeigten (82). Genau entgegengesetzt gerichtete Reaktionen der Vitalparameter bei anticholinerg Belastung des Organismus wurden allerdings gleichfalls beobachtet (78,80), so dass sich interindividuell sehr variable Reaktionen nicht ausschließen lassen.

Ein weiterer gesicherter Risikofaktor für kardiale Komplikationen sind vorab bestehende Erregungsleitungsstörungen über den Herzmuskel, die sich im EKG durch Verlängerungen der PR-, QRS- und QT-Intervalle zeigen (106).

Häufig wird ein verlängerter QRS-Komplex von 100 ms und mehr auch als Surrogat-Marker für drohende, aufgrund der Höhe der Giftkonzentration im Organismus mögliche und andere Organsysteme betreffende Komplikationen verwendet (83). Insbesondere ein neurotoxischer Einfluss des Physostigmins, der in der Auslösung von zerebralen Krampfanfällen münden kann, ist hier von besonderer Wichtigkeit. Vor allem im Vergiftungsfalle mit Noxen, die selbst eine Erniedrigung der Krampfschwelle bewirken - genannt seien TCA, Kokain oder Neuroleptika - kann dies zu einer Potenzierung der Neurotoxizität führen.

5. Indikationen

Physostigmin gilt aufgrund seiner Wirkweise als spezifisches Antidot gegenüber Agenzien, die die cholinerge Reizübertragung im peripheren und Zentralnervensystem inhibieren, indem sie den Rezeptor für den physiologischen Überträgerstoff Acetylcholin kompetitiv besetzen.

Gemessen an der in ihrer Vielfältigkeit kaum zu überblickenden verschiedenartigsten Vergiftungsmöglichkeiten ist die Zahl an zur Verfügung stehender spezifischer Gegenspieler verschwindend gering (1). Dieses Missverhältnis zwischen auslösenden Substanzen und therapeutischen Optionen mag dazu beigetragen haben, dass sich gerade im Falle des Physostigmins im Verlauf der letzten 40 Jahre nach Erstbeschreibungen seiner Wirksamkeit zwischenzeitlich eine regelrechte Polypragmasie an Indikationsstellungen verbreitet hatte. So geht nicht ausschließlich aus der seinerzeitigen deutschsprachigen Fachliteratur (24), sondern ebenfalls aus im anglophilen Sprachraum bereits erschienenen Veröffentlichungen (47) hervor, dass aus der Aufnahme von über 600 verschiedenen Wirkstoffen und Pflanzen eine anticholinerge Symptomatik hervorgehen kann, die einer Behandlung mit Physostigmin zugänglich wäre.

Die möglichen Mechanismen, die den beschriebenen Verbesserungen und Auflösungen der jeweiligen Vergiftungssymptomatik zugrunde liegen und die nach 1970 im folgenden Jahrzehnt zu einer weiten Verbreitung des Physostigmins als unspezifischem „Koma-Antidot“ geführt hatten, sind jedoch bis heute nicht vollständig aufgeklärt worden. Allerdings scheinen in sie auch Effekte eines Acetylcholinüberschusses in verschiedenen Hirnregionen und Wechselwirkungen auf der Ebene anderer Neurotransmittersysteme mit einzufließen (108).

Der Einsatz von Physostigmin mit diagnostischer Intention wurde darüber hinaus bereits als fraglos wertvoll, sicher und in differentialdiagnostischer Hinsicht hilfreich beschrieben, als mit seiner Hilfe bei unklarer Anamnese des Patienten und positiver Reaktion des Symptombildes auf die Antidotgabe eine weitere Ausschlussdiagnostik gegebenenfalls als verzichtbar eingeschätzt werden könne (10,14,75,78,95,112,133).

Die folgende Zusammenstellung von Indikationsgruppen berücksichtigt bis heute im allgemeinen oder im Einzelfall berichtete wirksame Anwendungen von Physostigmin als Antidot (138).

5.1. Trizyklische Antidepressiva (TCA)

Die größte Gefahr bei einer Intoxikation mit trizyklischen Antidepressiva stellt ihre Kardiotoxizität dar, die sich in der Entwicklung mannigfaltiger Herzrhythmusstörungen zum Ausdruck bringt.

Eine nahezu immer auftretende Sinustachykardie ist als vergleichsweise benigne einzustufen und ist zum einen Ausdruck der peripher anticholinergen Wirkung der Substanzen, die den physiologischen Überträgerstoff Acetylcholin an seinem postsynaptischen Rezeptor kompetitiv hemmen. Weiterhin wird sie ebenfalls durch die neuronale Wiederaufnahmehemmung der aminergen Neurotransmitter Noradrenalin, Dopamin und Serotonin, des eigentlichen gewollten antidepressiven Wirkeffektes (35), und der damit erhöhten Konzentration im synaptischen Spalt unterhalten. Darüberhinaus unterliegen die Wirkprofile der einzelnen Pharmaka weiteren Modifikationen durch antagonistische Affinitäten gegenüber diversen prä- (α_1 -adrenergen) und postsynaptischen (antihistaminergen, antiserotonergen) Rezeptoren, wodurch weitere additive Effekte in der neuronalen Transmission auftreten können. Die gravierendste und am häufigsten zum Tode führende arrhythmogene Wirkung ist aber die Entwicklung von ventrikulären Tachykardien und das daraus möglicherweise resultierende Kammerflimmern.

Die pathophysiologische Ursache dieser Komplikation liegt in der chinidin- und anderer Typ 1a-Antiarrhythmika-artigen Hemmung der schnellen Natriumströme in die Herzmuskelzelle durch die TCA in der Phase 0 der Depolarisation.

Die daraus resultierende Verzögerung der Erregungsleitung über den kompletten Herzmuskel zeigt sich im Oberflächen-Elektrokardiogramm in einer Aufweitung des QRS-Komplexes, in selteneren Fällen ist auch das Bild eines Schenkelblocks möglich.

Die Depolarisationshemmung ist in Abhängigkeit von der Schlagfrequenz bei höheren Werten ausgeprägter, so daß mit einer Reduktion der Frequenz durch geeignete pharmakologische Interventionen eine Verbesserung der Erregungsleitung erreicht werden kann (88). Auch durch diesen Sachverhalt kann sich die Indikation für Physostigmin in solchen Vergiftungsfällen begründen.

Die komplexen Einflüsse der TCA auf die kardiale Reizbildung und -leitung äußern sich allerdings neben der Depolarisationshemmung auch in einer Verlängerung des Aktionspotentials und in Repolarisationsstörungen, die sich als Verlängerungen der QT-Zeit zu erkennen geben. Eine solche Entwicklung birgt das Risiko in sich, daß die

Wahrscheinlichkeit eines vorzeitigen ventrikulären Schlages, der während der präterminalen Phase der T-Welle durch einen verfrühten Wiedereintritt des Depolarisationsstroms eine ventrikuläre torsade de pointes-Tachykardie oder ein Kammerflimmern auslösen kann, ansteigt. Eine bestehende Sinustachykardie übt allerdings dieser Komplikation gegenüber einen protektiven Einfluß aus, da für eine solche QT-Aufweitung notwendigerweise weniger Zeit im Schlagzyklus zur Verfügung steht. Eine Senkung der Schlagfrequenz durch Applikation von Physostigmin könnte dieses Risiko demzufolge erhöhen.

Eine weitere Ähnlichkeit der TCA zu Klasse-1-Antiarrhythmika im Einfluß auf die elektrische Herzmuskelaktivität besteht in ihrer Hemmung der Automatie der Reizbildung in den spezialisierten Geweben von Vorhöfen und Kammern. Als ursächlich für diese Störung kann neben einer Erhöhung des Schwellenpotentials zur Auslösung eines Aktionspotentials auch eine verlangsamte Inaktivierung der nach extrazellulär gerichteten, repolarisierenden Kaliumströme mit entsprechend verlängerter Refraktärität angenommen werden (102). Die zu erwartenden Auswirkungen wie höhergradige AV-Blockierungen und Bradykardien sind häufig durch die anticholinerge Wirkung und die erhöhten Katecholaminspiegel maskiert und sprechen bei Vorhandensein, wie die durch Wiederaufnahmehemmung hervorgerufene intrazelluläre Verarmung an Katecholaminen und deshalb eingeschränkte kardiale Kontraktilität mit Hypotension, für gravierendere Überdosierungen.

Weitere Auswirkungen einer TCA-Intoxikation betreffen darüberhinaus Veränderungen der Reiztransmission innerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS), die sich in Vigilanzminderungen, von Somnolenz über Sopor bis zum areaktiven Koma reichend, und motorischer Übererregung mit Hyperreflexien, Myokloni, choreoathetischen Automatismen und epileptiformen Krampfanfällen manifestieren (55). In einigen Kasuistiken (14,107,111,112,121) wurde über eine prompte Verbesserung der Bewußtseinslage nach Applikation von Physostigmin berichtet, deren Ätiologie also auf ein bestehendes zentralnervöses cholinerges Defizit zurückgeführt wird.

Auch die zu beobachtenden Hyperkinesien können mit Imbalancen innerhalb der Neurotransmittersysteme in den Basalganglien erklärbar sein, wie etwa durch einen Dopaminüberschuß innerhalb der nigrostriatalen Projektionen (35,55), ähnlich den entsprechenden klinischen Zeichen, die bei der Huntington'schen Chorea bekannt sind.

Erhöhte, durch Wiederaufnahmehemmung erklärbare Serotoninspiegel können ebenfalls zur Entwicklung neuromuskulärer Übererregung führen (74), wie man ebenfalls vom Status eines Serotoninsyndroms weiß.

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß die Empfehlungen zum Einsatz von Physostigmin in der Literatur innerhalb der letzten 30 Jahre einem spürbaren Paradigmenwechsel unterlagen. Ist nach dem ersten Fallbericht einer erfolgreichen Behandlung einer Amitriptylin-Intoxikation mit Physostigmin aus dem Jahr 1970 (36) in älteren Publikationen nahezu einstimmig von Physostigmin als sicherem Mittel der Wahl bei Vorliegen von zentralnervösen Depressions- wie Übererregungserscheinungen und kardialen Arrhythmien die Rede (14,121,133), werden seit Beginn der achtziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts die Inzidenz und das Risiko von Nebenwirkungen stärker betont und die Richtlinien zu Indikation und demzufolge Einsatz deutlich enger gefaßt (25) beziehungsweise als nicht mehr gegeben angesehen (45).

5.2 Pflanzliche Alkaloide

Eine ganze Reihe, zum Teil schon in frühen Zeiten der Menschheit zu kultischer Rauscherzeugung, aber auch in der heutigen Zeit vor allem in jugendlichem Umfeld zu diesem Zweck verwandte pflanzliche Noxen stellen die Nachtschattengewächse (Solanaceae) dar. Hierunter finden sich das mittelalterliche „Hexengift“, die Alraune (*Mandragora officinalis*), die Tollkirsche (*Atropa belladonna*), das Bilsenkraut (*Hyoscyamus niger*), der Stechapfel (*Datura stramonium*), die Engelstropfete (*Datura suaveolens*) oder der gemeine Bocksdorn (*Lycium halimifolium*).

Die nach Ingestion von Pflanzenteilen oder in selteneren Fällen von Teeaufgüssen oder inhalatorischer Aufnahme entstehenden Symptome sind sämtlich durch eine anticholinerge Einflussnahme auf den Organismus mit peripherer wie zentraler Ausprägung erklärbar.

Die Erklärung dieses Phänomens fällt relativ leicht. Sämtliche der genannten Pflanzen enthalten L-Hyoscyamin, das selbst schon das biologisch aktivere Enantiomer darstellt und das in wässriger Lösung zum Atropin (D-, L-Hyoscyamin) racemisiert. Darüber hinaus findet sich in wechselnder Menge auch das Scopolamin (L-Hyoscin). Beide Verbindungen stellen Ester dar, die sich aus der Tropasäure und den Alkoholen Tropin respektive Scopin, die sich strukturell nur durch eine Sauerstoffbrücke innerhalb eines Stickstoff-substituierten Kohlenstoff-Sechsrings unterscheiden, aufgebaut sind (79). Sie können als unpolare Verbindungen die Blut-Hirn-Schranke gut überwinden. Scopolamin penetriert sie besser, doch können beide Substanzen mit hoher Selektivität Muscarinrezeptoren blockieren, wobei diese Fähigkeit an ihre intakte Estergruppierung gebunden ist (35). Dieser kompetitive Antagonismus zur physiologischen cholinergen Transmittersubstanz Acetylcholin ist durch Strukturähnlichkeiten im chemischen Aufbau begründet, der ihre Affinität zum muskarinischen Acetylcholinrezeptor erklärt. Alle drei Verbindungen besitzen eine Carbonylgruppe und mit einer Distanz von vier (im Falle des Acetylcholins) beziehungsweise fünf (für das Hyoscyamin und Hyoscin) Kohlenstoffatomen ein protonierbares Stickstoffatom (51) und können demzufolge zu quartären Aminen oxidiert werden.

Die Belladonna-Alkaloide finden sich in sämtlichen Pflanzenteilen der oben erwähnten Gewächse, so in Blättern, Samen, Wurzeln oder Früchten in unterschiedlichen Konzentrationen. Eine Einschätzung der absolut enthaltenen und potentiell wirksamen Substanzmenge im Einzelfall ist allerdings aufgrund der Variabilität der Einflussfaktoren auf das Pflanzenwachstum von Jahr zu Jahr nur schwer möglich. Auch spielt das Wachstumsalter der Pflanze eine zu berücksichtigende Rolle. Jüngere Stechapfelpflanzen enthalten

beispielsweise vornehmlich Scopolamin, während sich das Verhältnis mit der Zeit zugunsten des Hyoscyamins verschiebt (120). Bei der Tollkirsche wird der Gesamtalkaloid-Gehalt üblicherweise mit 0,8% angegeben. Geht man von einem Gewicht von zwei Gramm pro Frucht aus, ist bei der Einnahme einer Tollkirsche die notwendige Substanzmenge zur Entwicklung einer deliranten Symptomatik von 5 mg Atropin (51) bereits dreifach überschritten. Für eine potentiell tödlich endende Vergiftung werden in der Literatur (75) Atropindosen ab 100 mg als ausreichend angesehen, eine Menge, die mit 6-7 Tollkirschen erreicht werden könnte.

In einer Übersichtsarbeit des schweizerischen toxikologischen Informationszentrums (STIC) aus dem Jahr 1996 konnten aus 24950 Anfragen aus den Jahren 1966-1995 135 Fälle schwerer Pflanzenvergiftungen genauer untersucht werden (60). Darunter waren 63 Fälle (47%) auf atropinhaltige Pflanzen und Pflanzenteile und davon wiederum 42 Fälle auf *Atropa belladonna* zurückzuführen. Damit sind die durch Alkaloide von Nachtschattengewächsen hervorgerufenen Vergiftungen zwar in der Relation durchaus selten, machen aber doch einen Gutteil der Vergiftungen pflanzlicher Provenienz aus.

In vergleichsweise früher Zeit, bereits um 1965, wurden toxikokinetische Untersuchungen in der Behandlung zentral-anticholinergischer Intoxikationsbilder unternommen. Nachdem der Einsatz von Physostigmin im Tierversuch zu kontroversen Ergebnissen geführt hatte, wurde an einer medizinischen Einrichtung der US-amerikanischen Streitkräfte ein Versuch mit gesunden, freiwilligen Personen unternommen (20). Das Ziel der Untersuchung war, eine Antwort auf die Frage zu finden, ob die Gabe von Physostigmin auch präventiv die Entwicklung einer zentral-anticholinergen Symptomatik zu verhindern in der Lage ist.

Hierzu wurden den Probanden vierundzwanzig Mikrogramm Scopolaminhydrobromid pro Kilogramm Körpergewicht intramuskulär injiziert und sie in 4 Gruppen zur weitergehenden Behandlung und Überwachung eingeteilt. Gruppe 1 diente als Kontrolle und erhielt keinerlei weitere Behandlung, während den Angehörigen der anderen drei Gruppen jeweils 0,05 mg/kg KG Physostigminsalicylat mit einer Latenz von 90, 30 beziehungsweise 15 Minuten nach Injektion der Noxe i.m. appliziert wurde.

In der Kontrollgruppe traten nach einer halben bis einer Stunde die ersten Zeichen einer Scopolamin/Atropin-Vergiftung mit Müdigkeit, Schwindel und verschwommenem Seheindruck auf. Ab der zweiten Stunde wurde über Desorientierung, Ruhelosigkeit mit inadäquatem Lachen, taktile Automatismen und dem Auftreten visueller Halluzinationen berichtet. Ab den Stunden 3 bis 4 nach Scopolamingabe kam es zu einer Erhöhung des Wachheitsgrades und nach 5-6 Stunden war eine geregelte Konversation wieder möglich. Die

Ergebnisse eines durchgeführten psychologischen Evaluationstests korrelierten gut mit dem festgehaltenen klinischen Bild, das dem eines toxischen Delirs entsprach.

Die Symptomatik der Probanden der zweiten Gruppe, die nach 90 Minuten mit dem Antidot behandelt wurde, erfuhr eine dramatische Verbesserung des Vigilanzgrades und der Orientierung innerhalb von 10-30 Minuten, die allerdings nach 1½ Stunden wieder abgeklungen war. Da aber zu diesem Zeitpunkt der Einfluss der anticholinergen Noxe wohl ebenfalls im zurückgehen begriffen war, kam es zu keiner kompletten Rekurrenz der deliranten Symptomatik mehr.

Gruppe 3 mit Physostigmin nach 30 Minuten zeigte ebenfalls eine schnelle Verbesserung des mentalen Defizits, fiel allerdings etwa 3 Stunden nach Injektion der Noxe wieder in einen deliranten Zustand zurück, von dem sie sich nur im gleichen Verlauf wie die Kontrollgruppe erholte. In der 4. Gruppe mit Physostigmin nach 15 min entwickelten die Probanden mit 1½ h signifikant verzögert das typische zentral-cholindefiziente Zustandsbild, das allerdings mit der gleichen quantitativen Ausprägung wie bei der Kontrollgruppe verlief. Der Einfluss auf peripher-anticholinerge Effekte wie Tachykardie und Mydriasis stellte sich gleichförmig dar, so dass geschlossen werden konnte, dass Physostigmin, auf dem Höhepunkt der Symptomatik verabreicht, zu einem deutlichen Therapieerfolg führen, den Eintritt und Verlauf des toxischen Delirs a priori aber offensichtlich nicht nennenswert beeinflussen kann.

Eine reichhaltige Erfahrung mit der toxischen Potenz von Atropin besitzt naturgemäß auch die Anaesthesiologie, in der dieser Wirkstoff häufig in der Prämedikation zur Erzeugung von Somnolenz, Amnesie und Sekretionshemmung exokriner Drüsen eingesetzt wird. Eine in einer Untersuchung an 1727 postoperativen Patienten (58) gefundene Häufigkeit an unerwünschter Arzneimittelwirkung des Alkaloids in 11,2% der Fälle (n=194) stellt dabei allerdings ein Wirküberhang dar, der im Aufwachraum mit einer Symptomatik wie verlängerter Vigilanzdämpfung (85,2%) oder agitiertem Verhalten (14,8%) auftreten kann. In dieser Untersuchung wird von Physostigmin als sicherem und zuverlässigem Therapeutikum nach korrekter Indikationsstellung berichtet, das in 96,7% (n=177) der Fälle zu einem prompten, im Durchschnitt nach 6 Minuten erreichten, und dauerhaften Therapieerfolg führte. Die non-responder reagierten auf eine Wiederholungs-dosis nach zwei Stunden in gleicher Weise positiv. Das Analgesieniveau unterlag dabei keinerlei Veränderung.

Eine einmalig aufgetretene Bradykardie als unerwünschte Wirkung stellte sich selbstlimitierend dar und gesteigerter Speichelfluß in der Hälfte der Fälle erforderte keinerlei medikamentöse Intervention, so dass der Einsatz von Physostigmin in der Behandlung der zentral-anticholinergen Effekte durch Atropin als sicher und effizient eingeschätzt wurde. In der Betrachtung der Pharmakokinetik von Atropin ist festzustellen, dass die Halbwertszeit bei therapeutischer Dosierung mit 70 Minuten bereits doppelt so hoch liegt wie die von mit Physostigmin carbamoylierten Cholinesterasen (25-45 Minuten) (84). Die entsprechend lange Wirkdauer von 6 Stunden erklärt die häufig notwendige Nachinjektion von Physostigmin nach Rückfall in ein zentral-anticholinerges Zustandsbild.

5.3 Benzodiazepine

Abkömmlinge dieser Arzneimittelgruppe finden als Tranquilizer oder Ataraktika im ambulanten wie stationären Bereich und bei diagnostischen und therapeutischen klinischen Eingriffen breite Verwendung und sind aus diesem Grund sehr häufig Gegenstand akzidenteller, iatrogener oder suizidaler Überdosierungen, die einer internistisch-toxikologischen oder anaesthesiologischen Überwachung und gegebenenfalls Behandlung bedürfen.

Pharmakodynamische Effekte der Benzodiazepine sind sedativ-hypnotischer, anxiolytischer und muskelrelaxierend-antiklonischer Natur, die zentralnervös bedingt sind.

Ursache dieser Effekte ist eine synergistische Hemmwirkung der Benzodiazepine mit dem wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter des menschlichen Zentralnervensystems, der gamma-Aminobuttersäure (GABA) (35). In unmittelbarer Nähe des GABA-Rezeptors befindet sich zusätzlich eine Benzodiazepin-Bindungsstelle, die zusammen als GABAerger Ionenkanalproteinkomplex bezeichnet werden. Durch Besetzung der Rezeptoren wird eine Erhöhung der Chloridionenleitfähigkeit nach intrazellulär hervorgerufen, die dort einen Anstieg des Ruhepotentials, also eine Hyperpolarisation hervorruft. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit der Generierung eines Aktionspotentials und damit die Transmission von neuronaler Erregung reduziert.

Hinsichtlich ihrer Verteilung und Empfindlichkeit zeigen die Benzodiazepinrezeptoren wesentliche Unterschiede. Die höchste Dichte zeigen sie im Cortex cerebri und cerebelli, während ihre Suszeptibilität im limbischen und retikulären System am ausgeprägtesten erscheint.

An unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind neben Tagesmüdigkeit und reduziertem Reaktionsvermögen bei höheren Dosierungen auch neurologische Defizite wie ataktische Symptome und verwaschene Sprache beschrieben. Bei längerdauerndem Gebrauch besteht ebenfalls die Gefahr der Entwicklung einer körperlichen Abhängigkeit, die sich dann bei entsprechender Einnahmekarenz auch mit Entzugserscheinungen zum Ausdruck bringen kann. Diese sind überwiegend diskreter Natur, können in seltenen Fällen allerdings auch massiv in Form von Delir (10) und zerebralen Krampfanfällen auftreten.

Obwohl Benzodiazepine im allgemeinen als sichere Wirkstoffe bekannt geworden sind, ist bei schneller Anflutung im Gehirn nach intravenöser Applikation auch die Entwicklung einer gravierenden Symptomatik mit agitiert-psychotischer Verhaltensweise, komatösem Status und Apnoe, mündend in tödlichem Ausgang, beschrieben worden.

Obwohl den Benzodiazepinen generell keine nennenswerten anticholinergen Eigenschaften zugesprochen werden können, ist die Idee, in Vergiftungsfällen mit ihnen eine Indikation für den Einsatz von Physostigmin zu sehen, keineswegs neu.

So wurde erstmals 1973 vom erfolgreichen Einsatz von Physostigmin im Falle einer kombinierten Überdosierung von Diazepam und dem niedrigpotenten Neuroleptikum Thioridazin berichtet (7). In einem weiteren Fall eines zweijährigen Kindes, das höchstwahrscheinlich 80 mg Diazepam in Tablettenform ingestierte, daraufhin in einen komatösen Zustand fiel, eine Hyporeflexie und flache Atemexkursionen mit einer Rate von 16/Minute zeigte und in der Folge mit 0,4 mg Physostigmin intramuskulär behandelt wurde, zeigte sich innerhalb von 30 Minuten nach Injektion eine prompte und andauernde Vigilanznormalisierung. Die Autoren vermuteten seinerzeit eine Wirkung von Diazepam auf cholinergen Projektionen (27), eine Hypothese, die heute primär als überholt zu gelten hat. Ihre Mutmaßung, dass eine längere Dauer bis zum Wirkeintritt aufgrund der intramuskulären Applikation zustande gekommen sein mag, ist allerdings unabhängig von der Wirkungsweise aufgrund pharmakokinetischer Überlegungen nachvollziehbar.

In weiteren drei Fallberichten aus dem Jahr 1977 (40) wird das erfolgreiche Aufheben von Atemstillständen und Bewusstlosigkeit nach Gabe von geringen (2,5-10 mg) intravenösen Dosen von Diazepam zur Sedation in Vorbereitung und Durchführung diagnostischer (Herzkatheteruntersuchung, Probeexzision) und therapeutischer Verfahren (axilläre Blockade des Plexus brachialis) beschrieben. Wie in einem vierten Fall, bei dem es in parasuizidaler Intention zur peroralen Einnahme von 60 mg Diazepam gekommen war, kann allerdings bei keinem dieser Vorfälle von einer alleinigen Einflussnahme des Benzodiazepins auf den Organismus ausgegangen werden, da entweder von ärztlicher Seite benötigte Pharmaka (Atropin, Lidocain) zusätzlich eingesetzt oder, wie häufig bei derartigen Vorfällen mit psychiatrischem Hintergrund, vom Patienten andere Präparate koingestiert wurden.

Unabhängig von einer heutigen Zurückhaltung wurde seinerzeit die Mitbewandlung von Physostigmin in der Behandlung von unerwünschten Wirkungen wie Atem- und ZNS-Depression dennoch empfohlen, zumal seine möglichen Nebenwirkungen lediglich vereinzelt beschrieben waren.

In einer weiteren, prospektiven Untersuchung wurde die Wirksamkeit von Physostigmin auf eine Diazepam-induzierte postoperative Somnolenz, wie sie nicht selten nach Allgemeinanästhesie auftritt, untersucht (9). 80 Patientinnen die sich einer diagnostischen

Kurettage unterzogen, wurden mit jeweils 10 mg Diazepam 1 Stunde vor Operationsbeginn prämediziert, in vier Gruppen zu je 20 Probanden eingeteilt und dem Eingriff unterzogen.

Nach Einleitung der Narkose mit dem Barbiturat Methohexital wurde sie in den Gruppen 1-3 mit Diazepam in einer Höhe von 25-40 mg und 50% Stickoxydul in Sauerstoff, in Gruppe 4 hingegen weiterhin mit Methohexital und in gleicher Weise volatil fortgeführt.

Nach Ende des Eingriffs und Verbringen der Patientinnen in den Aufwachraum wurde das Vigilanzniveau untersucht und das weitere Vorgehen randomisiert eingeleitet. Zugehörige der Gruppen 1-3 erhielten 1mg beziehungsweise 2 mg Physostigmin oder physiologische Natriumchloridlösung, Zugehörige der Gruppe 4 bekamen keinerlei adjuvante Behandlung und die Vigilanzniveaus wurden 2, 5, 15 und 30 Minuten nach Injektion wiederholt evaluiert.

Hinsichtlich der Einflussfaktoren Alter, Körpergewicht und Operationsdauer zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen allen Gruppen und ebenfalls keine hinsichtlich der verabreichten Diazepammenge unter der Narkose innerhalb der Gruppen 1 mit 3.

Deutliche Unterschiede traten allerdings in der Rückbildung der Somnolenz auf, die bei 60-70% der Patientinnen der Gruppen 1-3 das höchste Niveau mit keinerlei Reaktion auf Schmerzreize zum Zeitpunkt 0 aufwies. Nach 2 Minuten reagierten bereits die Gruppen 1 und 2 vollständig auf verbale Ansprache, während die Gruppe 3 ohne Physostigmin noch zu 60% auf dem tiefsten Niveau ohne jegliche Reaktion verharrte. Diese Verzögerung der Erholung blieb bis zum Ende der Aufzeichnung nach 30 Minuten bestehen, an dem nur 20% der Frauen in Gruppe 3 die vollständige Orientierung und Konversationsfähigkeit erreicht hatten, verglichen mit 65 und 60% innerhalb der Gruppen 1 und 2. Die Ergebnisse wurden statistisch mit einem p-Wert $< 0,01$ als signifikant bewertet.

Patientinnen der Gruppe 4 zeigten ohne weitere postnarkotische Behandlung ein rasches Aufklaren mit dem Erreichen voller Orientierung nach 15 min im Aufwachraum, was durch den Unterschied zur Placebogruppe 3 als kausale Erklärung des verlängerten Vigilanzabfalls hervorgerufen durch die Erhaltungsdosen an Diazepam während der Narkose herangezogen wurde.

Hinsichtlich der aufgetretenen unerwünschten Wirkungen, hervorgerufen durch die Gabe des Physostigmins war auffällig, dass 70% der mit 2 mg Physostigmin behandelten Probanden nach 30 min Nausea und/oder Emesis entwickelten, während dies in den anderen Gruppen nur 5-10% taten. Weiterhin zeigten sich in den Physostigmingruppen keine Zwischenfälle von bronchialer Obstruktion oder Veränderungen des systolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz von mehr als 10% gegenüber den Werten vor Physostigmin.

Abschließend wurden die Ergebnisse der Untersuchung als Beleg für ein effizientes und sicheres Vorgehen im Falle einer Dosierung von 1 mg Physostigmin zur Sicherstellung einer beschleunigten Erholung aus einer benzodiazepinbedingten postnarkotischen Somnolenz bewertet.

Erklärt wurde dies mit einem allgemeinen Weckeffekt, hervorgerufen durch die Betonung cholinergischer Projektionen innerhalb des aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems (ARAS) im Sinne einer unspezifisch analeptischen Wirkung (43).

In einer weiteren Untersuchung aus Deutschland (48), in der bei 12 freiwilligen Versuchspersonen die antagonistische Wirkung von Physostigmin auf eine durch Lormetazepam hervorgerufene Sedierung überprüft wurde, ergaben sich nach Injektion von 2 mg innerhalb von 2 Minuten vergleichbare und über den Überwachungszeitraum bestehende positive Ergebnisse.

Eine zufriedenstellende Erklärung für den Wirkmechanismus wurde auch hierbei nicht aufgestellt und dieser zwar als unzweifelhaft bestehend, jedoch als indirekt und/oder unspezifisch gedeutet.

In der symptomatischen Behandlung einer Fallserie (81) komatöser und verwirrter Patienten aufgrund der Ingestion verschiedenartiger Noxen, wurde in der Gruppe der Benzodiazepinintoxikierten eine Verbesserung der Symptomatik in 2/3 der Fälle gesehen. Dabei handelte es sich mit Ausnahme einer Ethanol-Koingestion überwiegend (10 aus 12) um Ein-Präparate-Ingestion. Wiederkehrende Vergiftungszeichen wurden deutlich seltener (2 aus 8) gesehen als in anderen Gruppen und als Zeichen für eine mildere Natur der Vergiftung gewertet. Leichte unerwünschte Wirkungen des Antidots traten in der Hälfte der Anwendungen auf, wohingegen schwere ausblieben, so dass der therapeutische Nutzen von Physostigmin im Falle von Benzodiazepinüberdosierungen als offensichtlich bewertet wurde.

5.4 Antihistaminika

Die Wirkstoffe dieser Arzneimittelgruppe weisen keine einheitliche chemische Struktur auf und werden daher unterschiedlichen Klassen zugeordnet. Man unterscheidet nach dem Zeitpunkt ihrer Einführung mittlerweile auch drei Generationen von Wirkstoffen, die sich insbesondere durch ihr Nebenwirkungsspektrum unterscheiden. Der pharmakodynamische Angriffspunkt sämtlicher Substanzen besteht in einem kompetitiven Antagonismus zum Entzündungstransmitter Histamin, dessen exzitatorische Wirkung auf den Histamin₁-Rezeptor damit gedämpft wird. Die H₁-Rezeptoren befinden sich vorwiegend auf den Oberflächen von Gefäßendothelien (35). Aus diesem Grund werden Antihistaminika vorwiegend bei akuten allergischen Erkrankungen eingesetzt.

Nachdem allerdings auch emetische Reize unter anderem durch Histaminrezeptoren vermittelt werden, sind Antihistaminika ebenfalls in der symptomatischen Behandlung von Nausea und Emesis wirksam. Weitere Wirkungen, die vor allem bei Anwendung von Antihistaminika der ersten Generation auftreten, sind lokalanästhetischer, antiserotonerger und vor allem anticholinerg Natur.

H₁-Rezeptoren finden sich dementsprechend auch im Zentralnervensystem. Ihre Blockade durch entsprechende Antagonisten kann daher zu einer zum Teil unerwünschten Arzneimittelwirkung mit ausgeprägter Sedation und Vigilanzbeeinträchtigung führen.

Einige dieser Präparate, in erster Linie die Aminoalkylether Doxylamin, Diphenhydramin und das Phenothiazinderivat Promethazin, alle H₁-Antagonisten der ersten Generation, werden jedoch primär aufgrund ihrer schlafanstoßenden Wirkung eingesetzt. Während der iatrogene Einsatz des Promethazins vor allem der Narkosevorbereitung dient, sind Doxylamin und Diphenhydramin als nicht verschreibungspflichtige Substanzen in ihrer Einnahme durch die Normalbevölkerung weit verbreitet und daher häufige Ursache von versehentlicher oder gewollter Überdosierung mit entsprechend interventionspflichtiger klinischer Symptomatik.

In einer retrospektiven und anschließend überprüfend prospektiven Untersuchung des Schweizer Toxikologischen Informations-Zentrums (STIC) der Universität Zürich (91) wurde die mengenabhängige Toxizität von alleinigen Diphenhydramin-Überdosierungen untersucht. Die anticholinergen Effekte und die Fähigkeit des Diphenhydramins, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, bestimmen seine klinischen Wirkungen im Unterschied zu nicht sedierenden Antihistaminika der zweiten und dritten Generation. So traten in dieser Studie milde periphere anticholinerge Zeichen wie Mydriasis, Mundtrockenheit und Fieber, Somnolenz,

Sinustachykardie sowie Nausea und Emesis in der Studie am häufigsten auf und waren ab einer Dosis von 300 mg kontinuierlich nachweisbar.

Auch kritischere Symptomatiken wie Agitation, Konfusion, Halluzinationen oder QT-, QRS- und ST-Streckenveränderungen im EKG waren bereits in diesen Einnahmemengenbereichen sichtbar, ohne allerdings im Gefährdungsgrad weiter zuzunehmen und etwa torsade-de-pointes-Tachykardien oder Kammerflimmern auszulösen. Möglich lebensbedrohliche Vergiftungszustände, die in dieser Untersuchung das toxische Delir, dessen Diagnose ausnahmslos agitierte, desorientierte und halluzinierende Zustände erforderte, sowie zerebrale Krampfanfälle und Komata umfassten, traten hingegen erst nach Ingestionen von mindestens einem Gramm Diphenhydramin auf. Bei weiterer Steigerung der eingenommenen Giftmenge über 1,5g war das toxische Delir das einzige grave Symptom, das in der relativen Häufigkeit des Auftretens nicht weiter zunahm. Dies deutet darauf hin, dass die voll ausgeprägte anticholinerge Psychose bei empfindsamen Patienten bereits bei einer Menge um 1g auftreten kann und keine höhere Ingestionsmenge mit entsprechendem Risikozuwachs für den Eintritt dieser Komplikation erfordert.

Zur Bedeutung von Drogen-assoziierten Krampfanfälle sei angemerkt, dass nach einem Bericht des San Francisco Bay Area Poison Control Center aus dem Jahr 1993 (85) das Diphenhydramin als Auslöser an dritter Stelle innerhalb dieser Entität zu finden war.

Hinsichtlich der fehlenden klinisch manifesten Kardiotoxizität im Züricher Patientengut wurden die durch Diphenhydramin hervorgerufenen EKG-Veränderungen als benigne erscheinend beschrieben, soweit keine vorbestehenden Risikofaktoren wie koronare Herzkrankheit oder Erregungsleitungs- und Erregungsrückbildungsstörungen vorlägen.

Diphenhydramin besitzt, ähnlich wie trizyklische Antidepressiva, in-vitro membranstabilisierende oder lokalanästhetische Eigenschaften die denen der Klasse-1-Antiarrhythmika gleichen und sich auf Zellmembranen von Neuronen und Kardiomyozyten auswirken können (59). Wie sich durch die Untersuchung aus Zürich zeigt, scheint diese Einflussnahme auf den menschlichen Herzmuskel in-vivo keine dominante Rolle zu spielen, sondern die Auslösung einer zentral-anticholinergen Stoffwechsellage vorzuherrschen.

Der Versuch antidotiver Einflussnahme mittels Physostigmin auf dieses Ungleichgewicht ist auch in der antihistaminergen Wirkstoffgruppe bereits vor circa 30 Jahren unternommen worden. Auch hier zeigten sich Verbesserungen der klinischen Symptomatik zum Teil innerhalb von Minuten. Das bereits beschriebene Wiederaufflammen war dabei in gleicher Weise durch Nachinjektion beherrschbar (11,66).

Ein Fallbericht aus dem Jahr 1988 (92) beschreibt zusätzlich zum ersten Mal das Überleben nach einer Diphenhydramin-Intoxikation mit sämtlichen Hauptkomplikationen wie Hyperpyrexie, Status epilepticus, Koma und kardialen Arrhythmien unter Beteiligung von Physostigmin an der Behandlung. Eine junge Patientin nahm in diesem Fall eine Menge von 5g Diphenhydramin ein, was in bezug auf das Körpergewicht um das 2-4-fache über der möglichen Letaldosis von 25 mg/kg (120) lag. 30 Minuten nach der Ingestion wurde sie agitiert und halluzinierend zur stationären Aufnahme gebracht, sie verlor das Bewusstsein nach weiteren 30 min und entwickelte 10 min später einen Status epilepticus, der nur durch die Gabe eines nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans zu durchbrechen war. Drei Stunden post ingestionem wurde im EKG eine atrioventrikuläre Dissoziation mit einer Kammertachykardie von 100/s unter einem Rechtsschenkelblock sichtbar, die Körpertemperatur war auf 41,4°C gestiegen. Nach Wiederaufflammen der Krampfaktivität nach weiteren 30 min wurden der Patientin insgesamt 2 mg Physostigmin intravenös injiziert. Daraufhin traten nach der gleichzeitig wiederholten Gabe des Muskelrelaxans keine weiteren Krampfäquivalente mehr auf, die Körpertemperatur sank in weiteren 75 min auf unter 38°C und 60 min später kehrte im EKG ein Sinusrhythmus zurück.

Als Folgeerscheinung war 11 Monate nach dem Ereignis eine moderate Enzephalopathie bestehen geblieben, die von den Autoren aufgrund einer möglichen relativen zerebralen Hypoxie angesichts eines erhöhten zerebralen Sauerstoffverbrauchs im Status epilepticus und unter der Hyperpyrexie oder als direkte toxische Wirkung des Diphenhydramins erklärt wurde. Physostigmin wurde in diesem Fall von den Autoren jedoch, entweder allein oder in Kombination mit den sonstig eingesetzten Therapeutika, sein zweifelloser Beitrag am Überleben der Patientin zugesprochen.

Hinsichtlich der häufig auftretenden zerebralen Krampfanfälle als Intoxikationssymptom ist Physostigmin, abgesehen von Einzelfallberichten, jedoch nicht das Therapeutikum der ersten Wahl, kann es doch bei zu schneller Applikation selbst zu selbiger Komplikation führen. In einer vergleichenden Untersuchung am Tiermodell (54) wurde gefunden, dass eine mit Diphenhydramin bis zur Krampfschwelle intoxizierte Ratte mit der intravenösen Gabe von 1,5 mval 8,4%iger Natriumbicarbonatlösung pro Kilogramm Körpergewicht innerhalb 1 Minute erfolgreicher zu behandeln war als mit 0,03 mg/KG Physostigmin.

Ob Ergebnisse dieser Untersuchung aus dem Jahr 2002 zu Veränderungen der symptomatischen Behandlung in humantoxikologischen Fällen führen können, werden weitere Fallstudien klären müssen.

Ein methylierter Abkömmling des Diphenhydramin, das Orphenadrinhydrogencitrat, wird bei lokalen Skelettmuskelspasmen unabhängig von ihrer Lokalisation und Ursache eingesetzt. Die sich auch hier bei Überdosierungen einstellende zentral-anticholinerge Symptomatik ist daher ein ebenso häufig auftretendes Behandlungsproblem.

In einem Fallbericht (23) zeigte ein 3jähriger Junge eine Stunde nach akzidenteller Einnahme von 1-5g Orphenadrin die bekannte peripher und zentral anticholinerge Symptomatik, weiterhin zwei Episoden tonisch-klonischer Krampfanfälle, die unter intratrachealer Gabe von Diazepam sistierten. Außerdem entwickelte er nach 2 Stunden eine Tachykardie mit 180 ms breiten Kammerkomplexen. Durch Gabe von 15 mg Lidocain war eine Rückkehr zur Sinustachykardie zu erzielen, die jedoch nach 30 Sekunden erneut in das Bild einer Kammertachykardie zurückfiel. Nach zweimaliger Gabe von jeweils 0,3 mg Physostigmin wurde über eine 30-sekündige Phase eines Knotenrhythmus ein anhaltender Sinusrhythmus mit intermittierenden Couplets und Triplets erreicht, der Blutdruck stieg von 100 auf 120 mmHg systolisch.

Die differentialdiagnostische Genese der Arrhythmieform als supraventrikulär mit aberrierender Erregungsleitung und re-entry, deren Terminierung durch einen cholinergen Einfluss durch Physostigmin theoretisch stringent erklärbar wäre, wurde von den Autoren wegen des Auftretens der Couplets und Triplets und des Ansprechens auf Lidocain verworfen und als Kammertachykardie gewertet. Trotz des dennoch als dramatisch bezeichneten Beitrags von Physostigmin auf die Kardioversion der Kammertachykardie wird sein Einsatz zur Behandlung von Arrhythmien in erster Reihe von den Autoren wegen weiterhin bestehender Risiken aber nicht empfohlen, sondern ihm der Rang einer wertvollen Therapieform zweiter Wahl bei sonst refraktären Verläufen eingeräumt.

Eine ähnlich lautende Empfehlung geht aus der Diskussion eines weiteren Vergiftungsfalles hervor (5), obwohl der betroffene Patient, der fünf Gramm Orphenadrincitrat wegen eines radikulären Zervikalsyndroms eingenommen hatte, von der Behandlung mit Physostigmin ebenfalls profitierte. Er zeigte neben einer Hyperreflexie, einer ausgeprägten Mydriasis und einer Sinustachykardie von 120/min nach seinem Aufklaren unter konservativer Behandlung nach 6 h weiterhin eine Desorientierung mit Halluzinationen und er erbrach sich wiederholt. Nach einer daraufhin eingeleiteten Gabe von 2 mg Physostigmin fand er nach 2 min in einen rationalen Status zurück, in dem er eine klare Anamnese geben konnte in der er seine Einnahme bestätigte.

Nach der Rekurrenz einer agitierten, konservativ nicht zu beherrschenden Episode nach 1,5 h war die erneute Gabe von 1 mg Antidot wieder gut wirksam und in den folgenden drei Tagen bildeten sich sämtliche Vergiftungssymptome mit Ausnahme der Mydriasis zurück.

Der Einsatz von Physostigmin in der Routinebehandlung von Orphenadrinintoxikationen wurde von den Autoren jedoch auch hier aufgrund seiner nur transienten Wirkung und dem möglichen Auslösen von Nebenwirkungen für den klinischen Routineeinsatz nicht empfohlen. Dennoch sind der Wert und die Sicherheit des Einsatzes von Physostigmin in 7 weiteren Fällen von Orphenadrinintoxikationen in der Literatur beschrieben (12,63,114), in denen es unmittelbar nach seiner Applikation zu deutlichen und dauerhaften Verbesserungen der toxisch-deliranten Symptomaten gekommen war.

Auch das Hydroxyzin, ebenfalls ein antihistaminerges Wirkstoff der ersten Generation, der primär als Tranquilizer zur Anwendung kommt und zusätzlich analgetische, blutdrucksenkende und spasmolytische Wirkungen zeigt, weist ausgeprägte vegetative, anticholinerge Nebenwirkungen auf, die keine große Einsatzbreite zulassen. Aufgrund des zu erwartenden Nebenwirkungsspektrums bei Überdosierungen erscheint auch in einem solchen Fall das Physostigmin als wirksames Antidot (25), wie auch bereits in einem Einzelfallbericht in der Kontrolle von zerebralen Krampfanfällen nach akzidenteller Ingestion gezeigt werden konnte (70).

5.5 Histamin₂ – Rezeptorenblocker

In einem Fallbericht aus dem Jahr 1983 wurde die positive Einflussnahme auf ein toxisches Delir mit ausgeprägter Agitation, als dessen Auslöser wiederholte Cimetidin-Gaben vermutet wurden, durch Gabe von Physostigmin beschrieben (61). Eine 48-jährige alkoholranke Patientin kam aufgrund einer seit drei Tagen bestehenden Hämatemesis mit Melaena zur Aufnahme. Eine sofort durchgeführte Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) förderte blutende Mallory-Weiss-Läsionen und Ösophagusvarizen zu Tage, deren Blutung durch Sklerosierung gestillt werden konnte.

Eine intravenöse antazide Behandlung mit 300 mg Cimetidin alle 6 h wurde begonnen.

Aufgrund einer nicht auszuschließenden Aspirationspneumonie wurde die Patientin auf eine Intensivbehandlungseinheit verlegt und beatmet sowie eine aufkommende Unruhe und Agitation durch Sedation mit Diazepam behandelt. Am dritten Behandlungstag fiel eine Hyperammonämie auf, Zeichen einer Niereninsuffizienz bestanden nicht.

Die Entwöhnung vom Beatmungsgerät erfolgte, die Patientin zeigte sich wach und orientiert. An ihrem 9. Tag im Krankenhaus entwickelte sie erneut ausgeprägte Agitationen, Desorientierung und Ängstlichkeit. Die medikamentöse Behandlung umfasste bis dahin Spironolacton, Penicillin, Tobramycin, Magaldrat und Cimetidin, letzteres weiterhin 1,2 g p.d.. Nachdem der Versuch einer Sedation mit Diazepam und Droperidol scheiterte, wurde ein möglicher Einfluss des Cimetidin erwogen und der Patientin 1 mg Physostigmin injiziert.

Nach einigen Minuten wurde sie daraufhin ruhiger, blieb allerdings desorientiert. Nach einer Wiederholung der Antidotgabe gewann sie eine vollständige Klarheit zurück und war in der Lage, auf Fragen akkurat zu antworten.

Bei einer weiteren agitierten Episode einige Tage später erbrachte selbiger Behandlungsversuch allerdings keine Veränderung ihrer mentalen Verfassung, der psychische Zustand verbesserte sich aber in den folgenden 2 Wochen zusehends, so dass die Patientin entlassen werden konnte.

Unter Einschluss anderer differentialdiagnostischer Möglichkeiten werteten die Autoren die beschriebenen Ergebnisse ihrer Behandlungsschritte als durch den Einsatz von Physostigmin für rational erklärbar. Sie beziehen sich dabei auf in den Jahren zuvor berichtete Fälle, in denen neuropsychiatrische Komplikationen wie Delirien, Halluzinationen und Bewusstseinsminderungen im Zusammenhang mit Cimetidin beschrieben wurden. Dass nicht-psychoaktive Medikamente wie etwa H₂-Blocker die Entwicklung von akuten organischen

Psychosyndromen verursachen können ist darüber hinaus auch entsprechenden Lehrbüchern zu entnehmen (74). Ferner sollte eine durch den erhöhten Ammoniakspiegel im Blut bedingte Permeabilitätserhöhung der Blut-Hirn-Schranke für Cimetidin, das intrathekal schätzungsweise $\frac{1}{4}$ der Serumkonzentration erreicht, eine entscheidende Rolle zur Pathogenese beigetragen haben können. Eine Hypothese zur Erklärung des Nichtansprechens auf Physostigmin bei dem sekundären Therapieversuch wurde allerdings nicht erwogen. In der Intensivmedizin ist nach Einführung der Histamin₂-Rezeptorantagonisten um 1980 eine deutliche Häufigkeitszunahme zentralnervöser Nebenwirkungen um 20 Prozentpunkte bei einem gleichzeitigen H₂-Blocker-Einsatz bei 90% der in diesem Rahmen behandelten Patienten beschrieben worden. Erklärt wurde dies durch eine Blockade der cholinergen synaptischen Transmission. Aufgrund der Vielzahl der in diesem Rahmen eingesetzten Wirkstoffe mit entsprechend vielfältigen möglichen Wechselwirkungen wird diesen Befunden allerdings bisher nur die Bedeutung von Risikoindikatoren beigemessen ohne von einem erwiesenen kausalen Zusammenhang ausgehen zu können (26).

5.6 Allgemeinanaesthetika

5.6.1 Propofol

Der Wirkungsmechanismus, der dem hemmenden Einfluss von Narkotika auf die neuronale Aktivität im Zentralnervensystem zugrundeliegt, ist bis heute nicht geklärt. Da sich bisher keine überzeugenden Struktur-Wirkungs-Beziehungen haben zeigen lassen, scheint eine spezifische Wechselwirkung mit Rezeptoren nicht zu bestehen. Vielmehr wird von einer Einflussnahme auf die zellulären Lipidmembranen ausgegangen (35) und

darüber hinaus postuliert, dass Veränderungen der zentralnervösen cholinergen Reizübertragung durch Anästhetika zu dem durch sie erzielbaren Bewusstseinsverlust führen können (30).

In zwei Untersuchungen aus den vergangenen Jahren ist durch die erzielten Ergebnisse eine Stützung dieser Hypothese erzielt worden, auf der ebenfalls die Pathogenese des Zentral-Anticholinergen Syndroms fußt (96).

In einer prospektiven, randomisierten Studie mit 40 Patientinnen, die sich einer Mamma-Operation unterzogen, erhielt eine Gruppe der Patientinnen 5 min vor Beginn der Narkoseeinleitung ohne vorherige Prämedikation 2 mg Physostigmin injiziert. Die anschließend zur Erzielung einer standardisierten Bewusstlosigkeit nötige Dosis an Propofol lag gegenüber der Vergleichsgruppe mit 0,4 mg/kg KG um 20% höher, was einem signifikanten Unterschied ($p=0,014$) entsprach (37).

In einer weiteren doppelblinden Studie (73) mit 17 freiwilligen Personen wurde eine mögliche Aufhebung eines mit Propofol induzierten Bewusstseinsverlusts durch die Gabe von Physostigmin untersucht. 11 bewusst- und bewegungslosen Probanden, deren Zustand durch kontinuierliche Applikation von Propofol zum Erhalt einer konstanten Plasmakonzentration aufrechterhalten wurde, bekamen in randomisierter Folge entweder physiologische Natriumchloridlösung oder 0,028 mg Physostigmin/kg KG mit 0,042 mg Glykopyrroniumbromid/kg KG injiziert, bevor die Verabreichung des Narkotikums beendet wurde.

Die Gabe von Natriumchlorid führte bei fünf Probanden zu keinem Effekt, während neun von elf mit Physostigmin behandelten Personen ihr Bewusstsein unmittelbar zurückgewannen, was durch die Veränderungen im Elektroenzephalogramm und eines abgeleiteten Elektrokulogramms nach der Aufforderung die Augen zu öffnen, objektiviert wurde.

Die verbliebenen sechs Probanden erhielten nach eingetretenem Bewusstseinsverlust zusätzlich 0,086 mg Scopolamin/kg KG injiziert. Nach einer weiteren Stunde folgte die Gabe der Physostigmin/Glykopyrroniumbromid-Mischung, was bei keiner der Personen zu einem Effekt führte. Die Ergebnisse dieser Untersuchung, eine Blockade der Aufhebung der Bewusstlosigkeit durch Scopolamin, wurden ebenfalls als dahingehend interpretiert, dass der durch Propofol hervorgerufene Bewusstseinsverlust zumindest zum Teil durch eine Unterbrechung der zentralen muskarinisch-cholinergen Transmission vermittelt werden kann, ohne allerdings ausschließen zu können, dass auch nikotinische Einflüsse oder weitere, indirekt involvierte Transmittersysteme über beispielsweise GABA_A-Rezeptoren mitbeteiligt sein könnten.

5.6.2 Ketamin / Phencyclidin

Phencyclidin (PCP) wurde bereits 1926 erstmalig von KÖTZ und MERKEL synthetisiert, aber erst 1957 als nicht narkotisch wirkendes Anaesthetikum zum Einsatz gebracht und aus ihm acht Jahre später aufgrund drastischer psychoaktiver Nebenwirkungen bereits wieder zurückgenommen (136).

Als Weiterentwicklung wurde in diesem Zeitraum ein Strukturanalogon des PCP, das Ketamin, vorgestellt und als Injektionsnarkotikum in die klinische Medizin eingeführt.

In seinen pharmakodynamischen Eigenschaften unterscheidet sich Ketamin sehr deutlich von anderen Injektionsnarkotika. Die Wirkweise wird als eine dissoziative Anaesthetie bezeichnet und beschreibt eine Entkopplung von somatischer Sensorik und verarbeitendem Empfinden. Der Patient scheint eher abwesend denn narkotisiert, eine Immobilität und Amnesie tritt ein, die Körperhaltung zeigt kataleptische Züge und bei geöffneten Augen mit intaktem Kornealreflex sind langsame Nystagmen sichtbar. Diese Vigilanzveränderungen halten bei normaler Einzelinjektion etwa 15 min an, die stets bewirkte hochgradige Analgesie bleibt deutlich darüber hinaus bestehen.

Ketamin liegt als ein chirales Pharmakon in zwei isomeren Formen vor. Das S(+)-Ketamin besitzt eine doppelt so hohe analgetische Potenz wie sein Enantiomer R(-), was sich durch unterschiedliche Rezeptoraffinitäten erklären lässt.

Ausschlaggebend hierbei ist ein nicht-kompetitiver Antagonismus, den PCP und Ketamin am N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor gegenüber der exzitatorischen Aminosäure Glutamat ausüben. Dieser Rezeptor steuert einen Kalzium-Ionenkanal und kommt supraspinal (tel- und diencephal) und spinal postsynaptisch vor. Der klinische Effekt dieses Antagonismus ist in erster Linie ein analgetischer. Darüber hinaus bewirkt er supraspinal zusätzlich das Phänomen der dissoziativen Anaesthetie. Am vor allem im ZNS vorherrschenden muskarinergen m_1 -Acetylcholinrezeptor wirkt Ketamin antagonistisch, wodurch Effekte wie Amnesie, erhöhter Sympathikotonus und Mydriasis erklärt werden. Durch Ketamin und PCP hervorgerufene sympathikotone Effekte sind weiterhin durch verminderte Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme, erhöhte Dopaminausschüttung und durch Stimulation der Tyrosin-Hydroxylase, des geschwindigkeitsbestimmenden Enzyms in der Synthese der monoaminergen Neurotransmitter, erklärbar (28,131).

Begleitende psychische Erscheinungen wie halluzinierende Erlebnisse, unvorhersehbare, euphorische und delirante Verhaltensweisen, Erregung mit Gewalt- und Kampfbereitschaft

und zum Teil angstbesetztes Traumerleben scheinen, neben einer unerwünschten postoperativen Wirkung, offensichtlich einen Reiz darzustellen, der diese Substanzen zum Missbrauch in der illegalen Drogenszene disponiert. So ist die Verwendung von PCP darin erstmals um 1960 und der Missbrauch von Ketamin ab 1971 jeweils in den großen Ballungsräumen der nordamerikanischen Westküste beschrieben.

Die Absorption von PCP, einer schwachen und hochgradig lipophilen Säure, ist auf oralem, inhalativem und nasalem Wege möglich. Die Aufnahme von Ketamin erfordert die Applikation auf parenteralem Wege. Physische Entzugserscheinungen sind nicht beschrieben, doch ist das Auftreten von Echo-Phänomenen, Gedächtnisschwäche und Aufmerksamkeitsdefiziten nach Drogenkonsum möglich.

Vergiftungserscheinungen sind gut korrelierbar mit der Höhe der Serumkonzentration und erinnern in ihrer klinisch sympathomimetischen Tönung an Amphetamin-Intoxikationen. Neben den psychischen Auffälligkeiten imponieren in unteren Konzentrationsbereichen Agitation, Desorientierung, psychotische Wahrnehmungen und Ataxie, motorisch zeigen sich Skelettmuskelrigidität, Hyperreflexie und Myoklonien. Am Auge treten charakteristisch Nystagmen in unterschiedlichen Richtungen und unkonjugierte Blickfolgen auf. Die Körpertemperatur, Atemfrequenz, Blutdruck und Herzfrequenz sind erhöht, hinzu kommen für gewöhnlich Nausea, Emesis, verstärktes Schwitzen und Hypersalivation. Mit ansteigender Serumkonzentration trübt die Bewusstseinslage ein, Sopor und Koma treten auf. Über hypertensive Krisen, intrakraniale Hämorrhagien, Hyperthermie, Rhabdomyolyse und akutes Nierenversagen kann die Intoxikation tödlich verlaufen (131,136).

Aufgrund von Ähnlichkeiten im klinischen Erscheinungsbild nach Ketaminexposition beziehungsweise akuter Phencyclidinintoxikation mit dem zentralen anticholinergen Syndrom wurden um 1980 erste Behandlungsversuche mit Physostigmin unternommen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen ergaben eher inkonsistente Interpretationen. Nachdem in einem Fallbericht aus dem Jahr 1976 erstmals das prompte Erwachen aus einer Diazepam-, Droperidol- und Ketaminnarkose nach Physostigmin beschrieben wurde, konnte ein solcher Effekt in einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie (29) nicht bestätigt werden.

111 Patientinnen, die sich einem Schwangerschaftsabbruch mittels Saugkürettage, anaesthetisiert mit Ketamin, unterzogen, wurde randomisiert entweder sofort oder 30 min nach Eingriffsende 0,05 mg/kg Physostigmin appliziert und ihre Vigilanz und Orientierung im Aufwachraum im weiteren Verlauf beobachtet. Die Kontrollgruppe erhielt sofort nach Eingriffsende physiologische Kochsalzlösung als Plazebo injiziert. Hierbei fanden sich keine Unterschiede was die Verweildauer und aufgezeichneten Symptomskalen betraf, eher noch

schiene die unmittelbar nach Operationsende mit Physostigmin behandelten Patientinnen eine längere Zeit zum vollständigen Erwachen zu benötigen. Auch im Auftreten von unerwünschten psychischen Wirkungen und dem Auftreten von belastenden Träumen fanden sich keine Unterschiede zwischen Test- und Kontrollgruppe.

In einer weiteren Untersuchung, in der 7 Freiwillige eine normale Dosis Ketamin und anschließend 2 mg Physostigmin oder Placebo intravenös injiziert bekamen, wurde im Anschluss die erwartete Senkung von systolischem und diastolischem Blutdruck in signifikantem Ausmaß und eine nicht signifikante Abnahme der Herzfrequenz in der Physostigmingruppe gesehen. Weiterhin war aber auffällig, dass die benötigte Zeit bis zum Verschwinden von Nystagmen und verschwommenem Seheindruck unter Physostigmin signifikant geringer war, was die Autoren als eine mitigierende Wirkung auf die durch Ketamin ausgelösten Nacheffekte durch Physostigmin werteten (124).

Hinsichtlich der Antidotierbarkeit von Phencyclidin durch Physostigmin existieren weiterhin Fallberichte über das Sistieren von einschlägiger akuter Symptomatik, bestehend aus agitiertem, panischem, misstrauendem Verhalten und der Befürchtung eines bevorstehenden Verhängnisses nach dreimaliger Gabe von 2 mg Physostigmin innerhalb einer Stunde (44).

Darüber hinaus wurde in einer Untersuchung an 24 Patienten (18) mit akuter PCP-Intoxikation der Einsatz von Haloperidol, eingesetzt im Falle des Vorliegens wahnhafter oder psychotischer Gedanken, und Physostigmin, eingesetzt bei fehlender diesbezüglicher Symptomatik mit 6 mg innerhalb einer Stunde, im Ergebnis miteinander verglichen. Deutliche Reduktionen des subjektiven Angst-, Spannungs- und Aufregungsempfindens nach der zweiten Injektion, sowie von Unkooperativität, Misstrauen und Konzeptionslosigkeit nach insgesamt 6 mg Physostigmin wurden hierbei beobachtet. Unerwünschte Physostigminwirkungen traten nicht auf, wenngleich das mögliche Risiko betont und Physostigmin deshalb als wertvoll nur für milde bis moderate PCP-Vergiftungen wegen der einzuschränkenden Gesamtdosis an Antidot eingeschätzt wurde.

Aufgrund des zahlenmäßig äußerst geringen Auftretens von Vergiftungen mit diesen Substanzen in hiesigen Regionen, ist eine Nutzen-Risiken-Abwägung eines Einsatzes von Physostigmin aus eigener Anschauung daher kaum möglich.

5.7 Anti-Parkinsonergika

Ursache des Morbus Parkinson ist ein sich entwickelndes Ungleichgewicht zwischen den Neurotransmittern Acetylcholin und Dopamin in Projektionen zwischen Cortex cerebri und Basalganglien, das durch die progrediente Degeneration dopaminproduzierender Neurone in der Substantia nigra hervorgerufen wird. Durch die Verarmung an Dopamin innerhalb der von der Substantia nigra in das Corpus striatum aufsteigenden Axone wird die dopamininduzierte Inhibition der von der Hirnrinde glutamaterg betriebenen Acetylcholinausschüttung durch striatale Neurone insuffizient. Die Folge ist eine ungebremste, cholinerg ausgelöste und durch gamma-Aminobuttersäure über den Globus pallidus auf die ventralen Thalamuskern unterhaltene Hemmung des extrapyramidal-motorischen Regelkreises mit der Kardinalsymptomatik von Akinese, Rigor und Tremor (72).

Durch iatrogene Einflussnahme auf die beschriebenen Regelkreise ist die Auslösung eines parkinsonoiden Symptomenbildes auf zweierlei Weisen möglich. Nach Gabe von Reserpin, das zu einer Entspeicherung der striatalen Dopaminvesikel führt, und durch die Blockade von striatalen Dopaminrezeptoren durch Neuroleptika kann eine funktionelle dopaminerge Insuffizienz hervorgerufen werden (35).

Vor Einführung des L-Dihydroxyphenylalanins (L-DOPA), der physiologischen Prodrug des Dopamins, in die klinische Behandlung der Parkinson-Krankheit wurden zur Dämpfung des cholinergen transmissiven Schenkels bereits zentral gängige Anticholinergika angewandt. Die klassischen Mittel hierfür waren die Belladonna-Alkaloide Hyoscyamin und Scopolamin, deren Einsatz allerdings aufgrund ihrer drastischen peripheren Nebenwirkungen mit der Zeit aufgegeben wurde. Auf der Suche nach überwiegend über die Blut-Hirn-Schranke penetrierenden Substanzen wurden die Präparate Benztropin, Trihexyphenidyl und Phenglutarimid eingeführt, die zwar keine vollständige Dissoziation zwischen zentraler und peripherer antimuskarinischer Wirkung zeigen, aber diesbezügliche Vorteile gegenüber dem Atropin aufweisen. Zur Behebung eines neuroleptikainduzierten Parkinsonoids wird für gewöhnlich der anticholinerge Wirkstoff Biperiden eingesetzt.

Pharmakodynamisch leicht verständlich ist daher die potentiell mögliche akzidentelle Auslösung zentral-anticholinergischer Nebenerscheinungen durch diese Wirkstoffe bei nicht an M. Parkinson erkrankten Menschen, deren Behandlung wiederum medikamentös durch Erhöhung des cholinergen Spiegels durch Physostigmin möglich ist. Bei an Morbus Parkinson

leidenden Personen könnte ein solches therapeutisches Vorgehen mit Physostigmin dagegen die krankheitsimmanente Symptomatik natürlich entsprechend verstärken.

Von der Wirksamkeit einer cholinomimetischen Behandlung eines durch Gabe von Anti-Parkinsonmedikamenten ausgelösten zentral-anticholinergen Syndroms wurde erstmals im Jahr 1973 in einer doppelblind angelegten Untersuchung berichtet (34). Drei an einer schizophrenen Psychose erkrankte Patientinnen wurden mit einer klinisch üblichen Dosis eines Phenothiazins wie Thioridazin oder Chlorpromazin behandelt. Eine der Patientinnen erhielt darüber hinaus das trizyklische Antidepressivum Imipramin. Nach initialer Besserung der psychotischen Symptomatik entwickelten sich parkinsonoide Nebenwirkungen, woraufhin die medikamentöse Behandlung um Benztropin ergänzt wurde. Dies führte bei allen drei Patientinnen innerhalb von 2 bis 12 Stunden zur Entwicklung eines zentral-anticholinergen Syndroms, das sich nach Bericht der Autoren deutlich durch eine Störung des Neuzeitgedächtnisses, des Musters optischer Halluzinationen, dem Auftreten auch peripherer anticholinergischer Symptome und vor allem durch eine dramatische Verbesserung der Symptomatik durch die Gabe von Physostigmin vom initialen Muster der Grunderkrankung unterschied.

Das Antidot respektive ein Placebo wurde nach Aufflammen des anticholinergen Delirs ein- oder mehrfach, im Falle des Physostigmins in einer Einzeldosis von 4 mg, intramuskulär injiziert und die Veränderungen von Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Orientierung, Angst, Halluzinationen und psychotischem Erleben nach 30 min, 90 min und 4 h skaliert und aufgezeichnet.

Über einen statistisch hochsignifikanten und klinisch dramatischen Abfall der Beeinträchtigungen über 2 h wird berichtet, ferner über eine Zunahme der parkinsonoiden Symptomatik 5 bis 10 min nach Physostigmin, die 10 bis 20 min anhielt.

Die Autoren gehen von einem additiven anticholinergen Einfluss der verabreichten Pharmaka aus und werten den sich in einem begleitend durchgeführten Tierversuch gefundenen Effekt einer überadditiven Hemmung dieser Substanzen auf die acetylcholininduzierte Kontraktion der glatten Muskulatur des Ileums am Meerschweinchen als mögliche Bestätigung ihrer Annahme. Zugleich betonen sie allerdings auch die mögliche Gefahr einer zu kritiklosen Extrapolation dieser Befunde auf das menschliche ZNS.

In einem weiteren Fallbericht über die Behandlung einer kombinierten, suizidalen Intoxikation mit 1,5 g Thioridazin und 300 mg Trihexyphenidyl bei einer 36-jährigen Patientin, wird von der dauerhaften Wirksamkeit einer dreimaligen Gabe von je 2 mg

Physostigmin über einen Zeitraum von einer Stunde ohne Auftreten von cholinergen Nebenwirkungen berichtet. Das Fehlen der letzteren nach einer größeren als der sonst üblichen Dosis an Physostigmin wurde auf die Anwesenheit der zirkulierenden anticholinergen Gegenspieler in ausreichender Konzentration zurückgeführt (4).

In einem anderen Vergiftungsfall, bei dem es zu einer Überdosierung von Procyclidin und Amisulprid gekommen war, entwickelte der Patient eine stark ausgeprägte Agitation, die durch die intravenöse Gabe von 125 mg Diazepam nicht beeinflussbar war. Nach Gabe von 1 mg Physostigmin kam der Patient sofort zur Ruhe, die solange anhielt, bis sich auch seine Desorientierung nach 16 h komplett gelegt hatte. Nachdem dieser Patient keinerlei extrapyramidale Symptomatik aufgrund der Einnahme des Dopaminantagonisten Amisulprid gezeigt hatte, wurde der Therapieerfolg durch die Einflussnahme auf ein zentralnervöses cholinerges Defizit, induziert durch das Anticholinergikum Procyclidin, erklärt (119).

Ein weiterer Wirkstoff in der symptomatischen Behandlung des Morbus Parkinson ist das Amantadin, das ebenfalls sämtliche Kardinalsymptome der Erkrankung zu lindern vermag. Nachdem die ursprüngliche Erklärung dafür in einer Erhöhung der Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt gesehen wurde, scheinen neuere Erkenntnisse dafür zu sprechen, dass das Amantadin NMDA-Rezeptoren striataler cholinergischer Neurone blockieren kann und damit die Erregbarkeit auf exzitatorische kortikale Reize dämpft. Amantadin besitzt im Tiergewebemodell zwar praktisch keine nachweisbaren atropinartigen Effekte und weist auch geringere unerwünschte anticholinerge Wirkungen auf als andere antiparkinsonerge Medikamente (35). Gleichwohl sind solche in Form von Ataxien und delirant-psychotischen Zuständen beschrieben.

In zwei Einzelfallberichten von Amantadinintoxikationen, ein 2-jähriges Kind ingestierte 600 mg des Anti-Influenza-Medikaments seiner Mutter und ein 67-jähriger, an einer schizophrenen Psychose leidender Patient, dessen Haloperidol-induzierten extrapyramidal-motorischen Symptome man in der zweiten Woche mit Amantadin behandelte, wurde von peripher und zentral anticholinergen Symptombildern berichtet. Das Kind zeigte wechselnde bizarr-dystone Körperhaltungen, intermittierend sich verändernde Stimmungsäußerungen, die von seiner Umgebung nicht beeinflussbar waren, trockene Haut und Schleimhäute sowie eine hochgradige Mydriasis mit schwach lichtreagiblen Pupillen. Ebenso wie bei dem älteren Patienten, der sich desorientiert, agitiert, visuell halluzinierend, ataktisch, mit auslösbaren Myoklonien, trockenen Schleimhäuten und einem Harnstau präsentierte, ließ sich das Beschwerdebild durch die Applikation von 0,5 beziehungsweise 1 mg Physostigmin prompt und in letzterem Fall nach der insgesamt neunten Injektion innerhalb von 24 h dauerhaft aufheben (6,17).

5.8 Neuroleptika

Diese Medikamentenklasse zeichnet sich durch ihre antipsychotische Wirkung aus, von der angenommen wird, dass sie durch einen dopaminantagonistischen Einfluss auf mesolimbisch-thalamische Strukturen hervorgerufen wird. In einer biologischen Hypothese zur Ätiologie der Schizophrenie wird die Auslösung einer akuten Psychose durch eine verminderte Filterfunktion für afferente Impulse auf subkortikaler Ebene erklärt, die durch erhöhte dopaminerge Stimulation im Striatum, die zu einer Disinhibition GABAerger Transmission am Thalamus führt, ausgelöst wird (74).

Die aus diesem Grund auch als Antipsychotika bezeichneten Wirkstoffe weisen allerdings keinen monopolaren Antagonismus zum zentralnervösen Neurotransmitter Dopamin auf, sondern interagieren zusätzlich mit noradrenergen, histaminergen, serotonergen und acetylcholinergen Rezeptoren, woraus sich entsprechend weitere Wirkungen wie zum Beispiel Vigilanzdämpfung und Störung der Kreislaufregulation erklären lassen.

Hinsichtlich der Affinität der vielfältigen, sich im klinischen Einsatz befindlichen Substanzen zu den verschiedenen Angriffspunkten, lassen sich unterschiedliche Entitäten abgrenzen. Klassischerweise sind das auf der einen Seite Neuroleptika mit stark antidopaminerg und dementsprechend stark antipsychotischer und extrapyramidaler Wirkung, die eine nur sehr geringe Affektion des vegetativen Anteils des Nervensystems erkennen lassen. Demgegenüber existieren, an der antipsychotischen Wirksamkeit gemessen, schwachpotente Neuroleptika, die durch eine stark anticholinerge, atropinartige und sedierende Wirkung auffallen. Angehörige dieser Gruppe sind Phenothiazine mit aliphatischer oder Piperidyl-Seitenkette wie Chlorpromazin (das erste, von DELAY und DENIKER um 1950 entdeckte Neuroleptikum (35)), Promazin, Levomepromazin, Thioridazin, Perazin und das Thioxanthen Chlorprothixen. Auch das atypische Neuroleptikum Clozapin, das eine hochpotente antipsychotische Wirksamkeit bei kaum auftretender extrapyramidaler Symptomatik aufweist, zeigt ausgeprägte anticholinerge Nebenwirkungen, die bei Überdosierungen und Intoxikationen einer entsprechenden Behandlung bedürfen (47).

Über die Wirksamkeit von Physostigmin nach einer akzidentellen Einnahme von 500mg Chlorpromazin eines 2 ½ Jahre alten Jungen wurde erstmals im Jahr 1977 berichtet (134). Er wurde nicht erweckbar ins Kinderkrankenhaus gebracht, erwachte während der Injektion von 0,5 mg des Antidots über 5 min und begann mit seiner Mutter zu spielen.

Neben der zentral anticholinergen Symptomatik mit ihrem spezifischen Erscheinungsbild vermögen die in ihrer chemischen Struktur trizyklisch aufgebauten Phenothiazine auch das kardiovaskuläre System deutlich zu beeinflussen. Neben einer Blutdrucksenkung als schon in therapeutischen Dosen auftretende unerwünschte Wirkung, die durch eine alpha-Rezeptorblockade-vermittelte Vasodilatation in Verbindung mit inadäquater autonomer Reflexantwort erklärt wird, sind ebenfalls den TCA-Intoxikationen ähnliche Erregungsbildungs- und -leitungsstörungen beschrieben. Neben ektopter Erregungsbildung können AV-Blockierungen und myokardiale Leitungsverzögerungen, ausgedrückt durch QRS-Aufweitungen, und häufig Rückbildungsstörungen mit Verlängerung der QT-Zeit und Veränderungen der T-Welle, auftreten. Viele dieser Beobachtungen wurden wiederholt in Vergiftungsfällen gemacht, in die Thioridazin involviert war (103,133), dessen anticholinerge Wirksamkeit darüberhinaus mit einem Sechstel der des Benztropins und der siebenfachen gegenüber dem Chlorpromazin beziffert wird (110). In einem weiteren Fall wird über einen Patienten berichtet (135), der nach Ingestion von bis zu 0,3 g Trifluoperazin, das er 24 h zuvor als Entlassungsmittel aus einer psychiatrischen Klinik erhalten hatte, einen generalisierten Krampfanfall mit postiktalem Bewusstseinsverlust und eine Hypotonie von 70/50 mmHg zeigte. Im EKG waren ein AV-Block ersten Grades, plump aufgeweitete QRS-Komplexe und regelmäßige „ventricular capture beats“ sichtbar, woraus die Diagnose einer idioventrikulären Tachykardie mit einer Herzfrequenz von 80/min gestellt wurde. Die Reaktion auf intravenöse Gabe von Lidocain und Kardioversion war eine Beschleunigung des idioventrikulären Rhythmus auf 100/min. Bei erhöhtem Muskeltonus mit Myoklonien und positivem Babinski-Reflex hielt sich dieser Zustand über 4 Stunden. Nach dann verabfolgten 0,5 mg Physostigmin aufgrund des weiterhin herrschenden und als anticholinerg unterhalten erklärten Vigilanzverlustes, zeigte sich eine Verbesserung der Bewusstseinslage und der kardialen Arrhythmie innerhalb von 2 Minuten. Der Patient wurde ansprechbarer und die QRS-Breite nahm unter Verlangsamung des Pulses ab. Diese Verbesserung hielt initial für 20 min an und blieb über 48 h durch wiederholte Physostigmingaben reproduzierbar, bis sich Bewusstsein und Herzrhythmus dauerhaft normalisiert hatten.

5.9 Zentral wirkende Myotonolytika

Substanzen dieser, von ihrer chemischen Struktur her heterogenen Medikamentengruppe, reduzieren den erhöhten Muskeltonus bei neurologischen Grunderkrankungen. Die Effektivität einer Behandlung von sporadischen Vergiftungen mit Physostigmin wird in Einzelfallberichten beschrieben.

Das Baclofen, ein Agonist an GABA_B-Rezeptoren, erzielt über eine intrazellulär hervorgerufene Hyperpolarisation, bedingt durch die Öffnung von Chloridionenkanälen, eine verminderte Ausschüttung exzitatorischer Aminosäuren und damit eine Reduktion erregender Einflüsse auf spinale alpha-Motoneurone im Sinne einer präsynaptischen Hemmung (35). Die Wirksamkeit von Physostigmin auf Überdosierungen nach intrathekaler Applikation wird in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis differenziert beschrieben.

Erfolgreiche Anwendungen von Physostigmin in Dosierungen von 1-2 mg als Antidot wurden nach Überdosierungen in Höhen von 0,08-0,8 mg Baclofen und ohne Vorliegen von kardiovaskulären Beeinträchtigungen beschrieben und zur Anwendung empfohlen (86). Bei einer drastischeren Intoxikation, in der einem 16-jährigen Patienten mit spastischer Tetraplegie nach Schädel-Hirn-Trauma 10 mg Baclofen lumbal subarachnoidal verabreicht wurden, blieb die intravenöse Gabe von insgesamt 14 mg Physostigmin über einen Zeitraum von 5 ½ h hinsichtlich der Wiederherstellung von Bewusstsein und Respiration ohne offensichtlichen Erfolg (100).

Von der Wirkung von Physostigmin auf Vergiftungen mit Cyclobenzaprin, einem in den Vereinigten Staaten breit eingesetzten Muskelrelaxans, berichtete 1983 das Rocky Mountain Poison Center aus Denver, Colorado. Die Substanz wurde 1960 ursprünglich für den Einsatz als Antidepressivum synthetisiert, aufgrund von fehlenden Vorteilen gegenüber schon erhältlichen Wirkstoffen für diese Indikation aber nicht weiter eingesetzt. Die durch sie hervorgerufene Skelettmuskelrelaxation wurde durch eine mögliche im Stammhirn angesiedelte Hemmung von alpha- und gamma-Motoneuronen erklärt.

Hinsichtlich seiner chemischen Struktur weist Cyclobenzaprin große Ähnlichkeit mit dem trizyklischen Antidepressivum Amitriptylin auf, wonach sich auch ihre pharmakodynamischen Eigenschaften weitgehend entsprechen. Neben einer milden antidepressiven Wirkung, zeigt das Präparat ebenfalls ausgeprägte anticholinerge, antihistaminerge und sedierende Effekte.

Insofern ist es nicht überraschend, dass in drei beschriebenen Fällen mit Einnahmen von 260, 600 und 900 mg, bei einer sonst üblichen täglichen Einnahmemenge von dreimal 10 mg, gravierende Vergiftungserscheinungen auftraten. Bei allen drei Patienten entwickelten sich, bei dieser Substanz typischerweise verzögert einsetzend, peripher und zentral anticholinerge Syndrombilder mit delirant-halluzinierenden und desorientierten Zuständen. Agitationen und Lethargie traten gleichsam auf und waren wie Sinustachykardie, erhöhte Körpertemperatur und Mydriasis durch Gabe von Physostigmin in zwei der drei berichteten Fälle behebbar. Lediglich bei einer Patientin war die Applikation aufgrund ihrer Leibesfülle technisch nicht möglich (67). Im Falle von TCA-Intoxikationen häufige Symptome wie Koma, zerebrale Krampfanfälle, Atemdepression oder Herzrhythmusstörungen traten in dieser Fallserie nicht auf und wurden, da sie theoretisch zu erwarten gewesen wären, mit einer zu geringen ingestierten Menge erklärt.

5.10 Ethanol

Der Ethylalkohol ist die am weitesten verbreitete, weil legale Droge innerhalb unserer Gesellschaft. Entsprechend häufig sind Abhängigkeiten und damit das Krankheitsbild des Alkoholismus diagnostizierbar. Schätzungen der Prävalenzwerte belaufen sich für die Bundesrepublik Deutschland auf 2,5 Millionen Betroffene, wodurch die Alkoholkrankheit das größte sozialmedizinische Problem hierzulande darstellt (74).

Sich dadurch häufig manifestierende klinische Komplikationen sind die Ethanolintoxikation, definitionsgemäß vorliegend ab einer Blutalkoholkonzentration von 1,4 g/l (35), und das Alkoholentzugssyndrom mit dem möglichen Auftreten eines lebensgefährdenden Delirium tremens.

Nach einem dauerhaften und starken Alkoholkonsum kommt es nach einer Einnahmekarenz von 1-3 Tagen zu psychiatrischen Veränderungen des Wesens wie Angstentwicklung, depressivem Gemütszustand, innerer Spannung und psychomotorischer Unruhe. Auffällig sind weiterhin ein auftretender Muskeltremor, Schlafstörungen, vegetative Labilität (Körpertemperaturerhöhung, vermehrte Schweißneigung, Tachykardie, Mydriasis), Desorientierung, Wahnvorstellungen, vor allem optische Halluzinationen, Bewusstseinsabnahme, Amnesien und das Auftreten generalisierter Krampfanfälle (90).

Erklärt wird dieses Geschehen durch Imbalancen im Gefüge nahezu aller zentralnervösen Überträgerstoffe und gleichzeitigen, durch den chronischen Alkoholkonsum ausgelösten, Veränderungen der Dichte und Verteilung von zellulären Rezeptoren. So wird für die Entwicklung von Schlafstörungen die Reduktion von GABA-Rezeptoren, für das Auftreten von Krampfanfällen der Abfall intrazellulären Magnesiums und der damit einhergehenden Hochregulation von NMDA-Rezeptoren sowie der durch einen Endorphinabfall erklärbarer Anstieg von Noradrenalin und Acetylcholin in zentralnervösen Projektionen mitverantwortlich gemacht. Das Erscheinen von Halluzinationen wiederum wäre im Zusammenhang mit einem dopaminergen Defizit zu erklären (139).

Dass in diesen pathogenetischen Zusammenhängen auch dem Acetylcholin notwendigerweise eine Rolle zukommt, ist seit langem bekannt, so dass es nicht weiter zu überraschen vermag, dass auch zur Behandlung dieser Ausnahmezustände die Gabe von Physostigmin in Erwägung gezogen wurde. So datiert der erste Bericht einer erfolgreichen Behandlung eines Entzugsdelirs mit Physostigmin bereits aus dem Jahre 1863 (41).

Auch in der neueren Zeit sind Beschreibungen erfolgreicher Behandlungen mit Physostigmin vorhanden, die mit der Dämpfung eines adrenergen Überwiegens in der zentralnervösen

Transmission erklärt wurden. Es handelte sich hier (90) um Patienten mit langjährigem Alkoholabusus, deren delirante Agitation mit sehr hohen Dosen an Benzodiazepinen (>700 mg über 24h) kaum, aber mit zweimal 2 mg Physostigmin i.v. deutlich reduziert werden konnte.

In einer weiteren, doppelblinden Studie (116) wurde die signifikante Besserung einer frühen Entzugssymptomatik durch dreimalige topische Verabreichung von jeweils 2 Tropfen 0,25 %-iger Physostigminsalicylat-Lösung pro Auge in den Konjunktivalsack beschrieben. Dies entspricht somit einer Gesamtmenge von 1,5 mg Physostigmin. Vor Beginn der Verum-Behandlung erfolgte ein washout mit zweimaliger Gabe von jeweils 2 Tropfen/Auge physiologischer Kochsalzlösung.

Die Effekte der Behandlung wurden durch die Veränderungen auf einer Alkoholentzugsskala bestimmt und aufgezeichnet, indem von einem Psychologen die Werte von Vitalparametern, Tremor, Schweißbildung und Unruhe semiquantitativ (Maximum 18 Punkte) befundet wurden.

In die Studie wurden nur Patienten aufgenommen, deren initiale Einordnung zwischen 8 und 14 Punkten lag. Eine Abnahme des Punktranges wurde schon 5 - 15 min nach Applikation der Augentropfen aufgezeichnet, die in der Reduktion deliranter Aktivität und affektiven Auffälligkeiten wie Angst- und Schuldgefühlen klinisch sichtbar wurde.

Weiterhin wurden Selbstangaben der Patienten zur Veränderung ihres Verlangens nach Alkohol (craving) anhand einer visuellen Analogskala eingeholt. Auch hier war ein signifikanter Abfall der Selbsteinschätzungen in 12 der 15 Fälle nach Physostigmin zu eruieren.

Der Erfolg eines solchen Vorgehens ist insofern schwer verständlich und nicht schlüssig erklärbar, als in einem frühen Stadium des Alkoholentzuges von einem vermehrten zentralnervösen Angebot an Acetylcholin ausgegangen wird (24).

Bei einer akuten Ethanolintoxikation kommt es zu einer Depression zentralnervöser Funktionen, die sich von Bewusstseinstörungen über eine vollständige Narkose bis zum körperlichen Zusammenbruch mit Lähmung des Atemzentrums in der Medulla oblongata steigern können. Auch für diesen Zustand sind Stabilisierungen innerhalb von Minuten durch intravenöse Gabe von Physostigmin als möglich beschrieben. In 7 Fällen einer reinen Alkoholvergiftung, in denen einige der Patienten bereits eine Atemdepression zeigten, kam es innerhalb von 8 min zu einer Reaktivierung des Atemantriebs (24). In sehr schweren Vergiftungsfällen mit einer Blutalkoholkonzentration von über 0,4% wurde von schrittweisen Verbesserungen nach wiederholter Gabe von Physostigmin berichtet. Im Gegensatz zu solchen Beobachtungen existieren Berichte von anderer Stelle (81), nach denen eine Verbesserung der Bewusstseinslage bei alkoholintoxikierten Patienten auf Physostigmin nicht gesehen wurde. Vielmehr wurde in Situationen mit kombinierten Benzodiazepin- und Ethanol-Intoxikationen davon berichtet, dass genau diese Patienten mit zusätzlich hoher Blutalkoholkonzentration nicht auf Physostigmingaben reagierten, wohingegen wirksame Antidotgaben bei Patienten auftraten, die höchstens minimale Ethanolspiegel aufwiesen.

5.11 Opiate

In der klinischen Medizin stellen Opiate in zwei Fällen akute Problemfelder dar: zum einen in der Behandlung von Überdosierungen mit Morphin und seinen Abkömmlingen wie Heroin bei Abhängigen und der Nachwirkung von Opiaten auf Vigilanz und Respiration nach ihrem anaesthesiologischen Einsatz als narkotische Analgetika.

Es wird angenommen, dass Opiate und ihre synthetischen Abkömmlinge, Opioide genannt, als Agonisten an enkephalineren Rezeptoren ihre Wirkungen ausüben und damit die Abläufe in der zentralnervösen Transmission modulieren. Es sind derzeit 3 verschiedene Opioid-Rezeptoren ohne Untergruppen charakterisiert, zu denen auch Substanzen mit rein agonistischer, partiell agonistischer und vollständig antagonistischer Affinität bekannt sind. Es ist bisher jedoch nicht möglich, einen ausschließlichen Effekt zwischen einem bestimmten Rezeptortyp und einem auf ihn einwirkenden Opioid herzustellen.

Im Zentralnervensystem rufen die Opioide als erwünschte Wirkungen Analgesie, Sedierung und Hemmung des Hustenreizes hervor, unerwünschte Nebenwirkungen bestehen dazu in der Entwicklung von Dysphorie, Obstipation, zerebralen Krampfanfällen, Toleranz und Abhängigkeit sowie in der Hemmung des Atemantriebs (35).

Diese Effekte sind damit abhängig von teils unterschiedlichen Mechanismen auf Überträgerstoff- und Rezeptorebene, die zudem offensichtlich noch verschiedenen Modulationen durch weitere Neurotransmitter unterliegen können.

So wurde im Tierversuch gezeigt, dass Opiate durch verringerte Ausschüttung von Acetylcholin im Hirnstamm Somnolenz hervorrufen, Physostigmin atemdepressorische Effekte von Morphin zu antagonisieren in der Lage ist und weiterhin am Morphinisten die von Naloxon als Opiatantagonisten hervorgerufene psychische und motorische Agitation dämpft.

Solche Erkenntnisse begründeten die Überlegung, mit Hilfe von Physostigmin die durch eine Überdosis Heroin hervorgerufene Bewusstlosigkeit und Atemdepression ohne Provokation einer Entzugssymptomatik durch Gabe von Naloxon und ohne artifiziell-unterstützte Respiration behandeln zu können (99).

Jeweils 10 Patienten, die aufgrund einer Heroinintoxikation zur stationären Aufnahme kamen, wurden randomisiert und verblindet einer intravenösen Behandlung mit Physostigmin oder Naloxon zugeteilt und Vitalparameter, Bewusstseinslage, Entzugssymptomatik, Atemfrequenz, Blutgase und Sauerstoffsättigung zu den Zeitpunkten 0, 10, 15, 20, 25 und 45 min aufgezeichnet.

In beiden Behandlungsgruppen erwachten alle Patienten innerhalb von 10 min aus Sopor oder Koma, ebenso stieg die Atemfrequenz im Mittel von 2/min auf 17/min. Diese Effekte klangen in der Physostigmingruppe nach 30 min ab, in lediglich drei Fällen musste Naloxon nachgegeben werden. Im Gegensatz zur Naloxongruppe traten jedoch in der Physostigmingruppe keine frühen Entzugssymptome (cold turkey) auf.

In einer weiteren Untersuchung (109) wurde gezeigt, dass bei mit Droperidol prämedizierten Probanden eine durch Morphininjektion ausgelöste und durch die Aufzeichnung von Atemkurven und alveolärem Kohlendioxid-Partialdruck verfolgte Atemdepression durch Physostigmingabe nach 5 min aufhebbar und die Lungenfunktion in vollem Umfang auf die Werte vor Morphin wiederherstellbar war. Nachdem in der mit physiologischer Natriumchloridlösung behandelten Kontrollgruppe keine Veränderung der Atemtätigkeit auf Physostigmin feststellbar war, wurde daraus geschlossen, dass durch das verabreichte Antidot der durch Morphin reduzierte Acetylcholinpiegel im Stammhirn normalisiert und damit die physiologische Kohlendioxid-Sensitivität im Atemzentrum wiederhergestellt wurde.

Von einem sekundär indizierten Einsatz von Physostigmin im Umfeld von Opiatmissbrauch im Rahmen eines örtlich begrenzten, epidemischen Auftretens von Massenvergiftungen berichtet das New York City Poison Control Center (NYCPC) aus dem Zeitraum von März 1995 bis Oktober 1996 (49).

Darin entwickelten Patienten, die von Rettungsdiensten unter dem Bild einer Heroinintoxikation mit Atemdepression und stecknadelkopfgroßen Pupillen in einer Umgebung mit Insufflationsbesteck aufgefunden und in klinische Nothilfen gebracht wurden, nach Applikation von 0,4 mg Naloxon i.v. die Zeichen eines anticholinergen Toxidroms. Nach einem erstmaligen Auftreten in New York City breitete sich diese verunreinigte Zubereitung der Droge auf fünf weitere urbane Ballungsräume der Region aus. Den zuständigen Giftinformationszentren wurden in dem genannten Zeitraum insgesamt 373 Betroffene gemeldet.

Eine gaschromatographisch-massenspektroskopisch (GCMS) untersuchte Probe der Droge erbrachte nach gewisser Zeit dann den Nachweis von Scopolamin als Adulteranz.

Das NYCPC formulierte daraufhin Falldefinition und Empfehlungen zur Applikation von Physostigmin für Anfragen von betroffenen Kliniken. Erstere bestand aus dem Vorliegen einer initialen Opiatintoxikation mit Atemdepression, Miosis und Bewusstseinsverlust, die im weiteren Verlauf entweder spontan oder nach Gabe von Naloxon in ein anticholinerges Zustandsbild, bestehend aus Mydriasis mit wenig lichtreagiblen Pupillen, veränderter

qualitativer Vigilanz, trockener, geröteter Haut, erhöhter Körpertemperatur, Tachykardie, Hypertension, Harnverhalt und reduzierten Darmgeräuschen übergang. Ferner sollte der Patient keine klinischen Zeichen eines Opiatentzugssyndroms wie Piloerektion, Nausea, Emesis oder Diarrhoe sowie einer Kokainintoxikation mit weiten lichtreagiblen Pupillen, Diaphoresis oder positivem Befund im Drogenschnelltest aufweisen. Nach weiterem Ausschluss von Hinweisen für kardiotoxische Wirkungen von trizyklischen Antidepressiva, definiert als eine QRS-Aufweitung von über 100 ms im EKG und Vorliegen eines überdrehten Rechtstyps, wurde die Gabe von einem Milligramm Physostigmin über fünf Minuten, wiederholbar bei ausbleibender Wirkung und bei nicht sichtbarer Entwicklung einer cholinergen Krise alle 15 Minuten bis zu einer kumulativen Dosis von vier Milligramm Antidot, empfohlen.

Aufgrund der methodischen Schwierigkeit, Scopolamin in der geringen, bereits pharmakologisch aktiven Konzentration im Labor nachzuweisen, ist die Diagnose dieser Vergiftung in erster Linie durch die klinische Symptomatik zu stellen.

Bei einem solchen Aufkommen von unüblichen Vergiftungsfällen wird die Bedeutung von Giftinformationszentren zur Sammlung, Beschreibung und Information über Symptomatik, Verlauf und Behandlung von Betroffenen für das Gesundheitssystem offenkundig.

In die statistische Analyse der Epidemie gingen 244 der berichteten Fälle aufgrund von ausreichend dokumentiertem Vergiftungsverlauf in Übereinstimmung mit der Falldefinition ein. In 77 (32%) dieser Fälle wurde mit Physostigmin behandelt, wobei die Dosis und Frequenz der Gabe als einzige Merkmale einer regionalen Variabilität unterlagen, die allerdings zu keinen entsprechenden Unterschieden im Ergebnis der Behandlung führten.

Aus fünf Fallberichten aus Philadelphia, USA (3) von Mai 1996 gehen jedoch Vorteile des Einsatzes von Physostigmin deutlich hervor. Bei sämtlichen Patienten lag als Kardinalsymptomatik ein stark ausgeprägter delirant-halluzinatorischer und agitiert-aggressiver Bewusstseinsgrad in variierenden Ausprägungsgraden vor, der nur durch Einsatz von mehrfach überzähligem Personal zur Vermeidung von Fremd- und Selbstverletzungen zu beherrschen war und sich gegenüber wiederholten Behandlungsversuchen mit Benzodiazepinen refraktär verhielt. Nach Gaben von initial 2 mg Physostigmin i.v. stellte sich eine Beruhigung mit wiederkehrender Kommunikationsfähigkeit innerhalb von 20 min ein, wobei kumulative Dosen von bis zu 7,5 mg zum Einsatz kamen, ohne dass unerwünschte Wirkungen auftraten.

Ein Grund für den Zusatz von Scopolamin zu dieser Zubereitung von Heroin ist naturgemäß schwer zu eruieren, wenngleich ein Vorbild in der Geschichte durchaus bekannt ist. Zu

Beginn des 20. Jahrhunderts wurde ein Gemisch aus Morphin und Scopolamin als Analgetikum in der Geburtshilfe eingesetzt, das eine als „Schlaf im Zwielicht“ (twilight sleep) genannte retrograde Amnesie hervorrief und trotz unerwünschten Einflusses auf die Wahrnehmung des Geburtsverlaufs, der Kooperation der erwachenden Mutter und des Bewusstseins des Neugeborenen über Jahrzehnte hinweg fortgeführt wurde und auch später bei ambulanten zahnärztlichen Eingriffen weiterhin Anwendung fand.

5.12 Gamma-Hydroxybuttersäure

Die Gamma-Hydroxybuttersäure (GHB) wurde um 1960 als zur Passage der Blut-Hirn-Schranke fähige Substanz und Analogon der Gamma-Aminobuttersäure (GABA) als Allgemeinanaesthetikum vorgestellt, das allerdings nur eine geringe analgetische Wirkung besitzt. GHB wurde später selbst als physiologisch im menschlichen Gehirn vorkommend identifiziert (126) und seine enzymatische Synthese über die GABA als Vorläufer entschlüsselt. Zu einem eigenen spezifischen Rezeptor zeigt die GHB eine um den Faktor 1000 höhere Affinität als zum GABA_B-Rezeptor. Eine auf diesem Weg hervorgerufene Modulation der zentral-dopaminergen Transmission scheint dabei zusätzlich einer Reihe von noch nicht näher definierten Variablen zu unterliegen.

In Europa wurde sie darüber hinaus in der Ethylalkoholentzugsbehandlung eingesetzt. Aufgrund des Auftretens unerwünschter Wirkungen wie einer kardiovaskulären Depression, Nausea, Emesis, Myoklonien, zerebralen Krampfanfällen und der Entwicklung von deliranten Zuständen, die in milder Ausprägung einer Ethanolvergiftung ähnlich sind aber bei schwerem Verlauf mit areaktivem Koma und Apnoe einhergehen können, wurde der Substanz von der US-amerikanischen Aufsichtsbehörde FDA gleichfalls die Zulassung entzogen. Den zwischenzeitlich beworbenen, fragwürdigen Einsatz der GHB als Anabolikum, ausgelöst durch Berichte über gesteigerte Freisetzung von Wachstumshormon, betraf dies in gleicher Weise, so dass sie auch aus dem dortigen freiverkäuflichen Handel entfernt wurde.

Gegenwärtig wird ihre Wirksamkeit in der Behandlung der Narkolepsie im Rahmen von kontrollierten Studien untersucht.

Seit 1990 hat die GHB, wie auch ihre Vorläufersubstanzen Gammabutyrolacton (GBL) und Butandiol (BD), die in vivo innerhalb von Minuten durch periphere Laktasen respektive der hepatischen Alkohol- und Aldehyddehydrogenasen in ihre Wirkform überführt werden, in der Drogenszene des vor allem US-amerikanischen Kontinents aufgrund ihrer euphorisierenden Wirkung großen Zulauf erfahren.

Innerhalb von zehn bis fünfzehn Minuten nach Einnahme einer Überdosis an GHB kommt es zur Entwicklung einer klinischen Vergiftungssymptomatik, die sich mit Bewusstlosigkeit von bis zu 5 h Dauer, Hypoventilation, Myoklonien, Bradykardie, Hypotonie, Nausea, Emesis und zerebralen Krampfanfällen manifestiert. Nach dem Erwachen zeigt sich der Patient gewöhnlich delirant, agitiert und desorientiert (125,136).

Nach länger dauerndem Konsum in hohen Dosen sind in Einzelfällen symptomatische Entzugsverläufe über mehrere Tage, mit Affektion des Vegetativums und psychiatrischen

Erscheinungen wie Angstentwicklung, Tremor, Insomnie und ein mit Thiamin reversibles Wernicke-Korsakow-Syndrom, beschrieben.

Durch die Veröffentlichung von Fallberichten über die Notfall-Behandlung von Bewusstseinsverlusten nach GHB-Intoxikationen mit Physostigmin in den letzten Jahren (16,137) wurde die schon längerwährende Diskussion um dessen Fähigkeit, sedative Effekte vieler Drogen zu attenuieren (81), neu angeregt.

In der Vorstellung von vier Vergiftungsfällen (16) mit GHB wird die Behandlung mit Physostigmin hinsichtlich des Aufhebens von Bewusstseinsverlust und insuffizienter Atemtätigkeit als erfolgreich und effektiv beschrieben. In drei dieser berichteten Fälle zeigten zwei Patienten bei Behandlungsbeginn eine Glasgow Coma Scale (GCS) von jeweils 3, ein weiterer von 6, ihre Atemfrequenzen betragen zwischen 0 – 8/min. Nach Stellung der Verdachtsdiagnose einer GHB-Intoxikation wurden 1,5 – 2 mg Physostigmin, einmal als Bolus, in zwei Fällen wiederholt titrierend mit jeweils 0,5 mg, verabreicht. Daraufhin stellte sich im Fall der Bolusgabe innerhalb von 4 min eine plötzliche Verbesserung des Wachheitsgrades mit einer GCS von 15 und ein Anstieg der Atemfrequenz auf 20/min ein.

Das zuvor bereits am Einsatzort verabreichte Naloxon in einer Dosierung von 0,8 mg war dabei ohne Effekt geblieben.

Das gleiche Geschehen spielte sich in den zwei anderen berichteten Fällen ab, in denen die Patienten allerdings erst nach Gabe einer Antidotdosis von 2 mg und über einen Zeitraum von 25 – 45 min wieder einen Bewusstseinsgrad von 15 auf der GCS erreichten und nach einer Überwachungsdauer von 6 h entlassen werden konnten.

Der vierte Patient hingegen zeigte keine Verbesserung auf Physostigmin und musste nach Intubation beatmet werden. Um eine suffiziente Respiration sicherzustellen, empfehlen die Autoren bei Patienten, die auf Schmerzreize ohne motorische Reaktion bleiben, solche Risiken von verzögerten und unvorhersehbaren oder ausbleibenden Wirkeintritten durch eine initiale Intubation zu umgehen.

Cholinerge Begleiteffekte wurden bei zwei Patienten mit Lakrimation und fäkaler Inkontinenz beobachtet, die zwar keine bedrohlichen Folgen nach sich zogen und im letzteren auch durch tiefe Sedation verursacht worden sein könnten, aber dennoch darauf hinweisen, dass auch ein solches Vorgehen unter Antidotgabe mit Fallgruben einhergehen kann.

In zwei weiteren Fallberichten (137) akut intoxikiert, verbal und auf Schmerzreiz nicht erweckbarer, hypoventilierender Patienten, die auf initiale intravenöse Applikation von 4 mg Naloxon und 2 mg Flumazenil keine Reaktion zeigten, erzielte die Gabe von jeweils 2 mg

Physostigmin die Wiederherstellung des Bewusstseins und einen Anstieg der Atemfrequenz von 4 auf 14/min innerhalb von 5 Minuten.

In einer vom New York City Poison Control Center angestrebten Übersichtsrecherche (125) zu verfügbarer Literatur mit originärer Evidenz für die Wirksamkeit von Physostigmin auf GHB-induzierte Sedation nach Bekanntwerden dieser Fallserien erbrachte lediglich zwei weitere Ergebnisse vor anaesthesiologischem Hintergrund.

Bei 24 von 25 Patienten, die einer Regionalanaesthetie mit Diazepam (10 mg p.o.), GHB (50 mg/kg initial, vier Patienten mit zusätzlich 10 mg/kg nach 1 h und 2 Patienten mit nochmalig 10 mg/kg nach 90 min) und Thiopental (220 mg Mitteldosis) unterzogen wurden, war nach Abschluss des Eingriffs das Bewusstsein durch i.v.-Gabe von 2 mg Physostigmin innerhalb von 10 min wiederherzustellen. Der verbliebene Patient benötigte eine zweite Dosis von 2 mg Physostigmin und erwachte 8 min später. Die Autoren schlossen mit der Feststellung, dass „Physostigmin verlässlich und sicher ein promptes und andauerndes Erwachen nach der Verabreichung von GHB erreicht“ (52).

Die gleichen Autoren beschreiben in einem zweiten Artikel zwei Jahre später (1978, (56)) den Verlauf von Allgemeinanästhesien bei 42 Patienten, die mit 10 mg Diazepam p.o. prämediziert und deren Narkosen mit 50 mg/kg GHB i.v., 0,1-0,3 mg/kg Morphin i.v., 0,25 mg/kg Alcuronium i.v. und 50-150 mg/kg Thiopental i.v. eingeleitet wurden.

Die Narkose wurde mit 10 mg/kg GHB i.v. alle 30 Minuten sowie mit Morphin und Alcuronium nach Bedarf weitergeführt. Am Ende der Operation wurden jeweils 1,25-2,5 mg Neostigmin i.v. zur Aufhebung der Muskelrelaxation und nach Einschätzung des Narkosearztes 0,4 mg Naloxon i.v. bei bestehender Atemdepression verabreicht.

Im Anschluss erhielten die sämtlich als tief sediert bezeichneten Patienten 2 mg Physostigmin i.v. verabreicht, worauf 36 nach 10 min post injectionem als erwacht beschrieben wurden. Die verbleibenden sechs Patienten zeigten eine verzögerte Erholung trotz wiederholter Gaben von Physostigmin.

Diese vier verfügbaren Referenzen für den Einsatz von Physostigmin bei durch GHB ausgelöstem Vigilanzverlust zeigen auf den ersten Blick einen deutlichen Nutzen für die Behandlung intoxikierter respektive narkotisierter Patienten, weisen allerdings bei genauerer Betrachtung auch einige methodische Mängel auf.

Zum ersten beinhaltete keine der Untersuchungen eine Kontrollgruppe, was bei akuten Notfällen natürlich schwer, wenn nicht unmöglich zu erwarten ist, aber in elektivem Rahmen

doch Zweifel am Vorliegen einer wirklichen Kausalität nicht widerlegen kann. Zudem wird in einer neueren Untersuchung (64) über eine Aufwachdauer von 6,1 (+/- 4,9) min ohne Verabreichung von Physostigmin nach Einleitungsdosen an GHB von im Mittel 38,6 mg/kg i.v. und Weiterführung der Narkose mit im Mittel 10,9 mg/kg berichtet. Diese Mitteilung einer nahezu identischen Erholungszeit wie bei mit Physostigmin behandelten Patienten ruft damit die Möglichkeit einer lediglichen Koinzidenz mit dem Erwachen aus der GHB-Narkose hervor.

Zum zweiten waren sämtliche Untersuchungen nicht verblindet, so dass dadurch ein Untersucher-bias nicht ausgeschlossen worden ist.

Darüber hinaus ist in der Mitverwendung von Diazepam in den beiden größeren Studien, wenn auch in möglicherweise für einen toxischen Effekt nicht ausreichenden Dosen, das Vorliegen von confounding zu sehen, zumal die Potenz von Physostigmin, Diazepam-induzierte Sedation zu lindern, bereits beschrieben (27) wurde und über Wechselwirkungen zwischen GHB und Diazepam sowie einem möglichen Einfluss von Physostigmin darauf keine Erkenntnisse bestehen.

Zuletzt trägt keine der Studien zur Annahme bei, dass selbst wenn Physostigmin die Vergiftung schneller überwinden würde, dies mit einem verbesserten Ausgang gegenüber einer lediglich supportiven Behandlung verbunden wäre, was nach Veröffentlichung von Ergebnissen bei mit der Skandinavischen Methode versorgten Patienten bis heute zu einem zurückhaltenderen Einsatz von Analeptika geführt hat.

Trotz dieser Problematik von Unschärfen ist es dennoch möglich, dass Physostigmin in solchen Situationen auch in valideren Studiendesigns wirksam ist. In Einzelfallberichten (86,100) wurde die Wirksamkeit von Physostigmin, wenn auch nicht konsistent, bei Überdosierungen mit Baclofen, einem GABA_B-Agonisten mit daher möglicherweise gleicher Wirkungsweise, als gegeben berichtet.

Die bis dato bestehenden Unzulänglichkeiten sollten daher nach Meinung des New York City Poison Control Center (125) als Startpunkt für weitere kontrollierte Studientätigkeit dienen und aufgrund von häufig fehlender klinischer Erfahrung im Umgang mit Physostigmin bei dieser Indikation zu diesem Zeitpunkt nicht in der Empfehlung seines Routineeinsatzes bei GHB-Intoxikationen münden.

5.13 Psilocybin

In einem Einzelfallbericht ist bisher eine gesicherte Psilocybin-Intoxikation beschrieben, die durch Ingestion von mindestens 30 halluzinogenen Pilzen der Art *Psilocybe semilanceata* hervorgerufen wurde, und die in Form eines anticholinergen Syndroms verlief, das mit intravenöser Gabe von Physostigmin aufhebbar war.

Psilocybin enthält in seiner chemischen Struktur wie das halbsynthetische Halluzinogen Lysergsäurediethylamid (LSD) ein Indolringsystem und steht damit dem Neurotransmitter Serotonin chemisch nahe (35). Über agonistische und antagonistische Einflussnahmen auf die serotonerge Transmission beeinflussen beide Verbindungen präsynaptisch auch die funktionellen Projektionen anderer zentralnervöser Überträgerstoffe. Die vegetativen Wirkungen werden beim Menschen als sympathomimetisch beschrieben, auf der psychischen Ebene imponieren vor allem Sinnestäuschungen und Veränderungen des Zeitgefühls im Sinne eines Rauscherlebens.

Im zu beschreibenden Fall (127) zeigte der Patient innerhalb einer Minute mehrfach wiederkehrende optische Halluzinationen im Sinne eines flashback-Phänomens mit Bezug auf das traumatische Erlebnis eines Suizids einer Freundin. Zwischen diesen Halluzinationen war der Patient sehr ängstlich, unruhig und unter betonter auditiver Wahrnehmung verbal nicht zugänglich. Die Gesichtshaut des Patienten war ausgeprägt gerötet, überwärmt und trocken, die Pupillen waren weit dilatiert und nicht lichtreagibel. Ferner bestand eine Harnsperrung.

Aufgrund des einer Tollkirschenvergiftung sehr ähnlichen klinischen Bildes wurden dem Patienten 4 mg Physostigmin sehr langsam intravenös injiziert. 5 min nach der Applikation verlängerten sich die Intervalle zwischen den Halluzinationen, die nach 25 min nicht mehr auftraten. Der Patient kam 40 min post injektionem psychomotorisch zur Ruhe und schied einen Liter Flüssigkeit innerhalb von 15 min aus, die noch dilatierten Pupillen reagierten wieder auf Licht. Eine weitere Gabe von Physostigmin war nicht notwendig und im mittels Dünnschichtchromatographie untersuchten Urin wurde Psilocybin, jedoch kein Hyoscyamin oder Scopolamin nachgewiesen.

Die Autoren mutmaßten aufgrund des beschriebenen Geschehens, insbesondere aufgrund der anticholinergen Symptomatik mit Rötung und Trockenheit der Haut, und entgegen der einschlägigen Literatur, welche die Symptomatik einer Psilocybin-Intoxikation als zentral-sympathomimetisch hervorgerufen erklärt, eine mögliche blockierende Wirkung von Psilocybin auf das zentrale parasymphatische Nervensystem. Dies würde die Erscheinung des Vergiftungsbildes als Atropinintoxikation und seine wirkungsvolle Behandlung mit Physostigmin erklären, wobei weitere Untersuchungen offensichtlich nötig seien um die Zusammenhänge weiter zu klären.

5.14 Organophosphate

Die in ihrer chemischen Molekülstruktur als Phosphorsäureester vorliegenden und auch als Alkylphosphate bezeichneten Substanzen, die eine breite Anwendung als Insektizide (Parathion (E 605), Oxydemeton-methyl u.a.) im Pflanzenschutz, der Veterinärmedizin und bei Hygienemaßnahmen finden und auch als militärische und terroristische Kampfstoffe (Nervengase wie Tabun, Sarin, Soman, VX) bekannt sind, weisen eine sehr hohe Systemtoxizität für Mensch und Tier auf.

Diese erklärt sich im wesentlichen durch eine Blockade der Acetylcholinesterase und einer dadurch hervorgerufenen außerordentlich starken Parasympathomimese an postganglionären Rezeptoren und einer andauernden nikotinergen Wirkung an vegetativen Ganglien und neuromuskulären Endplatten, die dort zu Lähmungserscheinungen führen.

Der Angriffspunkt der Organophosphate an der Cholinesterase ist der gleiche wie beim physiologischen Edukt Acetylcholin und bei einem therapeutischen Eingriff mit einer Carbaminsäure wie etwa dem Physostigmin: Der nach Verlust des labilen esteratischen Acylrests („leaving group“) positiv geladene und damit elektrophile Phosphor bindet sich an den nukleophilen Sauerstoff der funktionellen Hydroxygruppe des Serinrestes im esteratisch-katalytischen Zentrum der Cholinesterase. Eine spontane Reaktivierung des phosphorylierten Enzyms ist allerdings im Vergleich zur Deacetylierung und Decarbamylierung um einen Faktor von mehreren 1000 verlangsamt. Dies führt somit zu einer nicht-kompetitiven Hemmung und quasi-irreversiblen Schädigung des Enzyms (35).

Die auf den ersten Blick paradoxe Annahme, mit einem Wirkstoff, der den gleichen Ansatzpunkt wie die zu antidotierende Substanz aufweist, eine Wirkung zu erzielen, beruht auf der von KOSTER im Jahr 1946 zum erstenmal im Tierversuch überprüften Hypothese, dass Physostigmin als reversibler Enzymhemmer dieses vor der irreversiblen Hemmung durch Organophosphate zu schützen vermag bis diese metabolisiert oder von unspezifischen Bindungsstellen abgefangen sind. In der Tat erwies sich dieses Verfahren im Tiermodell als durchaus wirkungsvoll, setzte allerdings die prophylaktische Gabe von Physostigmin a priori der Exposition mit dem Organophosphat voraus (115).

Dieser Sachverhalt wurde auch 1970 in der britischen Forschungseinrichtung für Chemiekampfstoffe in Porton Down im Tierexperiment am Meerschweinchen bestätigt, in dem die Gabe einer subsymptomatischen Dosis einer Mischung von Physostigmin mit Atropin vor einer Exposition des Tieres mit Soman dessen Letaldosis um das sieben- bis achtfache erhöhte. Die Applikation der gleichen Mixtur nach Soman erreichte dabei jedoch keinen größeren Effekt als bei der alleinigen Gabe von Atropin (8). Allerdings auch dadurch erzielt diese Behandlungsmethode nur akademisches denn angewandt klinisches Interesse, als für den suizidalen, kriminellen oder militärischen Ernstfall entweder kein oder im letzteren nur mit umfangreichen logistischen Kautelen ein Vorteil zu erzielen sein würde.

6. Eigene Pilotstudie

6.1 Methode

6.1.1 Vorgehen

Die Diagnose eines zentralen anticholinergen Syndroms (ZAS) muss in den meisten Fällen aufgrund der klinischen Symptomatik gestellt werden, sei es, weil die Umstände des Vergiftungsvorfalles nicht sicher eruierbar sind oder ein ausreichend leistungsfähiges klinisch-chemisches Analyseverfahren akut nicht verfügbar ist (3).

Die sich einstellende Intoxikations symptomatik ist im wesentlichen dosisabhängig. Dabei kommen leichte, mit nur einzelnen klinischen Zeichen einhergehende wie auch oligosymptomatische Verläufe bei gravierenderen Vergiftungen vor. Die Diagnose eines ZAS erschweren können auch die häufig vorkommenden Mischintoxikationen bei zum Beispiel polytoxikomanen Patienten.

Allerdings sollte das Auftreten mehrerer Zeichen einer Atropinvergiftung, die mehr oder weniger gleichförmig bei allen weiteren anticholinergen Agenzien potentiell sichtbar sind, an ein ZAS denken lassen.

Eine Fallserie mit 5 aus 100 gleichförmigen Vergiftungsbildern, die innerhalb von 24 h in innerstädtischen Kliniken in Philadelphia, USA (49) gesehen wurden, kann diese Problematik augenscheinlich illustrieren. Fünf Patienten wurden unter der Verdachtsdiagnose einer Heroinintoxikation in die Klinik eingewiesen, auffällig waren dabei allerdings wechselnde Bewusstseinslagen zwischen nicht ansprechbar und hochgradig agitiert. Zusätzlich waren maximal dilatierte Pupillen und eine ausgeprägte Tachykardie zu diagnostizieren. Die bereits unter dem Transport ins Krankenhaus begonnene und dort weitergeführte Behandlung mit Naloxon und Benzodiazepinen führte zu keinen Veränderungen der Zustandsbilder. Nach Applikation von Physostigmin wurde ein Abfall des deliranten Zustandsbilds und der Tachykardie innerhalb von 15 min aufgezeichnet, die Selbstgefährdung des Patienten und die tätlichen Angriffe auf das betreuende Personal sistierten. In einer nachträglichen rechtsmedizinischen Analyse der gebrauchten Substanzen wurden neben Heroin als zusätzlich beigefügte Wirkstoffe das anticholinerg wirkende Belladonna-Alkaloid Scopolamin, Chinin und Thiamin nachgewiesen.

Symptomatik des anticholinergen Syndroms (1)

periphere Symptome	zentrale Symptome
rote, trockene Haut	Ataxie
trockene Schleimhäute	Choreoathetose
Mydriasis	Unruhe
Tachykardie	Angst
Harnverhalt	Aggression
fehlende Darmgeräusche	Halluzinationen
erhöhte Körpertemperatur	Delir
	Sopor, Koma
	Atemdepression
	positiver Babinski-Reflex

6.1.2 Physostigmintest

Der größte Wert von Physostigmin in der klinischen Praxis wird allgemein in erster Linie in seiner diagnostischen Aussagekraft gesehen (14,75,78,95,107,112,133). Im vermuteten Vergiftungsfall mit anticholinergem Einfluss kann eine verabreichte Testdosis sehr schnell durch Wiederherstellung der quantitativ und qualitativ veränderten Vigilanz die Verdachtsdiagnose sichern (106).

Der Einsatz des Physostigmintests in den Notfallsituationen, die dieser Arbeit zugrundeliegen, erforderte zur Indikationsstellung die Anwesenheit mindestens eines zentralen und zweier peripherer anticholinergischer Symptome. Weiterhin waren vor Applikation des Antidots Kontraindikationen wie kardiale Reizleitungs- und

-bildungsstörungen und Bradykardie, sowie Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) und Differentialdiagnosen einer veränderten Bewusstseinslage wie ketoazidotische Stoffwechselentgleisung, Hypoglykämie, Urämie oder hepatische Enzephalopathie auszuschließen. Dies erfolgte durch körperliche Untersuchung (Auskultation der Lunge), Bestimmung des Blutzuckers und Ableitung eines Elektrokardiogramms am Patienten. Bei negativen Befunden wurde den Patienten 0,03 mg/kg KG Physostigminsalicylat als Kurzinfusion über 10 min intravenös und unter Monitorüberwachung appliziert.

15-20 Minuten nach Gabe des Antidots wurden körperliche Untersuchung, EKG-Aufzeichnung und wenn möglich die Anamneseerhebung wiederholt und der vorgenommene Test als positiv bewertet falls

- eine Reaktivitätszunahme nach der Münchner Coma-Skala (MCS, s. unten) um mindestens eine Stufe zu verzeichnen war
- oder der vorher nicht intubierte und akommunikative Patient nach Gabe der Testdosis seinen eigenen Namen und Adresse zu nennen in der Lage war
- oder sich der wechselnd somnolent und agitiert, delirant, halluzinierend oder desorientiert präsentierende Patient zu kohärent-ruhigem Verhalten verändert hatte
- oder sich nomotope respektive heterotope Herzrhythmusstörungen normalisiert hatten
- oder sich eine vorher bestehende Mydriasis eindeutig zurückgebildet hatte (128).

Im Falle einer ausbleibenden Wirkung oder bei Symptomrekurrenz nach positivem Testergebnis sollte die wiederholte Gabe der Testdosis frühestens nach 15-30 Minuten und nur bei fehlenden Zeichen einer cholinergen Überstimulation wie Salivation, Schwitzen und intestinaler Hyperperistaltik erfolgen. Bei weiterem Bedarf sollte eine Dauerinfusion mit 1-4 mg/h unter biologischer Titration bis zur klinischen Besserung oder dem Auftreten cholinergischer Vergiftungszeichen durchgeführt werden (47).

Bei einem notwendigen Vorgehen dieser Art sind allerdings eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiko sowie eine kontinuierliche Überwachung des Patienten unabdingbar, als mit abklingender Wirkung des anticholinergen Einflusses und bei möglicherweise an nicht allen Wirkorten gleichmäßig ausgeprägter anticholinergischer Blockade die Wahrscheinlichkeit für physostigmininduzierte Nebenwirkungen entsprechend ansteigt (108).

Gefährliche, periphere cholinerge Zeichen wie eine bronchiale Hypersekretion können durch Injektion von Atropin in häftiger Dosis sofort aufgehoben werden (11,97). Da eine betontete zentral-cholinerge Wirkung therapeutisch erwünscht ist, der aber durch Gabe von Atropin wiederum entgegengewirkt würde, erscheint die Verwendung von lediglich peripher wirksamen anticholinergen Substanzen wie Glykopyrroniumbromid jedoch als bevorzugt indiziert.

Die empfohlene Dosierung in solchen beträgt ein Fünftel der applizierten Physostigminmenge (111).

Reaktionstypen der Münchner Coma – Skala (128):

Beobachtet und beurteilt wird die Reaktion des Patienten auf einen standardisierten maximalen Schmerzreiz wie dem Druck eines Bleistifts auf 3-4 Fingernägel nach folgender Einteilung:

areaktiv:	keinerlei Reaktion
motorisch reaktiv	Bewegung von Kopf, Rumpf oder Extremitäten
mimisch reaktiv	Stirnrunzeln, Lidkontraktionen, Mundbewegungen, Schlucken
orientierend reaktiv	Ab- und Zuwendung des Kopfes, Öffnung der Augen
kommunikativ reaktiv	Ab- und Zuwendung des Blickes, verbale Äußerungen

Abb. V: Testprotokoll

P H Y S O S T I G M I N T E S T

I Anwendungskriterien:

Hinweis f. Substanz (Präparat)
.....
Forrest-Schnellteste:FPN..... Imipramin*
Asservat-Nr. des Harns

II Dokumentation:

.... mg Physostigmin i.v. injiziert am..... umUhr

SYMPTOMATIK

**unmittelbar vor
Antidotgabe**

**15-20 Min. nach
Antidotgabe**

Atmung:

Atemfreq. (nt. intubiert) oder
Atemminutenvol.(falls intub.) 1/min

Herz-Kreislauf:

Blutdruckwerte mm Hg mmHg
Pulsfreq.
(Arrhythmie, Extrasystolie?)

Sonstiges:

Pupillenweite
Haut (rot-blass,
trocken-feucht)
Mund (trocken-feucht)

Reflexe PSR: re: li: PSR: re: li:
Babinski re: li: re: li:

Art d. Halluzinationen:
(optisch/akustisch)

Orientierung:

(auf Befragen ja/nein)
Namensangabe ja/nein
Angabe d. Adresse ja/nein

Reaktivitätsart n. MCS:

Mutmaßlicher Wirkungseintritt: ca.min nach Physostigmininjektion

Beurteilung: Zustand GLEICH / GEBESSERT / VERSCHLECHTERT

Unterschrift:

Fremdbeobachter:

Anlagen: EKG I EKGII

ERGEBNIS:

* Die Forrest-Reaktionen sind qualitative Screeningteste, mit deren Hilfe die Anwesenheit von Phenothiazinen, ihren Metaboliten (FPN) und dem trizyklischen Antidepressivum Imipramin im Harn oder in der Magenspülflüssigkeit nachzuweisen ist.

Einem Milliliter der jeweiligen Probe wird ein Milliliter Forrestlösung IV zur Detektion von Imipramin, bestehend aus jeweils einem Viertel Volumenanteil von 0,2%iger wässriger Kaliumbichromatlösung, 30%iger Schwefelsäure, 50%iger Salpetersäure und 20%iger Perchlorsäure, zugesetzt.

Ein positives Testergebnis wird durch eine blasser, olivgrüne Färbung der Lösung angezeigt, wobei die Farbtintensität Rückschlüsse auf die Konzentration des Agens, allerdings keine definiert quantitativen Aussagen zulässt (107).

Dem Nachweis von Phenothiazinderivaten und -metaboliten dient die Verwendung von einem Milliliter FPN-Reagenz, bestehend aus einem Zwanzigstel Volumenanteil 5%iger wässriger Eisen-III-chloridlösung, 9/20 Volumenanteilen von 20%iger Perchlorsäure und hälftigem Volumenanteil von 50%iger Salpetersäure, als Zusatz zu einem Milliliter Probenlösung. Die Farbreaktionen der Metallionen mit dem zu detektierenden Agens ergeben im sauren Milieu je nach vorliegendem Phenothiazinderivat von rosa über rötlich nach violett reichende Tönungen.

Die Reaktionen nach Forrest stellen außerordentlich spezifische und gleichzeitig einfache und rasch durchführbare Tests dar. Die Nachweisgrenze von Wirkstoffeinnahmen wird mit 20 mg pro Tag angegeben, womit also Vergiftungen in der Regel mit hinreichender Sicherheit zu erkennen sind (39).

Trotz der inzwischen erfolgten Etablierung leistungsfähigerer, quantitativer toxikologisch-analytischer Methoden können die Tests nach Forrest weiterhin hilfreiche diagnostische Dienste leisten.

6.1.3 Kontraindikationen

Erkrankungen, die durch die Betonung eines cholinergen Einflusses einer möglichen Exazerbation unterliegen, sind Asthma bronchiale und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), deren obstruktive Ventilationskomponenten durch Bronchorrhoe und Bronchokonstriktion verstärkt werden können. Weiterhin sind eine koronare Herzkrankheit, die periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, Morbus Parkinson und eine bestehende Schwangerschaft als relative Kontraindikationen zu nennen. Der Einsatz von Physostigmin ist im Einzelfall nach der bestehenden Schwere der Vergiftungssymptomatik und dem erzielbaren Nutzen gegenüber den einzugehenden Risiken abzuwägen. Absolute Kontraindikationen, die in keinem Fall die Anwendung des Antidots erlauben, stellen bestehende Obstruktionen im Gastrointestinaltrakt und den ableitenden Harnwegen, geschlossene Schädel-Hirn-Traumen und ein bestehender Depolarisationsblock durch depolarisierende Muskelrelaxanzien wie Succinylcholin sowie Intoxikationen mit irreversiblen Inhibitoren der Acetylcholinesterase wie Organophosphaten dar (1,108).

6.2 Ergebnisse

Gegenstand der Untersuchung waren Fälle von 50 Patienten, die im Zeitraum der Jahre 1980 bis 1993 im Zuge der Nothilfe in der Toxikologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München am Klinikum Rechts der Isar stationär aufgenommen und behandelt wurden. Die Patienten zeigten zentrale und periphere Symptome eines anticholinergen Syndroms, worauf in diagnostischer wie therapeutischer Absicht das spezifische Antidot verabreicht wurde.

Die Absicht und das Ziel dieser Pilotstudie war, die Wirksamkeit des Antidots bei Vergiftungen durch unterschiedliche Agenzien zu untersuchen, weil seinerzeitige Mutmaßungen davon ausgingen, dass es bei über 600 anticholinerg wirksamen Arzneimitteln und Pflanzen die klinische Vergiftungssymptomatik würde lindern können (24,47).

6.2.1 Positive Teste

Der Physostigmin-Test wurde im Verlauf dieser Studie in 57 Fällen durchgeführt, wobei 7 Fälle aufgrund fehlender oder unzureichender Dokumentation von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen werden mussten. Die verbleibenden 50 Anwendungen des Tests wurden in 39 Fällen als positiv bewertet, was einer Proportion von 78% entspricht.

In den folgenden Tabellen sind, eingeteilt nach eingenommenen Wirkstoffen, die Verbesserungen (+) im klinischen Vergiftungsbild nach Durchführung des Physostigmintests aufgezeichnet, die zu seiner positiven Bewertung nach (128) geführt hatten. Die tatsächlich ingestierten Wirkstoffe wurden durch toxikologische Laboranalysen von Urin- und/oder Blutproben retrospektiv verifiziert.

Der Schweregrad der Vergiftung ist eingeteilt nach leichter, mittelgradiger und schwerer Symptomatik, wie er auch im von der WHO, der Europäischen Kommission und der EAPCCT vorgeschlagenen poisoning severity score (PSS) beschrieben ist (89).

Der häufigst involvierte Wirkstoff in dieser Fallserie war das Antihistaminikum Diphenhydramin. In den zehn aufgezeichneten Fällen seiner Einzeleinnahme zeigte sich die Gabe von Physostigmin wirkungsvoll hinsichtlich der Verbesserung der Vigilanz und des kohärenten Verhaltens der Patienten.

Tab. I: Monointoxikationen mit Diphenhydramin (n=10/10)

Pat.ID	Schweregrad	bewusstlos	tachykard	Mydriasis	desorientiert	Halluzination	Agit/Somnol
1035/81	schwer	+					
1646/82	mittel			+	+	+	
474/83	leicht			+	+		+
130/84	leicht		+	+	+	+	
413/85	leicht					+	
433/87	leicht			+		+	
593/88	leicht			+	+		
865/89	leicht			+	+	+	+
706/93	mittel		+		+	+	+
129/93	leicht		+			+	

In insgesamt neun Fällen mit zusätzlichen Einnahmen weiterer Medikamente und Drogen wurde bei achtmaliger Anwendung der Testdosis eine Wirkung in ähnlicher Ausprägung erzielt (Proportion 89%). Auffällig hierbei erschienen aufgrund ihrer geringeren Häufigkeit und größeren Schwere die Koingestionen von Theophyllin und einem trizyklischen Antidepressivum (TCA).

Tab. II: Mischintoxikationen mit Diphenhydramin (n=8/9)

Pat.ID	Schweregrad	weitere Noxen	Konzentration
1707/83	leicht	Ethanol	1,2 g/l i.S.
492/84	leicht	Ethanol*, Thioridazin	1,5 g/l i.S. *
1877/84	mittel	Oxazepam	
1221/84	mittel	NSAID, Opioid	
1356/85	mittel	Theophyllin	41 mg/l i.S.
200/86	schwer	TCA	
1838/87	leicht	Flunitrazepam	
37/93	leicht	Ethanol	

Pat.ID	bewusstlos	tachykard	Mydriasis	desorientiert	Halluzination	Agit/Somnol
1707/83				+	+	+
492/84		+	+	+		+
1877/84		+		+	+	+
1221/84			+	+		+
1356/85			+	+		
200/86	+	+				
1838/87				+		+
37/93						+

Weitere häufige Auslöser von anticholinergen Syndromen sind die insbesondere im Alter von Heranwachsenden gerne zur Erfahrung eines vermeintlichen Abenteuers verwendeten pflanzliche Drogen Tollkirsche (*Atropa belladonna*) und Stechapfel (*Datura stramonium*). Aufgrund ihrer hinreichend enthaltenen Hauptalkaloide Hyoscyamin und Hyoscin (Scopolamin) können sie bei schon geringen ingestierten Mengen zu einer deutlichen Vergiftungssymptomatik führen.

Die in den vorliegenden Testprotokollen vorgenommene Bewertung bis zu moderater Vergiftungsschwere zeigte sich in acht von neun Ereignissen einer Monoingestion (Proportion 89%) und in zwei Fällen mit kombiniertem Alkohol- und Cannabiskonsum durch Physostigmin als erfolgreich behandelbar.

Tab. III: Mono- und Mischintoxikationen mit pflanzlichen Alkaloiden
(n=8/9 resp. 2/2)

Pat.ID	Schweregrad	Planzenart	weitere Noxen	Konzentration
692/82	leicht	<i>Atropa belladonna</i>	-	
831/83	mittel	<i>Atropa belladonna</i>	-	
1251/83	leicht	<i>Atropa belladonna</i>	-	
1685/85	leicht	<i>Atropa belladonna</i>	-	
1240/87	mittel	<i>Datura stramonium</i>	-	
1238/88	leicht	<i>Datura stramonium</i>	-	
792/88	leicht	<i>Atropa belladonna</i>	-	
545/93	mittel	<i>Datura stramonium</i>	-	
1274/81	mittel	<i>Atropa belladonna</i>	Ethanol	1,1 g/l i.S.
1591/85	mittel	<i>Datura stramonium</i>	THC	60 µg/l i.U.

Pat.ID	bewusstlos	tachykard	Mydriasis	desorientiert	Halluzination	Agit/Somnol
692/82				+	+	
831/83				+		+
1251/83			+			
1685/85			+			
1240/87		+		+		+
1238/88			+		+	+
792/88			+	+	+	
545/93						+
1274/81			+	+		+
1591/85		+	+	+		+

Die Gruppe mit den hinsichtlich einer Indikationsstellung für Physostigmin in der Literatur am kontroversesten diskutierten Wirkstoffen, den trizyklischen Antidepressiva, ist in dieser Übersicht dreimal als Monoingestion und einmal unter Miteinahme von Benzodiazepinen und schwerem Symptomverlauf vertreten.

Eine Besserung des Vergiftungsbilds der Patienten wurde in allen Fällen gesehen, wobei unerwünschte Wirkungen und deren mögliche Folgen ausgeblieben sind.

Tab. IV: Mono- und Mischintoxikationen mit TCA (n=3/3 resp. 1/1)

Pat.ID	Schweregrad	weitere Noxen
1826/81	mittel	-
741/84	mittel	-
245/89	leicht	-
1404/81	schwer	Benzodiazepin

Pat.ID	bewusstlos	tachykard	Mydriasis	desorientiert	Halluzination	Agit/Somnol
1826/81		+	+	+	+	+
741/84		+		+		
245/89			+			
1404/81	+		+			

Die Ergebnisse im Einsatz von Physostigmin bei anderen, in der Literatur als eher inkonsistent erfolgreich beschriebenen, Wirkstoffen waren in der vorliegenden Übersicht zum Teil dennoch bemerkenswert.

Die Bewusstlosigkeit von Patient 195/93 nach Einnahme von 5 g Promethazin einige Stunden vor Klinikaufnahme wurde durch Gabe von Physostigmin nicht wahrnehmbar verändert, aber ein ausgeprägter myoklonischer Zustand der Extremitäten verlor im Anschluss deutlich an Intensität, was zur positiven Bewertung der Wirkung des Antidots führte.

Der vigilanzverbessernde Einfluss auf die Benzodiazepinintoxikationen aus den Jahren 1981 und 1988 stimmt mit älteren Berichten über die analeptischen Wirkungen von Physostigmin überein, während die Wirkung auf Biperiden, einer Substanz mit ausgeprägt anticholinergem Wirkung, leicht erklärbar ist.

Tab. V: Intoxikationen mit anderen Wirkstoffen

Pat.ID	Schweregrad	Wirkstoff
710/81	schwer	Phenothiazin
195/93	schwer	Phenothiazin
1665/93	leicht	Phenothiazin
182/80	leicht	Doxylamin
524/81	schwer	Benzodiazepin, NSAID
612/88	mittel	Benzodiazepin, Opiat
1601/92	mittel	Benzodiazepin, Biperiden

Pat.ID	bewusstlos	tachykard	Mydriasis	desorientiert	Halluzination	Agit/Somnol
710/81	+	+				
195/93	(+)	+				
1665/93				+		+
182/80				+	+	+
524/81	+	+				
612/88	+	+				
1601/92			+			

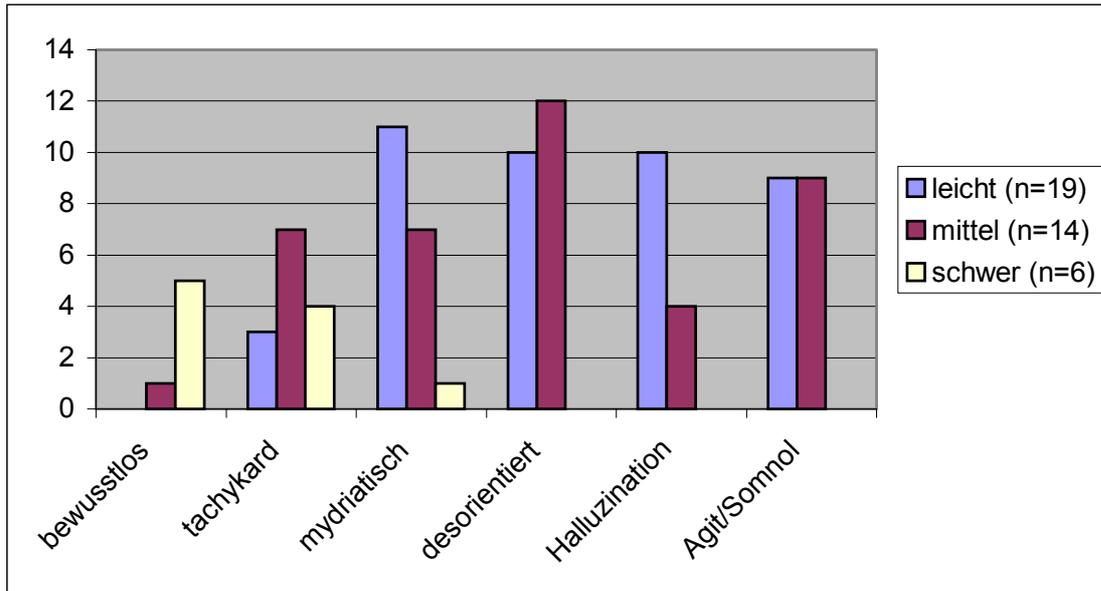
In der Zusammenfassung der Studie ergibt sich ein Gleichgewicht hinsichtlich des Schweregrads der Vergiftungen zwischen leicht respektive mittelgradig und schwer ausgeprägter Symptomatik.

In Bezug auf einen Zusammenhang zwischen der Art der durch das Antidot gelinderten Symptome und ihrer Häufigkeitsverteilungen im Vergleich der Vergiftungen leichten und mittelschweren Grades sind keine nennenswerten Unterschiede feststellbar.

Die Aufhebung des Bewusstseinsverlusts in fünf von sechs Fällen einer schweren Vergiftung (83%) erscheinen zwar durchaus bemerkenswert, allerdings ist die Aussagekraft dieses Ergebnisses aufgrund fehlender Kontrollgruppen und einer geringen Fallzahl entsprechend eingeschränkt.

Tab. VI, Abb. VI: Zusammenfassung der klinischen Effekte

Schweregrad	verbesserte Symptomatik					
	bewusstlos	tachykard	Mydriasis	desorientiert	Halluzination	Agit/Somnol
leicht (n=19)		3	11	10	10	9
mittel (n=14)	1	7	7	12	4	9
schwer (n=6)	5	4	1			



6.2.2 Negative Teste

Neben den bereits oben erwähnten negativen Testergebnissen bei einer kombinierten Diphenhydramin- und Ethanol- Vergiftung sowie einer klinisch nicht in Gänze gesicherten Tollkirscheningestion blieb auch eine Mischintoxikation aus Benzodiazepinen und einem Opiat nach Gabe von Physostigmin ohne wesentliche Veränderung im klinischen Bild.

Darüber hinaus zeigten auch Patienten mit Blutalkoholspiegeln bis 2,4 g/l und einer Überdosierung mit dem Neuroleptikum Zuclopenthixol keine deutlichen Veränderungen in ihren Vergiftungsbildern.

In den Anwendungen nach Ingestion von Amphetaminen und Fliegenpilz ist eine Wirkung schwerlich zu erwarten, da Imbalancen in der zentralnervösen Neurotransmission abseits von cholinergen Projektionen vorliegen. Amphetamine rufen aufgrund ihrer Eigenschaft als indirektes Sympathomimetikum eine sympathotone Stoffwechsellage hervor, während das

Vergiftungsbild einer Amanitaintoxikation durch die im Pilz enthaltenen, partiell GABAerg-agonistisch und antagonistisch agierenden Wirkstoffe Ibotensäure und Muscimol hervorgerufen wird (35).

Die in weiteren drei Fällen vorliegenden Mischintoxikationen mit nahezu unüberschaubaren Cocktails aus analeptisch wie narkotisch wirkenden Substanzen und dem in zwei Fällen zusätzlichen Vorliegen von akuten Episoden einer schizoaffektiven und einer paranoid-halluzinatorischen Psychose ließen darüber hinaus eine valide Bewertung einer möglichen Wirkung von Physostigmin verständlicherweise nicht zu.

Tab. VII: negative Physostigminteste

Pat.ID	Giftart	diagnostische Wertung
327/87	Diphenhydramin, Ethanol	ohne Effekt
1512/93	Atropa belladonna	unklare Vergiftung
1320/81	Benzodiazepin, Opiat	ohne deutliche Verbesserung in klin. Bild
874/90	Ethanol, 2,37 g/l i.S.	Vigilanz unterschwellig aufgeheit
1401/88	Ethanol	ohne Effekt
1499/91	Zuclopenthixol	Vigilanz unterschwellig aufgeheit
1909/86	Amphetamin, Alkohol	ohne Effekt
1637/90	Amanita muscaria, Ethanol 1,55 g/l i.S.	ohne Effekt
2007/86	Bellergal, Koffein, Ethanol	ohne Effekt
366/91	unterliegende akute Psychose	nicht beurteilbar
683/85	unterliegende akute Psychose	nicht beurteilbar

6.2.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

An Nebenwirkungen in den beschriebenen Fällen trat einmalig zehn Minuten nach Gabe des Physostigmins in der Mischintoxikation aus Diphenhydramin und Theophyllin (1356/85) ein generalisierter Krampfanfall auf, der durch Gabe von Diazepam ohne weitere Komplikationen kupierbar war. Darüber hinaus ist auch zu bedenken, dass die festgestellte Theophyllin-Serumkonzentration von 41 mg/l in dieser Höhe auch schon selbst zum Auftreten dieses Vorfalls geführt haben könnte (120).

Ein weiteres einzelnes Ereignis bestand im Auftreten einer kurzen Episode von ventrikulärer Extrasystolie, die ohne therapeutische Eingriffe nach wenigen Sekunden sistierte, während der durch Stechapfeltee vergiftete Patient (1238/88) seine vollständige Orientierung zurückgewann.

6.2.4 Kasuistiken

FALL 1:

Eine 42-jährige Patientin wurde etwa 3 Stunden nach Ingestion einer unbekanntem Menge von Anafranil (Wirkstoff: Clomipramin) und Limbatriil (Wirkstoffe: Amitriptylin/Chlordiazepoxid, Mengenverhältnis 3:1) in agitiertem und zu Person, Ort und Zeit desorientiertem Zustand zur stationären Aufnahme gebracht. Der Blutdruck betrug 130/80 mmHg, die Herzfrequenz erreichte 136 Schläge/min. Ferner fiel eine seitengleiche, lebhafte Reflexsteigerung auf, die isokoren, mydriatischen Pupillen reagierten auf Licht und Akkomodation regelrecht und konvergent, Haut und Schleimhäute zeigten sich trocken.

Im Elektrokardiogramm war ein Sinusrhythmus mit intermittierender ventrikulärer Extrasystolie in Form von Couplets sichtbar, die zeitlichen Latenzen lagen innerhalb der Normbereiche.

Die Patientin wurde ferner einer Magenspülung mit folgender Instillation von Medizinalkohole und Natriumsulfatlösung unterzogen, bevor nach erfolgter Indikationsstellung ein Physostigmintest durchgeführt wurde.

Hierfür wurde der Patientin in einer Kurzinfusion 1 Ampulle Anticholium, entsprechend 2mg Physostigmin intravenös infundiert.

Nach 10 Minuten war die psychomotorische Erregung der Patientin deutlich gemindert, die Orientierung in allen Qualitäten wiederhergestellt und im EKG neben einer nahezu wieder normalen Herzfrequenz von 84 Schlägen/min auch keine ventrikulären Extrasystolen mehr sichtbar.

Demzufolge ist das Ergebnis des Physostigmintests als positiv zu bewerten und in diagnostischer Hinsicht von einem zentral-anticholinergen Syndrom auf dem Boden einer Überdosierung mit trizyklischen Antidepressiva auszugehen. In der toxikologischen Labordiagnostik konnten die entsprechenden Metabolite zur Sicherung der Diagnose ebenfalls qualitativ nachgewiesen werden.

FALL 2:

Der 21-jährige Patient wurde vom Notarzt nach dem Krankentransport mit initial wachem, agitiertem Verhalten und nach einem aufgetretenen zerebralen Grand-mal-Anfall in daraufhin mit 20 mg Diazepam sekundär hervorgerufenem, nicht ansprechbarem Zustand in den Aufnahmeraum der Toxikologischen Abteilung gebracht. Der Patient hatte zuvor 3 g Diphenhydramin ingestiert.

Bei der Aufnahmeuntersuchung zeigten sich stabile Vitalparameter mit einer Herzfrequenz von 130/min im Sinusrhythmus und normwertigen Latenzzeiten im EKG (PQ 0,14s, QRS 0,08s, QTc 110%). Die Pupillen waren isokor, mittelweit und lichtreagibel.

Etwa neun Stunden nach der vermuteten Giftaufnahme verbesserte sich die Vigilanz quantitativ, zeigte sich allerdings weiterhin qualitativ verändert im Sinne einer fahrigen Kognition und Agitation. Ferner war darüber hinaus eine deutliche Mydriasis neu eingetreten.

Nach der Gabe von 2 mg Physostigmin als Kurzinfusion trat eine sofortige Beruhigung des Patienten ein, die Pupillen verengten sich unmittelbar und blieben im weiteren Verlauf des stationären Aufenthalts des Patienten im Klinikum bis zu seiner Entlassung mittelweit und isokor. Rekurrenzen eines veränderten zentralnervösen Zustandsbilds traten gleichfalls nicht wieder auf.

6.2.5 Fälle im Giftnotruf München

Nach telefonischen Beratungen und im Anschluss anhand der Arztbriefe verfolgten Verläufen durch den durch die Toxikologische Abteilung unterhaltenen Giftnotruf München sind im Zeitraum von Mai 2001 bis August 2003 vier Vergiftungsfälle mit Anwendung von Physostigmin bekannt geworden:

FALL 1:

Nach der Ingestion von wahrscheinlich 210 mg Olanzapin bot sich dem behandelnden Notarzt etwa 4 h nach dem Ereignis eine bewusstlose, 50-jährige Patientin mit einer Glasgow-Coma-Scale von 6. Die Vitalparameter waren stabil mit einem Blutdruck von 140/70 und einer Herzfrequenz von 95/min bei Sinusrhythmus und intermittierenden ventrikulären Extrasystolen.

Nach der mutigen Applikation von 2 mg Physostigmin wurde der Zustand der Patientin nach 20 min bei der Übergabe im Krankenhaus als verbessert und die Extrasystolie als behoben beschrieben.

FALL 2:

Zwei Stunden nach Einnahme von 1,5g Diphenhydramin in parasuizidaler Intention wurde die junge Patientin in deutlicher Unruhe mit wahnhafter, deliranter Symptomatik stationär aufgenommen, wobei sie verkannte, dass ihr Vater ihren Ehemann töten wolle.

Nach Gabe von 2 mg Physostigmin klarte die Patientin innerhalb von 30 min auf, gewann ihre Orientierung vollständig zurück und zeigte sich selbst verwundert über ihre ihr berichtete Verhaltensweise. Im weiteren Verlauf bis zur Entlassung am folgenden Tag traten keine Zeichen einer Rekurrenz mehr auf.

FALL 3:

Die 26-jährige Patientin wurde nach Einnahme von 3g Diphenhydramin und 1,5g Doxylamin in einer akuten Belastungsreaktion bei Partnerkonflikt vom Notarzt ins Krankenhaus verbracht. Sie war bei Bewusstsein, zeigte sich jedoch ausgeprägt agitiert, dabei schreckhaft und gedanklich verlangsamt. Bei der körperlichen Untersuchung waren weiterhin auffällig feststellbar eine Tachykardie von 160/min, weite und lichtreagible Pupillen sowie eine ausgeprägte Hyperreflexie.

Durch die Gabe von 2 mg Physostigmin wurde laut Arztbrief das anticholinerge Syndrom kuptiert, die konsiliarische Diagnose einer Borderline-Persönlichkeit gestellt und eine weitergehende ambulante psychotherapeutische Betreuung eingeleitet.

FALL 4:

Die 30-jährige Patientin zeigte etwa 12 h nach Einnahme von 3,6 g Diphenhydramin und einer halben Flasche Sekt am Morgen des folgenden Tages eine verwaschene Sprache und eine Sinustachykardie von 105/min.

Weitere acht Stunden später hatte sich ihr Zustandsbild zu einem manifesten zentral-anticholinergen Syndrom fortentwickelt, in dem sich sich ausladend agitiert-aggressiv und halluzinierend präsentierte. Nach der Verabfolgung der üblichen Antidotdosis sistierte die delirante Symptomatik schnell.

7. Diskussion

7.1 Anfänge

Ein erster Bericht über die erfolgreiche Behandlung eines zentral anticholinergen Syndroms mit Physostigmin datiert bereits aus dem Jahr 1864 und stammt von Dr. Kleinwächter aus Prag, der als Augenarzt über die Arbeiten von FRASER und ARGYLL ROBERTSON über den Antagonismus von Atropin und den Wirkstoffen der Calabar-Bohne am Auge offensichtlich bestens im Bilde war. Von vier inhaftierten Patienten, die akzidentell, in der Annahme es handele sich um eine Spirituose, insgesamt geschätzte 64 mg Atropin aus einer entsprechenden Lösung zu sich nahmen, entwickelten zwei von ihnen ein wechselnd agitiert-komatöses und delirantes Zustandsbild. Nach wirkungslosen Behandlungsversuchen mit Kaffee, Zimt und Sirup Ipecacuanhae und bei weiterer Verschlechterung des Krankheitsbildes verabreichte Dr. Kleinwächter einem der Betroffenen einen Extrakt der Calabar-Bohne mit einem Gehalt von etwa einem Milligramm Physostigmin und behielt den zweiten Patienten unbehandelt als Kontrolle. Während Ersterer nach kurzer Zeit mit noch dilatierten Pupillen aufrecht sitzen und Fragen beantworten konnte und sich am folgenden Tag in normalem mentalem Zustand befand, veränderte sich das Zustandsbild des zweiten Patienten nicht, der auch am nächsten Tag weiterhin vergiftet erschien (53,95).

Diese Wirksamkeit als Gegenspieler des Atropins zeigte sich darüber hinaus auch 1958 bei einem vorsätzlich iatrogen herbeigeführten Koma als somatischer Behandlungsmethode von psychiatrischen Erkrankungen. Der mit Atropindosen von 200 mg und mehr erzielte Bewusstseinsverlust wurde durch die Gabe von 1 – 4 mg Physostigmin als wieder umkehrbar beschrieben (38).

Nach der erstmaligen Bezeichnung solcher charakteristischer Vergiftungsbilder als zentralem anticholinergen Syndrom unter Mitaufnahme der Manifestation auch peripherer Zeichen im Jahre 1966 (68), wurde zwei Jahre später die erste Fallstudie zur Anwendung des seinerzeit keineswegs breit bekannten Antidots veröffentlicht. In dieser wird über den Einsatz von Physostigmin in 26 Fällen berichtet, in denen es durch die therapeutische Anwendung von Atropin und Anti-Parkinsonpräparaten zum beschriebenen Vergiftungsbild gekommen war. In sämtlichen Fällen war durch die Applikation von 2 mg Physostigmin die klinische Symptomatik aufhebbar gewesen. Die Autoren empfahlen, ein anticholinerges Zustandsbild nicht von vornherein als benignes Phänomen oder kuriose Reaktion zu werten, da seine

Überwachung und gegebenenfalls notwendige Behandlung zu spürbarer Unruhe und Nervosität auf Station, im Aufwachraum oder in der Ambulanz beitragen könne, darüber hinaus eintretende Komplikationen wie akzidentelle Verletzungen oder Aspiration zur Verlängerung der Hospitalisation führten und bereits Todesfälle beschrieben worden seien. Die Wirkung von Physostigmin wurde als sicher, wertvoll und effektiv beschrieben und als zurückhaltend einsetzbar für diese Indikation, Vergiftungen mit Substanzen mit zentral anticholinergem Wirkung, empfohlen (31). Im weiteren Verlauf des Jahrhunderts bis in die heutige Zeit entwickelte sich Physostigmin allerdings hinsichtlich der Einschätzung eines gerechtfertigten Einsatzes zu einem sehr kontrovers diskutierten Pharmakon, dessen endgültige Indikation nach wie vor nicht gefunden ist (108). Dies lässt sich vor allem am Beispiel der trizyklischen Antidepressiva demonstrieren.

7.2 Trizyklische Antidepressiva

Nach der Einführung der trizyklischen Antidepressiva (TCA) gegen Ende der 50er Jahre des 20. Jahrhunderts und ihrer raschen Verbreitung in der medikamentösen Behandlung (62) stieg auch in gleicher Weise die kumulative Inzidenz von akuten Überdosierungen regional ausgewählt um bis zum Zehnfachen innerhalb von acht Jahren bis 1973 (80). Nach ersten Berichten über erfolgreiche Behandlungen von 5 Vergiftungsfällen (36,107) in den Jahren 1970 und 1971, in denen die Patienten ihr Bewusstsein innerhalb von 20 min nach Physostigmingabe wiedererlangten und ihre Herzfrequenz reduziert wurde ohne dass Nebenwirkungen auftraten, wurde der frühe, und aufgrund der kurzen Wirkdauer auch wiederholte Einsatz des Antidots zur Linderung der zentralnervösen und kardialen Effekte sowie zur Prävention der letzteren empfohlen.

In weiteren Einzelfallberichten aus den folgenden Jahren (14,111,112) wurden diese Erfahrungen wiederholt bestätigt und im Physostigmin vorübergehend das Mittel der Wahl zur Behandlung von Vergiftungen mit TCA gesehen und das Auftreten von kardialen Arrhythmien nach Ingestion dabei als fraglos mit Physostigmin zu behandeln empfohlen (71,96,112), da seinerzeit keine eintretenden Komplikationen beschrieben waren.

So wurde in einer Studie (133) bei 16 von 17 allein oder gemischt mit TCA vergifteten Patienten seine Wirksamkeit durch deutliche Anhebung des Bewusstseinsgrads gezeigt, an Nebenwirkungen die Auslösung einer selbstlimitierten, nicht behandlungsbedürftigen Bradykardie sowie das Auftreten von 2 zerebralen Krampfanfällen beschrieben, die allerdings in keiner zeitlichen Sequenz mit darin erkennbarer Kausalität zur Verabreichung von Physostigmin lagen. Die eingesetzte Dosis von initial 2 mg wurde im übrigen als nicht ausreichend für die Auslösung cholinergischer Krisen eingeschätzt und deshalb zur wiederholten Gabe alle 30 bis 120 min zum Erhalt des Bewusstseins zugelassen. Die Indikationsgrenzen für den empfohlenen Einsatz des Antidots wurden allerdings insofern enger gezogen, als das Vorliegen eines alleinigen Komas per se als nicht ausreichend, in Verbindung mit gesicherter TCA-Einnahme, dem Vorliegen von anticholinergischer Symptomatik oder bereits stattgehabter Konvulsionen aber als gegeben angesehen wurde (129,130).

Darüber hinaus wurden Verbesserungen an neurologischer Symptomatik wie Aufhebung von myoklonischen und choreoathetotischen Hyperkinesien und Wiederherstellung von Korneal- und okulovestibulärem Reflex nach Physostigmin berichtet und im ersteren durch die Wiederherstellung des diencephalen Gleichgewichts der Neurotransmitter Acetylcholin,

Dopamin und Serotonin erklärt. Trotz der Gabe von 0,5-1 mg Physostigmin, wiederholt in einem Fall über 13h, traten hierbei keine Nebenwirkungen auf, es wurde allerdings hinsichtlich der Länge der stationären Überwachung zur Vorsicht geraten, als aufgrund der ausgeprägten Gewebsbindung der TCA und der dadurch verzögerten Elimination der Noxe über die Entwicklung später Arrhythmien noch nach Tagen berichtet wurde (14,107).

Eine solche Komplikation trat in einer weiteren Einzelfallbeschreibung auf, in der zum ersten Mal über die erfolgreiche Behandlung von bereits initial malignen kardialen Rhythmusstörungen berichtet wurde (121). Eine 22 Jahre junge Frau zeigte nach der Einnahme von 750-1000 mg Amitriptylin einen zunehmenden Vigilanzabfall, bei ebenfalls vorliegendem erweiterten QRS-Komplex und einer Herzfrequenz von 125-140/min. Sie erhielt sukzessive 3x 2 mg Physostigmin i.v. verabreicht, was nur zu jeweils geringen Reaktionen im Bewusstseinsgrad, der Pupillengröße und der Herzfrequenz führte. Nach drei weiteren Stunden entwickelte sie einen Rechtschenkelblock mit Abweichung der elektrischen Herzachse auf $> +120^\circ$ nach überdreht rechts und eine QRS-Breite von 160 ms, woraus sich eine ventrikuläre Tachykardie entwickelte. Nach der Gabe von 100 mg Lidocain und dem Beginn eines erneuten Therapieversuchs mit Physostigmin wurde der QRS-Komplex schmaler und die Herzfrequenz begann abzunehmen.

Unter der Gabe von insgesamt 22 mg Physostigmin über 48h zur Senkung der Herzfrequenz unter 110/min erwachte die Patientin 16 h nach der Arrhythmieexazerbation bei normalweitem QRS-Komplex, normalem Indifferenztyp von 60° und inkomplettem Rechtschenkelblock im EKG.

6 Tage nach diesem Ereignis klagte die Patientin über Schwindel, im EKG wurde daraufhin eine atrioventrikuläre Dissoziation mit AV-Knoten-Ersatzrhythmus diagnostiziert, die unter erstmals wiederholter Gabe von 1 mg Physostigmin unter Auslösung eines generalisierten Krampfanfalls in einen normalen Sinusrhythmus überging.

Die Autoren betonten die höhere Gesamtdosis an Antidot, im Vergleich zu der ansonsten in der Behandlung zentralnervöser Komplikationen üblicherweise nötigen, und wiesen daraufhin, dass die über einen längeren Zeitraum möglicherweise auftretenden kardialen Reizleitungsstörungen auf Physostigmin ansprechen können, die Verabreichung allerdings vorsichtig vollzogen werden müsste um die Auslösung von Krampfanfällen zu vermeiden.

Auf selbige Risiken hatte bereits ein Jahr zuvor NEWTON hingewiesen (80), als er über den Einsatz von Physostigmin bei 21 Patienten mit TCA-Monointoxikationen berichtete. In der Betrachtung der Ergebnisse unterschied er zwischen 10 Patienten, die bei Bewusstsein waren, aber qualitative Vigilanzveränderungen wie Halluzinationen oder Agitation und peripher

anticholinerge Symptome aufwiesen, und elf weiteren, bewusstlosen Patienten. Erstere erhielten einmalig 2 mg Physostigmin worauf sie im Verlauf der nächsten 5 min jeweils in einen normalen mentalen Zustand zurückfanden. Elf initial bewusstlose Patienten klärten nach 2 (4 Fälle) respektive 4 mg Antidot (4 Fälle) auf, fielen allerdings nach 30 min p.i. wieder auf den initialen Bewusstseinsgrad zurück. Die verbleibenden drei Patienten erhielten Gesamtdosen von zweimal 6 mg und einmal 12 mg Physostigmin, mit jeweils 2 mg wiederholt alle 30 min, injiziert worunter sich das Wechselspiel aus Remission und Rekurrenz jeweils wiederholte.

Aufgrund des zweimaligen Auftretens von Krampfanfällen und zwei weiteren schweren cholinergen Nebenwirkungsmanifestationen in Form von bronchialer Hypersekretion wurde dem Einsatz des Antidots allerdings, auch wegen seiner erwarteten, im Verlauf nur transienten und fragwürdig effizienten Wirksamkeit auf kardiale Reizleitungsstörungen, eine Indikation in der klinischen Routine in dieser Arbeit nicht zugesprochen.

In einem Kommentar zu dieser Veröffentlichung bemerkte SNYDER (113), dass Überdosierungen mit TCA keinesfalls immer ein komplikationsarmes Ereignis darstellten, nur weil in obiger Fallserie keine fatalen Arrhythmien oder pulmonale Komplikationen aufgetreten waren, die aber, wie in 254 Fällen von RUMACK (53,97) berichtet, durch Physostigmin zu lindern waren, indem das Antidot in der Lage zu sein schien, Krampfanfälle zu terminieren und die Reizleitung am Herzen zu verbessern. Die berichteten unerwünschten Wirkungen schätzte SNYDER darüber hinaus als nicht genügend ernsthaft ein, um einen diagnostischen und gegebenenfalls therapeutischen Einsatz unter lebensbedrohlichen Umständen auszuschließen.

Die zum damaligen Zeitpunkt gewonnene Erkenntnis lautete demnach, dass Physostigmin bei Intoxikationen mit TCA wirksam sein könne, indem es ihre anticholinergen Effekte dämpft und damit zur Behandlung von Krampfanfällen beitragen und auch über einen zusätzlichen unspezifisch-analeptischen Einfluss das Vigilanzniveau anheben könne. Zusätzlich würde die erzielte Bradykardie die aktionspotentialabhängige Blockade der Natriumkanäle verbessern und damit eine Behandlung der kardialen Reizleitungsstörungen ermöglichen (53).

Hinsichtlich der Einschätzung des Risikos eines Einsatzes von Physostigmin bestand allerdings wie beschrieben keine einheitliche Meinung, die aber durch Vorkommen von Todesfällen zu einem zurückhaltenderen Verhalten tendierte. Erstmals wurde 1976 von der Auslösung einer zur Asystolie fortschreitenden Bradykardie innerhalb von Minuten nach der Gabe von Physostigmin zur Behandlung von zerebralen Krampfanfällen berichtet (123).

Eine gleichartige Komplikationssequenz zeigte sich 1980 in zwei weiteren TCA-Ingestionen von 2,3 g Amitriptylin und 5 g Imipramin, wobei die letztere ebenfalls tödlich endete (87). Auffällig in beiden Fällen war zusätzlich eine der Asystolie um 1-2 min vorausgehende Gabe von 0,5 beziehungsweise 1 mg Atropin aufgrund des Herzfrequenzabfalls, die aufgrund des engen zeitlichen Zusammenhangs die Frage nach einem möglichen kausalen Zusammenhang entstehen ließ.

Ein weiteres fatales Ende nach einem Einsatz von Physostigmin ereignete sich noch 1998 bei einer 15-jährigen Patientin nach der Einnahme von 7,5-9 g Desipramin. Aufgrund einer Sinustachykardie von 110/min mit einer QRS-Breite von 0,12 s, dreimaligen kurzen Krampfanfällen und Bewusstlosigkeit erhielt die Patientin 2 mg Physostigmin injiziert, worauf sich innerhalb von 3-4 min eine schwere Bradykardie entwickelte, die in eine reanimationsrefraktäre Asystolie mit Atemstillstand überging (106).

Aufgrund der Sorge vor Komplikationen solcher Art in diesen vier Fällen wurde der Einsatz von Physostigmin über die Zeit nahezu vollständig verlassen (53), wenn dem auch zwischenzeitliche Einzelfallberichte gegenüberstehen, in denen von der Terminierung einer polytopen ventrikulären Extrasystolie Grad Lown IVb nach Einnahme von 1,5 g Dosulepin durch Dauerperfusion mit 6 mg Physostigmin/h über 40 h, bei einer QRS-Dauer von bis 0,11 s im Verlauf, berichtet wird (105).

In einer Übersicht wurde zwischenzeitlich summierend festgestellt, dass Physostigmin in der Behandlung von TCA-Überdosierungen oftmals ein sicheres Therapieinstrument ist, es aber gelegentlich zum Tod des Patienten führen könne. Aufgrund seiner nur kurzen Wirkung und anderer zur Verfügung stehender Präparate zur Behandlung von TCA-bedingten Krampfanfällen, kardialen Effekten und Vigilanzveränderungen würde sein Einsatz wahrscheinlich als komplett verzichtbar angesehen werden können, umso mehr als die Existenz einer frühzeitigen, lebensbedrohlichen anticholinergen Symptomatik mit Sinustachykardie und Hypertension wohl als äußerst unwahrscheinlich angesehen werden könne (108). Demzufolge herrscht auch heute verbreitet die Meinung vor, dass dem Physostigmin nach der Ingestion von trizyklischen Antidepressiva keine Rolle in der Behandlung einer Intoxikation mehr zugesprochen wird (25) und sein Einsatz nur als letzte Option, nach erfolgloser Ausschöpfung sämtlicher anderer Therapiemöglichkeiten, gerechtfertigt erscheint (106).

An mehreren unterschiedlichen Tiermodellen gewonnene Erkenntnisse zum Einsatz von Physostigmin zeigen dabei zwischen Nutzen und Schaden variierende Ergebnisse ohne eine konsistent gerichtete Tendenz aufzuweisen. So wurde etwa kein sichtbarer Effekt an der Herzmuskelzellmembran auf die Depolarisationshemmung durch die TCA, aber eine hemmende Einflussnahme auf die trizyklische Kardiotoxizität durch eine zentralnervöse cholinerge Stimulation gezeigt (46,122), ohne dabei verständlicherweise weiterführende Aussagen für die Anwendung am Menschen bereitzustellen.

An Studien mit größeren Fallzahlen, die über den Grad des Erreichens von definierten Endpunkten evidenzbasiertere Aussagen zulassen, steht darüber hinaus bis heute leider nur eine einzige zur Verfügung (15). In dieser wurden 52 Patienten mit anticholinergen Vergiftungserscheinungen, die mit Physostigmin und Benzodiazepinen behandelt wurden, retrospektiv hinsichtlich des Wirkungseintritts, der Wirkungs- und Erholungsdauer und der Häufigkeit von Komplikationen und Nebenwirkungen verglichen. Obwohl Benzodiazepine, trotz ihrer geringeren pathophysiologischen Rationalität gegenüber Physostigmin zur Behandlung von anticholinergem Agitation und Delir bevorzugt empfohlen wurden (78), sprechen die Studienergebnisse im Vergleich für eine höhere Effektivität und Sicherheit des Physostigmins in der Kontrolle dieser Symptomatik. Physostigmin führte zu Beruhigung von agitierten und deliranten Patienten in 96% respektive 87% der Fälle, wohingegen Benzodiazepine lediglich eine Erfolgsproportion von 24% und 9% erzielten. Dies war vergesellschaftet mit einer Inzidenz an Komplikationen in 7% bei mit Physostigmin und 46% bei mit Benzodiazepinen behandelten Patienten und einer kürzeren Erholungszeit bis zum Erreichen vollständiger und bleibender Vigilanz von 12 Stunden gegenüber 24 h nach Benzodiazepinen. Im Auftreten von Nebenwirkungen zeigten sich keine Unterschiede. Die mit Physostigmin behandelten Patienten benötigten die kürzeren Zeiten zur klinischen Erholung, die entsprechend längere Dauer bei Benzodiazepinbehandelten erklärte sich dabei nahezu durchgehend durch die Gabe von relativ hohen Dosen bei gleichzeitiger vergleichsweise niedriger Effizienz mit häufigerem Auftreten von Komplikationen wie Sedation, Aspiration und deswegen indizierter Intubation. Ein Wiedereintritt von Vergiftungssymptomatik wurde in 78% der Physostigminfälle nach im Mittel 100 (+/- 42) min gesehen, und eine wiederholte Gabe des Antidots von im Mittel 3,9 (0,5-13,5) mg als hoch effektiv eingestuft. Minder schwere Nebenwirkungen wurden in 11% der Fälle gesehen.

Ein weiterer Vorteil eines prompten Effekts bei Patienten mit vermutetem zentral-anticholinergen Syndrom bestand in der nicht benötigten Durchführung weiterer Ausschlussdiagnostik wie Computertomographie oder Lumbalpunktion und der Vermeidung von Komplikationen wie Rhabdomyolyse und Hyperthermie.

In der Diskussion zu ihrem Artikel (83) stimmen BURNS und Mitarbeiter überein, dass die Zahl mit Physostigmin behandelte TCA-Intoxikationen (n=5) und die Validität einer retrospektiven Untersuchung aufgrund methodischer Unzulänglichkeiten zu gering ist, um Sicherheit und Effektivität dieser Behandlung des anticholinergen Delirs solcher Ätiologie endgültig beurteilbar zu machen. Zuvor hatte OAKLEY das zu oberflächliche Übergehen der möglichen Gefahr einer Potenzierung insbesondere neurotoxischer Effekte durch zusätzliche Gabe von Physostigmin bemängelt und darauf hingewiesen, dass auch vorab bestehende, individuelle Prädispositionen wie Epilepsie in die Risikoabschätzung mit einbezogen werden müssten.

Daraufhin wird schließlich nach eigener Erfahrung von BURNS festgestellt, dass anticholinerge Effekte wie Delir und Agitation als alleinige Manifestationen einer niedrig dosierten TCA-Intoxikation auftreten und dann mit Physostigmin sicher und effizient behandelt werden können (83).

Im Erscheinen einer klinischen Symptomatik mit Koma, zerebralen Krampfanfällen, Hypotension, kardialen Erregungsleitungsstörungen und Arrhythmien, die auf hohe Wirkspiegel im Blut hindeutet, wird für den Einsatz einer Substanz, die selbst Krampfanfälle und Asystolien hervorrufen kann, jedoch keine Indikation gesehen. Ein weiterer Surrogat-Marker zur Einschätzung der Vergiftungsschwere ist in der Aufweitung des QRS-Komplexes im EKG über 100 ms beschrieben, der mit dem Erscheinen anderer klinischer Symptome, insbesondere generalisierter Krampfanfälle, korreliert (13).

Da allerdings eine normale Breite des QRS-Komplexes das Auftreten von Krampfanfällen in der Frühphase einer TCA-Vergiftung nicht ausschließt, wird empfohlen, nach einer Überwachung von 6 h und dem Verstreichen des maximalen Serumspiegels, bei dann normalem QRS-Intervall mit lediglich bestehender anticholinergischer Symptomatik, also in einer höchstens semiakuten Phase der Behandlung, diese Konstellation als hinreichend sicher für einen Einsatz von Physostigmin einzuschätzen (83).

Bei mehr als einem Drittel der in dieser Untersuchung mit Physostigmin behandelten Patienten war zu diesem Zeitpunkt das verantwortliche Agens darüber hinaus noch nicht bekannt. Ein Auftreten von zerebralen Krampfanfällen und kardialen Arrhythmien wurde

dabei nicht gesehen. Hinsichtlich einer a priori bestehenden erhöhten Anfälligkeit für zerebrale Krampfanfälle nach Physostigmin, begründet auf einer Epilepsie- oder Alkoholentzugskampf-Anamnese, existieren keine literaturbasierten Hinweise, so dass sein Einsatz als nicht von vorneherein kontraindiziert gelten kann. Bei drei in dieser Art vorbelasteten Patienten führte der Einsatz von Physostigmin zu keinen unerwünschten Wirkungen.

Im Falle der Einnahme oder Überdosierung von Wirkstoffen mit senkendem Einfluss auf die Krampfschwelle, wie TCA und Phenothiazinen, kann die Wahrscheinlichkeit für das Auslösen eines Anfallsereignisses jedoch als erhöht gelten (106). Unter solchen bekannten Umständen sind an den Einsatz des Antidots daher genügend scharfe Vorsichtsmaßnahmen gebunden und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung zu fordern, die der engen therapeutischen Breite des Wirkstoffs und seiner Reservierung für selektive Indikationen gerecht wird. Der kategorische Ausschluss eines solch selektiv begründeten Einsatzes von Physostigmin als Antidot bei anticholinergen Vergiftungen mit deliranter Symptomatik nach unbekanntem Einnahmemengen aus der Hand eines erfahrenen Kliniklers erscheint möglicherweise dennoch übervorsichtig, wenngleich prospektive Untersuchungen zur Definition seiner Rolle darin weiterhin notwendig und wünschenswert bleiben.

7.3 Verschiedene Wirkstoffe

Nach Bekanntwerden der ersten erfolgreichen Anwendungsberichte von Physostigmin wuchs das Interesse an diesem Antidot auch abseits von TCA-Intoxikationen sehr schnell an und es wurde um 1975 bei nahezu jeder substanzbezogenen Vergiftung in der Hoffnung auf eine spezifische Wirkung gerne eingesetzt (98). Die verabfolgten Mengen erreichten dabei vereinzelt exorbitante Überdosierungen von bis zu einem Gramm (21), die in diesem Fall ohne das Auftreten von bleibenden Folgen verlief.

Dem wurde im weiteren Verlauf in einigen Stellungnahmen allerdings dezidiert zurückhaltend begegnet und übereinstimmend (71,76,95) die Meinung vertreten, Physostigmin nach Möglichkeit nicht nivellierend im Routineeinsatz zu verwenden, sondern dies an klare klinische Zeichen wie Arrhythmien, Koma, Krampfanfälle, Halluzinationen mit Selbst- und Fremdgefährdung oder ausgeprägte Hypertension zu binden (98).

Neben der Ingestion von TCA wurde auch nach Einnahme von Phenothiazinen, Benzodiazepinen, Antihistaminika, Meprobamat, Barbituraten und ihrem Abkömmling Glutethimid, dessen Einsatz aufgrund seiner sich ausgeprägt anticholinerg manifestierenden Toxizität aber bereits zehn Jahre nach seiner Einführung in den 1960er Jahren stark abnahm (33), pflanzlichen Alkaloiden, Antiparkinsonergika und Spasmolytika bei Vorliegen einer entsprechenden klinischen Symptomatik der Einsatz des Antidots empfohlen, wobei dieser darin allerdings keine konsistenten erwünschten Wirkungen zeigte (71,76).

Wiederholungen der Antidotgabe bei Wiederauftreten der Vergiftungssymptomatik wurden aber bei initialer Wirksamkeit und entsprechender Notwendigkeit als möglich so oft wie nötig beschrieben. In der Behandlung von möglicherweise auftretenden cholinergen Nebenwirkungen wurde bereits einem nur peripher wirkenden Parasympatholytikum wie Glykopyrroniumbromid, mit der Hälfte der zuvor verwandten Menge an Physostigmin, der Vorzug gegenüber dem auch zentral wirksamen Gegenspieler Atropin gegeben (112). Ferner wurde bereits seinerzeit darauf hingewiesen, dass offensichtlich Unterschiede in der Wirksamkeit des Antidots bestehen können, wobei dem möglicherweise die Interaktion mit koingestierten Präparaten zugrundeliegen könne. Jedenfalls wurde eine genügend lange Überwachung des Patienten zur definitiven Einschätzung der Intoxikation und der möglichen Behandlungswirkung gefordert (98).

Im Bemühen um evidenzbasierte Erkenntnisse wurden um 1980 Ergebnisse zweier kontrollierter Untersuchungen veröffentlicht, in denen aufgrund von Medikamentenüberdosierungen komatösen Patienten Physostigmin verabreicht wurde. Bei 12 Patienten (78) zeigten sich dabei deutliche Unterschiede in der Reaktion der Bewusstseinslage abhängig von der ingestierten Substanz. In 67% der Fälle mit Ingestion von anticholinerg wirksamen Noxen wurde ein Aufklaren gesehen, während nur 33% der mit nicht-anticholinergen Wirkstoffen intoxikierten Patienten in dieser Weise reagierten. Darüber hinaus unterschieden sich auch die Reaktionen der Vitalparameter Blutdruck und Herzfrequenz auf Physostigmin zwischen diesen Gruppen deutlich. Bei vorbestehender anticholinerg Blockade sanken Herzfrequenz und Blutdruck nach Physostigmin-Applikation, während im anderen Fall ein Anstieg beobachtet wurde. Da Edrophoniumchlorid, ein nicht zentral wirksamer Hemmer der Acetylcholinesterase, entgegengesetzt gerichtete Effekte auslöste, wurde daraus geschlossen, dass Physostigmin über das ZNS Einfluss auf das kardiovaskuläre System nehmen müsse. Die vigilanzsteigernde Wirkung bei Vergiftungen mit nicht anticholinergen Wirkstoffen wurde durch einen unspezifischen Angriffspunkt im aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem (ARAS) des Hirnstamms vermittelt vermutet, wodurch auch die Wiederherstellung von Korneal- und okulovestibulärem Reflex sowie die Steigerung der Atemfrequenz erklärt wurden.

Aufgrund einer geringen Letalität bei Vergiftungen mit zentralnervös depressorischen Noxen, die supportiv behandelbar sind, wurde Physostigmin, auch wegen seiner potenziellen Nebenwirkungen, nach dieser Studie nicht für einen Routine-Einsatz empfohlen.

Vergleichbare Ergebnisse erzielte eine mit gleicher Absicht und Methode durchgeführte Untersuchung an 83 Patienten (81). Die beste Wirkung von Physostigmin wurde wiederum gegenüber anticholinergen Noxen erzielt, bei denen 32 von 35 Patienten einen mindestens um 2 Punkte erhöhten Wert in der Glasgow Coma Scale nach Antidotgabe aufwiesen. Über eine signifikante Korrelation einer Veränderung von arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz auf Physostigmin zwischen den Patientengruppen wurde im Gegensatz zur Untersuchung von NATTEL (78) hier allerdings nicht berichtet.

67% der mit Benzodiazepinen belasteten Patienten wurden nach Antidotapplikation im Bewusstseinsgrad gesteigert gesehen, wobei in diesen Fällen die Verbesserung auch mit einem niedrigerem Schweregrad der Vergiftung in Verbindung gebracht, ansonsten aber auch auf eine mögliche allgemeine retikuläre Weckreaktion hingewiesen wurde. Nachdem in der Gruppe mit Vergiftungen durch nicht anticholinerge Substanzen nur eine Wirkung bei 32%

der behandelten Patienten erzielt werden konnte, wurde der therapeutische Nutzen im nicht spezifizierten Einsatz aber auch hier als begrenzt eingestuft.

In einem zwischenzeitlichen Resumée im Jahr 1991 erscheint SMILKSTEIN (108) Physostigmin als ein Antidot mit sehr begrenzter angemessener Verwendungsmöglichkeit. Bei definitiv diagnostiziertem anticholinergem Vergiftungsgeschehen, gleichzeitig ausgeschlossener Beteiligung von TCA, bei wirklich behandlungsbedürftigen Symptomen, falls Physostigmin das sicherste und effektivste Präparat gegen das anzugehende Problem ist und wenn die Sicherheit in der zu verwendenden Dosis und Applikationsgeschwindigkeit, zusammen mit der Fähigkeit auf Komplikationen zu reagieren, gegeben ist, schätzt er seine Gabe als gerechtfertigt ein. Dies würde gegeben sein können im Falle eines hochgradig agitierten und deliranten Patienten um ihn initial zur Ruhe zu bringen und ihn mit länger wirksamen, zentralwirkenden Substanzen zu versorgen. Möglicherweise auch im sehr seltenen Fall einer gefährlichen Sinustachykardie oder im Falle einer befürchteten Schädel-Hirn-Verletzung oder Enzephalitis bei einem anticholinerg vergifteten Patienten, in dem eine Normalisierung des Bewusstseinsgrad die Notwendigkeit einer Lumbalpunktion oder Computertomographie objektivieren könnte. Nichtsdestotrotz würde Physostigmin, bei richtigem Hintergrund korrekt verabreicht, in seinen Augen ein sicherer und wertvoller Wirkstoff sein können, wenngleich ihm wahrscheinlich keine absolute Indikation zukommen könne.

7.4 Diphenhydramin

In der Verwendung von Physostigmin bei Intoxikationen mit Diphenhydramin, die aufgrund der freien Verfügbarkeit des Wirkstoffs entsprechend häufig auftreten, wird der Einsatz des Antidots neben allgemeinen supportiven Behandlungsmaßnahmen bei behandlungsbedürftiger peripherer und zentraler Symptomatik empfohlen (25). Wegen der pharmakologischen Eigenschaften dieses Antihistaminikums wie fehlender gastraler Mukosairritation und guter enteraler Resorption mit entsprechend schnellem Erreichen des maximalen Plasmaspiegels (92), ist es bereits mehrfach bei vergleichsweise niedrigen Plasmakonzentrationen zu fatalen Verläufen gekommen (50). Über die Wirksamkeit von Physostigmin in der Behandlung eines lebensbedrohlichen Vergiftungsfalles mit Diphenhydramin ist dabei ebenfalls berichtet worden.

Auch in den in dieser Arbeit verfolgten Fällen hat sich Physostigmin in dieser Indikation bei jedem Schweregrad als wirksam erwiesen.

7.5 Pflanzliche Alkaloide

Eine weitere häufig behandlungsbedürftige Intoxikationsursache stellen ingestive und inhalatorische Expositionen mit Nachschattengewächsen dar, von denen vor allem Heranwachsende und junge Erwachsene auf der Suche nach vermeintlich modischer Bewusstseinsveränderung betroffen sind. Die Spannweite der Toxizität dieser Datura- und Atropa-Spezies ist allerdings hochgradig variabel und unvorhersehbar, so dass neben milden anticholinergen Vergiftungszeichen auch ernstere Komplikationen wie halluzinierendes Delir, Krampfanfälle und Apnoe auftreten können. In einer Rückschau auf 29 Fälle von alleinigen Stechapfel-Intoxikationen, die eine lediglich konservativ-unterstützende Behandlung erfuhren, kommt das Kentucky Regional Poison Center zu dem Schluss, dass ein solches Vorgehen bei fehlender lebensbedrohlicher Symptomatik unter Umgehung der mit dem Einsatz von Physostigmin möglicherweise verbundenen Risiken sicher und adäquat ist (94). Bei in 45% der Fälle aufgetretenen Halluzinationen und schwerer Agitation wurden in lediglich 3 Fällen Diazepam und Haloperidol zur Sedation eingesetzt. Eine Entlassung von lediglich 17 initial hospitalisierten Patienten nach 24 h war fünfmal möglich, neun weitere Patienten konnten nach 48 h und die verbleibenden drei erst nach 72 h entlassen werden.

Diesem zurückhaltenden Vorgehen stehen andere Ansichten gegenüber, die sich dezidiert für den Einsatz von Physostigmin als rationalem Meilenstein in der Behandlung von, mit Ausnahme der leichtesten Ausprägung, Hyoscyaminintoxikationen aussprechen (118). Dies tangiert vor allem auch akzidentell betroffene Kinder als Patienten, die eine ausgeprägte Empfindlichkeit gegenüber den toxischen Einflüssen von Atropin aufweisen. In den in dieser Arbeit untersuchten Fällen erschien der Einsatz von Physostigmin ebenfalls als sicher, hilfreich und wirksam. Unter der Annahme einer Vermeidung möglicher physostigmininduzierter Risiken durch enge Überwachung der Patienten erschien eine zielgerichtete Behandlung mit raschem Beheben der Symptomatik und einem Ausbleiben intoxikationsimmanenter Komplikationen damit als gerechtfertigt.

7.6 Benzodiazepine

Nachdem klinische Studien (9) wie Einzelfallberichte (10,27,40) die Möglichkeit einer benzodiazepinantagonistischen Wirkung von Physostigmin aufgezeigt hatten und darüberhinaus auch gamma-Aminobuttersäure und seine Agonisten die cholinerge Transmission in verschiedenen Hirnarealen reduzieren können (77), wurden diese Erkenntnisse auch in einer randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden Cross-over-Studie am Menschen bestätigt (32). Acht gesunde, männliche Probanden erhielten jeweils 5 mg Midazolam über 15 min infundiert, worauf nach weiteren 15 min randomisiert entweder 0,4 mg Flumazenil, 0,5 mg Physostigmin oder Plazebo (physiologische NaCl-Lösung) i.v. injiziert wurden. In den Ergebnissen der Patientenüberwachung war Physostigmin hinsichtlich der Zeit bis Erwachen weniger effektiv als Flumazenil, aber führte nach kürzerer Latenz bei gleichzeitig höherer korrespondierender Midazolam-Serumkonzentration zum Zeitpunkt des Bewusstseinsintritts gegenüber Placebo und gleich groß gegenüber Flumazenil zum Erwachen.

In begleitend abgeleiteten Elektroenzephalogrammen (EEG) zeigte sich nach Applikation des Sedativums ein Abfall der alpha-Aktivität, was als Marker für eine muskarinische Blockade der zentralen cholinergen Neurotransmission angesehen wird. Nach Applikation von Physostigmin und Flumazenil wurde ein gleich großer Wiederanstieg der alpha-Aktivität über allen Ableitungspunkten beobachtet, während dieser nach Plazebo ausblieb. Diese Befunde könnten somit für eine spezifisch zentral-anticholinerge Komponente sprechen, die der Sedation durch Midazolam zugrundeliegt und die zu antagonisieren Physostigmin in der Lage ist. Andererseits kann dem Aufklaren nach Physostigmin auch ein indirekter, unspezifischer Effekt über eine erhöhte zentral-cholinerge Aktivität im aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem zugrundeliegen, der zur Aufklärung des Mechanismus weitere Untersuchungen erfordert.

Trotz der als zu belegt geltenden Wirksamkeit von Physostigmin gegenüber benzodiazepininduzierten Vigilanzdefiziten sollte der Einsatz dieses Antidots aufgrund schon in kleinen Dosen möglicher Nebenwirkungen allerdings höher selektierten Fällen, in denen ein schnelles Erwachen als essentiell eingestuft wird, vorbehalten bleiben, umso mehr als ein leistungsfähiges, procholineres Antidot mit geringem Nebenwirkungsspektrum im Flumazenil zur Verfügung steht.

7.7 Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann aus neueren Erfahrungsberichten und reviews (53,106,138) geschlossen werden, dass eine sichere oder vermutete Ingestion von Stoffen mit klinisch anticholinergischer Wirkung, eine bestehende und genügend gravierende klinische Symptomatik, die den Versuch ihrer Umkehr rechtfertigt und eine sonst notwendige weitere Diagnostik entbehrlich machen könnte, als zu rechtfertigende allgemeine Indikationen für den Einsatz von Physostigmin gelten können. Vorteile eines solchen Vorgehens bei korrekt gestellter Diagnose sind das rasche Aufklaren des Patienten mit zuverlässiger Kontrolle von Agitation und weiterer deliranter Symptomatik. Die häufig befürchteten negativen Effekte auf den Herzrhythmus treten nur selten auf und die berichteten Fälle von Asystolien und Kreislaufversagen betrafen weitgehend moribunde Fälle. Weitere mögliche Nachteile sind in der Auslösung von zerebralen Krampfanfällen zu sehen, die allerdings bei genügend langsamer Applikation sehr selten auftreten. Unabdingbare Voraussetzungen für die Anwendung von Physostigmin stellen dabei jedoch ein unauffälliges EKG mit insbesondere normaler QRS-Breite, die Abwesenheit von Zeichen für eine obstruktive Lungenerkrankung, wie zum Beispiel dem Asthma bronchiale, und eine angepasste Abwägung zwischen einzugehendem Risiko und erzielbarem Nutzen dar.

8. Zusammenfassung

Die Eigenschaften, möglichen Indikationen, Anwendungsweise und Nebenwirkungen des Antidots Physostigmin in diagnostischer und therapeutischer Hinsicht werden beschrieben.

Die eigenen klinischen Erfahrungen aus dem Einsatz des in der Toxikologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München entwickelten Physostigmintests in 50 Fällen aus den Jahren 1980 bis 1993 und bisher in der Literatur veröffentlichte Erfahrungen liegen der Arbeit zugrunde.

Physostigmin ist der einzig verfügbare Acetylcholinesterasehemmer vom Carbamattyp, der eine tertiäre Ammoniumstruktur aufweist. Die dadurch bestehende unpolare Molekülstruktur erklärt seine ausgeprägte Lipophilie, die einen entsprechend betonten Übertritt der Blut-Hirn-Schranke und damit die Ausübung zentraler und peripherer cholinergischer Wirkungen erlaubt.

Dadurch ist Physostigmin geeignet, spezifisch die durch pflanzliche Alkaloide, Antihistaminika, trizyklische Antidepressiva, Phenothiazine, zentral wirksame Anticholinergika und einige Muskelrelaxanzien kompetitiv ausgeübte Hemmung zentralnervöser Acetylcholinrezeptoren aufzuheben. Klinisch von Vorteil ist dabei ein Aufklaren des Patienten und eine effiziente Behandlung von Agitation und Delir.

Die Wirkung des Antidots bei einer bestehenden anticholinergen Intoxikation tritt in der Regel innerhalb von Minuten ein, so dass bei einem ausbleibenden Effekt einer Physostigmingabe und unklarer Anamnese im Umkehrschluss mit großer Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden kann, dass keine Vergiftung mit einem Anticholinergikum vorliegt.

Dieser Sachverhalt erklärt die hohe diagnostische Wertigkeit von Physostigmin.

Kontraindikationen, die den Einsatz des Antidots in erster Linie beschränken, bestehen im Vorliegen von Zeichen einer bronchialen Obstruktion, kardialen Reizbildungs- und leitungsstörungen und einer Bradykardie.

Im Falle von Ethanolintoxikationen und Alkoholentzugssyndromen sind vom Einsatz von Physostigmin keine vorteilhaften Effekte zu erwarten. Bei Vorliegen von Intoxikationen mit Benzodiazepinen und Opioiden erscheint seine Verwendung ebenfalls verzichtbar, als man durch den gegebenenfalls nötigen Einsatz spezifischerer Gegenspieler das mögliche Auftreten von Nebenwirkungen von Physostigmin vermeiden kann.

Diese bestehen im Auftreten von Nausea, Emesis, pulmonaler Hypersekretion, Bradykardie, Blutdruckabfall und generalisierten Krampfanfällen, wobei letztere unter genügend langsamer Infusion des Antidots nur sehr selten ausgelöst werden. Atropin hebt sowohl die zentralen als auch die peripheren Physostigminwirkungen auf, während sich der Antagonismus von Glykopyrroniumbromid auf die Körperperipherie beschränkt. Zur weiteren Untersuchung und Klärung von Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Physostigmin bleiben randomisierte Studien als Goldstandard weiterhin wünschenswert.

9. Literaturverzeichnis

- (1) Albrecht K, Grajetzki H, Wolf E. Die Therapie mit Physostigminsalizylat bei Intoxikationen mit anticholinergen Substanzen. *Anaesthesiol Reanim* 1985; 10: 145-154
- (2) Balfour JH. Description of the plant which produces the ordeal bean of Calabar. *Trans Roy Soc Edinb* 1861; 22: 305-312
- (3) Beaver KM, Gavin TJ. Treatment of acute anticholinergic poisoning with physostigmine. *Am J Emerg Med* 1998; 16: 505-507
- (4) Beilin B, Vatashsky E, Weinstock M. Physostigmine as an antidote for Poisoning by combination of Thioridazine and Trihexyphenidyl. *Br J Clin Pract* 1985;39: 400-401
- (5) Bennett NB, Kohn J. Case Report: Orphenadrine overdose cerebral manifestations treated with physostigmine. *Anaesth Intensive Care* 1976; IV: 67
- (6) Berkowitz CD. Treatment of acute amantadine toxicity with physostigmine. *J Pediatr* 1979; 95: 144-145
- (7) Bernards W. Case history number 74: Reversal of phenothiazine-induced coma with physostigmine. *Anesth Analg* 1973; 52: 938-941
- (8) Berry WK, Davies DR. The use of carbamates and atropine in the protection of animals against poisoning by 1,2,2-trimethylpropylmethylphosphonofluoridate. *Biochem Pharmacol* 1970; 19: 927-934
- (9) Bidwai AV, Stanley TH, Rogers C, Riet EK. Reversal of Diazepam-induced Postanesthetic Somnolence with Physostigmine. *Anesthesiology* 1979; 51: 256-259
- (10) Blitt CD, Petty WC. Reversal of lorazepam delirium by physostigmine. *Anesth Analg* 1975; 54: 607-608
- (11) Borkenstein M, Haidvogel M. Treatment of ingestion of diphenhydramin (letter). *J Pediatr* 1978; 92: 167
- (12) Bozza-Marrubini M, Frigerio A, Ghezzi R. Two cases of severe orphenadrine poisoning with atypical features. *Acta Pharmacol Toxicol Suppl* 1977; 41:137-52
- (13) Buckley NA, Dawson AH, Whyte IM et al. Greater toxicity of dothiepin in overdose than of other tricyclic antidepressants. *Lancet* 1994; 343: 159-162
- (14) Burks JS, Walker JE, Rumack BH, Ott JE. Tricyclic Antidepressant Poisoning. *JAMA* 1974; 230: 1405-1407
- (15) Burns MJ, Linden CH, Graudins A, Brown RM, Fletcher KE. A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. *Ann Emerg Med* 2000; 35: 374-381

- (16) Caldicott DGE, Kuhn M. Gamma-Hydroxybutyrate overdose and Physostigmine: Teaching new tricks to an old drug? *Ann Emerg Med* 2001; 37: 99-102
- (17) Casey DE. Amantadine intoxication reversed by Physostigmine (letter). *N Engl J Med* 1978; 298: 516
- (18) Castellani S, Giannini AJ, Adams PM. Physostigmine and Haloperidol treatment of acute Phencyclidine intoxication. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 508-510
- (19) Christison R. On the properties of the ordeal bean of Old Calabar. *Monthly J Med* 1855; 20: 193-204
- (20) Crowell EB, Ketchum JS. The treatment of scopolamine-induced delirium with physostigmine. *Clin Pharmacol Ther* 1967; 8: 409-414
- (21) Cumming G. Treatment and recovery after massive overdose of physostigmine. *Lancet* 1968 ; 2 : 147
- (22) Daniell WF. On the natives of Old Calabar, W.Coast of Africa. In:Proceedings of the Ethnological Society 1846; 40: 313-327
- (23) Danze LK, Langdorf MI. Reversal of Orphenadrine-induced ventricular tachycardia with physostigmine. *J Emerg Med*; 9: 453-457
- (24) Daunderer M. Physostigmine salicylate as an antidote. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1980; 18: 523-535
- (25) Delaney KA. Anticholinergics and Antihistamines (H1 Antagonists)
In: Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, T.Erickson (Hrsg.). *Clinical Toxicology*, 2001. W.B.Saunders Company, Philadelphia/London/New York
- (26) Dennhardt R, Schulz H, Link J, Wulfson A. Diagnose und Therapie des zentralen anticholinergischen Syndroms (ZAS) bei Intensivpatienten. In: Das zentral-anticholinergische Syndrom: Physostigmin in der Intensivmedizin, Anästhesiologie, Psychiatrie. Stoeckel H, Lauen P (Hrsg.). Band 55, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, 1985
- (27) Di Liberti J, O'Brien ML, Turner T. The use of physostigmine as an antidote in accidental diazepam intoxication. *J Pediatr* 1975; 86: 106-107
- (28) Diwo S, Petroianu G. Die Pharmakologie von Ketamin: Enantiomere, Diastomere, Eutomere und Razemat. In: Klose R, Hoppe U (Hrsg.). (S)-Ketamin. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg/New York, 2002
- (29) Drummond JC, Brebner J, Galloon S, Young PS. A Randomized Evaluation of the Reversal of Ketamine by Physostigmine. *Canad Anaesth Soc J* 1979; 26: 288-295
- (30) Durieux ME. Muscarinic signaling in the central nervous system: Recent developments and anesthetic implications. *Anesthesiology* 1996; 84: 173-189
- (31) Duvoisin RC, Katz R. Reversal of central anticholinergic syndrome in man by physostigmine. *JAMA* 1968; 206: 1963-1965

- (32) Ebert U, Oertel R, Kirch W. Physostigmine reversal of midazolam-induced electroencephalographic changes in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 538-547
- (33) Ellenhorn MJ, Barceloux DG. *Medical Toxicology – Diagnosis and Treatment of Human Poisoning: Sedative-Hypnotics*. Elsevier Science Publishing Company, Inc., New York, 1988
- (34) El-Yousef MK, Janowsky DS, Davis JM, Sekerke HJ. Reversal of Antiparkinsonian Drug Toxicity by Physostigmin: A Controlled Study. *Am J Psychiatry* 1973; 130: 141-145
- (35) Estler CJ. *Pharmakologie und Toxikologie: Kretzschmar R, Stille G. Psychopharmaka*. Schattauer, Stuttgart/New York, 5.Auflage 1995
- (36) Falletta JM, Stasney CR, Mintz AA. Amitriptyline poisoning treated with physostigmine. *South Med J* 1970; 63:1492-93
- (37) Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Derveniotis C. Physostigmine increases the dose of propofol required to induce anaesthesia. *Can J Anaesth* 1997; 44: 1148-1151
- (38) Forrer GR, Miller JJ. Atropine Coma – A somatic therapy in psychiatry. *Am J Psychiatry* 1958; 115: 455
- (39) Forrest IS, Forrest FM. Mise on évidence rapide des phénothiazines dans l'urine. *Ann Biol Clin* 1967 ; 25: 475-476
- (40) Foster Larson G, Hurlbert BJ, Wingard DW. Physostigmine Reversal of Diazepam-Induced Depression. *Anesth Analg* 1977; 56: 348-351
- (41) Fraser TR. On the character, action and therapeutic uses of the bean of Calabar. *Edinb Med J* 1863; 9: 235-248
- (42) Fraser TR. On atropia as a physiological antidote to the poisonous effects of physostigma. *Practitioner* 1870; 4: 65-72
- (43) Ghonheim MM. Antagonism of Diazepam by Physostigmine (letter). *Anesthesiology* 1980; 52: 372
- (44) Giannini AJ, Castellani S. A case of PHP intoxication treated with Physostigmine. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982; 19: 505-508
- (45) Glauser J. Tricyclic antidepressant poisoning. *Cleve Clin J Med* 2000; 67: 704-19
- (46) Goldberger AL, Curtis GP. Immediate Effects of Physostigmine on Amitriptyline-Induced QRS Prolongation. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982; 19: 445-454
- (47) Granacher RP, Baldessarini RJ. The Usefulness of Physostigmine in Neurology and Psychiatry. In: Klawans (Hrsg.), *Clinical Neuropharmacology*, Raven Press, New York, 1976

- (48) Grote B, Doenicke A. Physostigmin und Benzodiazepine. In: Stoeckel H, Lauen P (Hrsg.). Das zentral-anticholinergische Syndrom: Physostigmin in der Anästhesiologie und Intensivmedizin. Band 35, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, 1982
- (49) Hamilton RJ, Perrone J, Hoffman R, Henretig FM, Karkevandian EH, Marcus S, Shih RD, Blok B, Nordenholz K. A Descriptive Study of an Epidemic of Poisoning Caused by Heroin Adulterated with Scopolamine. *J Toxicol Clin Tox* 2000; 38: 597-608
- (50) Hausmann E, Wewer H, Wellhöner HH, Weller JP. Lethal Intoxication with Diphenhydramine. *Arch Toxicol* 1983; 53: 33-38
- (51) Heindl S, Binder C, Desel H, Matthies U, Lojewski I, Bandelow B, Kahl GF, Chemnitz JM. Ätiologisch zunächst unklare Verwirrtheit und Exzitation im Verlauf einer Tollkirschenvergiftung mit suizidaler Absicht. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125: 1361-1365
- (52) Henderson RS, Holmes CM. Reversal of the Anaesthetic Action of Sodium Gamma-Hydroxybutyrate. *Anesth Intensive Care* 1976; 4: 351-354
- (53) Hoffman RS. Physostigmine – The Pendulum Swings. lecture, EAPCCT International Congress, Rome, 2003
- (54) Holger JS, Harris CR, Engebretsen KM. Physostigmine, Sodium Bicarbonate or Hypertonic Saline to treat Diphenhydramine Toxicity. *Vet Hum Toxicol* 2002; 44: 1-4
- (55) Holinger PC, Klawans HL. Reversal of Tricyclic-Overdosage-Induced Central Anticholinergic Syndrome by Physostigmine. *Am J Psychiatry* 1976; 133: 1018-1023
- (56) Holmes CM, Henderson RS. The Elimination of Pollution by a Non-inhalational Technique. *Anesth Intensive Care* 1978; 6: 120-124
- (57) Holmstedt B. The Ordeal Bean of Old Calabar: The Pageant of Physostigma venenosum in Medicine. In: *Plants in the Development of Modern Medicine*, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, and London, England, 1972
- (58) Holzgrafe RE, Vondrell JJ, Mintz SM. Reversal of Postoperative Reactions to Scopolamine With Physostigmine. *Anesth Analg* 1973; 52: 921-925
- (59) Hondeghem LM, Katzung BG. Antiarrhythmic agents: the modulated receptor mechanism of action of sodium and calcium channel-blocking drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1984; 24: 387-423
- (60) Jaspersen-Schib R. Wichtige Pflanzenvergiftungen in der Schweiz 1966-1995. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: 1085-1098
- (61) Jenike MA, Levy JC. Physostigmine reversal of Cimetidine-induced delirium and agitation. *J Clin Psychopharmacol* 1983; 3: 43-44
- (62) Johnson PB. Physostigmine in Tricyclic Antidepressant Overdose. *JACEP* 1976; 5: 443-445

- (63) Klauber PV. Delirium due to orphenadrine chloride treated with physostigmine salicylate. *Ugeskr Laeger* 1976; 138:225-226
- (64) Kleinschmidt S, Schellhase C, Mertzlufft F. Continuous Sedation During Spinal Anesthesia: Gamma-Hydroxybutyrate vs. Propofol. *Eur J Anesthesiol* 1999;16: 23-30
- (65) Laqueur L. Über Atropin und Physostigmin in ihrer Wirkung auf den intraokulären Druck. Ein Beitrag zur Therapie des Glaucoms. *Arch Ophthalmol* 1877; 23: 149-176
- (66) Lee JH, Turndorf H, Poppers PJ. Physostigmine Reversal of Antihistamine-induced Excitement and Depression. *Anesthesiology* 1975; 43: 683-684
- (67) Linden CH, Mitchiner JC, Lindzon RD, Rumack BH. Cyclobenzaprine overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1983; 20: 281-288
- (68) Longo VG. Behavior and Electrocardiographic Effects of Atropine and Related Compounds. *Pharmacol Rev* 1966; 18: 965
- (69) Maelicke A. Das zentral-anticholinergische Syndrom: Biochemische Grundlagen der Wirkung von Physostigmin. In: Stoeckel H, Lauven P (Hrsg.). *Das zentral-anticholinergische Syndrom: Physostigmin in der Intensivmedizin, Anästhesiologie, Psychiatrie*. Band 55, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, 1985
- (70) Magera BE, Betlach CJ, Sweatt AP, Derrick CW Jr. Hydroxyzine intoxication in a 13-month-old child. *Pediatrics* 1981; 67: 280
- (71) Manoguerra AS, Ruiz E. Physostigmine treatment of anticholinergic poisoning. *JACEP* 1976; 5: 125-127
- (72) Masuhr KF, Neumann M. *Neurologie: Parkinson-Krankheit*. Hippokrates Verlag, Stuttgart, 3.Auflage, 1996
- (73) Meuret P, Backman SB, Bonhomme V, Plourde G, Fiset P. Physostigmine Reverses Propofol-induced Unconsciousness and Attenuation of the Auditory Steady State Response and Bispectral Index in Human Volunteers. *Anesthesiology* 2000; 93: 708-717
- (74) Möller HJ, Laux G, Deister A. *Psychiatrie und Psychotherapie: Psychopharmakotherapie*. Laux G. Thieme Verlag, Stuttgart, 2.Auflage, 2001
- (75) Moeschlin S. *Klinik und Therapie der Vergiftungen: Pflanzen-Gifte*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 7.Auflage, 1986
- (76) Mofenson HC, Greensher J, Di Liberti JH, O'Brien ML. Physostigmine as an antidote: Use with caution (letter). *J Pediatr* 1975; 87: 1011-1012
- (77) Moor E, De Boer P, Westerink BHC. GABA receptors and benzodiazepine binding sites modulate hippocampal acetylcholine release in vivo. *Eur J Pharmacol* 1998; 359: 119-126

- (78) Nattel S, Bayne L, Ruedy J. Physostigmine in coma due to drug overdose. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25: 96-102
- (79) Neumüller OA. Römpps Chemie-Lexikon. Franckh'sche Verlagshandlung, W.Keller&Co, Stuttgart, 8.Auflage, 1988
- (80) Newton RW. Physostigmine salicylate in the treatment of tricyclic antidepressant overdose. *JAMA* 1975; 231: 941-943
- (81) Nilsson E. Physostigmine treatment in various drug-induced intoxications. *Ann Clin Res* 1982; 14: 165-172
- (82) Nilsson E, Meretoja OA, Neuronen P. Hemodynamic Responses to Physostigmine in Patients with a Drug Overdose. *Anesth Analg* 1983; 62: 885-888
- (83) Oakley P. Physostigmine versus Diazepines for anticholinergic poisoning (letter&reply). *Ann Emerg Med* 2001; 37: 239-241
- (84) O'Brien RD. Kinetics of the carbamylation of cholinesterase. *Mol Pharmacol* 1968; 4: 121-130
- (85) Olson KR, Kearney TE, Dyer JE, Benowitz NL, Blanc PD. Seizures associated with poisoning and drug overdose. *Am J Emerg Med* 1994; 12: 392-395
- (86) Penn RD, Kroin JS. Treatment of acute intrathecal baclofen intoxication. *New Engl J Med* 1990; 322: 1534
- (87) Pentel P, Peterson CD. Asystole Complicating Physostigmine Treatment of Tricyclic Antidepressant Overdose. *Ann Emerg Med* 1980; 9: 588-590
- (88) Pentel PR, Benowitz NL. Tricyclic Antidepressant Poisoning – Management of Arrhythmias. *Medical Toxicology 1*, 1986, 101-121, ADIS Press Limited
- (89) Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronezuk de Garbino J.. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36: 205-213
- (90) Powers JS, Decoskey D, Kahrilas PJ. Physostigmine for Treatment of Delirium tremens. *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 57-60
- (91) Radovanovic D, Meier PJ, Guirguis M, Lorent JP, Kupferschmidt H. Dose-dependant toxicity of diphenhydramine overdose. *Hum Exp Toxicol* 2000; 19: 489-495
- (92) Rinder CS, D'Amato SL, Rinder HM, Cox PM. Survival in complicated diphenhydramine overdose. *Crit Care Med* 1988; 16: 1161-1162
- (93) Robertson AD. The Calabar bean as a new agent in ophthalmic medicine. *Edinb Med J* 1863; 8: 193-204
- (94) Rodgers GC, Von Kanel RL. Conservative Treatment of Jimsonweed Ingestion. *Vet Hum Toxicol* 1993; 35: 32-33

- (95) Rudorfer MV, Nickalls RWD. Physostigmine for anticholinergic drug poisoning. letters, Lancet 1980; 316: 589-590
- (96) Rumack BH. Anticholinergic Poisoning: Treatment with Physostigmine. Pediatrics 1973; 52: 449-451
- (97) Rumack BH. Anticholinergic Poisoning: Treatment of 707 Patients with Physostigmine. American Academy of Clinical Toxicologists Meeting, Montreal, 1974
- (98) Rumack BH. Physostigmine: Rational use. JACEP 1976; 5; 541-542
- (99) Ruprecht J, Dworacek B. Physostigmine versus Naloxone in Heroin-overdose. J Toxicol Clin Toxicol 1984; 21: 387-397
- (100) Saltuari L, Baumgartner H, Kofler M, Schmutzhard E, Russegger L, Aichner F, Gerstenbrand F. Failure of Physostigmine in treatment of acute severe intrathecal Baclofen intoxication (letter). New Engl J Med 1990; 322: 1533
- (101) Schiebler TH, Schmidt W. Lehrbuch der gesamten Anatomie des Menschen. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 5.Auflage, 1991
- (102) Schmidt RF, Thews G. Physiologie des Menschen. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, 25. Auflage 1993
- (103) Schmidt W, Lang K. Life-threatening dysrhythmias in severe thioridazine poisoning treated with physostigmine. Crit Care Med 1997; 25: 1925-1930
- (104) Schneck HJ, Tempel G, Ruprecht J. Zur Pharmakologie des Physostigmin. In: Physostigmin und postnarkotische Vigilanz. Tempel G (Hrsg.), Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1989
- (105) Schulz M, Schmoldt A. Successful physostigmine treatment of acute dothiepin intoxication. Pharmazie 1994; 49: 614
- (106) Shannon M. Toxicology reviews: Physostigmine. Pediatr Emerg Care 1998; 14: 224-226
- (107) Slovis TL, Ott JE, Teitelbaum DT, Lipscomb W. Physostigmine Therapy in Acute Tricyclic Antidepressant Poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1971; 4: 451-459
- (108) Smilkstein MJ. As the pendulum swings: The Saga of Physostigmine [Editorial]. J Emerg Med 1991; 9: 275-277
- (109) Snir-Mor I, Weinstock M, Davidson JT, Bohar M. Physostigmine antagonizes morphine-induced respiratory depression in human subjects. Anesthesiology 1983; 59: 6-9
- (110) Snyder S, Greenberg D, Yamamura HI. Antischizophrenic drugs and brain cholinergic receptors. Arch Gen Psychiatry 1974; 31: 58-61
- (111) Snyder BD, Blonde L, McWhirter WR. Reversal of Amitriptyline Intoxication by Physostigmine. JAMA 1974; 230: 1433-1434

- (112) Snyder BD. Physostigmine – Antidote for anticholinergic poisoning. *Minn Med* 1975; 58: 456-457
- (113) Snyder BD. Physostigmine and anticholinergic poisoning (letter). *JAMA* 1975; 233: 1165-1166
- (114) Snyder BD, Kane M, Plocher D. Orphenadrine overdose treated with physostigmine. *N Engl J Med* 1976; 295:1435
- (115) Somani SM, Dube SN. Physostigmine – an overview as pretreatment drug for organophosphate intoxication. *Int J Clin Pharm Ther Toxicol* 1989; 27: 367-387
- (116) Stojek A, Bilikiewicz A, Wolny S. Local Physostigmine in the management of early alcohol withdrawal. *Br J Addict* 1987; 82: 927-930
- (117) Stryer L. Biochemie. Erregbare Membranen und sensorische Systeme. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, 3.dt.Auflage 1994
- (118) Taha SA, Mahdi AH. Datura intoxication in Riyadh. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984; 78: 134-135
- (119) Teoh R, Page AV, Hardern R. Physostigmine as treatment for severe CNS anticholinergic toxicity. *Emerg Med J* 2001; 18: 412
- (120) Thomson MICROMEDEX. Poisindex Medizinisches Informationssystem, Vol. 117, 9/2003
- (121) Tobis J, Das BN. Cardiac Complications in Amitriptyline Poisoning. *JAMA* 1976; 235: 1474-1476
- (122) Tobis JM, Aronow WS. Effect of amitriptyline antidotes on repetitive extrasystole threshold. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 602-606
- (123) Tong TG, Benowitz NL, Becker CE. Tricyclic Antidepressant Overdose. *Drug Int Clin Pharm* 1976; 10: 711-712
- (124) Toro-Matos A, Rendon-Platas AM, Avila-Valdez E, Villarreal-Guzman RA. Physostigmine Antagonizes Ketamine. *Anesth Analg* 1980; 59: 764-767
- (125) Traub SJ, Nelson LS, Hoffman RS. Physostigmine as a Treatment for Gamma-Hydroxybutyrate Toxicity: A Review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 781-787
- (126) Tunnicliff G. Sites of Action of Gamma-Hydroxybutyrate(GHB)-A Neuroactive Drug with Abuse Potential. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 581-590
- (127) van Poorten JF, Stienstra R, Dworacek B, Moleman P, Ruprecht J. Physostigmine reversal of Psilocybin intoxication. *Anesthesiology* 1982; 56: 313
- (128) von Clarmann M. Vergiftungstabelle, Bayer Pharma Deutschland, 6.Auflage 1984, 119-120

- (129) v.Mühlendahl KE, Krienke EG, Hammersen G. Physostigmintherapie bei Vergiftungen. Dtsch Med Wochenschr 1976; 101: 1401-1402
- (130) v.Mühlendahl KE, Hammersen G, Krienke EG. Physostigminbehandlung bei Vergiftungen mit anticholinergischen Substanzen. Monatsschr Kinderheilk 1977; 125: 531-532
- (131) Walger P. Ketamin in der Inneren Medizin. In: Klose R, Hoppe U (Hrsg.). (S)-Ketamin. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg/New York, 2002
- (132) Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. Lancet 1934 ; 226 : 1200-1201
- (133) Walker WE, Levy RC, Hanenson IB. Physostigmine-Its use and abuse. JACEP 1976; 5: 436-439
- (134) Wang SF, Marlowe CL. Treatment of Phenothiazine overdose with Physostigmine. Pediatrics 1977; 59: 301-302
- (135) Weisdorf D, Kramer J, Goldberg A, Klawans HL. Physostigmine for cardiac and neurologic manifestations of phenothiazine poisoning. Clin Pharmacol Ther 1978; 24: 663-667
- (136) Williams LC, Keyes C. Psychoactive Drugs.
In: Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, T.Erickson (Hrsg.). Clinical Toxicology, 2001. W.B.Saunders Company, Philadelphia/London/New York
- (137) Yates SW, Viera AS. Physostigmine in the Treatment of Gamma-Hydroxybutyric Acid Overdose. Mayo Clin Proc 2000; 75: 401-402
- (138) Zilker T. Physostigmine as an antidote. abstract, EAPCCT congress, Oslo 1997
- (139) Zilker T. Alkoholentzugssyndrom, -missbrauch und –abhängigkeit. Vorlesung, Klinikum rechts der Isar, TU München, 23.10.2001
- (140) Zilles K, Rehkämper G. Funktionelle Neuroanatomie: Transmitter und Rezeptoren. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1993

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei meinem Chef, Herrn Univ.Prof. Dr. med. Thomas Zilker, für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung meiner Berichterstattung darüber beim Internationalen Kongress der EAPCCT am 21.05.2003 in Rom.

Weiterer Dank gilt dem Oberarzt der Toxikologischen Abteilung, Herrn Dr. med. Norbert Felgenhauer für seine Initiierung und nachfolgende Unterstützung meiner Vorbereitung auf diesen Vortrag, sowie Frau Andrea Gabriel-Kording vom Technischen Dienst des Giftnotrufs München für ihre Hilfe bei der Literatursuche und Formatgestaltung dieser Arbeit.

Außerdem danke ich meiner Frau für ihre mehrfachen und geduldigen Anstrengungen im Korrekturlesen, sogar während unserer Hochzeitsreise an die Küste des Lichts,

und last but not least freue ich mich noch immer über die kollegiale Diskussion mit

Robert S. Hoffman, MD, New York City Poison Control Center, im Anschluss an seine beeindruckende keynote lecture „Physostigmine: the pendulum swings“ beim XXIII International Congress der EAPCCT am 21.05.2003 im Hotel Ergife, Rom, die für mich eine großartige Anregung für den Abschluss dieser Arbeit gewesen ist.