

**Aus der Universitätsklinik für  
Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie Tübingen  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Königsrainer**

**Analyse von 12 Patienten mit konservativer  
Behandlung nach Paracetamolintoxikation**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät der  
Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Pia Noreen Zulueta La Rosa,  
geb. Brüninghaus  
aus  
Hagen**

**2013**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth  
1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Königsrainer  
2. Berichterstatter: Professor Dr. U. Lauer

Meinen Eltern

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>7</b>
1.1. Struktur und Eigenschaften von Paracetamol .....	7
1.2. Wirkmechanismus und Pharmakokinetik.....	7
1.3. Dosierung und Anwendung .....	9
1.4. Intoxikation .....	10
1.4.1. Epidemiologie.....	10
1.4.2. Klinischer Verlauf .....	10
1.4.3. Akutes Leberversagen .....	11
1.4.4 Diagnose des akuten Leberversagens nach Paracetamolintoxikation ....	14
1.4.5. Therapie der Paracetamolintoxikation .....	15
<b>2. Patienten und Methoden</b> .....	<b>17</b>
2.1. Untersuchungsablauf .....	17
2.2. Untersuchungspopulation.....	17
2.3. Verlaufsbeobachtung .....	19
2.3.1. Parameter.....	19
2.3.2. Zahlenverbindungstest .....	19
2.3.3. Transjuguläre Leberbiopsie .....	20
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>21</b>
3.1. Laborparameter nach Paracetamolintoxikation .....	21
3.1.1. Parameter der Leberzellnekrose .....	21
3.1.2. Cholestase-Parameter.....	28
3.1.3. Parameter der Leberinsuffizienz.....	30
3.1.4. Parameter der Lebersynthese .....	33
3.1.5. Entzündungsparameter .....	39
3.1.6. Nieren-Parameter.....	42
3.1.7. Paracetamolspiegel.....	43
3.1.8. Hepatische Enzephalopathie.....	44
3.1.9. Histologie.....	45

3.2. Zusammenhang zwischen Paracetamol-Dosis und Parametern .....	46
3.2.1. Leberspezifische Parameter .....	46
3.3. Angewendete Therapieverfahren .....	54
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>56</b>
4.1. Diskussion der Ergebnisse .....	56
4.2. Diskussion der Methoden .....	61
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>63</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>64</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC	Acetylcystein
ALT	Alanin-Aminotransferase
ALV	Akutes Leberversagen
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT III	Antithrombin III
CHE	Cholinesterase
CRP	C-reaktives Protein
Gesamt-CK	Gesamt-Creatinkinase
γ-GT	Gamma-Glutamyltransferase
INR	International Normalized Ratio
i. v.	intravenös
KG	Körpergewicht
LDH	Laktatdehydrogenase
MW	Mittelwert
NAC	N-Acetylcystein
NAPQI	N-Acetyl-p-benzochinonimin
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
SD	Standardabweichung
ZVT	Zahlenverbindungstest

## 1. Einleitung

### 1.1. Struktur und Eigenschaften von Paracetamol

Paracetamol, ebenfalls unter den Bezeichnungen Acetaminophen, N-acetyl-para-aminophenol, sowie 4-Hydroxyacetannilid bekannt, gehört zu den Nicht-opioid-Analgetika und ist ein weißes, kristallines Pulver mit bitterem Geschmack (Abb. 1). In einer gesättigten wässrigen Lösung hat es einen pH-Wert von ungefähr 5 und eine äußerst lange Halbwertszeit von annähernd 20 Jahren. Durch Hydrolyse zerfällt Paracetamol zu Essigsäure und p-Aminophenol (1).

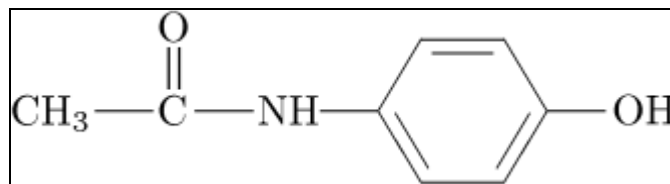


Abbildung 1: Strukturformel von Paracetamol

Erstmals befasste sich V. Mehring 1893 mit Paracetamol und seiner potenten analgetischen Wirkung (2). Durch Verunreinigungen traten jedoch starke Nebenwirkungen auf und V. Mehring beendete die Forschung. 1949 wurde aber von Brodie und Axelrod nachgewiesen, dass Paracetamol ein Metabolit von Phenacetin und Acetanilid ist, jedoch in reiner Form keine gleichartigen Nebenwirkungen hervorruft (3).

### 1.2. Wirkmechanismus und Pharmakokinetik

Der Wirkmechanismus von Paracetamol ist bisher nicht abschließend geklärt. Paracetamol wirkt analgetisch und antipyretisch, jedoch nur gering antiphlogistisch. Anders als bisher angenommen, wirkt Paracetamol nicht ausschließlich zentral, sondern auch peripher durch Hemmung der Prostaglandinsynthese

(Abb. 2). Prostaglandine steigern die Empfindlichkeit der Schmerzrezeptoren und bewirken einen Temperaturanstieg. Die Wirkung von Paracetamol erfolgt über eine reversible Inhibition der Cyclooxygenase 2 (COX-2). Der Einfluss auf die Cyclooxygenase 1 (COX-1) wird als eher gering betrachtet, wodurch das Ausbleiben der gastrointestinalen Nebenwirkungen und der Thrombozytenaggregationshemmung erklärt wird (4).

Paracetamol wird im Gastrointestinaltrakt unmittelbar resorbiert und weist systemisch eine Halbwertszeit von 2 Stunden auf (5). Die Bioverfügbarkeit von Paracetamol nach rektaler Applikation schwankt zw. 30-70%, bei oraler Applikation liegt sie deutlich höher (6).

Der Metabolismus von Paracetamol erfolgt zum Großteil in der Leber. Der Hauptabbauweg erfolgt über Konjugation zu Glucuronsäure (65%) und Sulfat-ester (30%) und anschließende renale Elimination. Eine geringe Menge wird jedoch über Cytochrom-P-450 zu den toxischen Metaboliten p-Aminophenol und N-Acetyl-p-benzochinonimin (NAPQI) umgesetzt. Durch Bindung an Glutathion wird NAPQI inaktiviert und kann ebenfalls, in Form von Mercaptursäure, über die Nieren ausgeschieden werden (7). Bei einer Überdosierung wird die Kapazität der Glucuronidierung und Sulfatierung überschritten und es wird vermehrt NAPQI produziert. Sind die Glutathionreserven erschöpft, kann NAPQI nicht mehr inaktiviert werden und es kommt zur Interaktion mit den Strukturproteinen der Hepatozyten; dies führt im weiteren Verlauf zur Schädigung und zur Nekrose der Leberzellen.



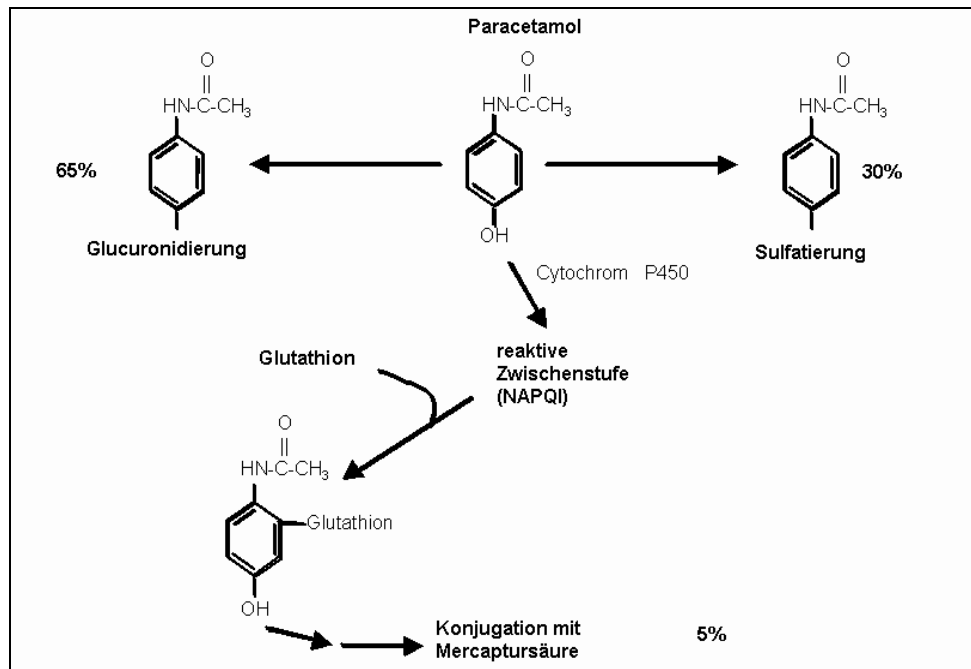


Abbildung 2: Metabolismus von Paracetamol

### 1.3. Dosierung und Anwendung

Paracetamol (ben-u-ron®, Captin®, Paedialgon®, Perfalgan®, Tylenol®) ist ein häufig angewendetes, frei verkäufliches Medikament zur symptomatischen Behandlung leichter bis mäßig starker akuter oder chronischer Schmerzzustände sowie zur fiebersenkenden Therapie.

Die maximale Einzeldosis liegt bei Erwachsenen und Jugendlichen >12 Jahre bei 500-1000 mg und kann alle 6-8 Stunden wiederholt werden. Die Tageshöchstdosis sollte 4g nicht überschreiten. Bei Kindern unter 12 Jahren werden in der Regel 10 bis 15 mg Paracetamol pro Kilogramm Körpergewicht als Einzelgabe, pro Tag höchstens 60 mg pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht.

Die Grenze zur Lebertoxizität befindet sich zwischen 7-15g bzw. 150-200 mg/kg Körpergewicht. Es sind verschiedene Risikofaktoren bekannt, von denen angenommen wird, dass sie auch bei geringeren Mengen bereits zu einer Schädigung führen können. Hierzu gehören unter anderem erhöhter Alkoholkonsum, Diäten, Behandlung mit Medikamenten, die das Cytochrom-P-450-Enzymsystem beeinflussen, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (8). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen treten eher selten auf, daher findet

Paracetamol auch in der Kinderheilkunde häufig Verwendung. Selten wurden Überempfindlichkeitsreaktionen, Thrombozytopenie, Agranulozytose und Analgetika-Asthma beobachtet (9).

### 1.4. Intoxikation

#### 1.4.1. Epidemiologie

Paracetamol ist in Großbritannien das bei einer Überdosierung am häufigsten eingenommene Medikament. Jedes Jahr werden 100-200 Todesfälle aufgrund von Paracetamolintoxikation gemeldet (10). In der Bundesrepublik Deutschland ist Medikamentenintoxikation mit 39,6% die häufigste Ursache für akutes Leberversagen (*Canbay 2009*). Paracetamol stellt hierbei die vorherrschende Substanz dar. Bei 73% der Patienten erfolgte dabei die Einnahme in suizidaler Absicht.

#### 1.4.2. Klinischer Verlauf

Die Intoxikation zeigt einen triphasischen Verlauf (5):

- Phase 1: Diese Phase beginnt 2-12 Stunden nach Einnahme. Anfänglich zeigen sich unspezifische Symptome, wie z.B. abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Appetitlosigkeit und allgemeines Krankheitsgefühl. Die Symptome können jedoch auch gänzlich fehlen oder länger andauern.
- Phase 2: Nach 24-48 Stunden folgt der Übergang in die nächste Phase. Die Patienten berichten häufig über eine subjektive Besserung der Symptomatik. Sonographisch ist jedoch häufig schon eine Lebervergrößerung erkennbar. Desweiteren lassen sich laborchemisch erhöhte Transaminasen, ein erhöhter Bilirubinwert, sowie eine erniedrigte Thromboplastinzeit nachweisen.

- Phase 3: Die finale Phase tritt nach ungefähr 3-5 Tagen ein. Sie äußert sich durch einen massiven Anstieg von Bilirubin und Transaminasen, sowie auftretenden Gerinnungsstörungen.

Die Schädigung der Leber kann im Weiteren zur hepatischen Enzephalopathie, Nierenversagen bedingt durch Nierentubulus-Nekrosen und schließlich zum Leberkoma führen. Histologisch zeigen sich Nekrosen und degenerative Veränderungen der Hepatozyten. Eine Lebertransplantation ist in diesem Stadium häufig unumgänglich. Häufig versterben die Patienten jedoch bereits vorher an den Komplikationen des akuten Leberversagens, die Haupttodesursache stellt dabei das Hirnödem dar.

#### 1.4.3. Akutes Leberversagen (ALV)

Das akute Leberversagen ist eine seltene jedoch lebensbedrohliche Störung der Leberfunktion und entsteht plötzlich ohne eine vorausgegangene chronische Erkrankung. Die Ätiologie des ALV ist vielfältig und zeigt im Vergleich zu den 1980er Jahren einen deutlichen Wandel (Abb. 3).

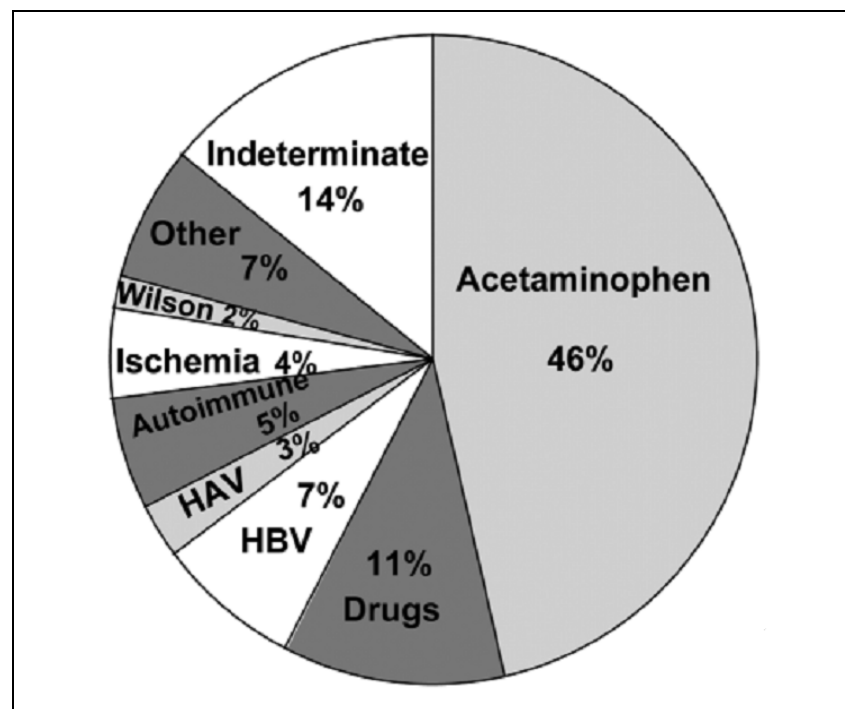


Abbildung 3: Epidemiologie des ALV in den USA bei Erwachsenen (Lee et al., 2008)

Häufigste Ursache in den westlichen Ländern ist heute die akute Paracetamolintoxikation, welche die akuten Virushepatitiden abgelöst hat. In den USA sind 46% der Fälle von ALV auf eine Paracetamolintoxikation zurückzuführen. In Großbritannien stellt eine Paracetamolintoxikation ebenfalls den häufigsten Grund für ein ALV dar (11). Eine Infektion mit Hepatitis-A- oder Hepatitis-B-Viren ist in den USA heute nur noch für 10% aller Fälle von ALV ursächlich. Eine Zunahme der Fälle zeigt sich ebenso bei der akzidentellen Ingestion von Knollenblätterpilzen und dem Missbrauch von Drogen wie z.B. 3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin (Ecstasy). Wesentlich seltener führen vaskuläre (Kreislaufschock, Budd-Chiari-Syndrom etc.) und metabolische (Morbus Wilson, Reye-Syndrom etc.) Erkrankungen zum ALV. Bei Kindern lässt sich eine abweichende Ätiologie des ALV aufzeigen. In Großbritannien lassen sich 75% der Fälle von ALV bei Kindern unter zwei Jahren auf metabolische Erkrankungen, kryptogene Hepatitis, sowie hämophagozytische Lymphohistiozytose zurückführen (12).

Klinisch äußert sich das ALV anfangs meist durch unspezifische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und allgemeines Unwohlsein. Nach wenigen Tagen treten ein Ikterus, Foetor hepaticus, sowie Blutungen aus Nase und Gastrointestinaltrakt auf. Plötzlich auftretende Bewusstseinsstörungen sind Hinweis für eine beginnende hepatische Enzephalopathie. Diese lässt sich in vier Stadien einteilen (13):

Im ersten Stadium zeigen die Patienten eine beginnende Schläfrigkeit sowie Verwirrung und Stimmungsschwankungen. Stadium 2 äußert sich zusätzlich durch den typischen Flapping Tremor (grob-schlägiges Händezittern) und stärkere Schläfrigkeit. Einsetzender Foetor Hepaticus und ein soporöses Verhalten kennzeichnen das dritte Stadium. Im 4. Stadium kommt es zum Leberausfallkoma. Der Patient ist komatös und reagiert nicht mehr auf Schmerzreize. O`Grady et al. haben drei verschiedene Subtypen des akuten Leberversagens klassifiziert (14). Sie unterscheiden zwischen hyperakutem (< 7 Tage), akutem (7-28 Tage) und subakutem (28 Tage-6 Monate) Leberversagen. Bei Patienten mit Paracetamolintoxikation zeigt sich ein hyperakuter Verlauf. Hierbei kommt es innerhalb von einer Woche nach

Auftreten eines Ikterus zum Einsetzen einer hepatischen Enzephalopathie. Es entwickelt sich häufig ein Hirnödem, die Prognose der Patienten ist jedoch insgesamt besser als beim akuten und subakuten Subtyp.

Eine kausale medikamentöse Therapie des ALV ist bisher, ausgenommen Antidotgaben nach Intoxikation, nicht bekannt. Es lassen sich supportive Maßnahmen anwenden, um den Prozess der Leberschädigung aufzuhalten. Hierzu gehören Senkung des Hirndrucks, Behandlung der Elektrolyt-Entgleisung und eventuell eine prophylaktische Antibiose um einer Sepsis vorzubeugen. Bei verstärkter Blutungsneigung ist die Gabe von Gerinnungsfaktoren, wie Gefrorenes Frischplasma (GFP), Vitamin-K-abhängige Faktoren (PPSB) und Faktor VII-Konzentrate indiziert. Um bei einem Erwachsenen einen Anstieg des Quick-Wertes um 20% zu erzielen, ist i.d.R. die Gabe von 1500 IE PPSB (20 IE/ kg KG) oder alternativ die Transfusion von 8-12 Einheiten Gefrorenem Frischplasma (20-30 ml/ kg KG) erforderlich (15). Eine mögliche Komplikation der GFP-Applikation stellt dabei das TRALI-Syndrom dar. Dabei handelt es sich um ein lebensbedrohliche Transfusionskomplikation verursacht durch Granulozytenantikörper, die zum akuten Lungenödem mit partieller bzw. globaler respiratorischer Insuffizienz führt (16).

Sollte die Schädigung zu weit fortschreiten, ist eine Lebertransplantation unumgänglich. Es werden verschiedene Prognosescores angewandt, um die Notwendigkeit einer Transplantation zu bestimmen. Für ein durch Paracetamol verursachtes ALV wurden durch das King`s College (Tab.1) spezifische Kriterien festgelegt, welche eine Transplantation rechtfertigen. Obwohl das ALV auch in eine völlige Regeneration der Hepatozyten übergehen kann, ist die Prognose schlecht.

<b>Ursachen des akuten Leberversagens</b>	Kriterien für Transplantationsindikation
<b>Paracetamol</b>	pH < 7,3 (unabhängig vom Grad der Enzephalopathie)  <i>oder</i>  Enzephalopathiegrad III-IV <i>und</i> PTT > 100s (INR > 7,7) <i>und</i> Serum-Kreatinin > 3,4 mg/dl
<b>Alle anderen Ursachen</b>	PTT > 100s (unabhängig vom Grad der Enzephalopathie)  <i>oder</i>  3 der 5 folgenden Kriterien (unabhängig vom Grad der Enzephalopathie):  1. Alter < 10 oder > 40 Jahre 2. Ursache: Halothan, NANB-Hepatitis, Idiosynkratische Medikationenreaktion, Morbus Wilson 3. Intervall zwischen Ikterus und Enzephalopathie > 7 Tage 4. PTT > 50s 5. Bilirubin > 17 mg/dl

Tabelle 1: King's College Criteria zur Indikation bei ALV (O'Grady, 1989)

#### 1.4.4 Diagnose des akuten Leberversagens nach Paracetamolintoxikation

Die Diagnose des akuten Leberversagens im Rahmen einer Paracetamolintoxikation wird anhand der Anamnese, des klinischen Bildes, sowie der laborchemischen Veränderungen gestellt. Hierbei sind vor allem die Transaminasen als Hinweis auf eine Leberzellnekrose von großer Bedeutung. Desweiteren kann eine Einschränkung der Synthese- sowie der Entgiftungsfunktion der Leber anhand der Laborparameter erkannt werden. Diese Parameter werden im Rahmen dieser Arbeit im Verlauf beobachtet.

#### 1.4.5. Therapie der Paracetamolintoxikation

Die Standardtherapie bei Paracetamolintoxikation besteht in der intravenösen Gabe von dem Antidot N-Acetylcystein (NAC, ACC). Zur primären Entgiftung kurzzeitig nach Aufnahme einer größeren Menge Paracetamol bietet sich noch die Möglichkeit eines Therapieversuchs mit Aktivkohle. Innerhalb der ersten Stunde nach Ingestion verhindert die Einnahme die Absorption aus dem Gastrointestinaltrakt und vermindert so das Risiko von Hepatotoxizität (17). Andere Methoden der Entgiftung, wie zum Beispiel Magenspülung, zeigen bei der alleinigen Einnahme von Paracetamol keinen Effekt. Die Behandlung mit NAC sollte frühstmöglich begonnen werden, da so eine Schädigung der Leber verhindert werden kann (18). N-Acetylcystein stellt eine Vorstufe von Glutathion dar, so dass die Speicher wieder gefüllt werden können und NAPQI weiterhin inaktiviert werden kann. Desweiteren fördert N-Acetylcystein die Konjugation von Paracetamol zu Sulfatester und beschleunigt auf diese Weise ebenfalls den Metabolismus (19; 20).

Außerdem wurde gezeigt, dass die intravenöse Gabe von NAC die hepatische Mikrozirkulation fördert und so die Elimination von Paracetamol unterstützt werden kann (21).

Die Gabe von NAC wird bei einem Paracetamol-Plasmaspiegel von  $> 150$ - $200 \mu\text{g/ml}$  4 Stunden bzw.  $30 \mu\text{g/ml}$  12 Stunden nach Intoxikation oder bei einer eingenommenen Dosis, die 7 g überschreitet, empfohlen. Sollte einer der oben genannten Risikofaktoren oder eine bereits bestehende Leberschädigung vorliegen, kann die Therapie auch schon unterhalb der Empfehlungsgrenzen erfolgen. Die Therapie ist am effektivsten, wenn sie in einem Zeitraum von 8-10 Stunden nach Ingestion begonnen wird, jedoch konnte auch nach 12-24 Stunden noch ein protektiver Effekt nachgewiesen werden (22; 23).

In Deutschland verläuft die Therapie mit NAC mit 300 mg/kg Körpergewicht über 24 Stunden und 15 min nach folgendem Schema:

150 mg/kg NAC in 200 ml Glukose 5% in den ersten 15 Minuten i.v., dann 50 mg/kg NAC in 500 ml Glukose 5% über 4 Stunden i.v., dann 100 mg/kg NAC in 1000 ml Glukose 5% über 20 Stunden i.v. (24)

Bei der intravenösen Therapie treten in einigen Fällen milde anaphylaktische Reaktionen (Urtikaria, Ekzeme etc.) auf, die Ursache liegt jedoch häufig in einer zu hohen Dosis. Dieses Risiko lässt sich durch eine genaue Gewichtsbestimmung vor Therapiebeginn minimieren.

In den USA erfolgt die Behandlung mit NAC durch die orale Gabe mit einer Gesamtdosis von 1330 mg/kg KG über einen Zeitraum von 72 Stunden. Da die Paracetamolintoxikation häufig mit Übelkeit und starkem Erbrechen assoziiert ist, wurde die orale Behandlung häufig in Frage gestellt (25). Einige Studien konnten aber zeigen, dass die orale Gabe von NAC die gleiche Effektivität aufweist wie die intravenöse Behandlung (26).

### **1.5. Fragestellung**

Diese Arbeit untersucht den Verlauf von laborchemischen und klinischen Parametern nach einer Paracetamolintoxikation bei zwölf Patienten der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen.

Es soll an einem eigenen Tübinger Kollektiv in einem neueren Zeitraum dargestellt werden, in welchem zeitlichen Verlauf nach Intoxikation an einem südwestdeutschen Universitätsklinikum eine Veränderung der Parameter zu erkennen ist und wie ausgeprägt diese ist. Im Weiteren soll versucht werden eine Korrelation zwischen der Höhe der eingenommenen Dosis und der erkennbaren Auswirkung auf die Parameter darzustellen.

Im Anschluß soll gezeigt werden, inwieweit die Ergebnisse mit vorangegangenen Studien übereinstimmen. Zeigen sich hier Übereinstimmungen und kann so anhand bestimmter Parameter im klinischen Alltag eine Aussage über die zu erwartende Leberschädigung nach einer Paracetamolintoxikation getroffen werden?



## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1. Untersuchungsablauf**

In der vorliegenden Untersuchung wurden im Zeitraum von fünf Jahren Daten von zwölf Patienten ausgewertet, die in der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen aus der klinischen Routine heraus aufgrund einer Paracetamolintoxikation aufgenommen wurden. Die anamnestisch erhobene eingenommene Dosis (gemäß der Auskünfte der Patienten bzw. der Notärzte) wurde hier zugrunde gelegt. Die Untersuchung wurde retrospektiv angelegt.

Die vom 25. August 2000 bis 23. November 2005 gesammelten Daten der Patienten beinhalteten Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Paracetamoldosis, Zeitpunkt der Ingestion, Einnahme weiterer Substanzen sowie vorangegangener chronischer Alkohol- und Medikamentenabusus.

Diese Daten wurden retrospektiv den Patientenakten aus dem Zentralarchiv der Medizinischen Klinik entnommen und zunächst detailliert in einer speziell konfigurierten Excel-Tabelle (Microsoft Excel, Microsoft Office 2000) gesammelt. Zur statistischen Auswertung wurden die Daten mit Hilfe des Computersoftware-Programmes JMP (Version 4.0, SAS Institute Inc., Cary NC, U.S.A.) analysiert. Zur Erfassung der klinischen Parameter wurde der Anamnesebericht der stationären Aufnahme sowie weitere Arzt-/ Krankenhausberichte ausgewertet.

### **2.2. Untersuchungspopulation**

Es zeigte sich ein Überwiegen des weiblichen Patientenkollektivs mit 9 (75 %) weiblichen Patientinnen gegenüber 3 (25 %) männlichen Patienten.

Das Alter des Gesamtkollektivs lag zwischen dem 16. und 51. Lebensjahr. Das Durchschnittsalter betrug 30 Jahre. Es zeigten sich bei den Patienten verschiedene Gründe für die Überdosierung. Bei der Mehrzahl der Patienten (9

von 12) erfolgte die Tabletteneinnahme in suizidaler Absicht. Der Auslöser hierfür waren hauptsächlich Partnerschaftskonflikte sowie eine bestehende Depression. Bei drei Patienten erfolgte die Überdosierung akzidentell. Hier wurden als Erklärung starke Schmerzen sowie gleichzeitig beruflicher Stress angegeben.

Geschlecht und Alter und die anamnestisch erhobene eingenommene Paracetamoldosis verteilten sich wie folgt:

- **Patient 1:** weiblich, 51 Jahre, 15 g Paracetamol
- **Patient 2:** weiblich, 20 Jahre, 14 g Paracetamol
- **Patient 3:** weiblich, 17 Jahre, 15 g Paracetamol
- **Patient 4:** weiblich, 29 Jahre, 50 g Paracetamol
- **Patient 5:** männlich, 43 Jahre, 15 g Paracetamol
- **Patient 6:** männlich, 41 Jahre, 44 g Paracetamol
- **Patient 7:** weiblich, 16 Jahre, 15 g Paracetamol
- **Patient 8:** weiblich, 23 Jahre, 13 g Paracetamol
- **Patient 9:** männlich, 34 Jahre, 4,5 g Paracetamol
- **Patient 10:** weiblich, 27 Jahre, 15 g Paracetamol
- **Patient 11:** weiblich, 38 Jahre, 35 g Paracetamol
- **Patient 12:** weiblich, 35 Jahre, 7 g Paracetamol

Um die Auswirkung der eingenommenen Paracetamoldosen besser beurteilen zu können, wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen nach der anamnestisch erhobenen eingenommenen Dosis eingeteilt. Die alternative Zuteilung nach Blutspiegeln erwies sich als nicht gangbar, da in vielen Fällen Werte erst ab Tag 2 nach Intoxikation verfügbar waren. Die Patienten der Gruppe L (Low) haben eine Paracetamoldosis von 15 g nicht überschritten. Die Gruppe L setzt sich aus neun Patienten zusammen. Gruppe H (High) hingegen setzt sich aus einem Kollektiv von 3 Patienten (25%) mit vielfach höheren Werten (Patient 11: 503 mg/kg KG, Patient 4: 1190 mg/kg KG und Patient 6: 558 mg/kg KG) zusammen. Auf diese Weise soll der Einfluss der eingenommenen Paracetamoldosis auf die beobachteten Laborparameter analysiert werden.

### 2.3. Verlaufsbeobachtung

Es wurde der stationäre Verlauf beobachtet, wobei besonderes Augenmerk auf die klinische Beschwerdesymptomatik, auf den Verlauf der Leberschädigung und vor allem auf das Auftreten von Komplikationen gelegt wurde. Die im Folgenden beschriebenen Parameter wurden dabei als Kriterien definiert. An einigen Stellen wurde der Verlauf einzelner Laborparameter bei bestimmten Patienten gesondert betrachtet, da sich hier eine Abweichung vom restlichen Patientenkollektiv aufzeigen ließ.

#### 2.3.1. Parameter

Laborchemisch wurden folgende Parameter in die Auswertung miteinbezogen: Paracetamolspiegel, ALT, AST,  $\gamma$ -GT, Bilirubin, Ammoniak, AT III, Alkalische Phosphatase (AP), Cholinesterase (CHE), Quick-Wert, INR, PTT, Laktatdehydrogenase (LDH), C-reaktives Protein (CRP), Leukozyten, Gesamt-Creatinkinase (Gesamt-CK), Harnstoff und Kreatinin. Wurde eine Leberbiopsie durchgeführt, wurden die histologischen Ergebnisse miteinbezogen, um eine Aussage über den Grad der Leberschädigung machen zu können.

Das Vorliegen und den Schweregrad einer hepatischen Enzephalopathie wurde mit Hilfe des Zahlenverbindungstests getestet.

#### 2.3.2. Zahlenverbindungstest (ZVT)

Beim ZVT handelt es sich um einen Test, der unter anderem zur Erfassung einer hepatischen Enzephalopathie dient. Seine Durchführung erfolgt nach standardisierten Anweisungen (Oswald und Roth, der Zahlenverbindungstest, Handanweisung, 2. Auflage).

Dieser Test besteht aus einer Zahlenmatrize, auf der die Zahlen 1-25 willkürlich angeordnet sind. Aufgabe der Patienten ist es hierbei die Zahlen so schnell wie möglich in richtiger Reihenfolge mit einem Stift linear zu verbinden. Der Test ist so angelegt, dass gesunde Menschen die Zahlenmatrizen immer in weniger als

30 Sekunden lösen können. Benötigt der untersuchte Patient jedoch länger als diese Zeitvorgabe, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit auf das Vorhandensein einer Beeinträchtigung der Hirnfunktion geschlossen werden.

### 2.3.3. Transjuguläre Leberbiopsie (TJLB)

Für die Gewinnung von Lebergewebe zur histologischen Diagnostik wurde im Laufe des stationären Aufenthaltes von Patienten 1, 2 und 5 eine Leberbiopsie über einen transjugulären Zugang durchgeführt.

Nach sorgfältiger Desinfektion der Einstichstelle und Abdeckung mit einem sterilen Klebelochtuch punktiert der zu untersuchende Arzt die rechte Vena jugularis interna und schiebt nach Einführen des Führungsdrahtes die Katheterschleuse unter Röntgenkontrolle bis zur rechten Lebervene. Dies geschieht nahezu schmerzfrei in lokaler Anästhesie. Über diese Schleuse wird dann die Biopsienadel in die Leber vorgeschoben und Gewebe entnommen.

Da in einem geschlossenen Kreislauf gearbeitet und in der Regel die Leberoberfläche bei der Probengewinnung nicht verletzt wird, kann auch bei schlechten Gerinnungswerten oder bei Vorliegen von Aszites in vielen Fällen auf diesem Wege noch Gewebe entnommen werden.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Laborparameter nach Paracetamolintoxikation

#### 3.1.1. Parameter der Leberzellnekrose

##### **Aspartat-Aminotransferase (AST)**

AST ist ein Enzym, das nicht nur in Leber sondern auch im Herz- und Skelettmuskulatur lokalisiert ist. Die Bestimmung der AST dient nicht nur zur Erkennung, sondern auch zur Verlaufsbeobachtung von Leber- und Gallenwegserkrankungen.

Anstiege der AST fanden sich bei den Patienten 1, 2, 4, 5, 6, 7 und 11. Bei den anderen Patienten lag die anamnestisch eingenommene Paracetamolmenge in einem niedrigeren Bereich zwischen 4,5 g und 15 g. Die AST-Werte ließen schon in der frühen Phase nach Paracetamoleinnahme einen Anstieg erkennen (Abb. 4). Der Anstieg begann nach ungefähr 24 Stunden. Nach 50 Stunden erreichten die AST-Werte ein Maximum, hier ließen sich jedoch starke patientenabhängige Schwankungen beobachten. An dieser Stelle soll noch mal näher auf Patient 4 eingegangen werden (Abb. 5). Es wurden im Verlauf AST-Werte von bis zu 15381 U/l in einem Zeitraum von 63 Stunden nach Einnahme von 50 g Paracetamol erreicht. Werte in dieser Größenordnung ließen sich bei den übrigen Patienten nicht beobachten.

Es konnte ebenfalls ein rapides Absinken der AST in einer Zeitspanne von 100 bis 150 Stunden nach Vergiftung beobachtet werden, hier lagen die Werte aller Patienten wieder im Referenzbereich.

### 3. Ergebnisse

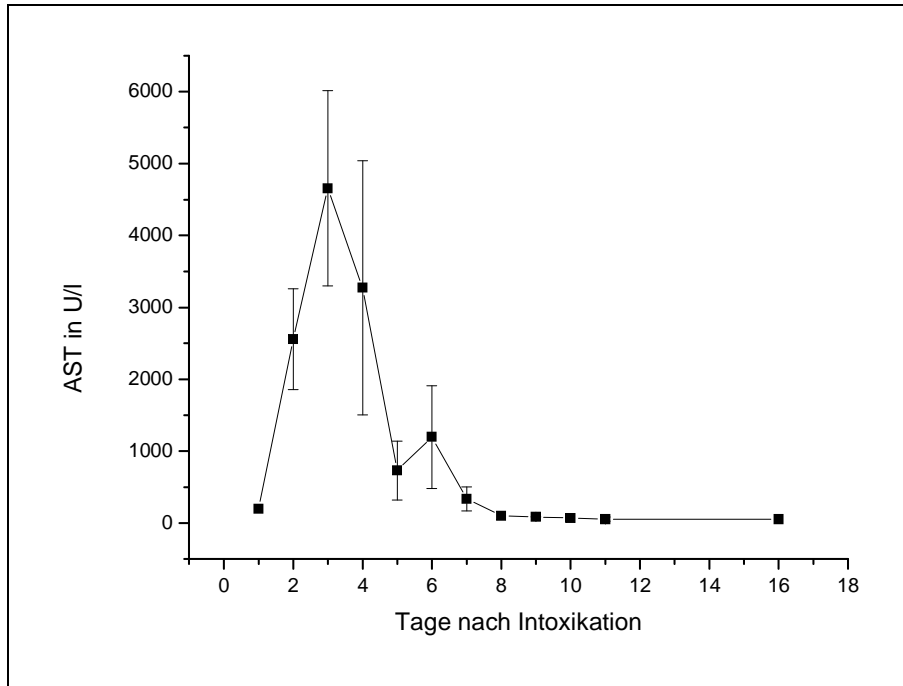


Abbildung 4: Mittlerer Verlauf der AST (MW ± SD)

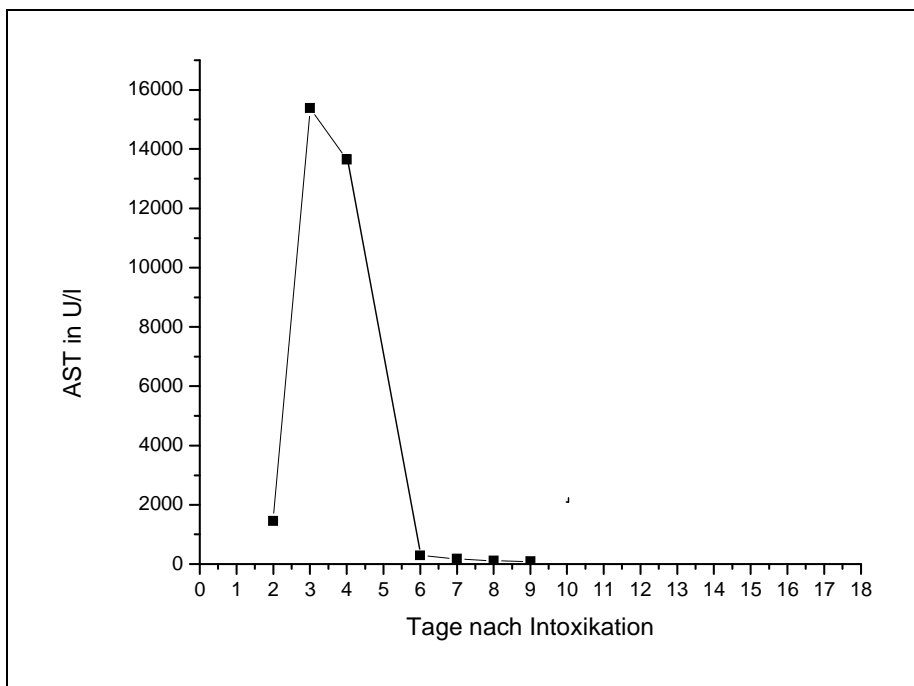


Abbildung 5: Verlauf der AST bei Patient 4

### Alanin-Aminotransferase (ALT)

Die ALT ist ein Enzym, welches sich fast ausschließlich im Zytoplasma der Leber befindet. Daher ist sie ein spezifischer Marker zur Erkennung und Verlaufsbeobachtung von Leber- und Gallenwegserkrankungen.

Bei dieser Betrachtung weisen alle Patienten mit AST-Erhöhung auch eine ALT-Erhöhung auf.

Bei der ALT verlief der Anstieg auch stetig innerhalb der ersten 24 h (Abb. 6). Die Werte erreichten nach 60-100 h ein Maximum. Besonders auffällig zeigt sich hier erneut Patient 4, es wurden Werte von 8556 U/l erreicht (Abb.7). Diese lagen deutlich über den Werten der restlichen Patienten.

Ein Rückgang der ALT-Werte ließ bei den meisten Patienten erst in einem Zeitraum von 200-250 h nach Paracetamolintoxikation verfolgen.

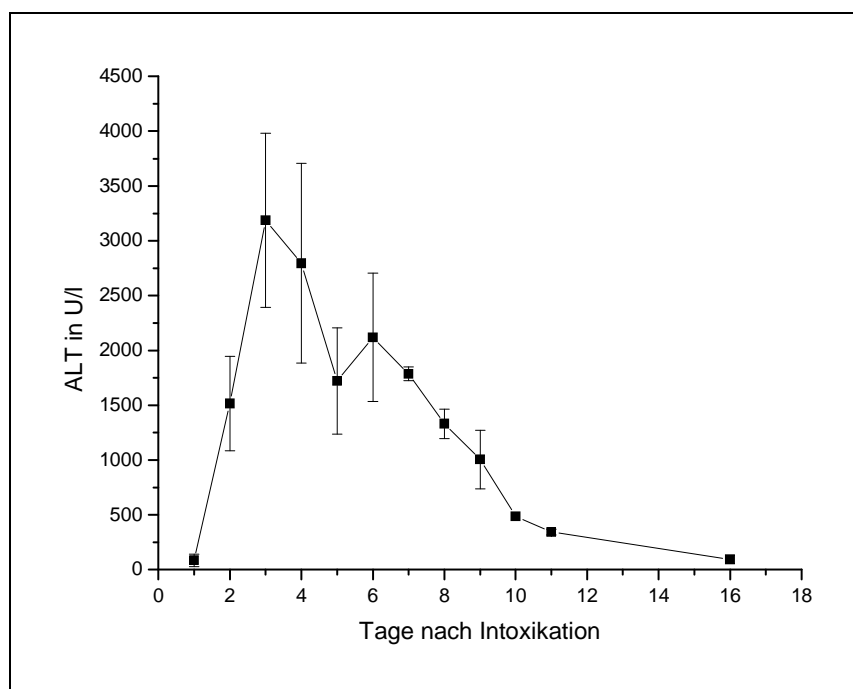
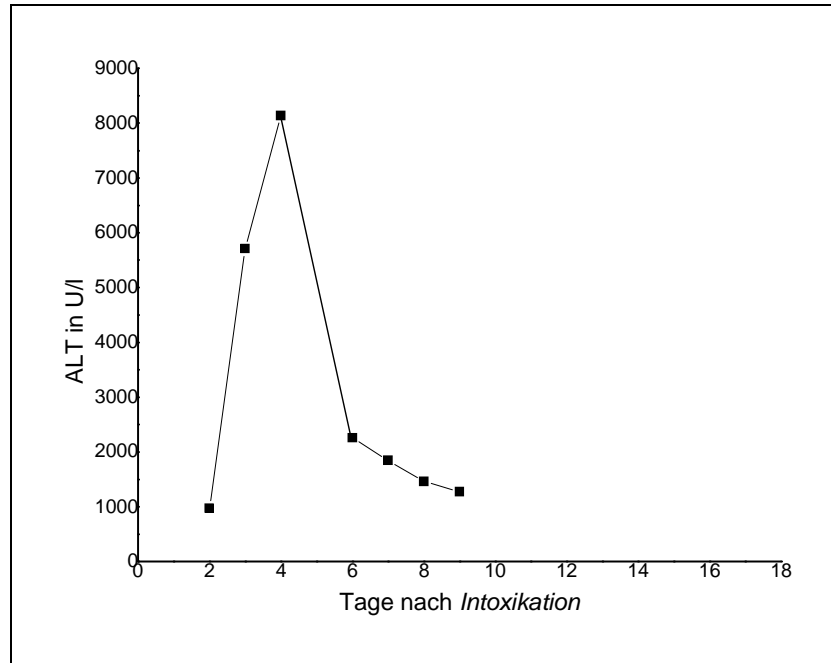


Abbildung 6: Mittlerer Verlauf der ALT (MW ± SD)



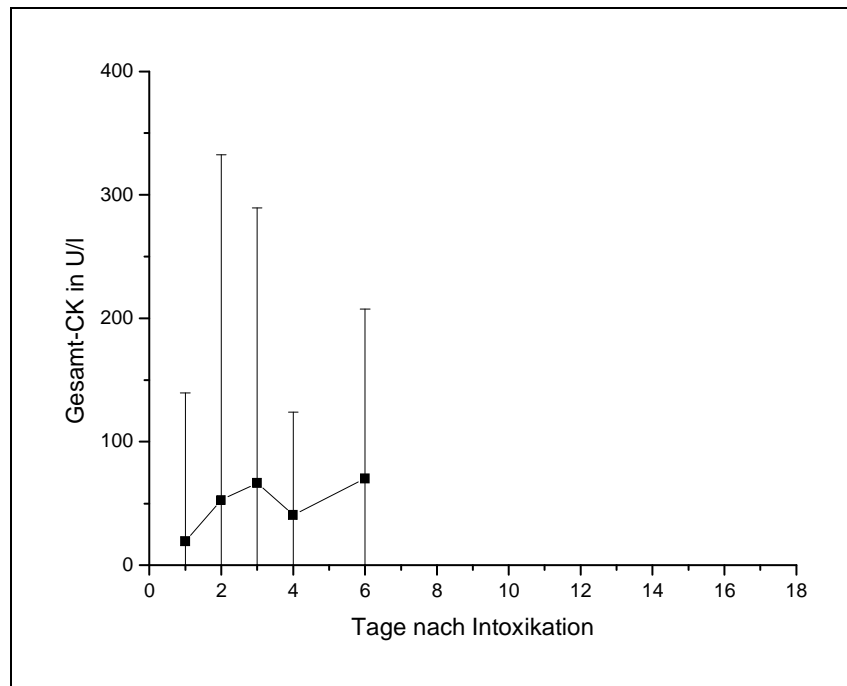
**Abbildung 7: Verlauf der ALT bei Patient 4**

#### **Gesamt-Creatinkinase (Gesamt-CK)**

Die Creatinkinase hat vor allem Bedeutung für den Nachweis von Herz- und Skelettmuskelschädigungen. Eine Erhöhung findet sich jedoch auch bei Leberschädigungen mit ausgedehntem Zellzerfall.

Ein Anstieg der Creatinkinase findet sich bei den Patienten 1, 4 und 6. Die Zunahme erfolgte relativ rasch in einem Zeitraum von 25-50 h nach Intoxikation (Abb. 8). Ein Rückgang der Werte ließ sich in einem Abstand von 75-100 h nach Vergiftung beobachten. Patient 6 erreichte hierbei mit einer Creatinkinase von 561 U/l nach 50,5 h die höchsten Werte.





**Abbildung 8: Mittlerer Verlauf der Gesamt-CK (MW ± SD)**

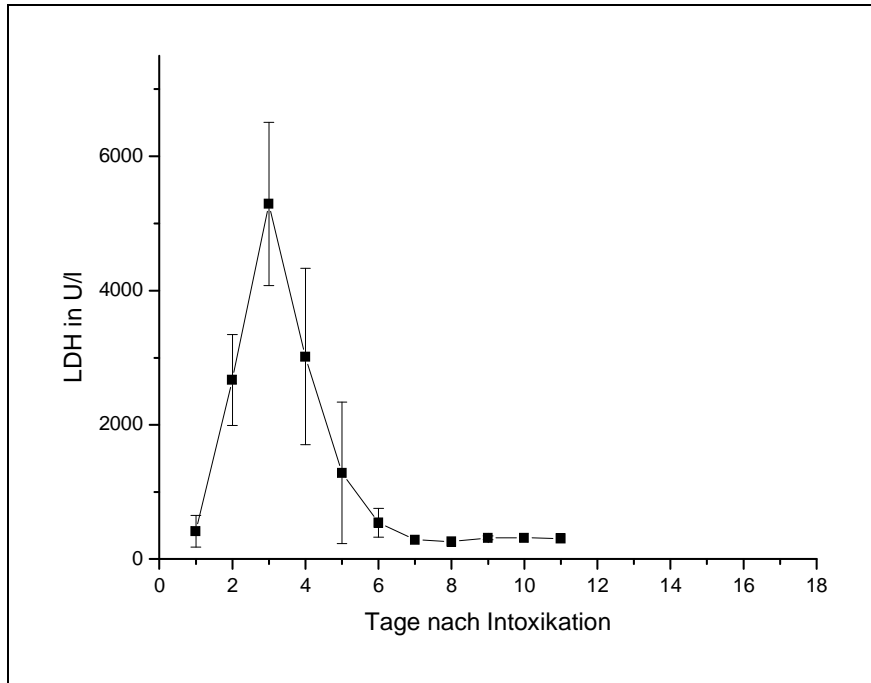
### **Laktatdehydrogenase (LDH)**

Die Laktatdehydrogenase findet sich in hoher Konzentration im Zytosol der Zellen von Leber, Herz, Skelettmuskel, Niere und Erythrozyten. Anstiege sind unter anderem bei Lebererkrankungen besonders stark ausgeprägt.

Bei den Patienten 1, 2, 4, 6, 7, 11 ließen sich Anstiege der LDH ablesen. Hier zeigten sich zum Teil drastische Erhöhungen. Es ließ sich in kurzer Zeit eine sprunghafte Zunahme der Werte erkennen, beginnend bei den ersten Messungen nach ca. 24 h (Abb. 9).

### 3. Ergebnisse

---



**Abbildung 9: Mittlerer Verlauf der LDH (MW ± SD)**

Dies ist besonders eindrucksvoll bei Patient 4 mit einer anfänglichen LDH von 1140 U/l 39 h nach Vergiftung, die innerhalb von 17 h auf 7048 U/l und nach weiteren 7 h sogar auf 11036 U/l anstieg (Abb. 10). Im Gegensatz zu den übrigen Patienten erfolgte bei Patient 11 ein deutliches Ansteigen der Werte erst später nach Intoxikation. Nach 66 h erreichte er 672 U/l LDH, die jedoch nach 75 h plötzlich auf 1990 U/l und nach 87 h auf 3430 U/l anwuchs. Patient 2 erlangte hier trotz einer geringen Paracetamoldosis ebenfalls einen LDH-Wert von 7560 U/l nach 48,5 h. Bei allen Patienten war nach ungefähr 100 h ein stetiger Rückgang der Werte zu verfolgen.

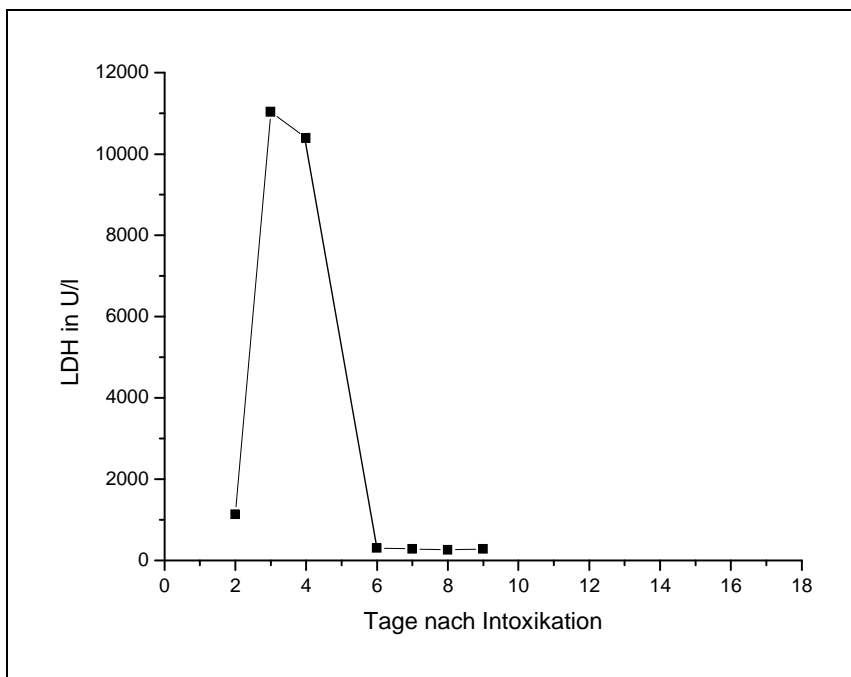
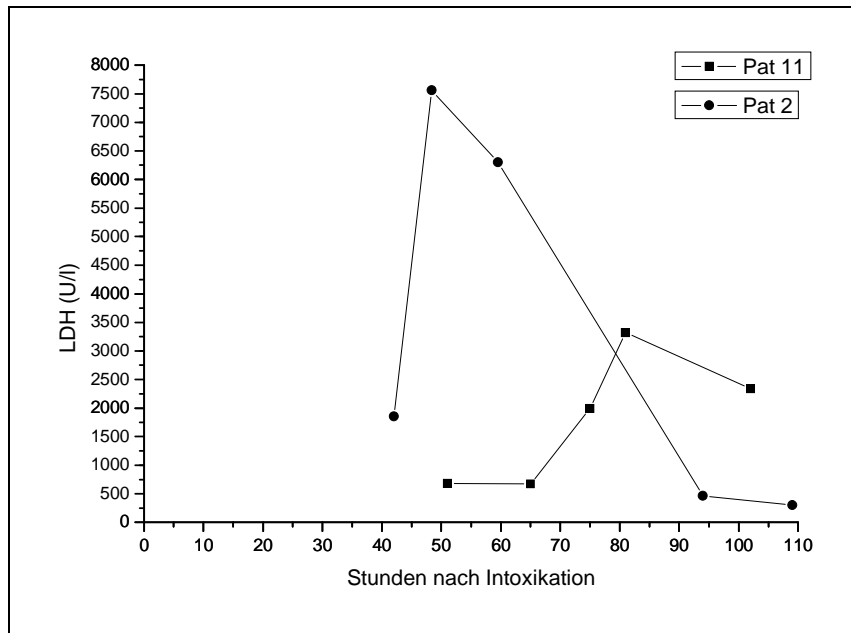


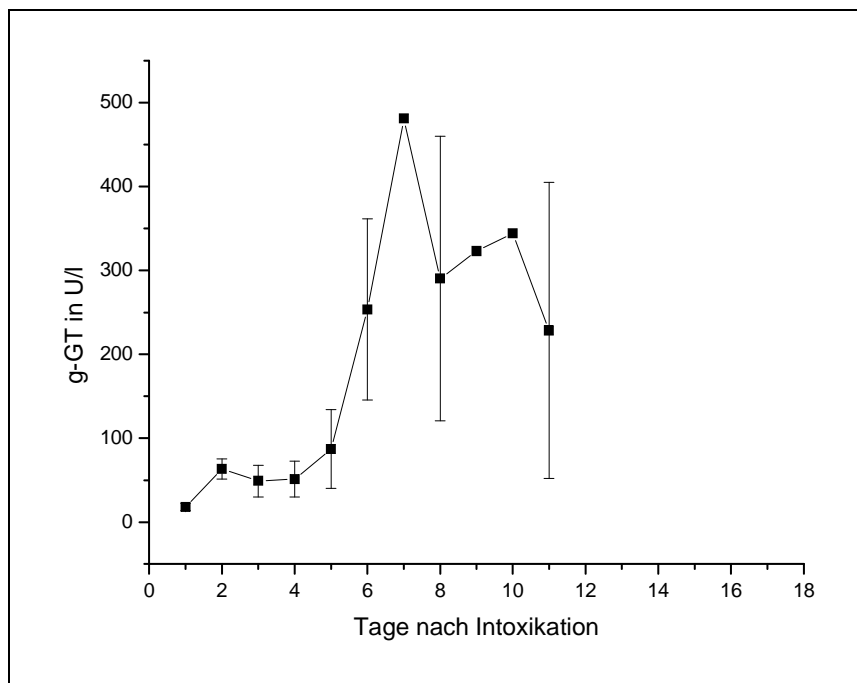
Abbildung 10: Verlauf der LDH bei Patient 2 und 11 (oben) sowie Patient 4 (unten)

#### 3.1.2. Cholestase-Parameter

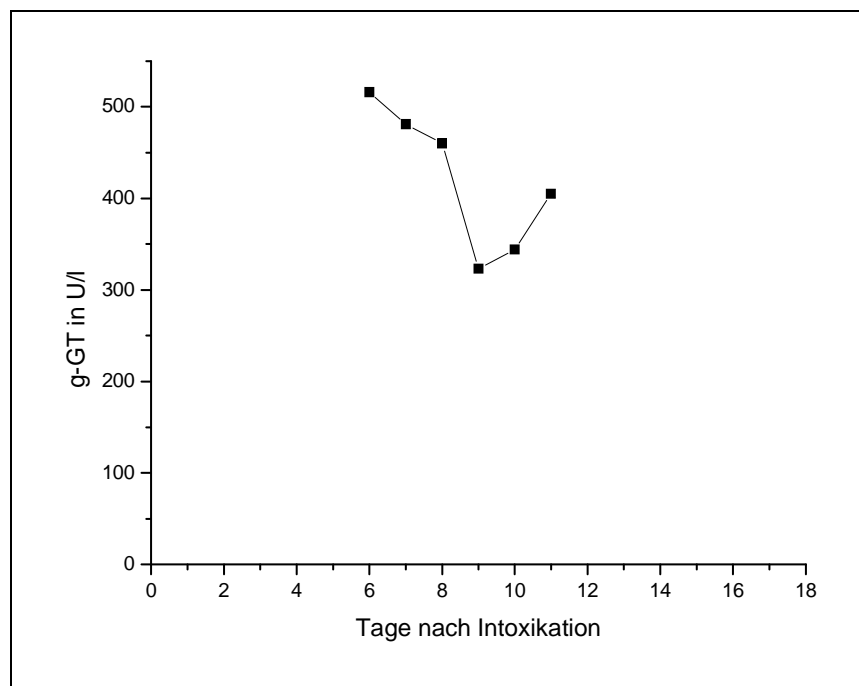
##### **Gamma-Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT)**

Obwohl sich die  $\gamma$ -GT nicht nur in der Leber, sondern auch in der Niere und im Dünndarm befindet, ist sie der sensitivste Marker für Schädigungen der Leber und des Gallengangsystems. Grund hierfür ist, dass sich nur die Aktivität der lebereigenen  $\gamma$ -GT im Serum nachweisen lässt.

Der Anstieg der  $\gamma$ -GT im Patientenserum erfolgte langsam, ein Maximum wurde erst nach 50-150 h erreicht (Abb.11). In dem beobachteten Zeitraum ließ sich ein Rückgang in den Referenzbereich nicht beobachten. Relevante Anstiege der  $\gamma$ -GT ließen sich nur bei den Patienten 1, 4, 5 und 6 erkennen. Patient 5 erreichte mit Messungen von 516 U/l nach 135,5 h die höchsten Werte (Abb. 12). Da sich diese jedoch nicht allein auf die Paracetamolintoxikation zurückführen ließen, sondern auch ein äthyltoxischer Einfluss bestand, können sie nicht in die Auswertung mit eingehen. Die Patienten 1, 4 und 6 erreichten Maximal-Werte von 120-180 U/l.



**Abbildung 11: Mittlerer Verlauf der g-GT (MW ± SD)**



**Abbildung 12: Verlauf der g-GT bei Patient 5**

### **Alkalische Phosphatase (AP)**

Die Gesamt-AP bezeichnet eine Gruppe von Isoenzymen, die in Leber, Knochen, Niere, Darm und Plazenta lokalisiert sind. Die Bestimmung der AP ist vor allem bei Leber- und Knochenerkrankungen indiziert.

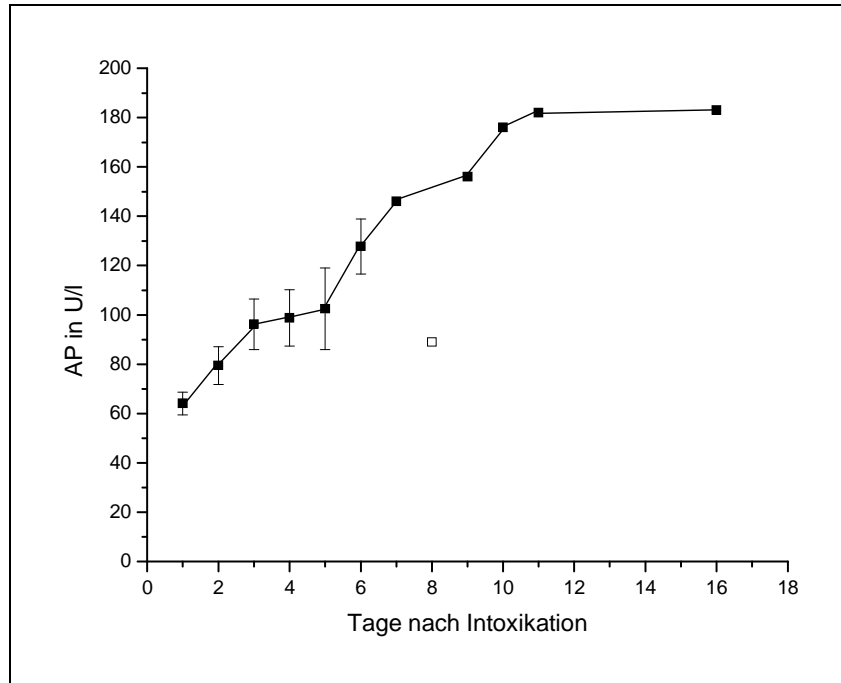


Abbildung 13: Mittlerer Verlauf von AP (MW ± SD, Ausreißer □)

Die AP-Werte der untersuchten Patienten lagen in einem Zeitraum von bis zu 400 h nach Paracetamoleinnahme annähernd alle unterhalb der oberen Normgrenze von 170 U/l (Abb. 13).

#### 3.1.3. Parameter der Leberinsuffizienz

##### Gesamt-Bilirubin

Bilirubin entsteht beim Abbau von Hämoglobin, es setzt sich zusammen aus unkonjugiertem, hydrophobem Bilirubin (indirektes Bilirubin) und konjugiertem, hydrophilen Bilirubin (direktes Bilirubin). Eine Bilirubin-Erhöhung kann prä-, intra- und posthepatisch entstehen. Eine Paracetamol-bedingte Leberschädigung führt zu einer intrahepatischen Bilirubin-Erhöhung.

Auch hier zeigte sich eine relevante Erhöhung nur bei den Patienten 1, 4, 5 und 6. Es stellte sich jedoch kein einheitlicher Verlauf dar (Abb. 14). Bei Patient 6 zeigte sich eine exponentielle Steigerung und es wurde bereits nach 24h ein Maximum von 9,6 mg/dl Bilirubin erreicht. Der weitere Ablauf kann nicht analysiert werden, da der Patient im Weiteren eine Lebertransplantation erhielt.

Bei Patient 4 zeigten sich zu Beginn (39 h nach Vergiftung) mit einer Erhöhung von 3,4 mg/dl noch moderate Werte, welche jedoch im Verlauf nach 196h auf 12,2 mg/dl anstiegen.

Ausschließlich bei Patient 1 war beschriebenen Zeitraum ein Rückgang der Werte zu verzeichnen. Von einem anfänglichen Wert von 6,81 mg/dl nach 27 h war eine Minderung auf 4,2 mg/dl nach 143 h zu erkennen.

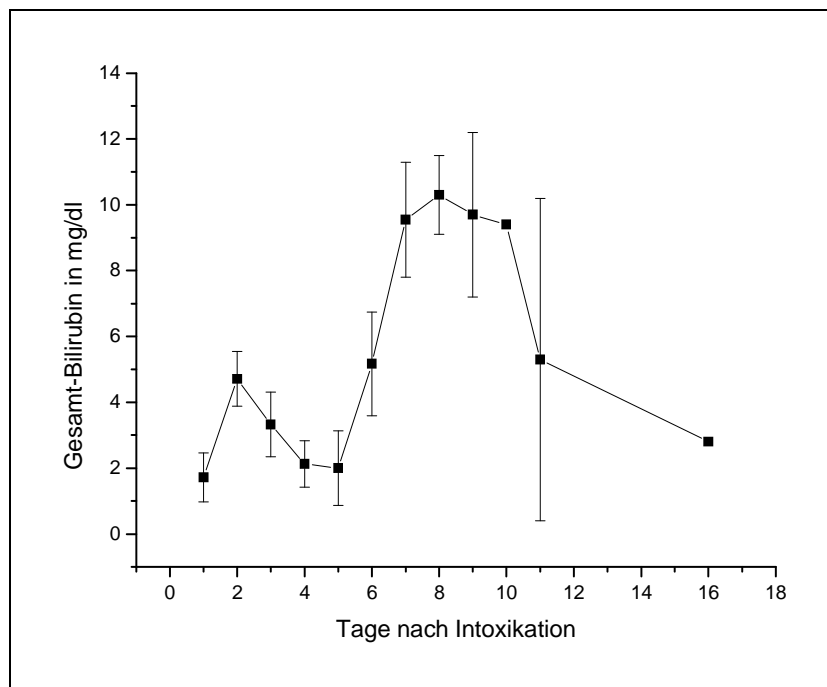
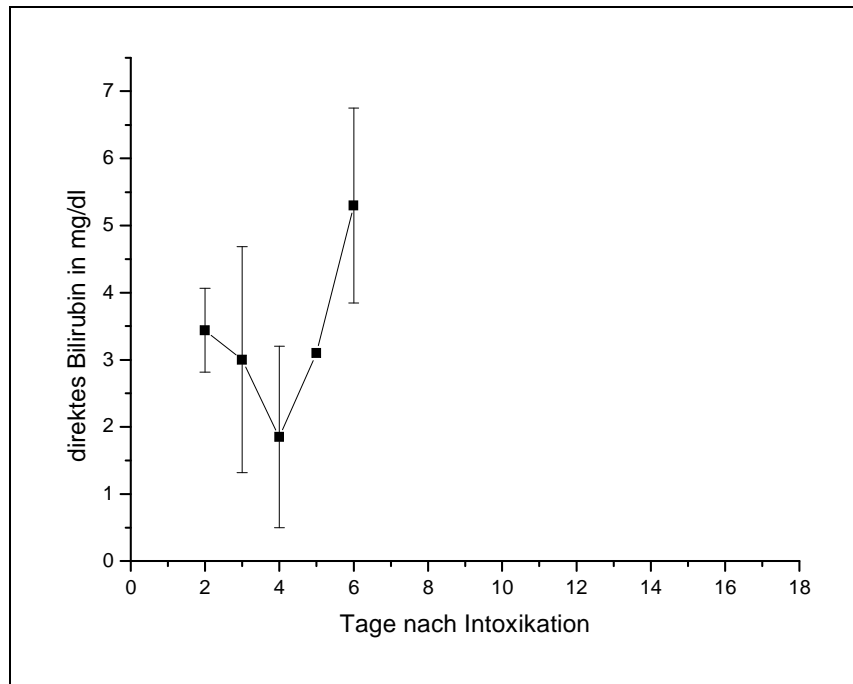


Abbildung 14: Mittlerer Verlauf des Gesamt-Bilirubin (MW ± SD)

### Direktes Bilirubin

Wie oben bereits erwähnt, führt eine Paracetamolintoxikation zu einer intra-hepatischen Leberschädigung. Diese würde sich, im Gegensatz zu einer prä-hepatischen Schädigung, in einer Erhöhung des direkten Bilirubins zeigen.

Leider wurde das direkte Bilirubin bei den hier beobachteten Patienten nicht häufig genug bestimmt, um eine eindeutige Aussage machen zu können. Bei den Patienten 1, 5 und 6 zeigte sich jedoch, dass der Anteil des direkten Bilirubin am Gesamt-Bilirubin, wie erwartet, mehr als 50% betrug (Abb. 15).



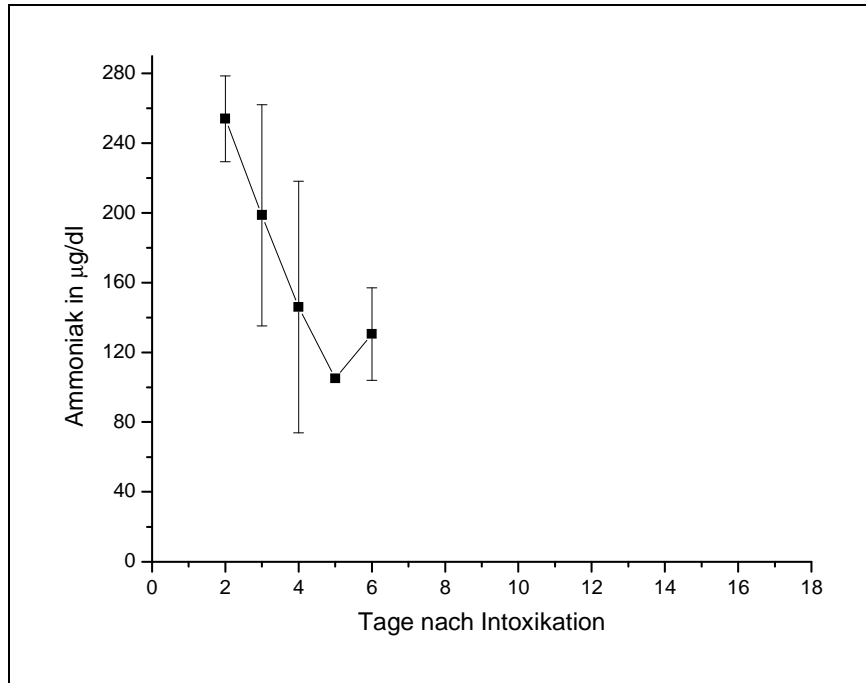
**Abbildung 15: Mittlerer Verlauf des direkten Bilirubin (MW ± SD)**

#### **Ammoniak**

Ammoniak entsteht beim Abbau von Aminosäuren und wird in allen Organen gebildet. Da Ammoniak ein Zellgift ist, wird es in der Leber zu Harnstoff umgewandelt. Eine Erhöhung des Ammoniaks lässt sich bei schweren Lebererkrankungen, vor allem bei dekompensierter Leberzirrhose, nachweisen.

Aus den vorliegenden Werten ließ sich nur bei Patient 6 eine relevante Erhöhung nachweisen. Es wurden jedoch hier Werte von bis zu 462 µg/dl nach 60 h erzielt (Abb. 16).





**Abbildung 16: Mittlerer Verlauf von Ammoniak (MW ± SD)**

### Laktat

Erhöhte Laktatwerte finden sich bei einer Gewebhypoxie unter anderem im Rahmen einer respiratorischen Insuffizienz, jedoch auch bei vermindertem Abbau durch Leberfunktionsstörungen. Es zeigten sich insgesamt bei den Patienten nur geringe Abweichungen der Laktatwerte außerhalb des Referenzbereiches. Einzig bei Patient 6 findet sich eine Erhöhung des Laktats. Bei diesem Patient wurde im weiteren Verlauf eine Lebertransplantation durchgeführt.

#### 3.1.4. Parameter der Lebersynthese

##### **Antithrombin III (AT III)**

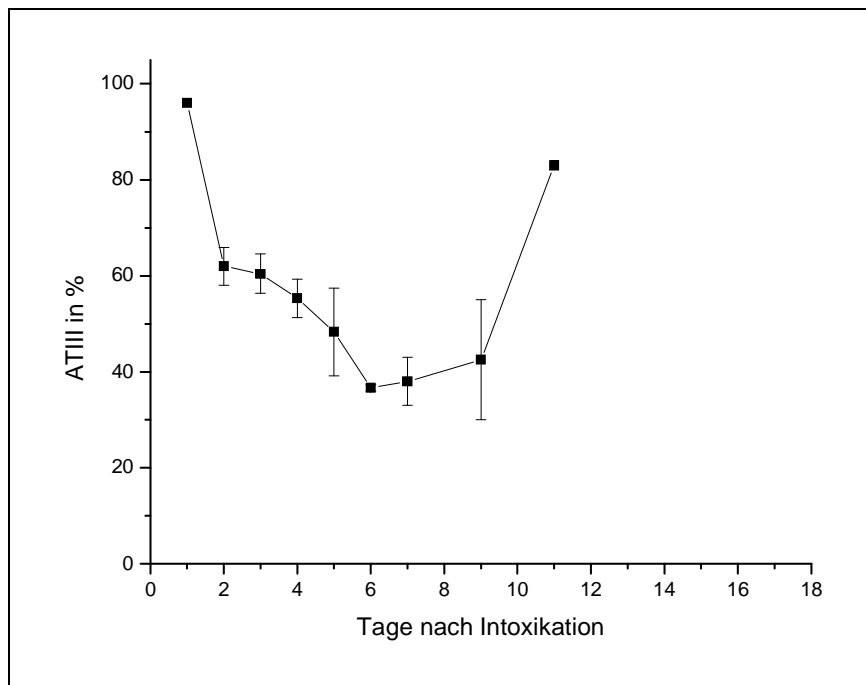
AT III wird in der Leber produziert und wirkt durch Inhibition auf Faktor Xa und Thrombin gerinnungshemmend. Eine fortgeschrittene Leberparenchymschädigung führt zu einem AT III-Mangel.

Bei den Patienten 4, 6 und 11 befanden sich die Werte zu Beginn der Messung (nach ca. 50 h) noch im Normbereich. Innerhalb weniger Stunden ließ sich

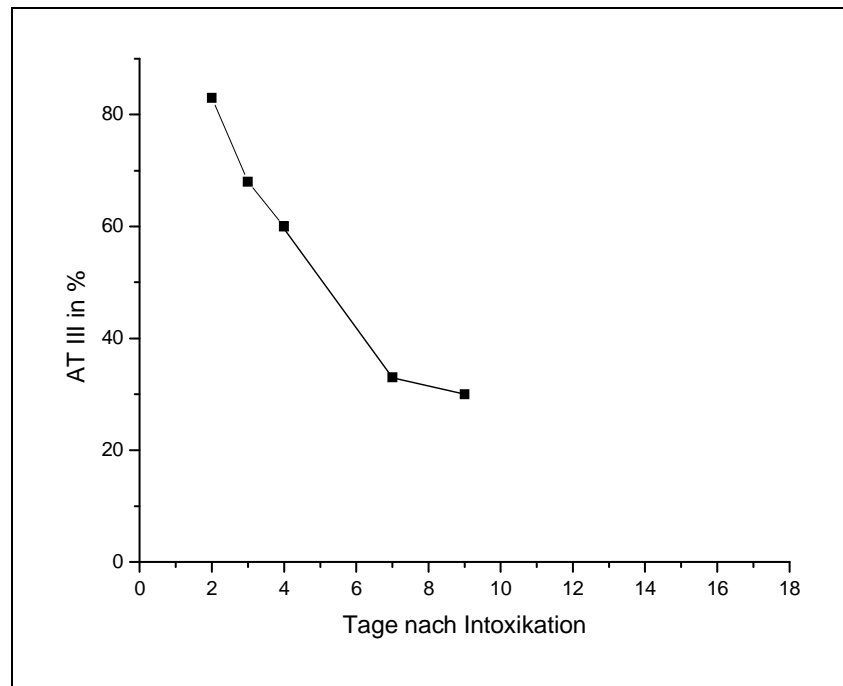
### 3. Ergebnisse

---

jedoch ein rapides Absinken der AT III-Produktion verfolgen (Abb. 17). Besonders eindrücklich zeigte sich dies bei Patient 4, welcher 56 h nach Vergiftung noch eine AT III-Konzentration von 68% aufwies, bereits 7 h später ließ sich nur noch eine AT III-Konzentration von 35% nachweisen (Abb. 18). Der letzte dokumentierte Wert befand sich ebenfalls noch bei einer Konzentration von 30%. Lediglich bei Patient 5 ließ sich im beobachteten Zeitraum ein Wiederanstieg der AT III-Produktion erkennen, einsetzend nach 258 h mit einer Steigerung von 55% auf 83%.



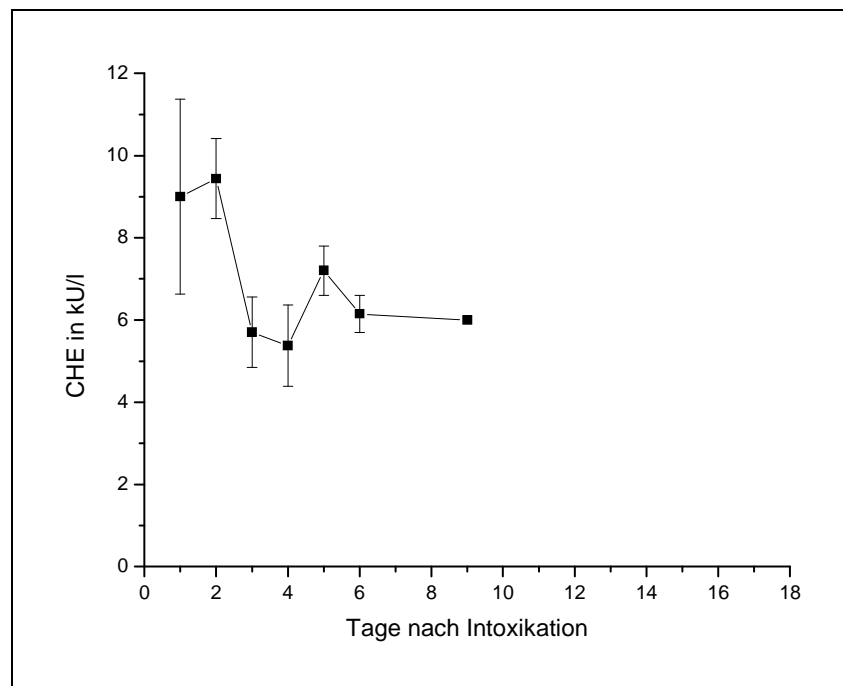
**Abbildung 17: Mittlerer Verlauf von AT III (MW  $\pm$  SD)**



**Abbildung 18: Verlauf von AT III bei Patient 4**

### **Cholinesterase (CHE)**

Die Aufgabe der Cholinesterasen ist der Abbau von Estern des Cholins und des Thiocholins. Die im Serum nachweisbare Aktivität stammt von in der Leber synthetisierten Cholinesterasen. Die bestimmten CHE-Werte der Patienten lagen in einem Zeitraum von bis zu 210 h nach Vergiftung alle oberhalb der unteren Normgrenze (Abb. 19).



**Abbildung 19: Mittlerer Verlauf von Cholinesterase (MW ± SD)**

#### **Thromboplastinzeit (Quick-Wert)**

Der Quick-Wert testet das extrinsische Gerinnungssystem und ist ein Indikator für die Proteinsyntheseleistung der Leber.

Patienten 1, 2, 4, 6 und 11 zeigten alle schon bei den ersten Messungen 24-50h nach Vergiftung stark erniedrigte Werte in Bereichen von 10-40% (Abb. 20). Bereits nach 75-100 h ließ sich jedoch ein stetiger Wiederanstieg der Thromboplastinzeit verfolgen. Besonders auffällige Quick-Werte zeigten sich im Vergleich zur eingenommen Dosis bei Patient 2. Trotz der geringen Paracetamolmenge von 14 g, zeigte sich ein Absinken des Quick-Wertes auf 30%.

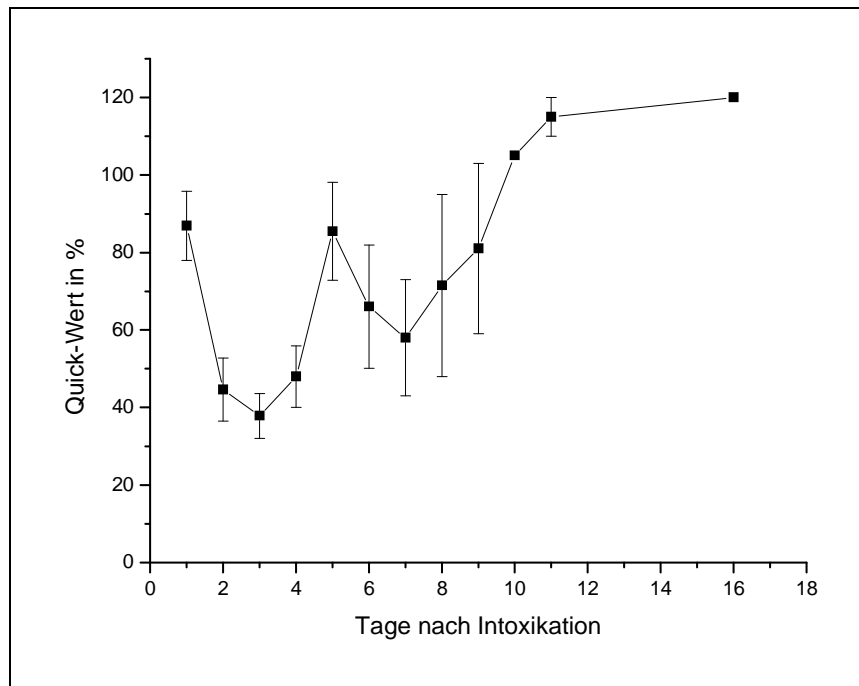
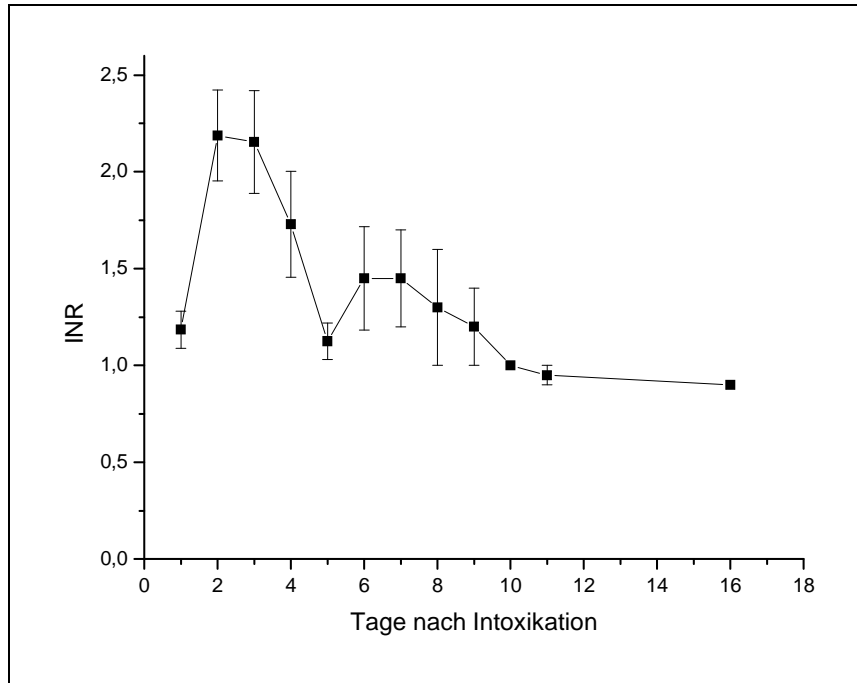


Abbildung 20: Mittlerer Verlauf vom Quick-Wert (MW ± SD)

### International Normalized Ratio (INR)

Die Thromboplastinzeit unterlag je nach Art der verwendeten Reagenzien starken Schwankungen, zur Vereinheitlichung wurde die INR empfohlen. Hierbei wurden Referenzreagenzien entwickelt, mit welchen das Thromboplastin abgeglichen werden muss. Die INR verhielt sich entsprechend den Werten der Thromboplastinzeit. Die Anstiege der INR gingen nicht über Werte von 4,3 hinaus (Abb. 21).



**Abbildung 21: Mittlerer Verlauf der INR (MW ± SD)**

#### **Partielle Thromboplastinzeit (PTT)**

Die PTT testet das intrinsische Gerinnungssystem und die gemeinsame Endstrecke.

Die PTT befand sich bei so gut wie allen Patienten im Normbereich. Nur bei den Patienten 1, 5 und 6 ließen sich leichte Abweichungen aus dem Referenzbereich erkennen, beginnend nach ca. 35-40 h (Abb. 22). Jedoch wurde ein Maximum von 46 sec. nicht überschritten.

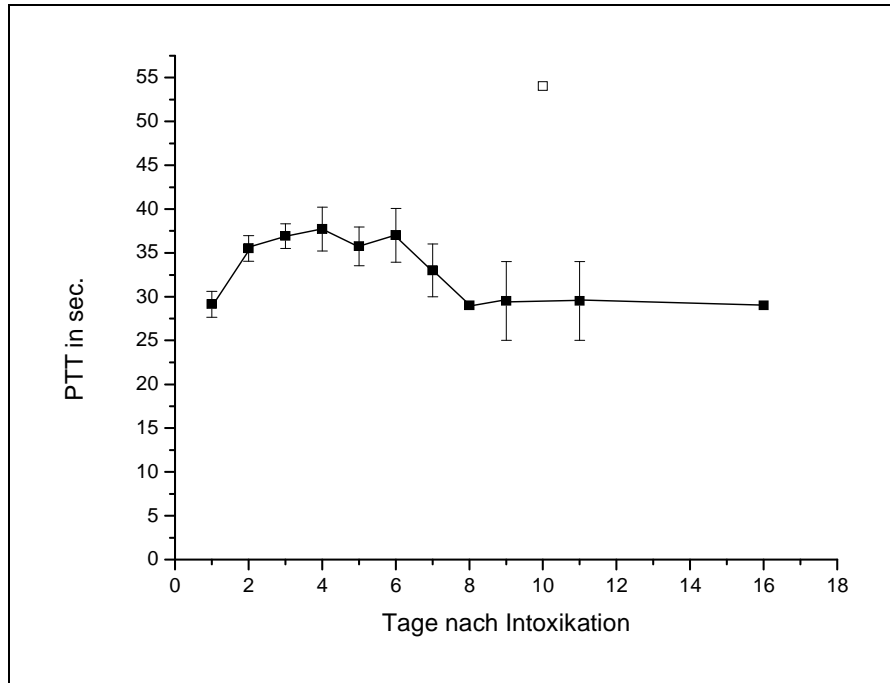


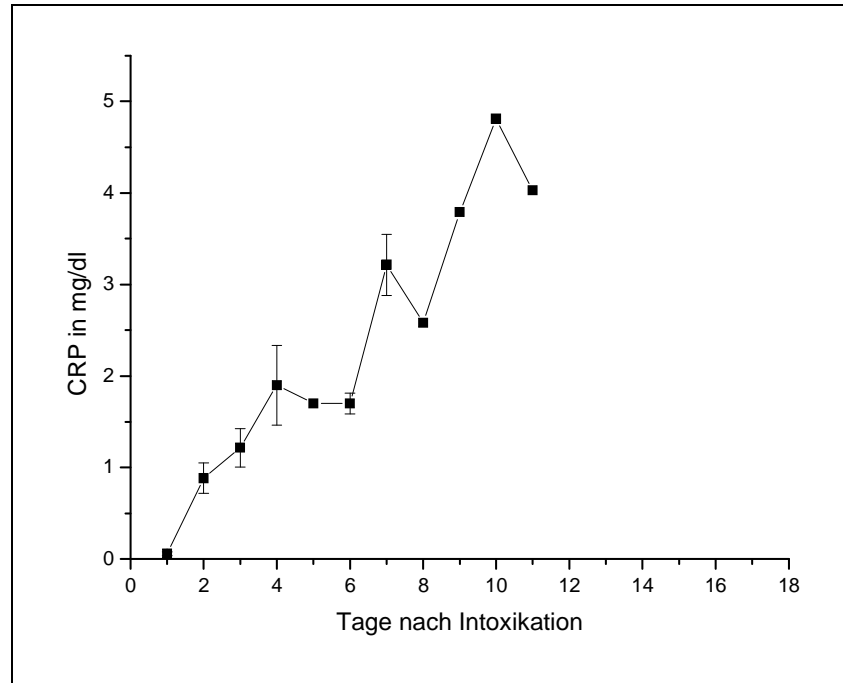
Abbildung 22: Mittlerer Verlauf der PTT (MW  $\pm$  SD, Ausreißer  $\square$ )

### 3.1.5. Entzündungsparameter

#### **C-reaktives Protein (CRP)**

CRP ist ein Akute-Phase-Protein und wird in der klinischen Diagnostik als häufigster Parameter zur Erkennung einer akuten infektiösen oder nicht-infektiösen Entzündung genutzt.

Bei den untersuchten Patienten ließen sich nur moderate Erhöhungen des CRP ausmachen, ein Maximum von 5 mg/dl wurde hierbei nicht überschritten (Abb. 23). Die Patienten 1, 4, 5, 6 und 11 zeigten Anstiege des CRP. Patient 5 erreichte hierbei mit 4,81 mg/dl nach 243 h den höchsten gemessenen Wert. Ein Rückgang in den Normbereich wurde in dem beobachteten Zeitraum bei keinem Patienten dokumentiert.



**Abbildung 23: Mittlerer Verlauf des CRP (MW ± SD)**

#### **Leukozyten**

Die Leukozytenzahl ist ein wichtiger Parameter zum Nachweis eines akuten Entzündungsgeschehens

Bei den Leukozyten findet sich ein eher diffuses Verteilungsmuster, ein einheitlicher Verlauf lässt sich nicht beschreiben (Abb. 24). Die Patienten 1, 2, 4, 5, 6 und 7 zeigten erhöhte Leukozyten-Werte. Ein Anstieg fand sich meist schon zu Beginn der Messung nach ungefähr 24 h. Die Leukozyten-Verteilung unterlag bei einigen Patienten starken Schwankungen, besonders eindrücklich bei Patient 1 (Abb. 25). Hier fanden sich nach 27 h 12400 Leukozyten/ $\mu$ l, nach 37,5 h 16800 Leukozyten/ $\mu$ l, nach 46 h 11220 Leukozyten/ $\mu$ l und nach 143 h wieder 17830 Leukozyten/ $\mu$ l. Ein ähnlicher Verlauf zeigte sich auch bei anderen Patienten.



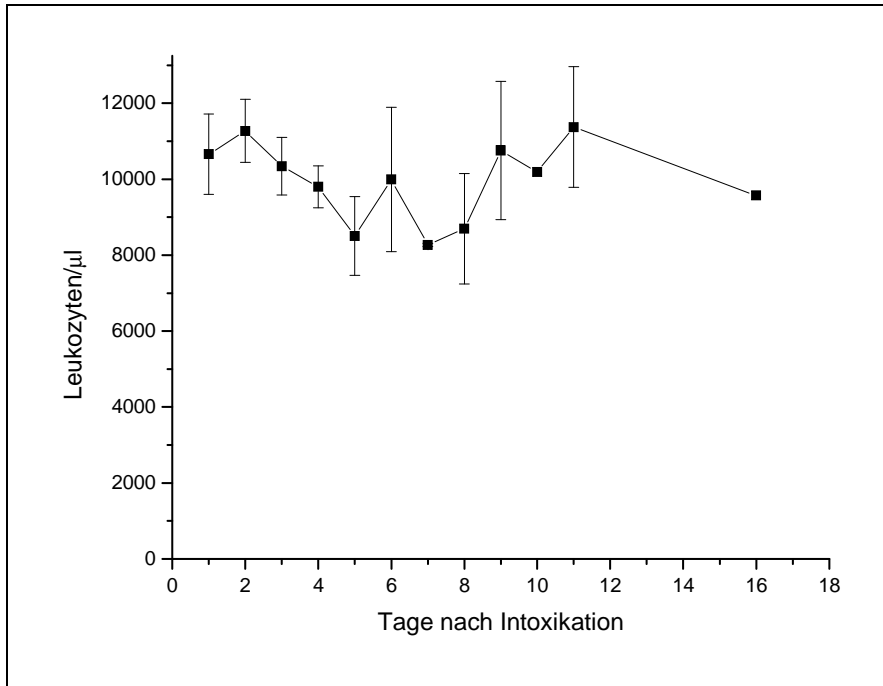


Abbildung 24: Mittlerer Verlauf der Leukozyten (MW ± SD)

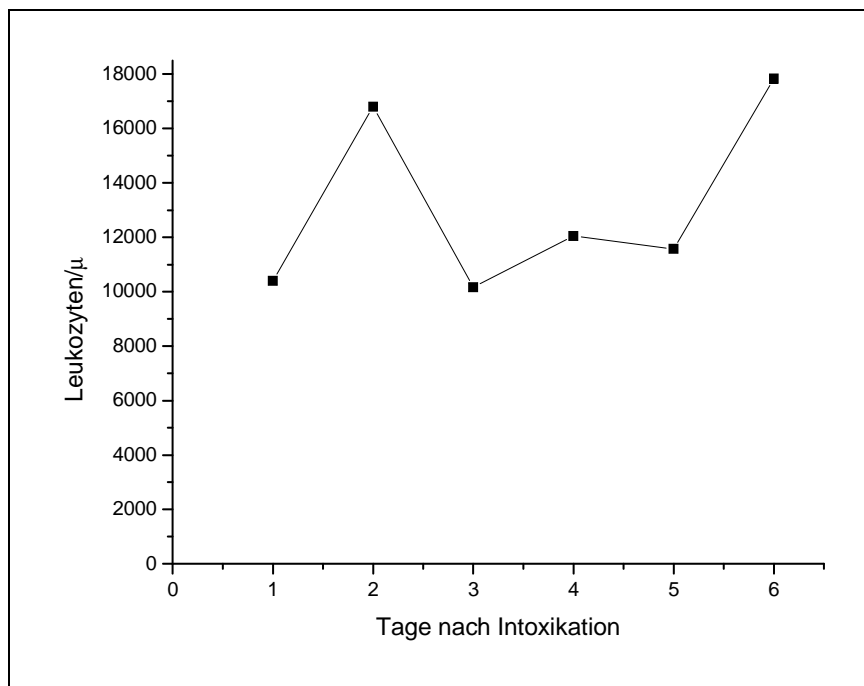


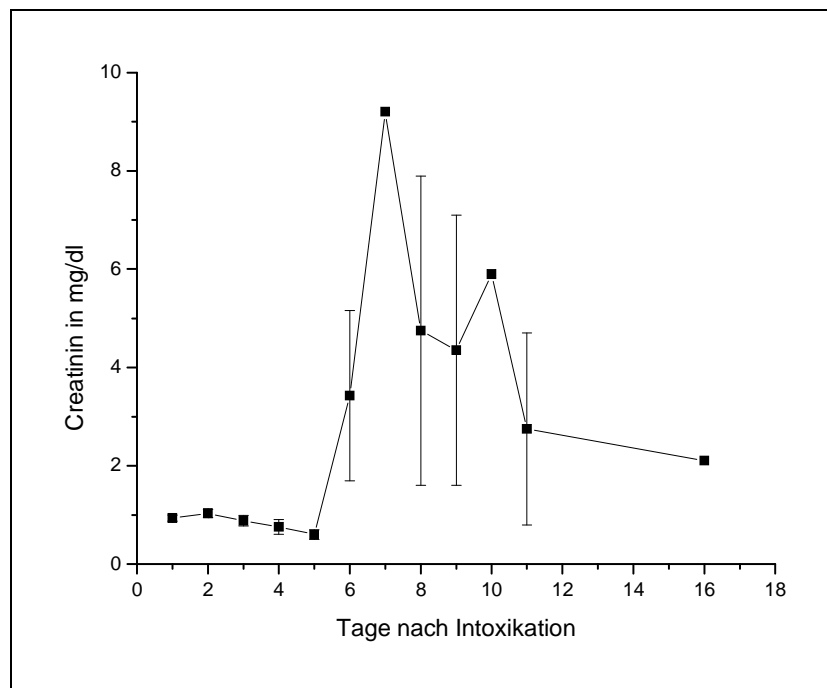
Abbildung 25: Verlauf der Leukozyten bei Patient 1

#### 3.1.6. Nieren-Parameter

##### **Kreatinin**

Kreatinin ist das Abbauprodukt des Kreatins und ein wichtiger Parameter zum Nachweis der Nierenfunktion, da es frei filtriert und nicht rückresorbiert wird.

Die Kreatinin-Werte der Patienten befanden sich im Referenzbereich, einzige Ausnahme bildete Patient 5. Der erste gemessene Wert 120 h nach Vergiftung belief sich bereits auf 5,1 mg/dl und stieg nach 162 h auf 9,2 mg/dl an bevor ein langsamer Rückgang erfolgte. 378 h nach Intoxikation normalisierte sich der Kreatinin-Wert wieder bis auf 2,1 mg/dl (Abb. 26).

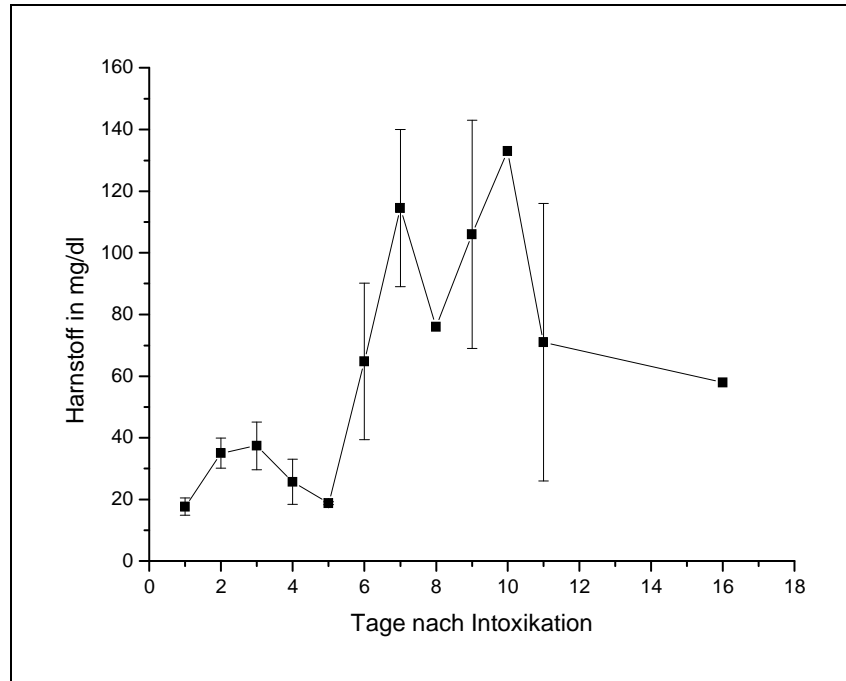


**Abbildung 26: Mittlerer Verlauf des Kreatinin (MW ± SD)**

##### **Harnstoff**

Harnstoff entsteht in der Leber beim Abbau von Proteinen und ist ebenfalls ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion. Eine Erhöhung der Harnstoffkonzentration im Blut findet sich bei den Patienten 4, 5 und 6 (Abb. 27). Patient 5 erreichte ein Maximum von 143 mg/dl nach 210 h, eine

Normalisierung auf 58 mg/dl ließ sich 378 h nach Intoxikation erkennen. Patienten 4 und 6 zeigten geringere Höchstwerte im Bereich zwischen 80 und 90 mg/dl.



**Abbildung 27: Mittlerer Verlauf von Harnstoff (MW ± SD)**

### 3.1.7. Paracetamolspiegel

Signifikante Erhöhungen des Paracetamolspiegels finden sich bei den Patienten 3, 4, 6, 7, 8, 10 und 12 (Abb. 28). Bei Patient 2 wurde trotz einer eingenommenen Dosis von 14 g leider kein Paracetamol-Spiegel bestimmt. Zwischen der Einnahme und der stationären Aufnahme lag hier jedoch ein Zeitraum von 42,5 h. Bei den übrigen Patienten (1, 5, 9 und 11) zeigte sich keine Erhöhung des Paracetamol-Spiegels. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass bei all diesen Patienten ein längerer Zeitraum zwischen der Tabletteneinnahme und der stationären Aufnahme besteht.

Die Patienten 3 und 10 erreichten die höchsten Werte zwischen 185 und 190 mg/l, diese wurden jedoch bereits 2 h nach Intoxikation bestimmt. Kritische

### 3. Ergebnisse

---

Werte fanden sich bei Patient 6: 26 h nach Vergiftung zeigte dieser noch einen Paracetamol-Spiegel von 139 mg/l.

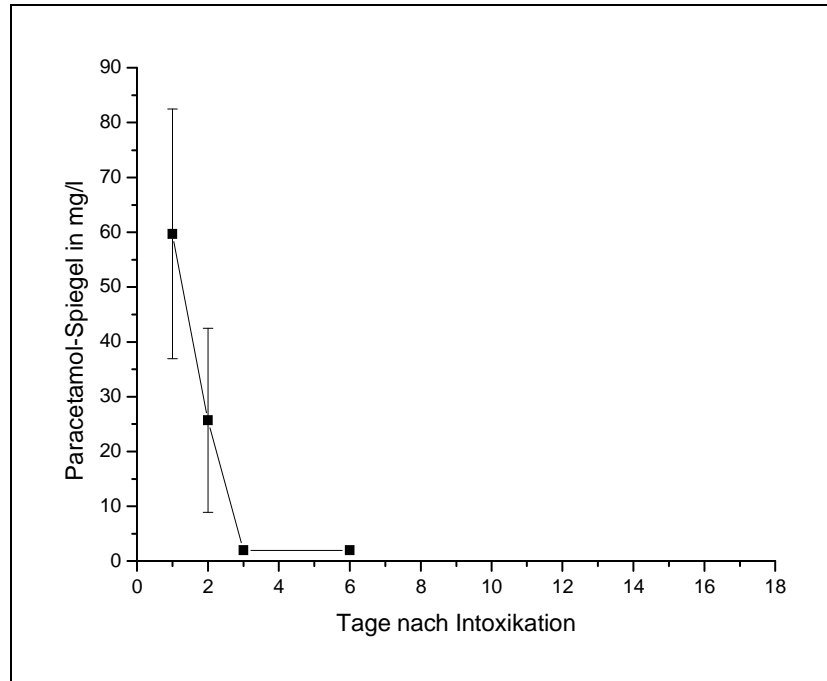


Abbildung 28: Mittlerer Verlauf des Paracetamolspiegels (MW ± SD)

#### 3.1.8. Hepatische Enzephalopathie

##### Zahlenverbindungstest (ZVT)

Ein ZVT wurde bei den Patienten 1, 2, 4, 6 und 11 durchgeführt. Patient 1 benötigte 60 sec, Patient 2 28 sec. Patient 4 beendete den Test nicht, in 120 sec wurden nur 22 Zahlen verbunden. Patient 6 absolvierte den Test zweimal innerhalb eines Tages, beim ersten Mal mit einer Zeitdauer von 101 sec und beim zweiten Mal innerhalb von 95 sec. Bei Patient 11 wurde der Test an zwei aufeinander folgenden Tagen durchgeführt. Am ersten Tag wurden 28 sec benötigt und am zweiten Tag 25 sec.

##### Tremor

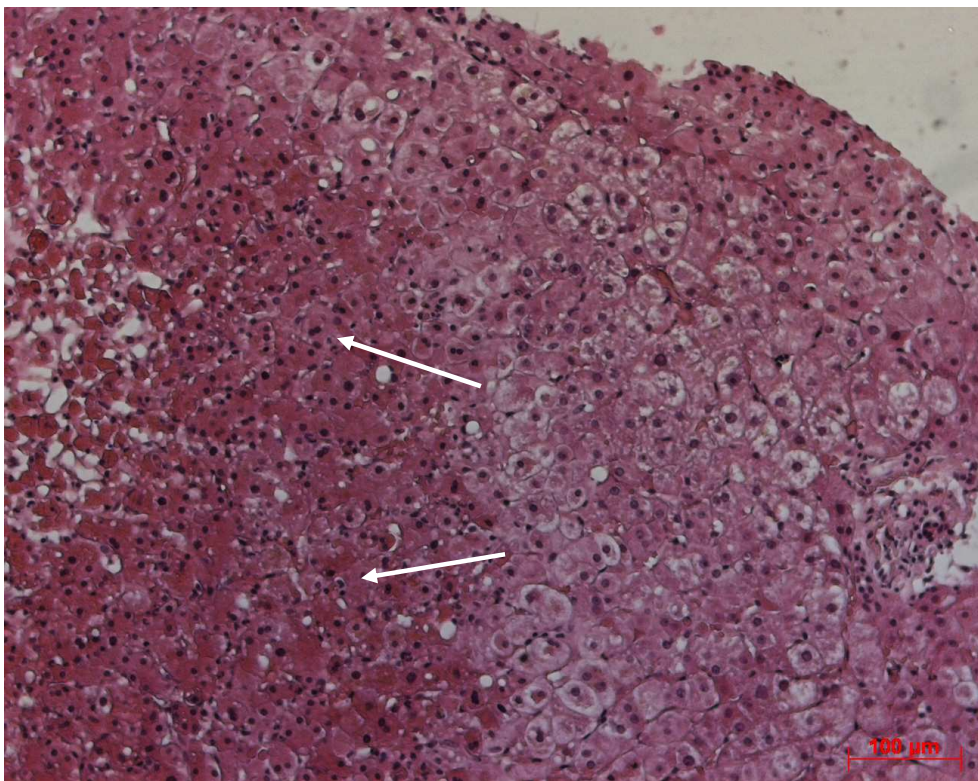
Einzig bei Patient 5 wurde ein diskreter, feinschlägiger Tremor beobachtet. Da bei dem Pat. ein chronischer Alkoholabusus besteht, ist der Tremor sicher auch im Rahmen einer Entzugssymptomatik zu deuten.

### 3.1.9. Histologie

Eine transjuguläre Leberbiopsie (siehe „Patienten und Methoden“-Teil) wurde nur bei drei Patienten durchgeführt. Hierbei zeigte sich folgender Befund:

#### **Patient 1:**

Nekrosen von 20% der Hepatozyten, weitere 20% der Hepatozyten mit schweren degenerativen Veränderungen mit noch erkennbaren Kernen (s. Abb. 29).



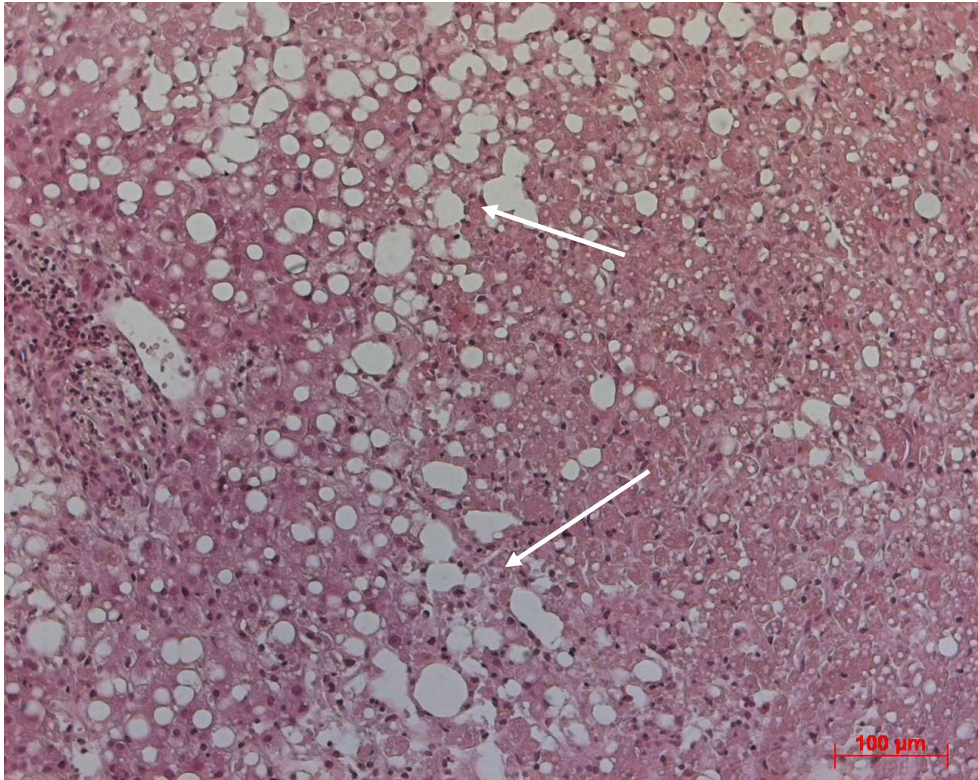
**Abbildung 29: Histologischer Schnitt des Leberbiopsats von Patient 1 mit sichtbarer Nekrosezone, siehe Pfeile (HE-Färbung)**

#### **Patient 2:**

40% Nekrose, 40% der Hepatozyten mit degenerativen Veränderungen, 20% der Leberzellen gut erhalten.

**Patient 5:**

Massennekrosen, 70%iger Parenchymausfall, (Leberzellverfettung von 80% des Restparenchymvolumens bedingt durch äthyltoxischen Leberschaden), (s. Abb. 30).



**Abbildung 30: Histologischer Schnitt des Leberbiopsats von Patient 5 mit sichtbarer Nekrosezone, siehe Pfeile (HE-Färbung)**

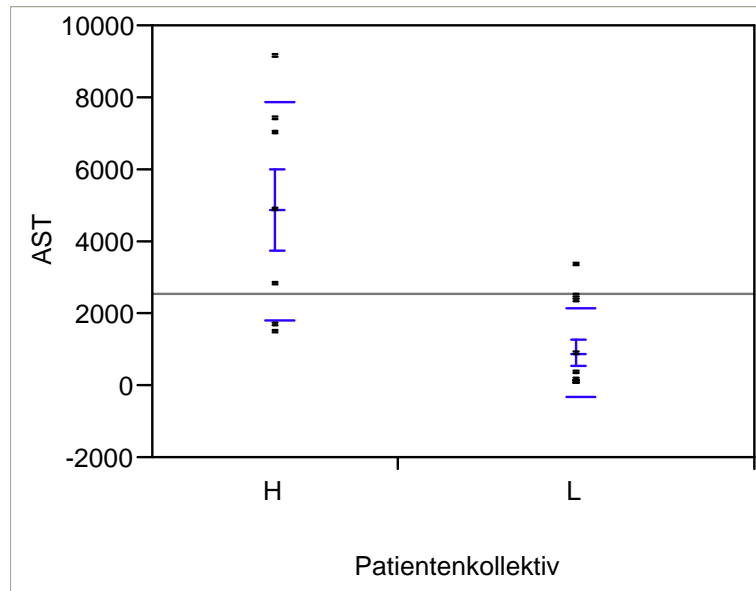
## **3.2. Zusammenhang zwischen Paracetamol-Dosis und Parametern**

### 3.2.1. Leberspezifische Parameter

#### **AST**

Am zweiten Tag nach Ingestion zeigte sich in Gruppe H ein mittlerer Anstieg der AST auf 4879 U/l. Im Vergleich hierzu lag die AST in Gruppe L im Mittel bei 933 U/l. Zu diesem Zeitpunkt bestand ein signifikanter Zusammenhang

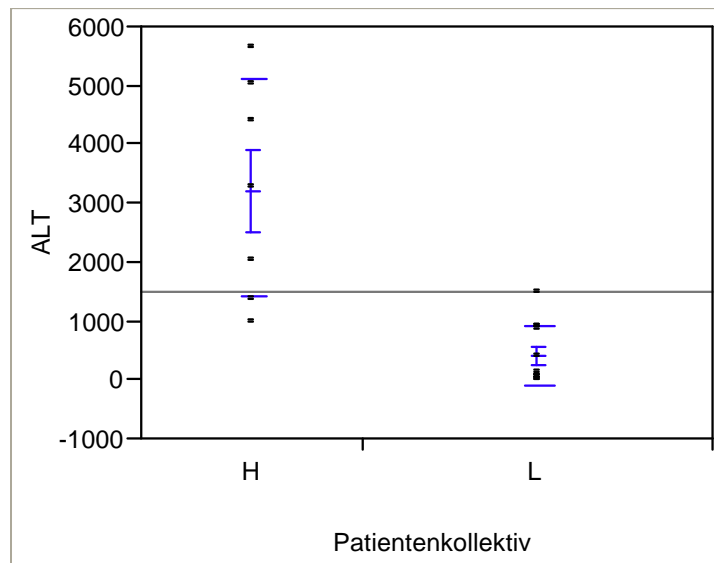
zwischen der Paracetamol-Dosis und dem daraus resultierendem Anstieg der AST ( $p = 0,0063$ ) (Abb. 31).



**Abbildung 31: Anstieg der AST bei beiden Patientenkollektiven am zweiten Tag nach Ingestion**

### ALT

Bei der ALT ließ sich am zweiten Tag nach Intoxikation ein ähnlicher Verlauf erkennen, wie bei der AST (Abb. 32).

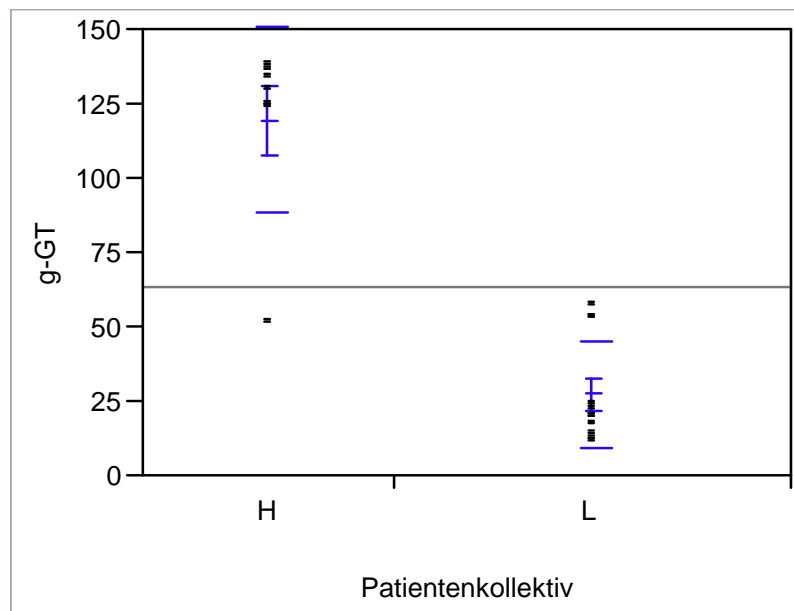


**Abbildung 32: Anstieg der ALT bei beiden Patientenkollektiven am zweiten Tag nach Ingestion**

In Gruppe H lagen die Werte der ALT im Mittel bei 3234 U/l. Der Anstieg bei Gruppe L war deutlich geringer, hier wurden nur Durchschnittswerte von 422 U/l erreicht. Auch hier zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der eingenommenen Paracetamol-Dosis und dem Anstieg der ALT, wie der signifikante Unterschied ( $p=0,0011$ ) zwischen den beiden Patientenkollektiven zeigt.

#### **Gamma-Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT)**

Bei der  $\gamma$ -GT wichen Gruppe H und Gruppe L ebenfalls am zweiten Tag signifikant voneinander ab ( $p=0,0015$ ) (Abb. 33). Bei Gruppe H lagen die Werte im Mittel bei 120 U/l, bei Gruppe L nur bei 28 U/l.

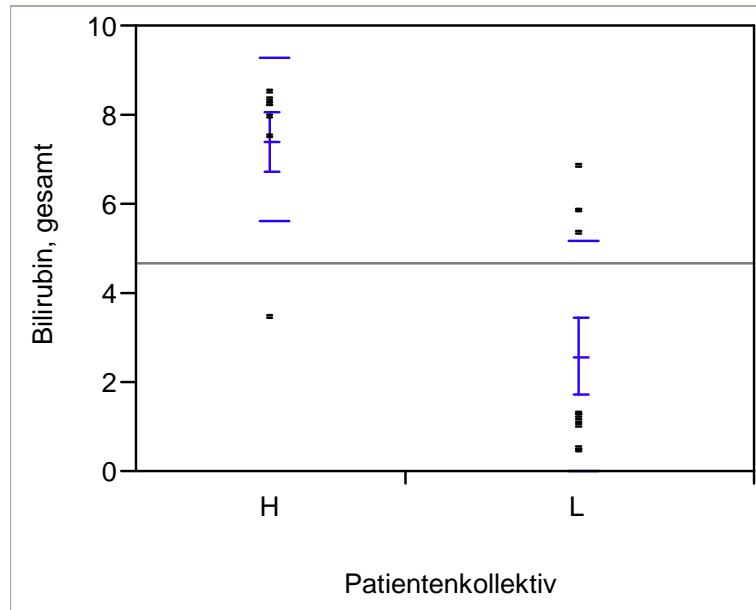


**Abbildung 33: Anstieg der Gamma-Glutamyltransferase bei beiden Patientenkollektiven am zweiten Tag nach Ingestion**

#### **Gesamt-Bilirubin**

Das Gesamt-Bilirubin liegt in Gruppe H am zweiten Tag nach Intoxikation im Durchschnitt bei 7,4 mg/dl (Abb. 34).





**Abbildung 34: Anstieg des Gesamt-Bilirubin bei beiden Patientenkollektiven am zweiten Tag nach Ingestion**

Gruppe L erreicht zu diesem Zeitpunkt nur mittlere Werte von 2,6 mg/dl. Es zeigt sich ebenfalls wieder ein signifikanter Zusammenhang zur eingenommenen Paracetamol-Dosis ( $p= 0,0025$ ).

### **Ammoniak**

Dieser Wert wurde vor allem in der Gruppe L nicht häufig genug bestimmt, um eine Aussage über die statistische Signifikanz machen zu können.

### **Antithrombin III (ATIII)**

Der AT III-Wert wurde bei den beobachteten Patientenkollektiven nicht ausreichend oft bestimmt, um eine statistische Auswertung vornehmen zu können. Auffällig ist jedoch, dass sich am zweiten Tag nach Ingestion in Gruppe L niedrigere Werte finden als in Gruppe H. In Gruppe L wurde im Mittel ein AT III von 48% bestimmt, in Gruppe H zeigte sich hingegen ein fast normwertiger AT III-Wert von durchschnittlich 68%.

#### **Alkalische Phosphatase (AP)**

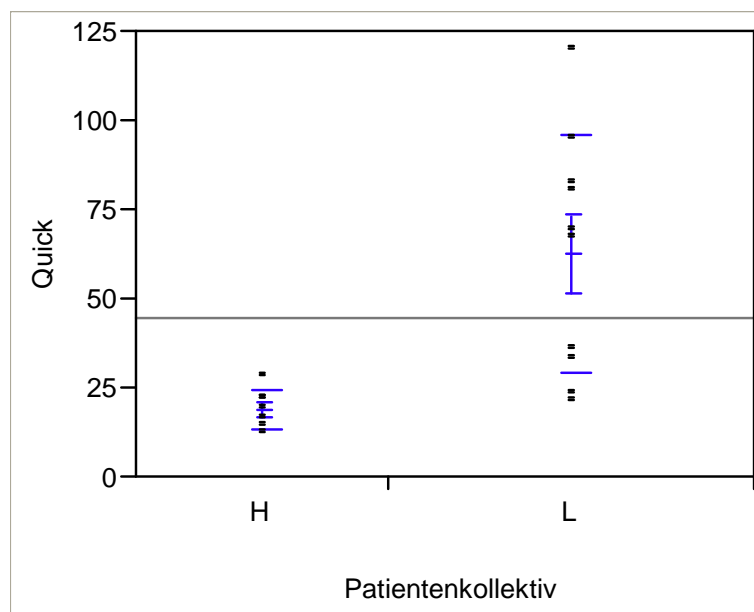
Die bestimmten Werte der alkalischen Phosphatase lagen bei allen Patienten im beobachteten Zeitraum unterhalb der oberen Normgrenze von 170 U/l.

#### **Cholinesterase (CHE)**

Die Werte der Patienten lagen im beobachteten Zeitraum alle oberhalb der unteren Normgrenze von 1,9 – 3,8 kU/l.

#### **Thromboplastinzeit (Quick-Wert)**

Die Thromboplastinzeit zeigte am zweiten Tag nach Intoxikation einen signifikanten Unterschied ( $p= 0,0029$ ) zwischen beiden Patientenkollektiven (Abb. 35). In Gruppe L lag der gemessene Wert durchschnittlich bei 63% und zeigte somit nur eine geringe Abweichung vom Normwert. In Gruppe H zeigte sich hingegen ein deutliches Absinken, hier lag die bestimmte Thromboplastinzeit im Mittel bei 19%.



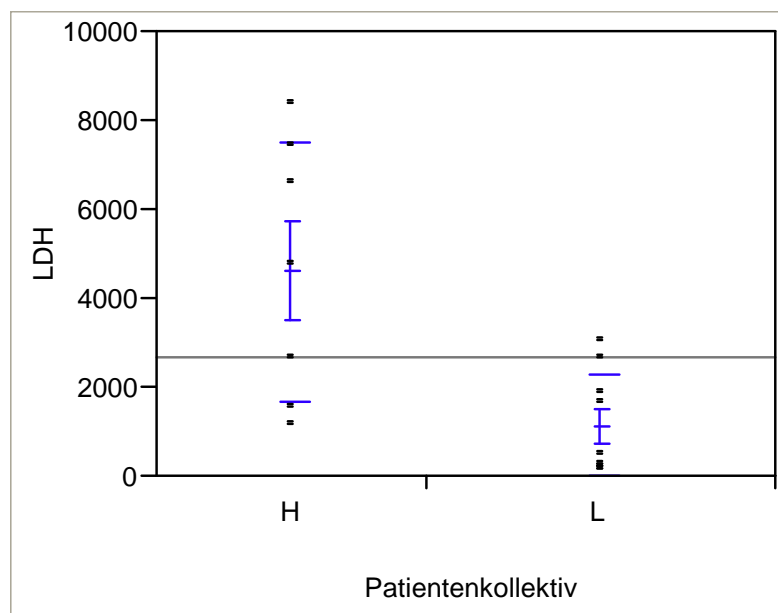
**Abbildung 35: Abfall der Thromboplastinzeit bei beiden Patientenkollektiven am zweiten Tag nach Ingestion**

### Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Bei der PTT ließ sich kein relevanter Anstieg der Werte beobachten. Es zeigte sich desweiteren auch kein unterschiedlicher Verlauf in beiden Patientenkollektiven.

### Laktatdehydrogenase (LDH)

Die Laktatdehydrogenase befand sich am zweiten Tag nach Intoxikation in Gruppe H im Durchschnitt bei 4625 U/l und lag somit deutlich oberhalb der Normgrenze. In Gruppe L ließ sich ebenfalls ein Anstieg verzeichnen, dieser lag jedoch nur bei durchschnittlich 1149 U/l. Daher lässt sich bei der LDH ein signifikanter Unterschied ( $p= 0,0172$ ) zwischen beiden Patientenkollektiven erkennen, dies zeigt sich auch in Abbildung 36.



**Abbildung 36: Anstieg der Laktatdehydrogenase bei beiden Patientenkollektiven am zweiten Tag nach Ingestion**

Der Anstieg in Gruppe L erfolgte verzögert, am dritten Tag nach Ingestion befanden sich die Werte bei beiden Gruppen in ähnlich hohen Bereichen. Gruppe H erreichte Werte von durchschnittlich 5296 U/l, Gruppe L lag im Mittel bei 5292 U/l.

#### **C-reaktives Protein (CRP)**

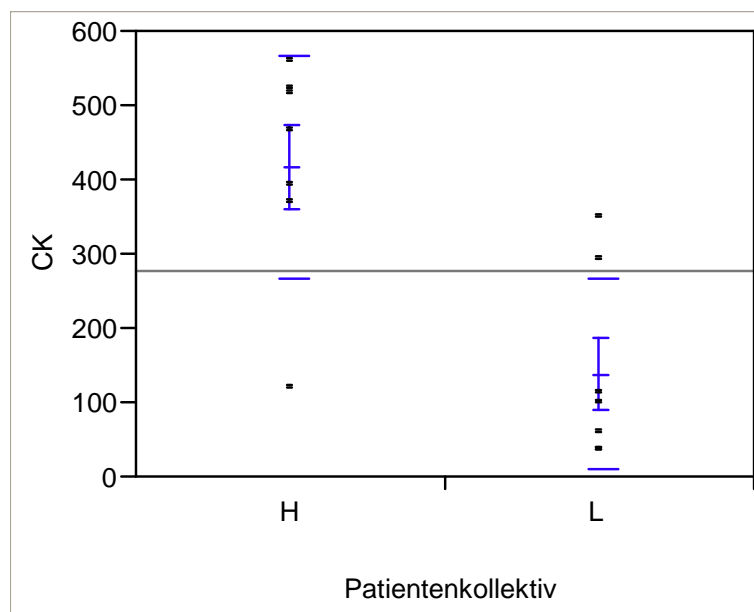
Es zeigten sich in den beobachteten Patientenkollektiven keine relevanten Anstiege des CRP.

#### **Leukozyten**

Die Leukozyten zeigten in beiden Patientenkollektiven ein diffuses Verteilungsmuster, sodass sich kein signifikanter Unterschied beschreiben ließ. Im Durchschnitt zeigten sich in beiden Kollektiven ähnliche Leukozytenzahlen. Am dritten Tag nach Intoxikation lagen die Werte in Gruppe H im Mittel bei 10055 Leukozyten/ $\mu$ l, in Gruppe L bei 10918 U/l. Auch im weiteren Verlauf zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Kollektiven.

#### **Gesamt-Creatinkinase (Gesamt-CK)**

Beim Anstieg der Gesamt-CK ließ sich am zweiten Tag nach Ingestion ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen beobachten.



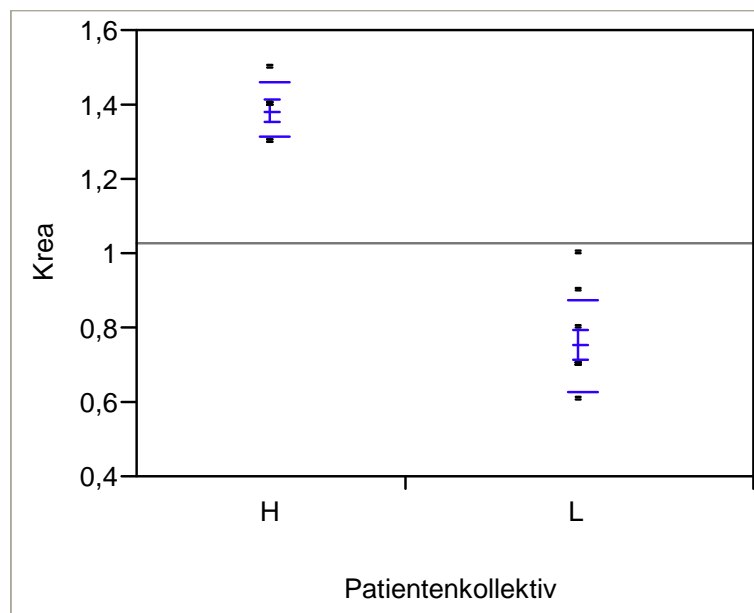
**Abbildung 37: Anstieg der Gesamt-Creatinkinase bei beiden Patientenkollektiven am zweiten Tag nach Ingestion**

Zu diesem Zeitpunkt lag der Durchschnittswert in Gruppe H bei 420 U/l und befand sich somit deutlich außerhalb des Normbereichs. In Gruppe L belief sich

die Gesamt-CK im Mittel nur auf 140 U/l und war also noch normwertig. Dieser unterschiedliche Verlauf lässt sich auch in Abbildung 37 erkennen.

### Kreatinin

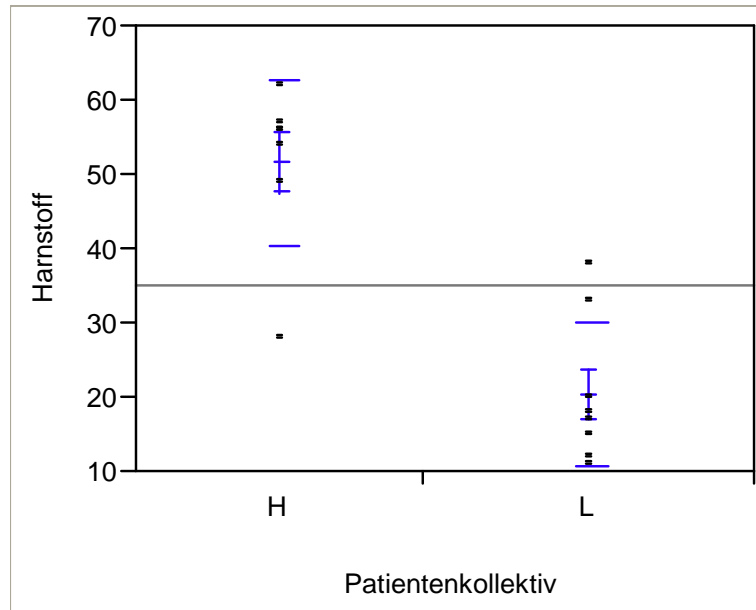
Obwohl sich bei den Kreatinin-Werten kaum relevante Anstiege oberhalb des Referenzbereiches erkennen ließen, zeigte sich trotzdem ein signifikanter Unterschied ( $p=0,0006$ ) zwischen beiden Patientenkollektiven am zweiten Tag nach Vergiftung. Der Kreatinin-Wert belief sich in Gruppe L im Mittel auf 0,8 mg/dl, in Gruppe H auf 1,4 mg/dl (Abb. 38).



**Abbildung 38: Anstieg des Kreatinin bei beiden Patientenkollektiven am zweiten Tag nach Ingestion**

### Harnstoff

Beim Harnstoff zeigte sich ebenso wie beim Kreatinin ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientenkollektiven, jedoch zeigten sich beim Harnstoff in Gruppe H auch Werte oberhalb der Normgrenze, wie sich in Abbildung 39 erkennen lässt.



**Abbildung 39: Anstieg des Harnstoff bei beiden Patientenkollektiven am zweiten Tag nach Ingestion**

Die Patienten in Gruppe H erreichten im Durchschnitt Werte von 52 mg/dl, während in Gruppe L im Mittel nur Werte von 21 mg/dl erreicht wurden.

### 3.3. Angewendete Therapieverfahren

Von den zwölf untersuchten Patienten wurde bei elf eine Therapie mit dem Antidot N-Acetylcystein durchgeführt (siehe Tabelle 2). Einzig bei Patient 12 wurde auf die Antidotgabe verzichtet und nur Aktivkohle gegeben, die eingenommene Paracetamol-Dosis belief sich im Rahmen einer Mischintoxikation mit anderen Präparaten lediglich auf 7 g. Zehn Patienten erhielten NAC nach Schema über einen längeren Zeitraum. Es wurden verschiedene Abwandlungen des in Deutschland verwendeten Schemas (s. Einleitung) angewendet. Die Antidotgabe wurde je nach Schwere der Intoxikation über einen Zeitraum von 16 h bis 96 h durchgeführt. Bei einem Patienten erfolgt nur eine einmalige Gabe von 8 g ACC nach Einnahme von 4,5 g Paracetamol. Vier Patienten erhielten zusätzlich Aktivkohle und Glaubersalz. Drei Patienten erhielten zusätzlich zum Antidot Konakion.

Patient	Art der Therapie
1	ACC nach Schema über 96 h (siehe Einleitung), Aktivkohle, Glaubersalz, Konaktion
2	ACC nach abgewandeltem Schema: 4 g alle 4 h über 1 h für 72 h, Konaktion
3	ACC nach abgewandeltem Schema: 7,5 g in 200 ml Glukose 5%ig über 16 h, Aktivkohle, Glaubersalz
4	ACC nach Schema über 96 h, Aktivkohle, Glaubersalz
5	ACC nach Schema über 96 h, Konaktion
6	ACC nach abgewandeltem Schema: 10 g über 40 h
7	ACC nach abgewandeltem Schema: 5 g in 1000 ml Glukose (5%-ig) 42ml/h für 96 h
8	ACC nach Schema über 96 h
9	Einmalige Applikation von 8 g ACC in 500ml Glukose mit 250ml/h
10	ACC nach abgewandeltem Schema: 6 g in 1000 ml Glukose (5%-ig) mit 63ml/h über 16 h, zusätzlich Aktivkohle 4x30g und Glaubersalz 4x5g
11	ACC nach Schema über 96 h
12	30g Aktivkohle

Tabelle 2: Angewandte Therapieverfahren

### 4. Diskussion

#### 4.1. Diskussion der Ergebnisse

Diese Arbeit beschreibt die laborchemischen Veränderungen und klinischen Verläufe nach Paracetamolintoxikation anhand von zwölf Patienten.

Die gesammelten Daten der vorliegenden Arbeit zeigen, und somit vorangegangenen wichtig Studien bestätigend, dass das nichtopioiderge Analgetikum Paracetamol nach Überdosierung deutliche Veränderungen der Leber- sowie Nierenfunktion bewirkt. Gezeigt beispielsweise durch einen bei den Patienten deutlichen Anstieg der Transaminasen, der das Korrelat einer Nekrose der Hepatozyten darstellt (27; 28). Wie von James et al. anhand einer retrospektiven Studie mit 41 Patienten beschrieben, erfolgt der Transaminasenanstieg häufig verzögert (29). Diese Studie versuchte zu ermitteln, welche Patienten nach einer Paracetamolintoxikation nur ein geringes Risiko für eine toxische Schädigung der Leber haben. James et al. konnten mit ihrer Untersuchung zeigen, dass sich eine Leberschädigung erst bei normalen Werten von PTT, ALT oder AST innerhalb von 48 h ausschließen lässt. Ein Beobachtungszeitraum von 24 h ist hingegen nicht ausreichend, da sich bei einigen Patienten laborchemische Veränderungen zu diesem Zeitpunkt noch nicht erkennen lassen. Die in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Daten zeigen ebenfalls einen Peak der Transaminasen erst nach 48 h bis 72 h. Die Erhöhung dieser Parameter ist ein Zeichen für die Nekrose der Hepatozyten, hat jedoch laut Mahadevan et al. keinen Einfluss auf die Prognose (30). Ziel der Arbeit von Mahadevan et al. war es, die klinischen und laborchemischen Risikofaktoren für toxische Leberschädigung nach Paracetamolintoxikation zu identifizieren. Sie führten eine retrospektive Untersuchung bei 51 Kindern und Jugendlichen durch. Es erfolgte eine Einteilung der Patienten, abhängig vom Schweregrad der Intoxikation, in zwei Gruppen. In beiden Gruppen wurden Transaminasenanstiege dokumentiert, jedoch konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen dargestellt werden. Diese Beobachtungen stehen jedoch im Widerspruch zu den hier gezeigten Ergebnissen. Es konnte



bei den untersuchten Patienten am zweiten Tag nach Intoxikation ein signifikanter Unterschied beim Anstieg der Transaminasen abhängig von der Höhe der eingenommenen Paracetamol-Dosis gezeigt werden (s. Abbildung 31 und Abbildung 32). Ursächlich für die unterschiedlichen Beobachtungen könnte die differierende Altersgruppe sein. Mahadevan hat seine Untersuchungen ausschließlich auf Kinder und Jugendliche bezogen. In diesem Alter reagiert die Leber möglicherweise auch bei einer geringen Paracetamol-Dosis mit hohen Transaminasewerten, sodass daher kein Unterschied erkennbar war. Desweiteren bestehen bei Erwachsenen häufig Mischintoxikationen bzw. zusätzlicher Alkoholkonsum, wodurch sich höhere Transaminasenanstiege als bei Kindern erklären ließen. Hamlyn et al. beschreiben in einer Follow-up Studie, dass sich bei den Patienten, die die Intoxikation überleben, eine vollkommene Wiederherstellung der hepato-zellulären Funktion ohne anhaltende Schädigung der Leber zeigt (31). Hamlyn et al. untersuchten 30 Patienten zum Zeitpunkt der Intoxikation und drei Monate später. Die AST erreichte ihr Maximum am dritten bis vierten Tag nach Intoxikation, übereinstimmend mit den Daten der hier vorliegenden Arbeit. Im Follow-up zeigten sich bei allen Patienten AST-Wert im Normbereich. Bei der hier vorliegenden Untersuchung wurde ebenfalls ein schneller Rückgang der Transaminasen innerhalb von sechs bis zehn Tagen beobachtet. Diese Ergebnisse belegen, dass sich die nicht vorgeschädigte Leber nach Paracetamolintoxikation in kurzer Zeit wieder vollständig regeneriert. Hamlyn et al. untermauerten diese Erkenntnisse indem sie bei allen Patienten Leberbiopsien durchführten. Die histologische Untersuchung zeigte bei 15 Patienten Nekrose der Hepatozyten unterschiedlicher Schweregrade. In der vorliegenden Untersuchung wurde bei drei Patienten eine Leberbiopsie durchgeführt. In allen drei Fällen konnte eine unterschiedlich stark ausgeprägte Nekrose der Hepatozyten nachgewiesen werden. Hamlyn et al. wiederholten die Biopsie drei Monate nach Intoxikation und fanden bei 29 Patienten normale bis annähernd normale Ergebnisse. Diese Daten belegen erneut, dass es in aller Regel nach einer Paracetamolintoxikation zur vollständigen Regeneration der Leber kommt.

Die Thromboplastinzeit ist ein wichtiger Indikator für die Proteinsyntheseleistung der Leber und somit ein äußerst sensitiver Marker für eine toxische Leberschädigung (32). Im angelsächsischen Raum wird die Thromboplastinzeit als *prothrombin time* bezeichnet und in Sekunden angegeben. Aus diesem Grund kann nur ein tendenzieller Vergleich zwischen den Ergebnissen der folgenden Studien und den hier vorgelegten Ergebnissen stattfinden. Die Thromboplastinzeit zeigt schon zu einem frühen Zeitpunkt nach Intoxikation eine Veränderung, noch bevor ein Anstieg der Transaminasen erkennbar ist. Daher kamen James et al. in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass die Thromboplastinzeit ein sensitiver Indikator für eine Leberschädigung ist (33). Auch bei den hier vorgelegten Daten lässt sich ein frühzeitiges Absinken der Thromboplastinzeit erkennen. Der Einfluss auf die Thromboplastinzeit scheint in Abhängigkeit zu der eingenommenen Dosis zu stehen. Gerade am zweiten Tag nach Ingestion lässt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennen (s. Abbildung 35). Ebenso konnten Mahadevan et al. eine unterschiedlich starke Veränderung der Thromboplastinzeit in beiden Gruppen abhängig vom Schweregrad der Intoxikation beobachten (34). Es zeigte sich eine frühzeitige Veränderung der Thromboplastinzeit, welche schon bei den ersten Messungen nach Intoxikation auftrat. Die INR bietet den Vorteil, dass sie internationale Gültigkeit hat und somit einen direkten Vergleich zwischen unterschiedlichen Studien zulässt. Makin und Williams haben in einer Arbeit die Auswirkungen von Paracetamolüberdosierung in Kombination mit Alkoholkonsum auf die Leber beobachtet und bemerkten, dass der INR-Verlauf bei Patienten mit alleiniger Paracetamolintoxikation ähnlich dem von Patienten mit zusätzlich starkem Alkoholkonsum war (35). Die INR erreichte mit Werten im Bereich von neun bis zehn ihren Peak am dritten Tag nach Intoxikation, dem ein rascher Abfall bis auf Normalwerte nach circa sieben Tagen folgte. Diese Beobachtungen stimmen allerdings nicht mit den in dieser Arbeit dokumentierten Ergebnissen überein. Zwar zeigt sich ein ähnlicher Verlauf der INR, jedoch mit nur diskreten Anstiegen oberhalb des Referenzbereichs (s. Abbildung 21). Diese Unterschiede lassen sich höchstwahrscheinlich auf

höhere Dosen von Paracetamol (> 30 g bei 49% der Patienten) zurückführen, die in Makins und Williams' Untersuchung von Patienten eingenommen wurden. Dass die INR jedoch keinen Anhalt für Leberschädigungen gibt, wurde anhand einer Studien von Whyte et al. demonstriert (36). Sie versuchten in ihrer Arbeit den Mechanismus eines INR-Anstiegs nach Paracetamolintoxikation zu erklären und zeigten, dass nach einer Paracetamolüberdosierung häufig ein isolierter Anstieg der INR auftritt, der eine Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosierung aufweist. Die Erklärung für diesen Effekt liegt wohl in der Inhibition Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren und ist somit kein Anzeichen für eine stattgefundene Schädigung der Leber. Die INR ist also kein sicherer Parameter, um die Schwere einer Paracetamolintoxikation beurteilen zu können.

Eine Paracetamolintoxikation führt zudem zu einer Erhöhung des Gesamt-Bilirubins als Folge der hepatischen Zellnekrose (37). Bei den hier beobachteten Patienten lässt sich eben so ein Anstieg des Gesamt-Bilirubins mit einem verzögerten Beginn ungefähr fünf Tage nach Ingestion beobachten. Miles et al. konnten anhand einer retrospektiven Beobachtung bei 18 Kindern mit Paracetamolüberdosierung feststellen, dass sich der Verlauf des Gesamt-Bilirubins umgekehrt proportional zum Verlauf der Transaminasen verhält (38). Die Transaminasen zeigten Anstiege über 4000 U/l, wohingegen die Gesamt-Bilirubin Level eine Grenze von 11,7 mg/dl nicht überstiegen. Diese Beobachtungen stimmen mit den hier vorgelegten Daten überein, da sich ebenfalls nur mittelgradige Anstiege bis 12,2 mg/dl erkennen lassen. So auch O'Grady et al., die mittels ihrer Daten aufwiesen, dass es beim hyperakuten Subtypen des Leberversagens (s. Kapitel 1.4.3., S. 8) nach Paracetamolintoxikation nur zu einem moderaten Anstieg des Gesamt-Bilirubins kommt (39). Im Gegensatz zum Verlauf der Transaminasen, die nach in etwa sechs Tagen wieder im Referenzbereich liegen, zeigt sich beim Gesamt-Bilirubin ein verzögerter Rückgang beginnend ungefähr elf Tage nach Intoxikation.

Wird der Einfluss von einer Paracetamolüberdosierung auf die Nierenfunktion betrachtet, ist bei den hier vorgelegten Daten zu erkennen, dass sich einzig bei Patienten 5 ein relevanter Anstieg des Kreatininwertes (Maximum 9,2 mg/dl)

beobachten lässt. Hier zeigt sich jedoch eine Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen, da nur bei 1 - 2% der Fälle von Paracetamolintoxikation eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion auftritt (40). Mour et al. zeigten, dass die renale Dysfunktion nicht im Zusammenhang mit einer hepatischen Schädigung steht. Patienten mit renaler Beteiligung wiesen jedoch hohe AST-Werte auf (41). Patient 5 der vorliegenden Untersuchung erreicht AST-Werte im Bereich von 4000 U/l und liegt somit im oberen Bereich. Die untersuchten Daten beinhalten allerdings auch weitaus höhere AST-Werte, die ohne eine renale Schädigung auftreten. Dies könnte darauf hindeuten, dass kein Zusammenhang zwischen hepatischer Schädigung und renaler Dysfunktion besteht. Desweiteren beschrieben Mour et al., dass renale Veränderungen nicht im Rahmen eines hepatorenenalen Syndroms auftreten, da bei den Patienten keine schwer-wiegende hepatische Schädigung vorlag. Einer weiteren Studie nach zu Urteilen kann auch anhand des Kreatinins keine Aussage über den Schweregrad einer hepatischen Dysfunktion getroffen werden (42). Bei dem hier gezeigten Patienten kam es ebenfalls zu einer vollständigen Remission der Symptome sowie der laborchemischen Veränderungen. Jones et al. sahen einen weiteren Grund für die renale Funktionseinschränkung nach Paracetamolintoxikation in der durchgeführten NAC-Therapie (43). Sie versuchten zu zeigen, dass die NAC-Therapie zu einer tubulären Schädigung in der Niere führt. Bei den hier untersuchten Patienten wurde bei elf von zwölf eine Therapie mit dem Antidot NAC durchgeführt. Bei zehn Patienten zeigte sich während des gesamten Verlaufs ein normwertiges Kreatinin, sodass hier nicht von einer tubulären Schädigung ausgegangen werden kann. Die Beobachtungen stimmen mit den Ergebnissen von Mour et al. überein. Diese konnten ebenfalls keinen Anhalt für eine nephrotoxische Wirkung von Acetylcystein finden.

In dieser Arbeit erfolgte eine Einteilung der Patienten in zwei Gruppen abhängig von der eingenommenen Paracetamoldosis und daraufhin eine separate Betrachtung der laborchemischen Parameter. Mahadevan et al. deuteten in ihrer Arbeit darauf hin, dass die eingenommene Paracetamoldosis kein nützlicher Parameter zur Erkennung einer hepatischen Schädigung ist.

Begründet wurde diese Angabe dadurch, dass die eingenommene Dosis unter Umständen schwer zu eruieren ist und, dass multiple Einnahmen über einen längeren Zeitraum erfolgten. Die vorgelegten Daten zeigen jedoch bei den relevanten laborchemischen Parametern einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Dadurch konnte gezeigt werden, dass die eingenommene Dosis trotz eventueller Verfälschungen der Angaben ein brauchbarer Parameter ist und somit eine Aussage über den Schweregrad der hepatischen Toxizität treffen kann. Ciszowski et al. konnten ebenfalls eine signifikante positive Korrelation zwischen der eingenommenen Paracetamoldosis und dem Schweregrad der hepatischen Schädigung sowie den laborchemischen Veränderungen der Transaminasen und des Bilirubin aufzeigen (44). Die hier vorliegenden Daten zeigen, dass sich besonders am zweiten Tag nach Einnahme einer Überdosis Paracetamol ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Patientenkollektiven bei den relevanten Laborparametern (ALT, AST,  $\gamma$ -GT, LDH, CK, Thromboplastinzeit, Gesamt-Bilirubin, Harnstoff, Kreatinin) zeigen lässt. Bei den übrigen Parametern ließ sich kein signifikanter Unterschied aufführen. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass bei einer geringen Überdosierung mit mildem klinischem Verlauf und rascher Besserung der Symptome, weniger Laboruntersuchungen durchgeführt wurden und man sich hierbei auf die relevanten Parameter beschränkte. Die geringe Anzahl von zur Verfügung stehenden Werten, vor allem in Gruppe L, ließ so bei einigen Parametern keine statistische Aussage über einen signifikanten Unterschied zu.

### **4.2. Diskussion der Methoden**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung der Fälle von Paracetamolintoxikation in dem Zeitraum von 2000 bis 2005 an der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen. Die Vorteile einer retrospektiven Untersuchung liegen in der schnellen und kostengünstigen Durchführbarkeit, da ausschließlich eine Auswertung der im klinischen Verlauf gesammelten Daten durchgeführt werden muss. Des Weiteren ergeben sich

keine ethischen Konflikte, da für die Ergebnisfindung kein direkter Patientenkontakt erforderlich ist.

Jedoch birgt eine retrospektive Untersuchung ebenso zahlreiche Fehlerquellen. Die Datensammlung erfolgt ausschließlich mit Hilfe der archivierten Patientenakten. In dieser Methode liegt ein großes Risiko zur Entstehung von systematischen Fehlern. Die Dokumentation von Daten kann unvollständig sein, da zum zurückliegenden Zeitpunkt die Relevanz für die Untersuchung noch nicht bekannt war. So ist bei einigen Patienten gar keine bzw. nur eine lückenhafte Bestimmung der Paracetamol-Spiegel erfolgt, so dass dieser Parameter leider nur bedingt analysiert werden kann. Des Weiteren können durch Ärzte oder Pflegepersonal verursachte Fehler bei der Dokumentation auftreten, Fehler in der labortechnischen Auswertung der Blutproben sowie fehlerhafte Durchführung der Parametergewinnung (z.B. ZVT). Diese Fehler können rückblickend nicht mehr verifiziert werden und können zu fehlerhaften Schlussfolgerungen führen. Ein weiterer Nachteil retrospektiver Untersuchungen entsteht dadurch, dass sich die Richtung eines Kausalzusammenhangs nicht eindeutig klären lässt. Rückblickend kann nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Faktoren nicht direkt, sondern nur über eine nicht erkennbare Störvariable in Beziehung stehen.

Eine Limitation dieser Untersuchung zeigt sich in der geringen Anzahl von lediglich zwölf Patienten. Dadurch entsteht gerade bei stark streuenden Parametern eine geringe Aussagekraft bedingt durch die niedrige Fallzahl. Die gesammelten Daten dieser Untersuchung sollten somit mit einem größeren Patientenkollektiv bestätigt und überprüft werden.

Obwohl die prospektiv, randomisierte Studie den Goldstandard darstellt, kann sie zur Untersuchung der Paracetamolintoxikation keine Anwendung finden. Genaue Einflüsse von Paracetamol auf die verschiedenen Parameter können nur aufgezeigt werden, wenn alle Probanden eine einheitliche Paracetamoldosis erhalten; dies ist jedoch aus ethischen Gründen nicht durchzuführen. Die retrospektive Beobachtung bietet allerdings die Möglichkeit, Zusammenhänge zu analysieren und kann somit eine Aussage über die Auswirkungen einer Paracetamolintoxikation auf die Leberfunktion treffen.

## 5. Zusammenfassung

Paracetamol ist ein häufig angewendetes Schmerzmittel mit einem geringen Nebenwirkungsprofil, wirkt jedoch in hohen Dosen hepatotoxisch. Aufgrund seiner leichten Zugänglichkeit kommt es häufig zu Überdosierungen, versehentlich oder in suizidaler Absicht und spielt somit im klinischen Alltag eine zunehmende Rolle.

In dieser retrospektiven Untersuchung, die einen Zeitraum von fünf Jahren umfasst, wurden die Daten von zwölf Patienten (Alter 16-51 Jahre) mit Paracetamolintoxikation ausgewertet. Es erfolgte eine Einteilung in zwei Gruppen abhängig von der Höhe der eingenommenen Dosis [Gruppe L (*low*), Gruppe H (*high*)]. In dieser Arbeit wurden die Auswirkungen von Paracetamol auf die Leber- und Nierenfunktion sowie die Entzündungsparameter anhand laborchemischer Parameter analysiert. Es erfolgte zum einen die Betrachtung der Parameter des Kollektivs im zeitlichen Verlauf, zum anderen wurde ein Zusammenhang zwischen eingenommener Dosis und Auswirkung auf die Laborparameter gesucht. Bei den Parametern des Leberzerfalls zeigte sich, dass kurz nach Intoxikation ein starker und dosisabhängiger Anstieg der Transaminasen erfolgte, während die Veränderungen beim Gesamt-Bilirubin ebenfalls dosisabhängig jedoch verzögert auftraten. Der Einfluss auf das Gerinnungssystem stellte sich vor allem in Gruppe H durch eine stark erniedrigte Thromboplastinzeit dar. Bei der Analyse der Entzündungsparameter zeigte nur das CRP eine tendenzielle Erhöhung. Ein Einfluss auf die Nierenfunktion wurde lediglich bei einem Patienten durch beträchtliche Kreatinin-Anstiege deutlich.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten folglich zeigen, dass eine Paracetamolintoxikation einen Einfluss sowohl auf die Leber, als auch auf die Niere, Entzündungsparameter und die Blutgerinnung hat. Es konnte dargestellt werden, dass die verursachte Schädigung bei den hier vorliegenden Fällen reversibel war. Die eingenommene Dosis scheint ein bedeutender Faktor für die Klinik zu sein, der eine wichtige Aussage über den Schweregrad der Toxizität und die damit verbundene Prognose treffen kann.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Sutton, E. and Soyka, L. F. (1973). How safe is acetaminophen? Some practical cautions with this widely used agent. *Clin. Pediatr. (Phila)* 12, 692-696.
2. von Mering J. (1893). Beiträge zur Kenntniss der Antipyretica. *Therapeutische Monatsschrift*. 7, 577-587.
3. Brodie, B. B. and AXELROD, J. (1948). The estimation of acetanilide and its metabolic products, aniline, N-acetyl p-aminophenol and p-aminophenol, free and total conjugated, in biological fluids and tissues. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 94, 22-28.
4. Hinz, B., Cheremina, O., and Brune, K. (2008). Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J.* 22, 383-390.
5. Karow T. and Lang-Roth R. (2005). Paracetamol. In *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* pp. 587-588.
6. Mantzke, U. S. and Brambrink, A. M. (2002). [Paracetamol in childhood. Current state of knowledge and indications for a rational approach to postoperative analgesia]. *Anaesthesist* 51, 735-746.
7. Stewart, M. J. and Watson, I. D. (1987). Analytical reviews in clinical chemistry: methods for the estimation of salicylate and paracetamol in serum, plasma and urine. *Ann. Clin. Biochem.* 24 ( Pt 6), 552-565.
8. Canbay, A. E. and Gerken, G. (2009). Das akute Leberversagen - Probleme und Konzepte.
9. Gebrauchsinformation Paracetamol. 1996.
10. Wallace, C. I., Dargan, P. I., and Jones, A. L. (2002). Paracetamol overdose: an evidence based flowchart to guide management. *Emerg. Med. J.* 19, 202-205.
11. O'Grady, J. G. (2005). Acute liver failure. *Postgrad. Med. J.* 81, 148-154.
12. Nadalin, S., Heuer, M., Wallot, M., Auth, M., Schaffer, R., Sotiropoulos, G. C., Ballauf, A., van der Broek, M. A., Olde-Damink, S., Hoyer, P. F., Broelsch, C. E., and Malago, M. (2007). Paediatric acute liver failure and transplantation: the University of Essen experience. *Transpl. Int.* 20, 519-527.
13. Karow, T. and Lang-Roth, R. (2005). Paracetamol. In *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 913-914.



14. O'Grady, J. G., Schalm, S. W., and Williams, R. (1993). Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 342, 273-275.
15. Gorlinger, K. (2006). [Coagulation management during liver transplantation]. *Hamostaseologie*. 26, S64-S76.
16. Voss, J., Westphal, K., Bohme, J., Bux, J., and Greinacher, A. (2001). [The TRALI syndrome--a life-threatening transfusion reaction]. *Anaesthesist* 50, 930-932.
17. Yeates, P. J. and Thomas, S. H. (2000). Effectiveness of delayed activated charcoal administration in simulated paracetamol (acetaminophen) overdose. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 49, 11-14.
18. Prescott, L. F. (1979). Paracetamol poisoning. Prevention of liver damage. *Med. Chir Dig.* 8, 391-393.
19. Slattery, J. T., Wilson, J. M., Kalhorn, T. F., and Nelson, S. D. (1987). Dose-dependent pharmacokinetics of acetaminophen: evidence of glutathione depletion in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 41, 413-418.
20. Miners, J. O., Drew, R., and Birkett, D. J. (1984). Mechanism of action of paracetamol protective agents in mice in vivo. *Biochem. Pharmacol.* 33, 2995-3000.
21. Kigawa, G., Nakano, H., Kumada, K., Kitamura, N., Takeuchi, S., Hatakeyama, T., Yamaguchi, M., Nagasaki, H., Boudjema, K., and Jaeck, D. (2000). Improvement of portal flow and hepatic microcirculatory tissue flow with N-acetylcysteine in dogs with obstructive jaundice produced by bile duct ligation. *Eur. J. Surg.* 166, 77-84.
22. Smilkstein, M. J., Knapp, G. L., Kulig, K. W., and Rumack, B. H. (1988). Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N. Engl. J. Med.* 319, 1557-1562.
23. Prescott, L. F. (1983). Paracetamol overdose. Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs* 25, 290-314.
24. Canbay, A. E. and Gerken, G. (2009). Das akute Leberversagen - Probleme und Konzepte.
25. Prescott, L. F. (1981). Treatment of severe acetaminophen poisoning with intravenous acetylcysteine. *Arch. Intern. Med.* 141, 386-389.
26. Smilkstein, M. J., Knapp, G. L., Kulig, K. W., and Rumack, B. H. (1988). Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N. Engl. J. Med.* 319, 1557-1562.

27. Mahadevan, S. B., McKiernan, P. J., Davies, P., and Kelly, D. A. (2006). Paracetamol induced hepatotoxicity. *Arch. Dis. Child* 91, 598-603.
28. Mitchell, I., Bihari, D., Chang, R., Wendon, J., and Williams, R. (1998). Earlier identification of patients at risk from acetaminophen-induced acute liver failure. *Crit Care Med.* 26, 279-284.
29. James, L. P., Wells, E., Beard, R. H., and Farrar, H. C. (2002). Predictors of outcome after acetaminophen poisoning in children and adolescents. *J. Pediatr.* 140, 522-526.
30. Mahadevan, S. B., McKiernan, P. J., Davies, P., and Kelly, D. A. (2006). Paracetamol induced hepatotoxicity. *Arch. Dis. Child* 91, 598-603.
31. Hamlyn, A. N., Douglas, A. P., James, O. F., Lesna, M., and Watson, A. J. (1977). Liver function and structure in survivors of acetaminophen poisoning. A follow-up study of serum bile acids and liver histology. *Am. J. Dig. Dis.* 22, 605-610.
32. Dargan, P. I. and Jones, A. L. (2002). Acetaminophen poisoning: an update for the intensivist. *Crit Care* 6, 108-110.
33. James, L. P., Wells, E., Beard, R. H., and Farrar, H. C. (2002). Predictors of outcome after acetaminophen poisoning in children and adolescents. *J. Pediatr.* 140, 522-526.
34. Mahadevan, S. B., McKiernan, P. J., Davies, P., and Kelly, D. A. (2006). Paracetamol induced hepatotoxicity. *Arch. Dis. Child* 91, 598-603.
35. Makin, A. and Williams, R. (2000). Paracetamol hepatotoxicity and alcohol consumption in deliberate and accidental overdose. *QJM.* 93, 341-349.
36. Whyte, I. M., Buckley, N. A., Reith, D. M., Goodhew, I., Seldon, M., and Dawson, A. H. (2000). Acetaminophen causes an increased International Normalized Ratio by reducing functional factor VII. *Ther. Drug Monit.* 22, 742-748.
37. Rumack, B. H. and Matthew, H. (1975). Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 55, 871-876.
38. Miles, F. K., Kamath, R., Dorney, S. F., Gaskin, K. J., and O'Loughlin, E. V. (1999). Accidental paracetamol overdosing and fulminant hepatic failure in children. *Med. J. Aust.* 171, 472-475.
39. O'Grady, J. G., Schalm, S. W., and Williams, R. (1993). Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 342, 273-275.
40. Mazer, M. and Perrone, J. (2008). Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. 4, 2-6.

41. Mour, G., Feinfeld, D. A., Caraccio, T., and McGuigan, M. (2005). Acute renal dysfunction in acetaminophen poisoning. *Ren Fail.* 27, 381-383.
42. Dabos, K. J., Newsome, P. N., Parkinson, J. A., Davidson, J. S., Sadler, I. H., Plevris, J. N., and Hayes, P. C. (2005). A biochemical prognostic model of outcome in paracetamol-induced acute liver injury. *Transplantation* 80, 1712-1717.
43. Jones, A. F. and Vale, J. A. (1993). Paracetamol poisoning and the kidney. *J. Clin. Pharm. Ther.* 18, 5-8.
44. Ciszowski, K., Gomolka, E., and Jenner, B. (2005). [The influence of the dose, time since ingestion and concentration of the xenobiotic on the clinical state and severity of liver damage with patients intoxicated with paracetamol]. *Przegl. Lek.* 62, 456-461.

## **Danksagung**

Dem ärztlichen Direktor Herrn Professor Dr. Alfred Königsrainer danke ich für die Möglichkeit, in seinem Arbeitskreis meine Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen sowie für die Überlassung des interessanten Themas meiner Dissertation.

An dieser Stelle gilt mein Dank Herrn Dr. Martin Schenk für seine menschliche Betreuung und seine wissenschaftliche Begleitung meiner Arbeit.

Meinen Eltern danke ich für ihre unermüdliche Unterstützung in jeglicher Hinsicht und besonders meiner Mutter für ihren Ansporn und niemals endenden Optimismus.

Mein wichtigster Dank gebührt jedoch meinem Mann Graviel für seinen unerschütterlichen Glauben an meine Fähigkeiten, seine Motivation in den Momenten der größten Verzweiflung und seine bedingungslose Liebe.

Danke!

## Lebenslauf

### PERSÖNLICHE DATEN

Name: Pia Noreen Zulueta La Rosa,  
geb. Brüninghaus  
Geburtsdatum: 09. September 1982  
Geburtsort: Hagen  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### SCHULISCHER WERDEGANG

1989-1994 Grundschole Emst  
1994-2000 Albrecht-Dürer Gymnasium  
2000-2002 Ricarda-Huch Gymnasium  
  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

2002-2003 Vorklinischer Abschnitt  
Philipps-Universität Marburg  
2003-2005 Vorklinischer Abschnitt  
Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
  
2005 Erste Ärztliche Prüfung  
  
2005-2009 Klinischer Abschnitt  
Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
  
24. 11. 2009 Zweite Ärztliche Prüfung

### PROMOTION

2007-2011 Promotionsarbeit in der  
Transplantationschirurgie  
Universitätsklinikum Tübingen  
  
Doktorväter: Prof. Dr. Alfred Königsrainer  
Prof. Dr. U. Lauer  
Betreuer: Dr. Martin Schenk  
  
Thema: Analyse von 12 Patienten mit konservativer  
Behandlung nach Paracetamolintoxikation