

Die Sicherheit der pädiatrischen Anwendung von Paracetamol (Acetaminophen): eine Übersicht über direkte und indirekte Nachweise

Esha Patel¹, John P. Jones III^{1,2}, Dillan Bono-Lunn³, Maragatha Kuchibhatla⁴, Antara Palkar²,
Jasmine Cendejas Hernandez^{1,2}, Joshua T. Sarafian², Victoria G. Lawton², Lauren G. Anderson²,
Zacharoula Konsoula¹, Kathryn J. Reissner⁵, William Parker^{1,2}

¹WPLab, Inc. Durham, NC 27707 USA

Departments of Surgery² and of Biostatistics and Bioinformatics⁴, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710, USA

Departments of Public Policy³ and of Psychology and Neuroscience⁵, University of North Carolina, Chapel Hill, NC 27599 USA

Korrespondenz: William Parker, Ph.D., WPLab, Inc. 1023 Wells St, Durham, NC 27707

E-mail: William.Parker@WilliamParkerLab.org

In Fällen, in denen wissenschaftliche Fachsprache verwendet wird, wurden blau umrandete Erklärungskästchen wie dieses hinzugefügt. Diese Kästchen waren in dem ursprünglichen in Minerva Pediatrics veröffentlichten Manuskript nicht vorhanden. Es gibt auch einige Formatierungsunterschiede zwischen diesem Dokument und dem von Minerva Pediatrics veröffentlichten Originalmanuskript, einschließlich Referenznummerierung und Stil.

Dies ist ein Open-Access-Artikel, der unter den

Bedingungen der Creative Commons CC BY-NC-Lizenz verbreitet wird, die es Benutzern erlaubt, das Manuskript zu verteilen, zu verändern und darauf aufzubauen, solange dies nicht zu kommerziellen Zwecken geschieht; der Benutzer gibt entsprechende Quellenangaben zu den Originalautoren und der Quelle (mit einem Link zur offiziellen Veröffentlichung durch das relevante DOI), stellt einen Link zur Lizenz bereit und gibt an, ob Änderungen vorgenommen wurden. Ausführliche Informationen zu CC BY-NC 4.0 finden Sie unter <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

(Zitieren Sie diesen Artikel als:

Patel E, Jones JP III, Bono-Lunn D, Kuchibhatla M, Palkar A, Cendejas Hernandez J, et al. The safety of pediatric use of paracetamol (acetaminophen): a narrative review of direct and indirect evidence. *Minerva Pediatrics* 2022;74:000-000. DOI: 10.23736/S2724-5276.22.06932-4)

Schlüsselwörter: Acetaminophen; Autismus-Spektrum-Störung; Neuroentwicklung; Paracetamol; Impfung

Zusammenfassung

Paracetamol ist unter vielen Namen bekannt, etwa in englischsprachigen Ländern als Acetaminophen, Aeknil, Calpol, Crocin, Dolo, Excedrin, Hedanol, Herron, Metacin, Panadol, Panamax, Pyrigesic und Tylenol.

Die Verwendung von Paracetamol (Acetaminophen) während der Schwangerschaft und frühen Kindheit wurde in den 1970er Jahren als sicher akzeptiert, gibt aber heute Anlass zu erheblicher Besorgnis. Eine sorgfältige Analyse zeigt, dass die anfängliche Akzeptanz des Medikaments auf der falschen Annahme beruhte, dass die Wechselwirkungen von Medikamenten bei Säuglingen und Erwachsenen gleich sind, und auf einem völligen Mangel

an Wissen über die Auswirkungen des Medikaments auf die Entwicklung des Gehirns. Mindestens vierzehn epidemiologische Studien weisen nun darauf hin, dass eine pränatale

Pränatal = vor der Geburt (Fötus)
Postnatal = nach der Geburt (Säugling oder Kind)

Exposition gegenüber Paracetamol mit neurologischen Entwicklungsproblemen verbunden ist. Basierend auf diesen

Die multivariate Analyse epidemiologischer Daten ist eine Möglichkeit, mit der Wissenschaftler häufig nach gefährlichen Umweltchemikalien suchen. Der am häufigsten verwendete Ansatz wertet große Datensätze aus und versucht festzustellen, ob Zustände wie Autismus mit der Exposition gegenüber Chemikalien in der Umwelt wie etwa Paracetamol zusammenhängen. Diese Art der Analyse ist oft sehr hilfreich, aber, wie in dieser Übersicht gezeigt wird, funktioniert sie leider nicht, wenn man versucht, herauszufinden, welche Probleme mit der Anwendung von Paracetamol bei Säuglingen und Kindern verbunden sind. (Tabellen II und III).

Studien kann geschlossen werden, dass eine pränatale Exposition gegenüber Paracetamol statistisch signifikante Risiken für Entwicklungsverzögerungen, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung und einen Subtyp der Autismus-Spektrum-Störung (ASS) verursacht, die mit

hyperkinetischem Verhalten verbunden sind. Im Gegensatz dazu sind die Daten zur postnatalen Paracetamol-

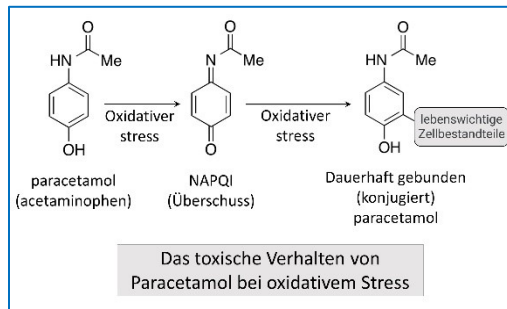
Zeitliche Beziehungen beschreiben Vorgänge, die zeitlich zusammenhängen. Stirbt beispielsweise ein Patient unmittelbar nach der Einnahme eines Medikaments, so stehen Tod und Medikation in einem zeitlichen Zusammenhang. Dies bedeutet nicht, dass das Medikament den Tod verursacht hat, aber es bedeutet, dass es möglich ist, dass das Medikament den Tod verursacht hat. In solchen Fällen ist das Medikament eher eine mögliche Ursache, wenn es keine andere Erklärung für den Tod gibt.

Exposition begrenzt, und mehrere Faktoren verhindern hier eine klassische multivariate Analyse epidemiologischer Daten. Indiziennachweise für die postnatale Exposition

gegenüber dem Medikament sind jedoch reichlich vorhanden und umfassen mindestens drei ansonsten ungeklärte zeitliche Zusammenhänge: Daten aus Labortierstudien, mehrere verschiedene und anderweitig ungeklärte Korrelationen und einen Mangel an alternativen Vermutungen, die dem aus den Nachweisen abgeleiteten Profil entsprechen. Basierend auf diesen Nachweisen kann ohne jeden vernünftigen Zweifel geschlossen werden, dass oxidativer Stress einige Säuglinge und Kinder dem Risiko einer Paracetamol-induzierten neurologischen Entwicklungsschädigung aussetzt, und dass die postnatale Exposition gegenüber Paracetamol bei diesen Säuglingen und Kindern in vielen, wenn nicht in den meisten Fällen verantwortlich ist für das Auftreten von ASS.

Oxidativer Stress ist ein normaler Bestandteil der menschlichen Biologie, aber wenn er im Übermaß vorhanden ist, führt dies dazu, dass einige Medikamente, einschließlich Paracetamol, nicht effizient verarbeitet werden können. Eine Reihe von Faktoren verursachen oxidativen Stress, darunter Geburt, Exposition gegenüber Umweltgiften, Infektionen, Antibiotika und einige genetische und immunologische Faktoren (Abbildung 1).

Einführung



Paracetamol, auch bekannt als Acetaminophen, ist fast überall für die Anwendung bei Säuglingen und Kindern zugelassen, wobei die Exposition gegenüber dem Medikament in einigen pädiatrischen Bevölkerungsgruppen 90 % übersteigt [3-5]. Im Gegensatz zu vielen Medikamenten wird jedoch ein

Teil von Paracetamol vom Körper in einen hochgiftigen Metaboliten umgewandelt [6]. Dieser toxische Metabolit namens N-Acetyl-*p*-benzoquinonimin (NAPQI) wird durch Verbindung mit Glutathion schnell neutralisiert, das bei gesunden Personen reichlich vorhanden ist. Unter Bedingungen von oxidativem Stress wird Glutathion jedoch abgebaut, was zu einer erhöhten Produktion von NAPQI und einer tiefgreifenden Beeinträchtigung des NAPQI-Abbaus führt [6]. Unter diesen Bedingungen reagiert NAPQI mit einer Vielzahl von Proteinen, wodurch diese Proteine dauerhaft geschädigt werden und die assoziierte Zelle toxisch wird. Leider sind viele Säuglinge und Kinder aufgrund einer Vielzahl von umweltbedingten und genetischen Faktoren übermäßigem oxidativem Stress ausgesetzt [7]. Zu den Faktoren, die den oxidativen Stress erhöhen, gehören unter anderem Infektionen, die Behandlung mit Antibiotika und Erkrankungen wie Down-Syndrom und Zerebralparese. Beispielsweise führt 18-stündiges Fasten, was dem Aussetzen von Frühstück und Mittagessen entspricht, zu einer Abnahme von Glutathion, was wiederum die Toxizität von Paracetamol ungefähr verdoppelt [8]. Es ist zu erwarten, dass, obwohl die meisten Kinder Paracetamol effizient metabolisieren und damit die schwerwiegendsten unerwünschten Folgen vermeiden können, eine beträchtliche Anzahl von Kindern, die einen übermäßigen oxidativen Stress haben, der zu einem

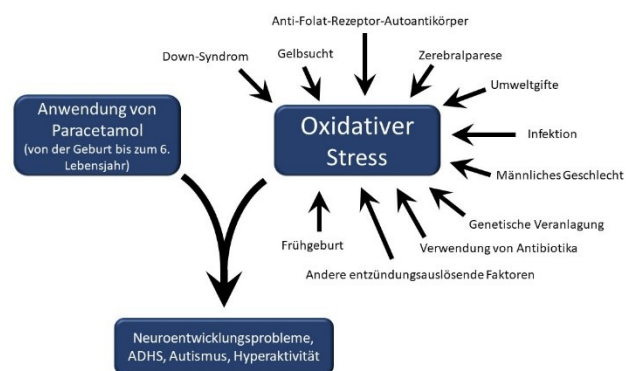


Abbildung 1. Ein Modell der ASS-Induktion durch Paracetamol (Acetaminophen) in Kombination mit oxidativem Stress. Die Liste der Faktoren, die mit oxidativem Stress in Verbindung gebracht werden, ist repräsentativ für einige häufige Faktoren, von denen bekannt ist, dass sie oxidativen Stress induzieren, ist jedoch nicht vollständig. Basierend auf Studien in Tiermodellen können einige langfristige neurologische Wirkungen einer Paracetamol-Exposition in einem frühen Lebensstadium unabhängig von oxidativem Stress wirken und sind im Diagramm nicht dargestellt. Darüber hinaus ist eine genetische Anfälligkeit für ASS, die durch Mechanismen vermittelt wird, die von oxidativem Stress unabhängig sind, plausibel, wird jedoch nicht im Diagramm angezeigt.

Glutathionmangel führt, einem Risiko durch Paracetamol-induzierte Toxizität ausgesetzt ist [7]. Ein schematisches Diagramm dieses Modells ist in Abbildung 1 dargestellt.

Sowohl Eltern als auch Ärzte haben sich so sehr an die Anwendung von Paracetamol gewöhnt, dass viele Verabreichungen des Medikaments, sowohl zu Hause als auch im Krankenhaus, Überdosierungen darstellten [9-13]. Darüber hinaus haben mehrere Studien gezeigt, dass Paracetamol oft zu häufig verabreicht wird [4, 5, 10, 12-15]. Weiterhin haben mehrere Forscher über „Fieberphobie“ berichtet – übertriebene Besorgnis vor Fieber bei Kindern und möglichen Komplikationen (Anfälle, Hirnschäden usw.) [14, 16-19] - , was zur Anwendung von Paracetamol ohne einen potenziellen Nutzen führte [13, 14, 17, 20]. Beispielsweise fand eine italienische Studie [21] heraus, dass überraschenderweise 74 % aller Verabreichungen von Paracetamol gegen Fieber zur Behandlung von Fieber unter 38,4 °C verabreicht werden, was darauf hindeutet, dass die Behandlung schon bei leichtem Fieber, das kein Gesundheitsrisiko für das Kind darstellt [19, 22, 23], angewendet wird. Die Autoren schlussfolgern, dass „präventive Maßnahmen hinsichtlich der Verwendung von Paracetamol als Antipyretikum bei Kindern ergriffen werden sollten, um die Fieberphobie und die Selbstmedikation zu reduzieren ...“ [21]. Tatsächlich gibt es selbst im höheren Bereich von 40 °C bis 42 °C keine Hinweise darauf, dass typisches Fieber bei Kindern ohne Hirnschädigung ein erhöhtes Risiko für gesundheitliche Beeinträchtigungen wie Hirnschäden darstellt [18, 19, 23].

Trotz der Vertrautheit, den die meisten Betreuer und Mitarbeiter des Gesundheitswesens mit dem Medikament haben, weist eine breite Palette von Nachweisen, die hier überprüft werden, darauf hin, dass die Anwendung von Paracetamol in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe mit langfristigen neurologischen Entwicklungsproblemen bei gefährdeten Kindern verbunden ist. Eine kürzlich durchgeführte, umfassende Untersuchung der Fachliteratur [24] wurde von den Koautoren WP, JCH, LGA und Kollegen an der Duke University in Zusammenarbeit mit dem Bibliometrie-Experten Vincent Larivière an der University of Montreal durchgeführt. Diese Analyse zeigte, dass die Sicherheit der Anwendung von Paracetamol in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe eine Annahme ist, die auf zahlreichen Studien basiert, die schlüssig zeigen, dass das Medikament bei pädiatrischen Bevölkerungsgruppen im Allgemeinen keine Leberschäden verursacht, wenn es vorschriftsmäßig angewendet wird [24]. Trotz der Tatsache, dass das Gehirn ein primäres Zielorgan für die therapeutische Wirkung des Medikaments ist, untersuchte keine dieser Studien zur Sicherheit jemals die Wirkung des Medikaments auf die

neurologische Entwicklung [24]. Darüber hinaus hat keine dieser Studien jemals die gesamte Paracetamol-Exposition seit der Geburt berücksichtigt, was eine effektive Bewertung des Medikaments bezogen auf die neurologische Entwicklung ausschließt [24]. Angesichts weit verbreiteter, aber unbegründeter Annahmen über Sicherheit werden wir hier zunehmende Nachweise dahingehend bewerten, dass die Verwendung von Paracetamol in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe erhebliche Risiken für die neurologische Entwicklung birgt, und dass die Wirkungen des Medikaments komplex sein können, abhängig von Kofaktoren, die mit oxidativem Stress verbunden sind, und vom Metabolismus des Medikaments.

Ein Überblick: Die Auswirkungen einer pränatalen gegenüber einer postnatalen Paracetamol-Exposition unterscheiden sich dramatisch

Basierend auf verfügbaren Nachweisen ist die Wirkung von Paracetamol auf das sich entwickelnde Gehirn in der pränatalen Phase sehr unterschiedlich verglichen mit der postnatalen Phase. Wie in einer kürzlich erschienenen, weit verbreiteten Konsenserklärung [25] hervorgehoben wurde, waren die Langzeitwirkungen der Anwendung von Paracetamol während der Schwangerschaft Gegenstand umfangreicher Studien. Eine Reihe epidemiologischer Studien zusammengenommen zeigen, dass die Anwendung von Paracetamol während der Schwangerschaft langfristige negative Auswirkungen auf die Gehirnfunktion des Kindes hat [26-39]. Diese Schlussfolgerung wurde durch Metaanalysen bestätigt [32, 40, 41]. Die Anwendung von Paracetamol während der Schwangerschaft wurde mit einer Vielzahl von neurologischen Entwicklungsproblemen in Verbindung gebracht, darunter einem Subtyp der Autismus-Spektrum-Störung (ASS), die mit hyperkinetischem Verhalten, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und Entwicklungsverzögerungen verbunden ist [26-39]. Diese Studien zeigen, dass, obwohl die große Mehrheit der Kinder keine offensichtlichen oder offensichtlich langfristigen Nebenwirkungen durch eine pränatale Exposition gegenüber Paracetamol erleidet, ein erheblicher Teil dieser Bevölkerungsgruppe einem Risiko ausgesetzt ist. Der Mechanismus, durch den Paracetamol einige Kinder schwer schädigen kann, während andere unversehrt bleiben, ist seit Jahrzehnten bekannt [42-44]: Wie in der Einleitung erwähnt, wird Paracetamol giftig im Beisein von oxidativem Stress (Abbildung 1) aufgrund des Aufbaus eines toxischen Metaboliten von Paracetamol, N-Acetyl-*p*-benzochinonimi. Wie in Abbildung 1 gezeigt, kann eine große Anzahl allgemeiner umweltbedingter und genetischer Faktoren oxidativen Stress verursachen, und ob ein bestimmtes Kind durch Paracetamol geschädigt wird,

wird wahrscheinlich sowohl durch (a) die Menge an Paracetamol als auch (b) die Menge an oxidativem Stress bestimmt zum Zeitpunkt der Paracetamol-Exposition.

Im Gegensatz zu den zahlreichen Studien zu den Auswirkungen einer pränatalen Paracetamol-Exposition gibt es nur wenige Studien, die die Auswirkungen der Paracetamol-Anwendung während der postnatalen Phase direkt bewerten. Dennoch gibt es beträchtliche Nachweise für die Auswirkungen einer postnatalen Exposition, und es ist möglich, eine ausreichend starke Fallstudie zu erstellen, um ohne vernünftigen Zweifel zu dem Schluss zu kommen, dass die postnatale Anwendung von Paracetamol tatsächlich für die neurologische Entwicklung vieler anfälliger Kinder gefährlich ist. Insbesondere kommen wir zu dem Schluss, dass die postnatale Anwendung von Paracetamol bei Säuglingen und Kindern mit oxidativem Stress äußerst gefährlich ist und dass die Anwendung des Medikaments für viele, wenn nicht für die meisten Fälle von ASS verantwortlich ist. Dieses Fazit, das in diesem Review erörtert wird, basiert auf einer Vielzahl von Indizien, aber zwingender Evidenz. Die Tatsache, dass keine alternativen Erklärungen die verfügbaren Nachweise angemessen erklären können, verleiht dieser Schlussfolgerung zusätzliches Gewicht. Am wichtigsten ist, dass die Schlussfolgerung überprüfbar ist und Experimente zum Testen der Schlussfolgerung sowie der erwarteten Ergebnisse beschrieben werden.

Studien an Labortieren

Die industrielle Revolution hat der Menschheit eine Reihe weit verbreiteter kommerzieller Produkte zur Verfügung gestellt, die für die neurologische Entwicklung gefährlich sind. Zu diesen Produkten gehören Phthalate in Kunststoffen [45], das Pestizid DDT [46], und Blei in Farben [47]. Studien an Labortieren waren entscheidend für das Verständnis der Auswirkungen all dieser Produkte auf den Menschen. Beispielsweise reichen epidemiologische Daten immer noch nicht aus, um quantitative Schätzungen der Gefahren von Phthalaten für die menschliche Entwicklung abzuleiten [48], sodass Studien an Tiermodellen als Hauptleitfaden für die Schaffung von Vorschriften übrig bleiben, die die Exposition des Menschen gegenüber diesen hochgiftigen Verbindungen begrenzen [48]. Labortiere können jedoch, zumindest in einigen Fällen, weniger empfindlich gegenüber neurologischer Entwicklungstoxizität sein als Menschen. Beispielsweise beträgt die niedrigste beobachtete Nebenwirkungskonzentration von DDT 50 mg/kg/Tag bei Laborratten, aber nur 10,3 mg/kg/Tag beim Menschen [49]. Als weiteres

mögliches Beispiel verwenden experimentelle Studien zur neurologischen Entwicklungstoxizität von „niedrigen“ Bleiwerten bei Ratten typischerweise Blutbleiwerte von 0,2 ug/ml oder mehr [50, 51], aber Blutbleiwerte von etwa 0,1 ug/ml und möglicherweise bereits 0,05 µg/ml sind für den Menschen gefährlich [47].

Paracetamol wird im Allgemeinen bei Kindern als sicherer angesehen als bei Erwachsenen, aber diese Schlussfolgerung basiert ausschließlich auf dem relativen Unvermögen des Medikaments, bei Säuglingen und Kleinkindern Leberschäden zu verursachen [52]. Tatsächlich zeigen Studien an Labortieren jedoch, dass Paracetamol bei Jungtieren tatsächlich tödlicher ist als bei älteren Tieren [53]. Gleichzeitig erleiden Jungtiere selbst bei tödlichen Dosen keine

statistisch signifikanten Leberschäden [53]. Basierend auf

Der „p-Wert“ beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass etwas zufällig passiert ist. Beispielsweise bedeutet $p < 0,0001$, dass die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ergebnis zufällig entstanden sind, weniger als 1:10000 beträgt. Für die meisten wissenschaftlichen Zwecke wird $p = 0,05$, was einer Wahrscheinlichkeit von 1:20 entspricht, als ausreichend angesehen, um Schlussfolgerungen zu ziehen.

Studien an Tiermodellen ist die Leber daher nicht das Zielorgan für Paracetamol-induzierte Toxizität während der frühen Entwicklung, und Leberschäden sollten wahrscheinlich nicht als Maß für Paracetamol-Toxizität bei Säuglingen und Kleinkindern verwendet werden. Obwohl die Ursache des Paracetamol-induzierten Todes bei Laborjungtieren überraschenderweise nie bestimmt wurde, haben Studien mit Labormäusen und Laborratten

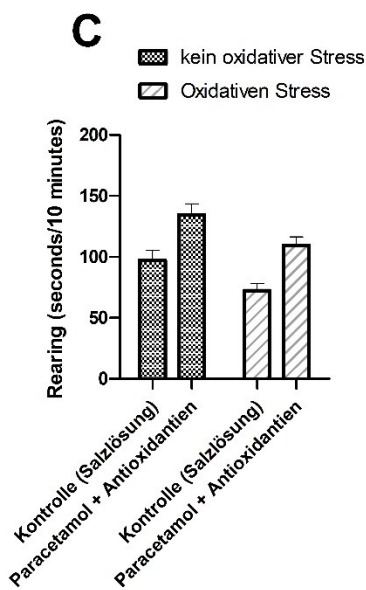
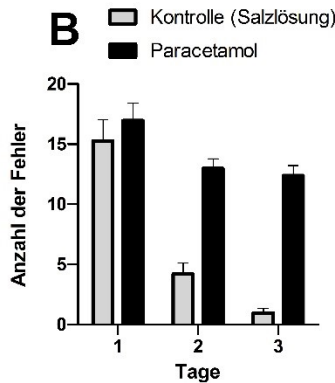
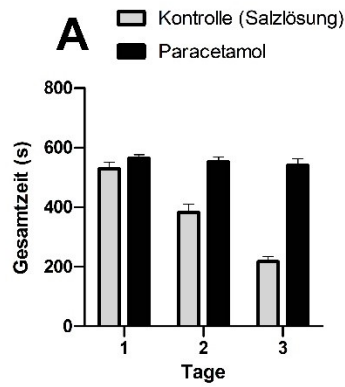
nachteilige, langfristige Wirkungen auf die Neuroentwicklung nach Exposition gegenüber Paracetamol kurz nach der Geburt gezeigt (Tabelle I).

Population oder Studiengruppe	Alter zum Zeitpunkt der Exposition	Postnatale Exposition während der frühen Entwicklung (mg Paracetamol/kg Körpergewicht)	Später im Leben beobachtete Wirkungen
Menschen	Von der Empfängnis an	Unbegrenzte Behandlungsdauer, 14,7 mg/kg KG, alle 4-6 Stunden, nicht mehr als 5 Dosen pro Tag	Noch nachzuweisen

Mäuse in der Viberg-Studie [1]	Postnataler Tag 10	1 Behandlungstag, 30 mg/kg KG, zwei Behandlungen im Abstand von 4 Stunden	Verringerte Lernfähigkeit, lang anhaltende Auswirkungen auf die kognitive Funktion, veränderte Reaktion von ausgewachsenen Mäusen auf Paracetamol
Ratten in Suda-Studie [2]	Postnatale Tage 4-10	7 Behandlungstage, < 14,7 mg/kg KG, alle 5 Stunden	Erhöhtes Sich-Aufrichten (asoziales Verhalten) bei einer Begegnung mit einer neuen Ratte
Mäuse in Philippot-Studie [54]	Postnatale Tage 3, 10, 19	1 Behandlungstag, 30 mg/kg KG, zwei Behandlungen im Abstand von 4 Stunden	Negative Auswirkungen auf das Verhalten als ausgewachsene Tiere, auf kognitive Funktion und Habituation (Langzeiteffekte wurden nur nach Exposition am 3. und 10. Tag beobachtet, nicht am 19. Tag nach der Phase des schnellen Gehirnwachstums)
Ratten in der Dean-Studie [55]	Postnatale Tage 7-13	7 Tage Behandlung, 40 mg/kg KG, eine Dosis pro Tag	Langfristige Veränderungen der Gehirnentwicklung und -morphologie, verminderte soziale Interaktionen und sensorische Funktionen bei männlichen Ratten

Tabelle I: Studien in Tiermodellen zur Bewertung der Langzeitanwendung von Paracetamol nach der Geburt. Zu Vergleichszwecken werden akzeptierte Grade der Exposition in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe gezeigt. Trotz unterschiedlichstem Studiendesigns zeigen alle Studien negative Langzeiteffekte.

Eine schwedische Studie fand beispielsweise heraus, dass eine Paracetamol-Exposition kurz nach der Geburt die Fähigkeit von Labormäusen, später im Leben ein Labyrinth zu lernen, fast vollständig beseitigte (Abbildung 2A und 2B) [1]. In dieser Studie lernten Mäuse, denen kurz



nach der Geburt Kochsalzlösung verabreicht wurde, schnell, und sie steigerten ihre Geschwindigkeit beim Durchlaufen eines Labyrinths nach nur zwei Tagen Training um mehr als das Zweifache. Dagegen verloren Mäuse, denen kurz nach der Geburt Paracetamol injiziert wurde, mehr als 90 % ihrer Fähigkeit, ein Labyrinth zu lernen (basierend auf der Geschwindigkeit beim Durchlaufen des Labyrinths) im Vergleich zu ihren Gegenstücken, denen Kochsalzlösung injiziert wurde ($p < 0,0001$). Beim Durchlaufen des Labyrinths am ersten Tag hatten sowohl die Kontrollgruppe als auch die mit Paracetamol behandelte Gruppe eine ähnliche Anzahl von Fehlern (15,24 in der Kontrollgruppe,

Abbildung 2. Die Exposition gegenüber Paracetamol in einem frühen Lebensstadium verursacht einen langfristigen Verlust der Lernfähigkeit bei Labormäusen (A und B) und eine langfristige Zunahme des asozialen Verhaltens bei Laborratten (C).

Labormäuse wurden am 10. Tag nach der Geburt entweder 0,9 % Kochsalzlösung oder zwei Dosen von 30 mg Paracetamol/kg Körpergewicht (verabreicht im Abstand von 4 Stunden) ausgesetzt, und die Leistung wurde im Alter von 2 Monaten in Experimenten gemessen, die von Viberg et al. [1] beschrieben wurden. Nach zwei Tagen Training lernten diejenigen Mäuse, denen Kochsalzlösung injiziert wurde, ein Labyrinth (A) schneller ($p < 0,0001$) und (B) mit weniger Fehlern ($p = 0,0003$) zu durchlaufen - im Gegensatz zu denjenigen Mäusen, denen Paracetamol injiziert wurde. Die Ratten wurden an den postnatalen Tagen 4 bis 10 entweder einer Kochsalzlösung oder Paracetamol und Antioxidantien (Cystein und Mannitol) ausgesetzt, und in Experimenten, die von Suda et al. [2] beschrieben wurden, wurde an den postnatalen Tagen 37 bis 49 bei den Ratten ein Sich-Aufrichten (ein asoziales Verhalten) (C), beobachtet. Die Behandlung mit Paracetamol und Antioxidantien zeigte 38,4 % mehr Sich-Aufrichten als bei den Ratten der Kontrollgruppe in einer Umgebung ohne oxidativen Stress und 50,6 % mehr in einer Umgebung mit oxidativem Stress ($p < 0,0001$). Darstellungen von Viberg et al. [1] wurden digitalisiert und quantifiziert und zusammen mit Daten von Suda et al. [2] neu generiert, um die Abbildung zu erstellen. Alle Statistiken wurden durch Zweifweg-ANOVA-Tests mit GraphPad Prism 9 erzeugt.

16,95 in der behandelten Gruppe). Die Mäuse in der Kontrollgruppe machten jedoch im Durchschnitt weniger als einen Fehler nach zwei Tagen Training, während die mit Paracetamol behandelten Mäuse nach der gleichen Trainingsdauer im Durchschnitt immer noch mehr als ein Dutzend Fehler machten ($p = 0,0003$) [1]. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Paracetamol-Exposition kurz nach der Geburt unter den verwendeten Bedingungen eine tiefgreifende, langfristige Beeinträchtigung der Lernfähigkeit von Labormäusen verursacht.

Margaret McCarthy ist Neurowissenschaftlerin und Pharmakologin und Vorsitzende der Abteilung für Pharmakologie an der medizinischen Fakultät der Universität von Maryland.

Bei Studien in McCarthys Labor wurden langfristige neurologische Veränderungen bei Laborratten nach früher Exposition gegenüber Paracetamol und anderen Arzneimitteln mit ähnlicher pharmakologischer Aktivität nachgewiesen [55]. Eine

separate Studie mit Laborratten wurde an der Duke University von den Koautoren WP, JPJ und ZK in Zusammenarbeit mit der Neurowissenschaftlerin Caroline Smith und Kollegen durchgeführt [2]. Diese Studie rekapitulierte die Bedingungen der Paracetamol-Exposition bei menschlichen Säuglingen und Kindern und stellte fest, dass die Anwendung von Paracetamol kurz nach der Geburt zu einer Zunahme des asozialen Verhaltens im späteren Leben führte ($p < 0,0001$) (Abbildung 2C). Das Ausmaß der Paracetamol-induzierten Zunahme des asozialen Verhaltens war besorgniserregend: Die Paracetamol-Exposition kurz nach der Geburt führte zu 38 % mehr asozialem Verhalten als bei Kontrollpersonen. Mit dem Zusatz von oxidativen Stressfaktoren wie Scheininfectionen und Antibiotika führte die Paracetamol-Exposition kurz nach der Geburt zu 51 % mehr asozialem Verhalten als bei Kontrollpersonen [2].

Die signifikante Wirkung einer Paracetamol-Exposition in einem frühen Lebensstadium auf das Lernen bei Mäusen (Abbildung 2A und 2B), die Gehirnarchitektur bei Ratten [55] und das asoziale Verhalten bei Ratten (Abbildung 2C) liefert überzeugende Nachweise für das Potential dieses Medikaments, schädliche Wirkungen bei menschlichen Säuglingen und Kindern zu zeigen. Da jedoch erwartet wird, dass viele Kinder, denen Paracetamol verabreicht wird, oxidativen Stress auslösende Zustände wie Infektionen und Antibiotika-Exposition haben werden, und da in den meisten Studien an Labortieren sehr gesunde Tiere verwendet werden, gehen wir davon aus, dass einige Säuglinge und Kinder einem höheren Risiko ausgesetzt sein werden, als dies der Fall ist bei Labortieren. Beispielsweise wurden die oben beschriebenen Studien an Labormäusen [1] an gesunden Tieren durchgeführt. In ähnlicher Weise verwendeten

Studien in McCarthys Labor [55] gesunde Laborratten, und die Studien an Ratten an der Duke University [2] verwendeten Antioxidantien in Verbindung mit Paracetamol, wodurch die Rolle von oxidativem Stress bei der Induktion neurologischer Veränderungen in diesem Modell verringert wurde. Darüber hinaus kann Standardfutter für Labornagetiere mit antioxidativen Vitaminen angereichert sein, so dass das Erreichen von oxidativem Stress erschwert wird. Zum Beispiel enthielt die häufig verwendete „Western Diet“ mit extrem wenig Ballaststoffen, hohem Fettgehalt und verarbeitetem Zucker (Envigo Nagerernährung TD.88137), die in der Studie der Duke University verwendet wurde, 1 % Gewicht/Volumen Vitaminmischung (Teklad 40060) mit einer Vielzahl an antioxidativen B-Vitaminen. Zum Vergleich: Diese Menge an Multivitaminen entspricht mehr als einem Dutzend Multivitaminpillen (One-A-Day® Women's 50+: 1,58 g/Pille) in einer typischen US-Ernährung von 2 kg Nahrung pro Tag.

Wie oben beschrieben, spiegeln bestehende Tierversuche möglicherweise nicht die Gefahren wider, die durch den Kontakt mit Paracetamol entstehen, der durch oxidativen Stress verursacht wird, der bei einigen Säuglingen und Kindern auftritt, die in unkontrollierten Umgebungen leben. Erschwerend kommt hinzu, dass langjährig geltende Industriestandards im Bereich der Arzneimittelentwicklung ein Screening von Labortieren nur auf grobe Verhaltensauffälligkeiten wie Krampfanfälle, Lähmungen und Schläfrigkeit vorsehen [56]. Wenn also beispielsweise ein Medikament bei einem Versuchstier eine tiefgreifende Verminderung der Sozialisation oder eine verminderte Intelligenz verursacht, werden diese schwerwiegenden Nebenwirkungen wahrscheinlich nicht mit den typischen Screening-Methoden identifiziert, die derzeit von der pharmazeutischen Industrie eingesetzt und von der FDA genehmigt werden.

Aktuelle Richtlinien der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) geben Hinweise zur Verwendung von Daten aus Tierversuchen, um zu bestimmen, was beim Menschen zu tun ist. Anhand ihrer Richtlinien wissen wir zum Beispiel, dass eine Medikamentendosis, die bei Laborratten in einer Menge von 6 Gramm/kg Körpergewicht gefährlich ist, beim Menschen nur in einer Menge von 1 Gramm/kg Körpergewicht angewendet werden sollte. Dies bietet ein Maß an Sicherheit für den Menschen. Leider erhalten menschliche Säuglinge und Kinder für Paracetamol Dosen, die die gleichen sind wie Dosen, die bei Laborratten dauerhafte neurologische Veränderungen verursachen. Diese Situation ist eingetreten, weil Paracetamol „in Besitz genommen“ wurde und zugelassen wurde, bevor die aktuellen Richtlinien in Kraft waren.

Die aktuellen FDA-Richtlinien schreiben vor, dass Menschen unter experimentellen Bedingungen niemals Arzneimittelkonzentrationen über dem „No-Observed-Adverse-Effects-Level“ (NOAEL) bei Labortieren erhalten sollten [57]. Zum Beispiel sollten Menschen, die experimentelle Arzneimittel erhalten, höchstens 6-mal weniger Arzneimittel erhalten gegenüber Konzentrationen, die schwere Nebenwirkungen bei Laborratten

verursachen, und höchstens 12-mal weniger Arzneimittel gegenüber Konzentrationen, die schwere Nebenwirkungen bei Labormäusen verursachen [57]. Wie oben diskutiert, verursacht die derzeitige Paracetamol-Exposition bei Kindern langfristige neurologische Veränderungen bei Labortieren, die definitionsgemäß „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ darstellen. Vor diesem Hintergrund ist es offensichtlich, dass die derzeit für die Anwendung bei Säuglingen und Kindern zugelassenen Mengen an Paracetamol nicht gemäß den aktuellen FDA-Richtlinien für die Arzneimittelzulassung zugelassen wären und dass die derzeit für die Verwendung bei Säuglingen und Kindern zugelassenen Konzentrationen des Arzneimittels um mehr als das 6-fache über der Dosis liegen, die verabreicht werden sollte, wenn experimentelle Studien nach den aktuellen Richtlinien durchgeführt werden sollen. Allerdings deckt die therapeutische Dosis von Paracetamol nur einen engen Bereich ab, und eine Verringerung der derzeit akzeptierten Dosis um das Dreifache macht das Medikament unwirksam [58]. Daher werden zukünftige experimentelle klinische Studien, falls sie durchgeführt werden, zwangsläufig auf der Tatsache basieren, dass das Medikament bereits allgemein verwendet wird, und werden zwangsläufig aktuelle Sicherheitsvorschriften ignorieren.

Es mag ungeheuerlich erscheinen, Säuglinge und Kinder Konzentrationen eines Medikaments auszusetzen, von dem bekannt ist, dass es bei Labortieren entwicklungsneurotoxisch ist; aber die Situation ist möglicherweise viel schlimmer, als es scheint. Wie oben diskutiert, waren Labortiere, die zuvor für vorklinische Tests von Paracetamol verwendet wurden, sehr gesund, und es ist zu erwarten, dass ungesunde Tiere mit oxidativem

Stress viel empfindlicher auf die Nebenwirkungen des Medikaments reagieren. Daher können frühere Arbeiten an gesunden Labortieren die Gefahren von Paracetamol bei gefährdeten Säuglingen und Kindern dramatisch unterschätzen.

Postnatale Exposition gegenüber Paracetamol: begrenzte Daten aus Humanstudien

Der erste Hinweis darauf, dass Paracetamol potenziell problematisch für die neurologische Entwicklung ist, kam von Stephen Schultz, der nach einer Impfung seines Kindes

Die „Odds Ratio“ beschreibt die Erhöhung des Risikos, das mit etwas in Verbindung steht, in diesem Fall mit der Einnahme von Paracetamol. Eine Odds Ratio von 1 würde bedeuten, dass kein erhöhtes Risiko besteht, und eine Odds Ratio von 2 würde bedeuten, dass sich das Risiko verdoppelt. Die Odds Ratio von 6,11 bedeutet in diesem Fall, dass Kinder, die Paracetamol ausgesetzt waren, mehr als 6-mal häufiger ASS haben als Kinder, die Paracetamol nicht ausgesetzt waren.

einen ASS-Rückfall beobachtet hatte [59]. Im Jahr 2008 veröffentlichten Schultz und eine Reihe angesehener Wissenschaftler, damals an der University of California San Diego und an der San Diego State University, eine kleine Übersichtsstudie, die ein sechsfach erhöhtes ASS-Risiko bei ein- bis fünfjährigen Kindern bei Impfungen feststellte, wenn diese mit Einnahme von Paracetamol einhergingen (Odds Ratio (OR) = 6,11; 95 %

Konfidenzintervall (KI) 1,42–26,3), jedoch nicht, wenn die Impfstoffe mit Ibuprofen verabreicht wurden [60]. Die Studie wurde sofort als zu klein und wegen methodischer Mängel kritisiert [61], aber eine sorgfältige Analyse dieser Studie zeigt ein gültiges Design und äußerst besorgniserregende Ergebnisse [62]. Obwohl die Schultz-Studie zehn Jahre lang weitgehend ignoriert wurde, wurde kürzlich von Alemany und Kollegen eine Metaanalyse der Langzeitwirkungen einer postnatalen Paracetamol-Exposition veröffentlicht [32]. Die Analyse umfasste 6 Datenbanken, aber nur die Datenbank der Dänischen Nationalen Geburtskohorte

Das **relative Risiko** gibt die Risiken an, die mit einem bestimmten Ereignis verbunden sind. Zum Beispiel ist das relative Risiko zu sterben, nachdem man direkt von einem Asteroiden getroffen wurde, der auf die Erde fällt, sicherlich sehr hoch und nähert sich wahrscheinlich ☹ oder dem sicheren Tod.

Das **absolute Risiko** hingegen beschreibt das tatsächliche Risiko für einen durchschnittlichen Menschen. Da es äußerst selten ist, von einem herabstürzenden Asteroiden getroffen zu werden, ist das absolute Todesrisiko durch abstürzende Asteroiden sehr, sehr gering. Bei häufigen Ereignissen wie der Anwendung von Paracetamol liegt das absolute Risiko jedoch viel näher am relativen Risiko.

(DNBC) mit mehr als 61.000 Geburten enthielt Daten zum Auftreten von ASS. Unter Korrektur zahlreicher Störfaktoren ergab die Analyse dieser Datenbank einen OR von 1,30 (95 % KI 1,02–1,66) für ASS im Zusammenhang mit einer postnatalen Paracetamol-Exposition, die von der Mutter

zwischen der Geburt und dem 18. Lebensmonat berichtet wurde [32]. Angesichts der Tatsache, dass sich die Werte der postnatalen Exposition gegenüber Paracetamol für gefährdete Kinder in einigen Bevölkerungsgruppen 100 % nähern [3-5], wird erwartet, dass das relative Risiko (wiedergegeben durch die Odds Ratio) in diesen Bevölkerungsgruppen erschreckend nahe am absoluten Risiko liegt. Wenn beispielsweise alle gefährdeten Kinder Paracetamol ausgesetzt sind, dann würde das von Alemany festgestellte relative Risiko einer 30-prozentigen Erhöhung bedeuten, dass 23 % aller Fälle von ASS durch die Paracetamol-Exposition, die Alemany in Betracht zog ($0,77 + 0,23 = 1,0$; und 1,0 ist 30 % mehr als 0,77), verursacht wurden.

Gleichermaßen besorgniserregend ist die Tatsache, dass nur 7,7 % der Mütter, die Daten für die DNBC-Datenbank zur Verfügung stellten, angaben, ihrem Kind zwischen der Geburt und dem 18. Lebensmonat Paracetamol gegeben zu haben. Dies ist eine außergewöhnlich niedrige Zahl für Kinder, die zwischen 1996 und 2002 geboren wurden, dem Zeitraum der DNBC-Datenbank. Beispielsweise ergab eine Studie an dänischen Kindern, die 2001 geboren wurden, dass 65 % der Kinder innerhalb von drei Monaten von ihren Müttern Paracetamol verabreicht bekamen. [63].

Daher scheint es möglich, dass die DNBC-Datenbank die Paracetamol-Verabreichung durch Mütter

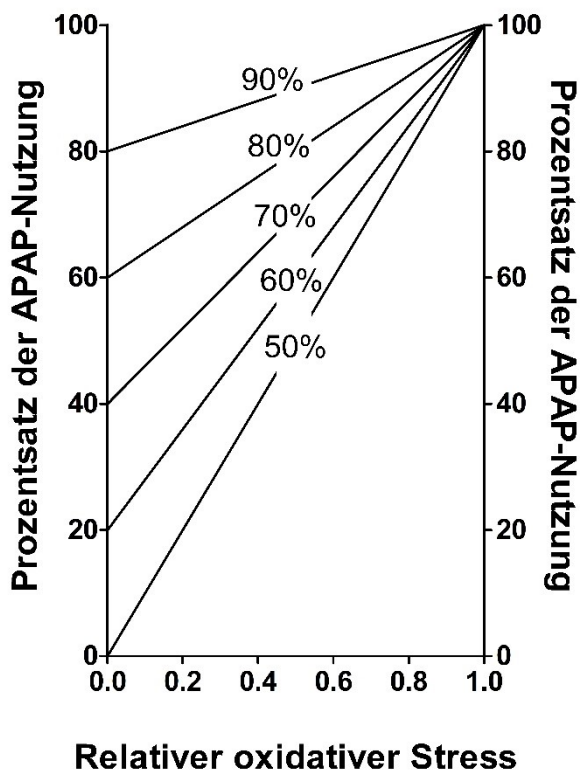


Abbildung 3. Zuordnung der Wahrscheinlichkeit einer Exposition gegenüber Paracetamol (APAP) als Funktion des oxidativen Stresses in 12000 simulierten Fällen. In diesen Simulationen wurde virtuellen Personen mit dem höchsten Grad an oxidativem Stress eine Wahrscheinlichkeit von 100 % für eine Paracetamol-Exposition zugewiesen, und Personen mit dem niedrigsten Grad an oxidativem Stress wurde eine Wahrscheinlichkeit von 100 % - ($2 \times (100 \% - \text{die durchschnittliche Exposition der Population})$) für eine Paracetamol-Exposition zugewiesen. Die Verwendung von Paracetamol und 10 zufällig generierte „oxidative Stressvariablen“ für die Population von 12000 virtuellen Probanden wurden mit R Version 3.6.1 generiert, und der gesamte oxidative Stress wurde als Summe dieser 10 Variablen angenommen. Das Ausmaß des oxidativen Stresses war normal verteilt, und die Gesamtprävalenz der Paracetamol-Exposition für jede Simulation ist in der Mitte der Linie dargestellt, die die Verwendung von Paracetamol für diese Simulation darstellt.

zwischen der Geburt und dem 18. Lebensmonat zu niedrig angibt. Darüber hinaus berücksichtigte die Analyse von Alemany [32] keine Exposition nach dem 18. Lebensmonat, beispielsweise während einiger Impfungen im Kindesalter, und sie berücksichtigte nicht die Verabreichung im Krankenhaus, beispielsweise während einer Beschneidung.

Hier ist es wichtig darauf hinzuweisen, dass multivariate Analysen, die typischerweise auf Datensätze angewendet werden, im Allgemeinen versuchen, den Beitrag von Faktoren wie Antibiotikabehandlung und Infektion zu eliminieren, die als „konfundierend“ angesehen werden. Wie jedoch oben und in Abbildung 1 ausgeführt, sind diese Faktoren, die oxidativen Stress verursachen, per se keine Störfaktoren, sondern vielmehr Kofaktoren bei der Induktion neurologischer Schäden sowie Ursachen für die Exposition gegenüber Paracetamol. Diese Situation, kombiniert mit der sehr hohen Prävalenz der Exposition gegenüber Paracetamol in einigen Bevölkerungsgruppen [3-5], schafft ein inhärentes Problem für multivariate Analysen, das buchstäblich dazu führen kann, dass die wahre Ursache der neurologischen Schädigung aus den Ergebnissen verschwindet. Um das Problem zu veranschaulichen, haben wir einen künstlichen (virtuellen, *in silico*) Datensatz erstellt, in dem 2/3 aller ASS innerhalb einer Bevölkerungsgruppe von Tausenden von simulierten (virtuellen, *in silico*) Kindern durch eine Kombination aus oxidativem Stress und Paracetamol-Einnahme verursacht wurden. Um die reale Welt nachzuahmen, wurden Faktoren, die oxidativen Stress verursachen (wie Infektionen und Antibiotika-Einnahme) mit Paracetamol-Einnahme in Verbindung gebracht (Abbildung 3). Trotz der Tatsache, dass 2/3 aller ASS *per definitionem* durch die Exposition gegenüber Paracetamol in Kombination mit oxidativem Stress in dieser künstlichen Bevölkerungsgruppe verursacht wurden, schlug die multivariate Analyse fehl und zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Verwendung von Paracetamol und ASS, solange 70 % oder mehr Kinder Paracetamol ausgesetzt wurden (Tabellen II und III). Vielmehr wurden nur die Faktoren, die oxidativen Stress induzieren, durch die multivariate Analyse als mit ASS assoziiert identifiziert ($p < 0,001$ für alle Faktoren). Wenn nur 50 % oder 60 % der Kinder in der künstlichen Bevölkerungsgruppe Paracetamol ausgesetzt waren, wurde der Zusammenhang zwischen Autismus und der Exposition gegenüber Paracetamol statistisch signifikant, aber das berechnete Risiko einer Exposition gegenüber Paracetamol blieb viel niedriger als der tatsächliche Wert (Tabelle III). Darüber hinaus war die Unsicherheit des Risikos groß, wobei die Konfidenzintervalle ungefähr einen 10-fachen Risikobereich abdeckten (Tabelle III), was es

schwierig machte, praktische Schlussfolgerungen zu ziehen. Diese Simulationen demonstrieren die potenziellen Fallstricke bei der Verlässlichkeit einer Analyse großer Datensätze, wenn etwa die Exposition gegenüber dem Erreger hoch ist und mit Kofaktoren bei der Induktion von Schädigungen verbunden ist. Diese Simulationen können auch einen Einblick in die Ergebnisse von Alemany und Kollegen [32] geben, die trotz der Bewertung einer Datenbank mit mehr als 60.000 Geburten eine Bandbreite potenzieller Risiken fanden (95 % Konfidenzintervall für die Odds Ratio = 1,02–1,66), die zu weit gefasst ist, um daraus sichere Schlussfolgerungen zu ziehen.

Eine Odds Ratio (OR) zwischen 1,02 und 1,66 bedeutet eine grosse Unsicherheit in Bezug auf die damit verbundenen Risiken. Im unteren Bereich (1,02) erwarten wir nur einen 2 % Anstieg schädlicher Auswirkungen. Im Gegensatz dazu erwarten wir im oberen Bereich (1,66) einen 66 % Anstieg schädlicher Auswirkungen bei Anwendung von Paracetamol. Dieser Bereich ist zu groß für eine informative Aussage, da ein 2 % Risikoanstieg als vernachlässigbar angesehen und damit ignoriert werden kann, während ein 66 % Risikoanstieg höchst besorgniserregend ist und sofortiges Handeln erfordert. Mit anderen Worten, wie wir in unserer Computersimulation zeigen, ist diese Art Auswertung für diese Situation nicht sehr präzise.

Variable*	adj. OR (95%KI)	p-Wert (Wald-Test)
Oxidativer Stress Variable Nr. 1	1,35 (1,24 - 1,46)	< 0,001*
Oxidativer Stress Variable Nr. 2	1,34 (1,24 - 1,45)	< 0,001*
Oxidativer Stress Variable Nr. 3	1,34 (1,24 - 1,45)	< 0,001*
Oxidativer Stress Variable Nr. 4	1,35 (1,25 - 1,46)	< 0,001*
Oxidativer Stress Variable Nr. 5	1,40 (1,30 - 1,51)	< 0,001*
APAP-Nutzung (Prävalenz 70 %)	1,59 (0,96 - 2,64)	0,074

Tabelle II: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse eines künstlichen Datensatzes, in dem 2/3 aller Autismen durch oxidativen Stress plus Paracetamol-Exposition induziert wurden und 70 % der Bevölkerungsgruppe Paracetamol ausgesetzt waren, wie in Abbildung 3 gezeigt. Fünf von zehn Variablen, die zu oxidativem Stress beitragen, wurden in die Analyse aufgenommen, um einen realistischen Datensatz nachzuahmen, in dem Messungen einiger, aber nicht aller Faktoren, die zu oxidativem Stress beitragen, verfügbar sind. Die Sternchen zeigen die statistische Signifikanz von $p < 0,05$ an. Statistische Analysen virtueller Datensätze wurden mit SAS (SAS Institute, Inc., Cary, NC) und R (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt. Paracetamol (APAP); angepasste Odds Ratio (adj. OR); Konfidenzintervall (KI)

Durchschnittliche APAP-Nutzung	Bereich APAP-Nutzung	adj. OR (95%KI)	p-Wert (Wald-Test)
90%	100% - 80%	1,54 (0,67 - 3,53)	0,30
80%	100% - 60%	1,69 (0,93 - 3,07)	0,088
70%	100% - 40%	1,59 (0,96 - 2,64)	0,074
60%	100% - 20%	1,80 (1,14 - 2,82)	0,011*
50%	100% - 0%	1,84 (1,21 - 2,79)	0,0042*

Tabelle III: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse eines künstlichen Datensatzes, in dem 2/3 aller Autismen durch oxidativen Stress plus Paracetamol-Exposition induziert wurden. Die Prävalenz der Paracetamol-Exposition wurde wie in den Methoden beschrieben zwischen 50 % und 90 % in der Bevölkerungsgruppe variiert. Statistische Analysen virtueller Datensätze wurden mit SAS (SAS Institute, Inc., Cary, NC) und R (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt. Die Sternchen zeigen die statistische Signifikanz von $p < 0,05$ an. Paracetamol (APAP); angepasste Odds Ratio (adj. OR); Konfidenzintervall (KI)

Theoretisch wäre eine Placebo-kontrollierte, prospektive Analyse von Kindern mit und ohne Paracetamol-Exposition, die von der Empfängnis an engmaschig verfolgt wird, ein idealer Weg, um die Möglichkeit zu untersuchen, ob die Anwendung von Paracetamol in der frühen Entwicklung zum ASS-Risiko beiträgt, aber dazu wäre eine große Anzahl von Kindern erforderlich. Zum Beispiel würde eine Studie mit 1000 Kindern wahrscheinlich 10 bis 20 Fälle von ASS mit Dutzenden von potenziellen Störfaktoren ergeben, was zu einer sehr schwachen Studie führen und es möglicherweise schwierig machen würde, eindeutige Schlussfolgerungen zu ziehen. Darüber hinaus wäre eine solche Studie sehr teuer und würde fast ein Jahrzehnt in Anspruch nehmen. Glücklicherweise ist eine Vielzahl anderer Nachweise verfügbar (Ergänzungstabelle unten, und unten auch beschrieben) und lässt uns den Schluss zu, dass die postnatale Anwendung von Paracetamol tatsächlich gefährlich für die neurologische Entwicklung bei Kindern mit oxidativem Stress ist. Obwohl viele dieser Nachweise indirekt sind, sind sie stark genug, um ohne jeden vernünftigen Zweifel Schlussfolgerungen zu ziehen. Die Schlussfolgerung, dass die postnatale Anwendung von Paracetamol tatsächlich gefährlich für die neurologische Entwicklung ist, macht die oben beschriebene theoretisch ideale Studie unethisch und sogar unmoralisch.

Eine sehr kleine Studie der Universität Oulu [64] könnte als Nachweis dafür angesehen werden, dass Paracetamol sicher ist, wenn es bei Frühgeborenen angewendet wird. Die Studie folgt 19 Frühgeborenen und einer Kontrollgruppe von 20 Frühgeborenen, denen Paracetamol oder ein Placebo verabreicht wurde. Die Autoren dieser Studie behaupten nicht, dass das Medikament sicher ist, sondern beenden ihr Manuskript mit der Aussage, dass „eine große randomisierte Studie mit standardisiertem Nachsorgeprotokoll durchgeführt werden sollte, um jeden möglichen Zusammenhang mit einer frühen Behandlung mit Paracetamol (Acetaminophen) bei Neugeborenen zu erkennen und nachteilige neurologische Folgen, wie Autismus-Spektrum-Störungen und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung“. Aber selbst wenn die Oulu-Studie größer gewesen wäre, wäre zu berücksichtigen, dass diese Studie das intravenöse Paracetamol-Präparat verwendete, das den Glutathion-Vorläufer Cystein enthält, der als Gegenmittel für die übermäßige Bildung des toxischen Paracetamol-Metaboliten N-Acetyl-*p*-Benzochinonimin dient. Daher erwarten wir nicht, dass die intravenöse Darreichungsform die schwerwiegendsten neurologischen Entwicklungsprobleme hervorruft. Leider enthält die viel häufiger verwendete orale Darreichungsform kein Gegenmittel, sodass die

meisten Kinder, die Paracetamol einnehmen, nicht den Schutz haben, den ein Gegenmittel möglicherweise bieten könnte. Darüber hinaus untersuchte die Oulu-Studie die Wirkung der Paracetamol-Exposition innerhalb eines Zeitfensters von nur 4 Tagen und verfolgte die Paracetamol-Exposition nicht für die Dauer der Neuroentwicklung, was die Schlussfolgerungen, die aus der Studie gezogen werden könnten, noch komplexer macht, selbst wenn die Studie wesentlich größer gewesen wäre.

Es sollte hier angemerkt werden, dass selbst bei Zugabe von Cystein die Paracetamol-Exposition in einem frühen Lebensstadium zu einer Zunahme des asozialen Verhaltens bei Laborratten im späteren Leben führte (Abbildung 2C), und es ist nicht bekannt, ob ein Gegenmittel alle Hochrisiko-Säuglinge vollständig schützen kann vor den schwersten Nebenwirkungen von Paracetamol. Daher ist das Ausmaß, in dem ein Gegenmittel gegen Paracetamol-Toxizität Säuglinge und Kinder schützt, die dem Medikament ausgesetzt sind, unbekannt.

Postnatale Exposition gegenüber Paracetamol: erdrückende Indiziennachweise für Schäden

Die Geschichte von ASS und die Verwendung von Paracetamol in der Pädiatrie zeigen eine Reihe von zeitlichen Zusammenhängen. Erstens begann das Auftreten von ASS in den frühen 1980er Jahren schnell anzusteigen, was mit dem anfänglichen Anstieg der Verwendung von Paracetamol zusammenfiel, nachdem Ärzte auf den Zusammenhang zwischen Aspirin und dem Reye-Syndrom aufmerksam geworden waren [7]. Zweitens wurde, als die pädiatrische Gemeinschaft von Aspirin zu Paracetamol wechselte, während der frühen 1980er Jahre eine qualitative Veränderung bei ASS mit weniger infantiler ASS im Vergleich zu regressiver ASS beobachtet [65]. Diese Veränderung deutete darauf hin, dass ein Faktor in die Gesellschaft eingeführt worden war, der in der Lage war, ASS bei Kindern zu induzieren, selbst nachdem die neurologische Entwicklung über Jahre fortgeschritten war. Drittens stieg die Prävalenz von ASS in den 1990er und 2000er Jahren dramatisch an [7], da Direktwerbung an den Verbraucher effektiv zu einer verstärkten Verwendung von pharmazeutischen Produkten führte [66]. Obwohl bekannt ist, dass Assoziation keine Kausalität anzeigt, ist es auch richtig, dass Kausalität nicht ohne Assoziation auftreten kann. Darüber hinaus sind die oben beschriebenen multiplen zeitlichen Zusammenhänge zwischen ASS und der Verwendung von Paracetamol äußerst

besorgniserregend. Am wichtigsten ist, dass zusätzliche Beweislinien, die unten beschrieben werden, den Verdacht bestätigen, der durch mehrere zeitliche Assoziationen aufgeworfen wurde.

Obwohl die Zunahme der Prävalenz von ASS in den letzten 40 Jahren teilweise auf sich verändernde diagnostische Kriterien, erhöhtes Bewusstsein, verbesserte Finanzierung und andere soziale Faktoren zurückzuführen ist, erklären diese Faktoren nicht den Zeitpunkt der Zunahme oder die Nachhaltigkeit der Zunahme. Obwohl zum Beispiel erwartet wird, dass soziale Faktoren die Prävalenz innerhalb eines engen Zeitrahmens konsistent beeinflussen, ist es schwer vorstellbar, wie solche sozialen Faktoren für einen stetigen und dramatischen Anstieg über einen Zeitraum von 40 Jahren verantwortlich sein könnten. Darüber hinaus und schlüssiger zeigen Studien, die Kinder untereinander vergleichen, dass ein oder mehrere Umweltfaktoren tatsächlich ASS hervorrufen. Beispielsweise ergab eine Studie an überwiegend wohlhabenden („nicht armen“) vietnamesischen Kindern, dass die Prävalenz von ASS bei Kindern von Bauern fast 5-mal höher ist als die Prävalenz von ASS bei Kindern von Regierungsbeamten (OR = 4,72, 95 % KI 2,03–10,97) [67]. Die Autoren der Studie vermuten, dass der großzügige Einsatz von Pestiziden, ein Faktor, der oxidativen Stress verursacht [68] und in Vietnam weit verbreitet ist, dieser Beobachtung zugrunde liegen könnte. Ungeachtet der zugrunde liegenden Ursache zeigt dieser Befund, dass einige Umweltfaktoren einen dramatischen Anstieg von ASS verursachen können. Als weiteres Beispiel haben beschnittene Jungen, die zum Zeitpunkt der Beschneidung oft Paracetamol ausgesetzt waren, eine ASS-Prävalenz, die etwa 50 % höher ist als bei unbeschnittenen Jungen [69]. Diese Beobachtung deutet stark auf einen wirksamen Umweltfaktor hin, der ASS zum Zeitpunkt der Beschneidung induziert, die typischerweise kurz nach der Geburt auftritt, wenn der oxidative Stress typischerweise hoch ist [70]. Die Auswirkungen dieser mit der Beschneidung verbundenen Induktion sollten nicht ignoriert werden: Wenn 60 % der Männer in einer Bevölkerungsgruppe beschnitten sind und 75 % der Fälle von ASS bei Männern in dieser Bevölkerungsgruppe auftreten, dann kann leicht eine mit dem Verfahren verbundene 50% Zunahme von ASS errechnet werden, was bedeutet, dass die Induktion zum Zeitpunkt der Beschneidung mehr als 17 % aller Fälle von ASS in dieser Bevölkerungsgruppe ausmacht ($17,3\% = [(0,6 \times 1,5) - (0,6 \times 1,0)] / [(0,6 \times 1,5) + (0,4 \times 1,0)] \times 75\%$, wobei 0,6 und 0,4 der Anteil von beschnittenen bzw unbeschnittenen Männern ist, 1,5 und 1,0 die relative Inzidenz von ASS bei beschnittenen bzw unbeschnittenen Männern, und 75 % der Prozentsatz des Auftretens von ASS bei Männern).

Wie in der Ergänzungstabelle (am Ende des Textes) gezeigt wird, stimmen eine Reihe zusätzlicher Faktoren mit der Ansicht überein, dass eine frühkindliche Exposition gegenüber Paracetamol in Gegenwart von oxidativem Stress ASS auslösen kann. Zum Beispiel haben genetische Faktoren und Autoimmunfaktoren, die mit ASS assoziiert sind, einen Einfluss auf den Metabolismus von Paracetamol [71]. Darüber hinaus ist eine übermäßige, bevölkerungsweite Exposition gegenüber Paracetamol für Kinder in der koreanischen Bevölkerung [72] mit übermäßig hohen ASS-Werten verbunden [73, 74] (siehe Ergänzungstabelle). Da es keine Hinweise darauf gibt, dass die Gefahren während einer pränatalen Exposition zum Zeitpunkt der Geburt verschwinden, liefern zahlreiche epidemiologische Studien, die neurologische Entwicklungsprobleme bei einer pränatalen Exposition zeigen [26-39], zusätzliche Indiziennachweise dafür, dass eine postnatale Exposition gegenüber Paracetamol nicht harmlos ist. Die oben beschriebenen Studien in Tiermodellen liefern ebenfalls zwingende Nachweise dafür, dass eine pränatale Exposition gegenüber Paracetamol toxisch für die neurologische Entwicklung ist. Insbesondere die Studien an Ratten von McCarthy und Kollegen [55] zeigen, dass das männliche Gehirn empfindlicher auf das Medikament reagiert als das weibliche Gehirn, was möglicherweise dazu beiträgt, dass überwiegend Männer von ASS betroffen sind, selbst in Bevölkerungsgruppen ohne Beschneidungspraxis. Darüber hinaus ist bekannt, dass Paracetamol das soziale Verhalten bei Erwachsenen beeinträchtigt [75-77], was darauf hinweist, dass das Medikament tatsächlich auf Aspekte der Gehirnfunktion abzielt, von denen bekannt ist, dass sie bei ASS verändert sind. Darüber hinaus liefert die Induktion von ASS durch Paracetamol-Exposition unter Bedingungen von oxidativem Stress eine plausible und dringend benötigte Erklärung für die Tatsache, dass viele Eltern von Kindern mit ASS die Induktion von ASS einer Impfung zugeschrieben haben [78, 79], einem medizinischen Verfahren, das häufig in einem Zusammenhang mit einer Paracetamol-Exposition steht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zahlreiche weitgehend unabhängige Nachweise zu dem Schluss führen, dass eine Vielzahl von neurologischen Entwicklungsproblemen, insbesondere ASS, durch die frühkindliche, postnatale Exposition gegenüber Paracetamol induziert werden können. Die Ergänzungstabelle listet 17 Zeilen solcher Nachweise auf, sowohl direkte als auch Indizien. Die Ergänzungstabelle listet auch mögliche Einwände gegen die Schlussfolgerung auf, dass Paracetamol während der Neuroentwicklung toxisch ist. Wichtig ist, dass zehn dieser Einwände aufgrund experimenteller Ergebnisse entweder unwahrscheinlich oder nachweislich

falsch sind. Elf weitere der Einwände haben keine unterstützenden Nachweise und bestehen ausschließlich zu dem Zweck, zu behaupten, dass die Toxizität von Paracetamol bei Säuglingen und Kleinkindern sicher ist („Post-hoc-Aussagen“, Ergänzungstabelle). Wenn die Paracetamol-Exposition für die Neuroentwicklung nicht toxisch ist, bleiben eine Reihe von Beobachtungen ungeklärt. Die Ergänzungstabelle beschreibt sechs unbekannte Faktoren, die herangezogen werden müssen, um alle Beobachtungen zu erklären, und acht weitgehend unabhängige Beobachtungen, als zufällig angesehen werden müssen.

Pränatale versus postnatale Exposition gegenüber Paracetamol und ASS

Etwa die Hälfte der in der Ergänzungstabelle präsentierten Nachweise stimmt mit der Induktion von ASS entweder vor oder nach der Geburt überein. Etwa die Hälfte der Nachweise in der Ergänzungstabelle stimmt jedoch nur mit der Induktion von ASS während der postnatalen Phase überein, was darauf hindeutet, dass viele Fälle von Paracetamol-induzierter ASS postnatal auftreten. Darüber hinaus werden alle Studien, die die Auswirkungen der pränatalen Anwendung von Paracetamol untersuchen, möglicherweise durch die wahrscheinliche Möglichkeit verfälscht, dass Mütter, die sich für ihren persönlichen Gebrauch auf Paracetamol verlassen, sich ebenso für ihre Säuglinge und Kinder auf das Medikament verlassen werden. Obwohl derzeit keine genauen Risikoberechnungen möglich sind, kann das Auftreten von ASS, das durch eine pränatale Exposition gegenüber Paracetamol ausgelöst wird, anhand einiger epidemiologischer Studien, die das Problem bewerten, sehr grob geschätzt werden. Insbesondere fanden Liew und Kollegen [35] einen ungefähr 50% Anstieg (HR = 1,51, 95 % KI 1,19–1,92) bei ASS mit hyperkinetischer Störung, aber diese Untergruppe von ASS machte nur 31 % aller ASS-Fälle in dieser Studie aus. Darüber hinaus gaben etwa 45 % der Frauen in der Studie an, Paracetamol nie verwendet zu haben, was mit Ergebnissen in anderen Datenbanken übereinstimmt [32]. Da eine beträchtliche Anzahl von Frauen Paracetamol während der Schwangerschaft nicht anwenden, ist das absolute Risiko von Paracetamol-induzierten unerwünschten Ereignissen geringer als das relative Risiko. Daher kann die absolute Menge an ASS, die durch Paracetamol-Exposition während der Schwangerschaft induziert wird, obwohl sie offensichtlich signifikant ist, weniger als 10 bis 15 % der Gesamtmenge betragen und wird wahrscheinlich nicht mehr als 20 % betragen. Dieses Induktionsniveau von ASS reicht nicht aus, um den größten Teil des Anstiegs der Prävalenz der Erkrankung ab etwa 1980 zu erklären. Im Gegensatz dazu könnte die postnatale Exposition ohne

weiteres für einen Großteil des Anstiegs der Erkrankungen seit 1980 verantwortlich sein, möglicherweise für viele, wenn nicht für die meisten Fälle von ASS heute.

Alternative Erklärungen?

Es gibt viele Einwände gegen die Ansicht, dass die Exposition gegenüber Paracetamol in einem frühen Lebensstadium ASS und andere neurologische Entwicklungsstörungen verursacht, aber keine davon ist glaubwürdig. Die Ansicht, dass möglicherweise kein Umweltfaktor den dramatischen Anstieg der Prävalenz von ASS seit 1980 verursacht haben kann, ist, wie oben diskutiert, nachweislich falsch. Die Behauptung, dass die Ursprünge von ASS komplex sind und mehrere Faktoren beinhalten, einschließlich der Genetik, wurde als Argument dafür verwendet, dass Paracetamol nicht viele oder gar die meisten Fälle von Autismus verursachen kann. Allerdings ist auch dieses Argument trügerisch: Wie Abbildung 1 zeigt, spielen eine Reihe von Faktoren, einschließlich der Genetik, eine Rolle bei der Induktion von ASS durch Paracetamol. In diesem Modell verleiht oxidativer Stress in Kombination mit genetischer Anfälligkeit ein erhöhtes Risiko für eine Paracetamol-Exposition in jungen Jahren. Ein weiteres Argument, dass Paracetamol ASS nicht induzieren kann, kann auf der medizinischen Literatur beruhen, die in Hunderten von Fällen feststellt, dass Paracetamol bei bestimmungsgemäßer Anwendung in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe sicher ist [24]. Tatsächlich haben sogar einige Experten auf dem Gebiet der ASS-Forschung öffentlich die Idee vertreten, dass Paracetamol im Zusammenhang mit der neurologischen Entwicklung sicher ist. Wie in der Einleitung beschrieben, zeigt jedoch eine systematische Analyse der Literatur, dass sich Paracetamol niemals als sicher für die neurologische Entwicklung erwiesen hat [24], trotz der Tatsache, dass das Medikament auf das Gehirn abzielt. Ein weiterer Einwand lässt sich aus den „Biomarkern“ von ASS ableiten, die bei der Geburt vorhanden sind; das Vorhandensein von Biomarkern bei der Geburt bedeutet, dass die Störung bei der Geburt vorhanden und nicht nach der Geburt induziert worden sein muss. Diese Biomarker sind jedoch seit langem etablierte Marker für Entzündungen [80, 81], die mit oxidativem Stress in Verbindung stehen, und sind daher Biomarker für die Anfälligkeit für Paracetamol-induzierte Schädigungen. Ein weiterer Einwand könnte sein, dass ein Medikament unmöglich für sehr unterschiedliche Arten von Störungen wie ASS und ADHS verantwortlich sein kann. Zahlreiche Forscher haben jedoch auf Verbindungen zwischen ASS und ADHS hingewiesen. Beispielsweise sind die beiden Störungen in Bezug auf

diagnostische Probleme, Behandlungsüberlegungen und Risikofaktoren verwandt [82]; Symptome von beiden neigen dazu, bei vielen Personen gleichzeitig aufzutreten [83-85]; und die oben beschriebenen Studien in Tiermodellen deuten darauf hin, dass die Wirkungen einer Exposition gegenüber Paracetamol während der frühen Entwicklung komplex sein können.

Wichtig ist, dass Einwände gegen die Ansicht, dass die Exposition gegenüber Paracetamol in einem frühen Lebensstadium viele, wenn nicht die meisten Fälle von ASS auslöst, keine wissenschaftlich fundierte Erklärung für die Induktion von ASS haben, die zu den verfügbaren Daten passt.

Diskussion und Zusammenfassung

Heute ist offensichtlich, dass die Anwendung von Paracetamol in der frühen Entwicklung gängige Praxis ist, weil Forscher vor einem halben Jahrhundert davon ausgegangen sind, dass Säuglinge hinsichtlich ihrer Reaktionen auf Medikamente wie kleine Erwachsene behandelt werden können [24]. Da in diesem Fall Leberschäden das Markenzeichen von Paracetamol-induzierter Toxizität bei Erwachsenen sind, wurde angenommen, dass die Überwachung der Leberfunktion bei Säuglingen hinreichend ist, um die Sicherheit des Arzneimittels bei Säuglingen zu beurteilen. Die tiefgreifenden Gefahren dieses Trugschlusses waren in den 1970er Jahren bekannt [86], wurden aber anscheinend nicht so allgemein anerkannt wie heute [87]. Tatsächlich zeigten Studien in den 1980er Jahren mit Labortieren schlüssig, dass selbst tödliche Dosen von Paracetamol nicht mit beträchtlichen Leberschäden bei Neugeborenen verbunden sind [53].

Einige der Gründe, warum die weit verbreitete Verwendung von Paracetamol bei Säuglingen und Kindern seit 40 Jahren andauert, liegen vielleicht auf der Hand. Die Diagnose von ASS ist häufig zeitlich von der Verabreichung des Medikaments getrennt, was einige Schwierigkeiten bei der Bestimmung von Ursache und Wirkung mit sich bringt. In Fällen, in denen Ursache und Wirkung nahezu gleichzeitig auftreten, kann der Grund für die Anwendung von Paracetamol, z. B. Impfung oder Infektion, verantwortlich gemacht werden. Darüber hinaus war der reduktionistische Fokus der wissenschaftlichen Gemeinschaft auf molekulare und genetische Mechanismen zutiefst hilfreich; aber das größere Puzzle kann erst dann gelöst werden, wenn man sich von den kleinen Teilen zurückzieht. Einige zusätzliche Faktoren, die

die fortgesetzte Anwendung von Paracetamol in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe unterstützt haben, hängen mit menschlichen Fehleinschätzungen zusammen. Beispielsweise kann die Tatsache, dass das durchschnittliche Kind das Medikament gut verträgt oder es zumindest scheinbar gut verträgt, zu Fehleinschätzungen unter den Betreuern führen. Dieser „anekdotische Trugschluss“ begründet zum Beispiel, dass „mein Kind das Medikament viele Male hatte und es ihm gut geht, also muss das Medikament sicher sein“. Dieser Irrtum ist bekannt und leider sowohl überzeugend als auch gefährlich. Eine weitere Fehleinschätzung, eine „Konsensfehleinschätzung“, hat sich innerhalb der Gemeinschaft der Betreuer und Pfleger entwickelt, mit der zugrunde liegenden Annahme, dass das Medikament sicher sei, weil es allgemein akzeptiert und verwendet wird. Diese „Konsensfehleinschätzung“ spiegelte sich vor mehr als einem Jahrzehnt in Einwänden [61] gegen die ersten veröffentlichten Nachweise wider, die darauf hindeuteten, dass Paracetamol wahrscheinlich ASS verursacht [60], und ist offensichtlich immer noch vorhanden in jüngsten Einwänden [88] gegen die heute verfügbare überwältigende Beweislage. Eine weitere Quelle des Widerstands gegen die Schlussfolgerung, dass die pädiatrische Verwendung von Paracetamol für weit verbreitete und dauerhafte neurologische Entwicklungsstörungen verantwortlich ist, kann aus erwarteten Auswirkungen dieser Situation auf die medizinische Industrie stammen. Wenn Personen der Ansicht sind, dass ihre Karriere oder ihr Ruf durch einen bestimmten Sachverhalt geschädigt werden könnten, sind sie verständlicherweise Interessenkonflikten ausgesetzt, die ihr Urteilsvermögen beeinträchtigen könnten. Darüber hinaus können Personen, die in der Vergangenheit die pädiatrische Verwendung von Paracetamol unterstützt haben, emotional voreingenommen sein, wenn sie mit der Möglichkeit konfrontiert werden, dass sie ungeachtet ihrer Absicht Schaden angerichtet haben. Leider sind klinisches Denken und Urteilen anfällig für emotionale Einflüsse [89].

Die Schlussfolgerung, dass die postnatale Anwendung von Paracetamol ASS bei anfälligen Kindern verursacht, sollte, wenn sie richtig ist, eine Vorhersage für experimentelle Ergebnisse sein: Wir sagen voraus, dass Paracetamol-induzierte Toxizität bei Laborratten, die dem Medikament zwischen der Geburt und dem Alter von 10 Tagen ausgesetzt waren, im Zentralnervensystem beobachtet wird. Darüber hinaus sagen wir voraus, dass nicht tödliche, aber schwere Paracetamol-induzierte Toxizität bei Laborratten, die dem Medikament zwischen der Geburt und dem Alter von 10 Tagen ausgesetzt wurden, durch eine starke Beeinträchtigung sozialer Interaktionen charakterisiert werden, was ASS bei Menschen entspricht. Angesichts der

Tatsache, dass Ratten sehr soziale Tiere sind, in dieser Hinsicht ähnlich wie eine Vielzahl anderer Säugetiere, einschließlich Menschen, werden die Experimente wahrscheinlich die vorhergesagten Ergebnisse liefern, wenn tatsächlich die postnatale Anwendung von Paracetamol ASS bei anfälligen Kindern verursacht. Schließlich sagen wir voraus, dass eine Reduzierung der postnatalen Anwendung von Paracetamol bei gefährdeten Säuglingen und Kindern zu einer geringeren Inzidenz von ASS führen wird.

Gegenwärtig scheint sich die Geschichte zu wiederholen: Thalidomid (Contergan), ein weiteres Medikament, das wie Paracetamol vom menschlichen Körper in toxische Metaboliten umgewandelt wird [90], verursachte zwischen 1957 und 1961 bei Tausenden von Kindern Entwicklungsstörungen [91]. Es scheint jetzt sehr wahrscheinlich, dass die weit verbreitete Verwendung von Paracetamol in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe eine ähnliche Tragödie von noch größeren Ausmaßen darstellt. Die wissenschaftliche Gemeinschaft kann sich darüber uneinig sein, wie stark die Nachweise sind. Es sollte jedoch keine Meinungsverschiedenheit darüber bestehen, dass (a) die Nachweise sehr besorgniserregend sind, dass (b) Ärzte und die Öffentlichkeit über die aktuellen Nachweise informiert werden sollten und dass (c) die Schwere des Problems eine schnelle Lösung erfordert.

Verweise

1. Viberg H, Eriksson P, Gordh T and Fredriksson A. Paracetamol (acetaminophen) administration during neonatal brain development affects cognitive function and alters its analgesic and anxiolytic response in adult male mice. *Toxicol Sci* 2014;138:139-47.
2. Suda N, Cendejas Hernandez J, Poulton J, Jones JP, Konsoula Z, Smith C, et al. Therapeutic doses of acetaminophen with co-administration of cysteine and mannitol during early development result in long term behavioral changes in laboratory rats. *PLoS One* 2021;16:e0253543.
3. Bittker SS and Bell KR. Acetaminophen, antibiotics, ear infection, breastfeeding, vitamin D drops, and autism: an epidemiological study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:1399-1414.
4. Walsh A, Edwards H and Fraser J. Over-the-counter medication use for childhood fever: A cross-sectional study of Australian parents. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2007;43:601-606.
5. Betz MG and Grunfeld AF. 'Fever phobia' in the emergency department: a survey of children's caregivers. *Eur J Emerg Med* 2006;13:129-33.
6. Hinson JA, Roberts DW and James LP. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handbook of experimental pharmacology* 2010:369-405.
7. Parker W, Hornik CD, Bilbo S, Holzknicht ZE, Gentry L, Rao R, et al. The role of oxidative stress, inflammation and acetaminophen exposure from birth to early childhood in the induction of autism. *Journal of International Medical Research* 2017;45:407-438.
8. Prescott L, Paracetamol (Acetaminophen) A Critical Bibliographic Review. 1996, Taylor & Francis. p. 350-351.
9. Arikan Z, Teksam O, Kara A and Kale G, Determining causes and frequency of misdosing of antipyretics in patients presenting with fever to pediatric emergency. Vol. 47. 2012. 114-118.
10. Li SF, Lacher B and Crain EF. Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. *Pediatr Emerg Care* 2000;16:394-7.
11. Yavuz E, Yayla E, Cebeci SE, Kirimli E, Gumustakim RS, Cakir L, et al. Parental beliefs and practices regarding childhood fever in Turkish primary care. *Niger J Clin Pract* 2017;20:93-98.
12. Alomar M, Alenazi F and Alruwaili N. Accuracy of acetaminophen dosing in children by caregivers in Saudi Arabia. *Annals of Saudi Medicine* 2011;31:513-517.
13. Bilenko N, Tessler H, Okbe R and Gorodischer R. Determinants of antipyretic misuse in children up to 5 years of age: A cross-sectional study. *Clinical Therapeutics* 2006;28:783-93.
14. Poirier MP, Collins EP and McGuire E. Fever phobia: a survey of caregivers of children seen in a pediatric emergency department. *Clin Pediatr (Phila)* 2010;49:530-4.
15. Heubi JE, Barbacci MB and Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: Hepatotoxicity after multiple doses in children. *The Journal of Pediatrics* 1998;132:22-27.
16. Zyoud SH, Al-Jabi SW, Sweileh WM, Nabulsi MM, Tubaila MF, Awang R, et al. Beliefs and practices regarding childhood fever among parents: a cross-sectional study from Palestine. *BMC Pediatr* 2013;13:66.
17. Crocetti M, Moghbeli N and Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics* 2001;107:1241-6.
18. Schmitt BD. Fever phobia: misconceptions of parents about fevers. *Am J Dis Child* 1980;134:176-81.
19. Sullivan JE and Farrar HC. Fever and Antipyretic Use in Children. *Pediatrics* 2011;127:580-587.
20. May A and Bauchner H. Fever Phobia: The Pediatrician's Contribution. *Pediatrics* 1992;90.
21. Lubrano R, Paoli S, Bonci M, Di Ruzza L, Cecchetti C, Falsaperla R, et al. Acetaminophen administration in pediatric age: an observational prospective cross-sectional study. *Italian journal of pediatrics* 2016;42:20-20.
22. Evans SS, Repasky EA and Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nature reviews. Immunology* 2015;15:335-349.
23. El-Radhi ASM. Fever management: Evidence vs current practice. *Clin Pediatr* 2012;1:29-33.

24. Cendejas-Hernandez J, Sarafian J, Lawton V, Palkar A, Anderson L, Lariviere V, et al. Paracetamol (Acetaminophen) Use in Infants and Children was Never Shown to be Safe for Neurodevelopment: A Systematic Review with Citation Tracking. *European Journal of Pediatrics* 2022;In Press.
25. Bauer AZ, Swan SH, Kriebel D, Liew Z, Taylor HS, Bornehag C-G, et al. Paracetamol use during pregnancy — a call for precautionary action. *Nature Reviews Endocrinology* 2021.
26. Tovo-Rodrigues L, Schneider BC, Martins-Silva T, Del-Ponte B, Loret de Mola C, Schuler-Faccini L, et al. Is intrauterine exposure to acetaminophen associated with emotional and hyperactivity problems during childhood? Findings from the 2004 Pelotas birth cohort. *BMC Psychiatry* 2018;18:368.
27. Vlenterie R, Wood ME, Brandlistuen RE, Roeleveld N, van Gelder MM and Nordeng H. Neurodevelopmental problems at 18 months among children exposed to paracetamol in utero: a propensity score matched cohort study. *Int J Epidemiol* 2016;45:1998-2008.
28. Liew Z, Ritz B, Virk J, Arah OA and Olsen J. Prenatal Use of Acetaminophen and Child IQ: A Danish Cohort Study. *Epidemiology* 2016;27:912-8.
29. Liew Z, Bach CC, Asarnow RF, Ritz B and Olsen J. Paracetamol use during pregnancy and attention and executive function in offspring at age 5 years. *Int J Epidemiol* 2016;45:2009-2017.
30. Ji Y, Azuine RE, Zhang Y, Hou W, Hong X, Wang G, et al. Association of Cord Plasma Biomarkers of In Utero Acetaminophen Exposure With Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder in Childhood. *JAMA Psychiatry* 2020;77:180-189.
31. Avella-Garcia CB, Julvez J, Fortuny J, Rebordosa C, Garcia-Esteban R, Galan IR, et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *Int J Epidemiol* 2016;45:1987-1996.
32. Alemany S, Avella-García C, Liew Z, García-Esteban R, Inoue K, Cadman T, et al. Prenatal and postnatal exposure to acetaminophen in relation to autism spectrum and attention-deficit and hyperactivity symptoms in childhood: Meta-analysis in six European population-based cohorts. *Eur J Epidemiol* 2021;36:993-1004.
33. Skovlund E, Handal M, Selmer R, Brandlistuen RE and Skurtveit S. Language competence and communication skills in 3-year-old children after prenatal exposure to analgesic opioids. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:625-634.
34. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC and Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr* 2014;168:313-20.
35. Liew Z, Ritz B, Virk J and Olsen J. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study. *Autism Res* 2016;9:951-8.
36. Ystrom E, Gustavson K, Brandlistuen RE, Knudsen GP, Magnus P, Susser E, et al. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. *Pediatrics* 2017;140.
37. Thompson JM, Waldie KE, Wall CR, Murphy R and Mitchell EA. Associations between acetaminophen use during pregnancy and ADHD symptoms measured at ages 7 and 11 years. *PLoS One* 2014;9:e108210.
38. Stergiakouli E, Thapar A and Davey Smith G. Association of Acetaminophen Use During Pregnancy With Behavioral Problems in Childhood: Evidence Against Confounding. *JAMA Pediatr* 2016;170:964-970.
39. Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G and Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol* 2013;42:1702-13.
40. Masarwa R, Levine H, Gorelik E, Reif S, Perlman A and Matok I. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk for Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autistic Spectrum Disorder: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Cohort Studies. *Am J Epidemiol* 2018;187:1817-1827.

41. Gou X, Wang Y, Tang Y, Qu Y, Tang J, Shi J, et al. Association of maternal prenatal acetaminophen use with the risk of attention deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2019;53:195-206.
42. Albano E, Rundgren M, Harvison PJ, Nelson SD and Moldéus P. Mechanisms of N-acetyl-p-benzoquinone imine cytotoxicity. *Mol Pharmacol* 1985;28:306-11.
43. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR and Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 1973;187:185-94.
44. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Gillette JR and Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. *J Pharmacol Exp Ther* 1973;187:211-7.
45. Wang Y and Qian H. Phthalates and Their Impacts on Human Health. *Healthcare (Basel, Switzerland)* 2021;9:603.
46. Ribas-Fitó N, Torrent M, Carrizo D, Muñoz-Ortiz L, Júlvez J, Grimalt JO, et al. In utero exposure to background concentrations of DDT and cognitive functioning among preschoolers. *Am J Epidemiol* 2006;164:955-62.
47. Abelsohn AR and Sanborn M. Lead and children: clinical management for family physicians. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 2010;56:531-535.
48. Lioy PJ, Hauser R, Gennings C, Koch HM, Mirkes PE, Schwetz BA, et al. Assessment of phthalates/phthalate alternatives in children's toys and childcare articles: Review of the report including conclusions and recommendation of the Chronic Hazard Advisory Panel of the Consumer Product Safety Commission. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 2015;25:343-353.
49. Toxicological profile for DDT, DDE, and DDD : draft for public comment, U.S. Department of Health and Human Services, Editor. 2019, Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Atlanta, GA.
50. Zhu Z-w, Yang R-l, Dong G-j and Zhao Z-y. Study on the neurotoxic effects of low-level lead exposure in rats. *Journal of Zhejiang University. Science. B* 2005;6:686-692.
51. Tartaglione AM, Serafini MM, Raggi A, Iacoponi F, Zianni E, Scalfari A, et al. Sex-Dependent Effects of Developmental Lead Exposure in Wistar Rats: Evidence from Behavioral and Molecular Correlates. *International journal of molecular sciences* 2020;21:2664.
52. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics* 2001;108:1020-4.
53. Green MD, Shires TK and Fischer LJ. Hepatotoxicity of acetaminophen in neonatal and young rats. I. Age-related changes in susceptibility. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;74:116-24.
54. Philippot G, Gordh T, Fredriksson A and Viberg H. Adult neurobehavioral alterations in male and female mice following developmental exposure to paracetamol (acetaminophen): characterization of a critical period. *J Appl Toxicol* 2017;37:1174-1181.
55. Dean SL, Knutson JF, Krebs-Kraft DL and McCarthy MM. Prostaglandin E2 is an endogenous modulator of cerebellar development and complex behavior during a sensitive postnatal period. *Eur J Neurosci* 2012;35:1218-29.
56. Irwin S. Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia* 1968;13:222-57.
57. FDA, Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. 2005.
58. Windorfer A and Vogel C. [Investigations concerning serum concentration and temperature following oral application of a new paracetamol preparation (author's transl)]. *Klin Padiatr* 1976;188:430-4.
59. Schultz S, *Understanding Autism: My Quest for Nathan*. 2013: Schultz Publishing LLC. 92.

60. Schultz ST, Klonoff-Cohen HS, Wingard DL, Akshoomoff NA, Macera CA and Ji M. Acetaminophen (paracetamol) use, measles-mumps-rubella vaccination, and autistic disorder. The results of a parent survey. *Autism* 2008;12:293-307.
61. Cox AR and McDowell S. A response to the article on the association between paracetamol/acetaminophen: use and autism by Stephen T. Schultz. *Autism* 2009;13:123-4; author reply 124-5.
62. Schultz ST. Response to the Letter by Cox and McDowell: Association of Paracetamol/Acetaminophen Use and Autism. *Autism* 2009;13:124-125.
63. Ertmann RK, Møller JJ, Waldorff FB, Siersma V, Reventlow S and Söderström M. The majority of sick children receive paracetamol during the winter. *Dan Med J* 2012;59:A4555.
64. Juujärvi S, Saarela T, Hallman M and Aikio O. Trial of paracetamol for premature newborns: five-year follow-up. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021:1-3.
65. Rimland B, The autism increase: research needed on the vaccine connection, in *Autism Research Review International*. 2000.
66. Donohue J. A history of drug advertising: the evolving roles of consumers and consumer protection. *The Milbank quarterly* 2006;84:659-699.
67. Hoang VM, Le TV, Chu TTQ, Le BN, Duong MD, Thanh NM, et al. Prevalence of autism spectrum disorders and their relation to selected socio-demographic factors among children aged 18–30 months in northern Vietnam, 2017. *International Journal of Mental Health Systems* 2019;13:29.
68. Banerjee BD, Seth V and Ahmed RS. Pesticide-induced oxidative stress: perspectives and trends. *Rev Environ Health* 2001;16:1-40.
69. Frisch M and Simonsen J. Ritual circumcision and risk of autism spectrum disorder in 0- to 9-year-old boys: national cohort study in Denmark. *J R Soc Med* 2015;108:266-79.
70. Millán I, Piñero-Ramos JD, Lara I, Parra-Llorca A, Torres-Cuevas I and Vento M. Oxidative Stress in the Newborn Period: Useful Biomarkers in the Clinical Setting. *Antioxidants (Basel, Switzerland)* 2018;7:193.
71. Alberti A, Pirrone P, Elia M, Waring RH and Romano C. Sulphation deficit in "low-functioning" autistic children: a pilot study. *Biol Psychiatry* 1999;46:420-4.
72. Hall C and Smith M. Increased cGMP enforcement has gone international: South Korean action against Johnson & Johnson serves as warning. *White Collar Watch* 2013;June.
73. Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E, Lim EC, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry* 2011;168:904-12.
74. Baird G. 2.64% of South Korean children aged 7 to 12 have autism spectrum disorders. *Evidence Based Mental Health* 2012;15:11.
75. Dewall CN, Macdonald G, Webster GD, Masten CL, Baumeister RF, Powell C, et al. Acetaminophen reduces social pain: behavioral and neural evidence. *Psychol Sci* 2010;21:931-7.
76. Roberts ID, Krajbich I and Way BM. Acetaminophen influences social and economic trust. *Scientific Reports* 2019;9:4060.
77. Durso GRO, Luttrell A and Way BM. Over-the-Counter Relief From Pains and Pleasures Alike: Acetaminophen Blunts Evaluation Sensitivity to Both Negative and Positive Stimuli. *Psychological science* 2015;26:750-758.
78. Freed GL, Clark SJ, Butchart AT, Singer DC and Davis MM. Parental vaccine safety concerns in 2009. *Pediatrics* 2010;125:654-9.
79. Bazzano A, Zeldin A, Schuster E, Barrett C and Lehrer D. Vaccine-related beliefs and practices of parents of children with autism spectrum disorders. *Am J Intellect Dev Disabil* 2012;117:233-42.
80. Prosperi M, Guiducci L, Peroni DG, Narducci C, Gaggini M, Calderoni S, et al. Inflammatory Biomarkers are Correlated with Some Forms of Regressive Autism Spectrum Disorder. *Brain sciences* 2019;9:366.

81. Masi A, Glozier N, Dale R and Guastella AJ. The Immune System, Cytokines, and Biomarkers in Autism Spectrum Disorder. *Neuroscience bulletin* 2017;33:194-204.
82. Antshel KM and Russo N. Autism Spectrum Disorders and ADHD: Overlapping Phenomenology, Diagnostic Issues, and Treatment Considerations. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21:34.
83. Yerys BE, Wallace GL, Sokoloff JL, Shook DA, James JD and Kenworthy L. Attention deficit/hyperactivity disorder symptoms moderate cognition and behavior in children with autism spectrum disorders. *Autism Res* 2009;2:322-33.
84. Okyar E and Görker I. Examining the autistic traits in children and adolescents diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder and their parents. *BMC psychiatry* 2020;20:285-285.
85. Leitner Y. The co-occurrence of autism and attention deficit hyperactivity disorder in children - what do we know? *Frontiers in human neuroscience* 2014;8:268-268.
86. Yaffe SJ, Avery ME, Gold AP, Kenny FM, Riley HD, Jr., Schafer IA, et al. DRUG TESTING IN CHILDREN: FDA REGULATIONS. *Pediatrics* 1969;43:463-465.
87. FDA. Drug Research and Children. 2016; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/information-consumers-and-patients-drugs/drug-research-and-children>.
88. ACOG. ACOG Response to Consensus Statement on Paracetamol Use During Pregnancy. *ACOG News* 2021.
89. Croskerry P, Abbass A and Wu AW. Emotional influences in patient safety. *J Patient Saf* 2010;6:199-205.
90. Guengerich FP. A history of the roles of cytochrome P450 enzymes in the toxicity of drugs. *Toxicological Research* 2021;37:1-23.
91. Kim JH and Scialli AR. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol Sci* 2011;122:1-6.
92. McCarthy MM and Wright CL. Convergence of Sex Differences and the Neuroimmune System in Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry* 2017;81:402-410.
93. Frye RE, Sequeira JM, Quadros EV, James SJ and Rossignol DA. Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder. *Molecular psychiatry* 2013;18:369-381.
94. Hutabarat RM, Unadkat JD, Kushmerick P, Aitken ML, Slattey JT and Smith AL. Disposition of drugs in cystic fibrosis. III. Acetaminophen. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:695-701.
95. Kearns GL. Hepatic drug metabolism in cystic fibrosis: recent developments and future directions. *Ann Pharmacother* 1993;27:74-9.
96. Randles D, Kam JWY, Heine SJ, Inzlicht M and Handy TC. Acetaminophen attenuates error evaluation in cortex. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 2016;11:899-906.
97. Raz R, Weisskopf MG, Davidovitch M, Pinto O and Levine H. Differences in autism spectrum disorders incidence by sub-populations in Israel 1992-2009: a total population study. *Journal of autism and developmental disorders* 2015;45:1062-1069.
98. Levaot Y, Meiri G, Dinstein I, Menashe I and Shoham-Vardi I. Autism Prevalence and Severity in Bedouin-Arab and Jewish Communities in Southern Israel. *Community Ment Health J* 2019;55:156-160.
99. Guerri C and Grisolia S. Changes in glutathione in acute and chronic alcohol intoxication. *Pharmacol Biochem Behav* 1980;13 Suppl 1:53-61.
100. Du K, Farhood A and Jaeschke H. Mitochondria-targeted antioxidant Mito-Tempo protects against acetaminophen hepatotoxicity. *Arch Toxicol* 2017;91:761-773.

Ergänzungstabelle

Zusammenfassung der Nachweise dafür, dass die pädiatrische Anwendung von Paracetamol gefährlich ist, sowohl direkt als auch nach Indizien	Alternative Erklärungen für den Nachweis, dass die Exposition gegenüber Paracetamol früh im Leben für die neurologische Entwicklung gefährlich ist	Qualität der alternativen Erklärung
1. Die Anwendung von Paracetamol bei schwangeren Frauen ist für ihre Säuglinge neurotoxisch, mit langfristigen Auswirkungen, die einen niedrigeren IQ, erhöhte ASS und erhöhte ADHS umfassen [26-39].	Obwohl sich die Anwendung von Paracetamol während der Schwangerschaft als unsicher erwiesen hat, ist sie nach der Geburt unbedenklich.	Post-hoc-Erklärung ohne unterstützende Nachweise. Unwahrscheinlich: nicht mit Labortierversuchen vereinbar.
2. Labormäuse und Laborratten entwickeln langfristige Hirnschäden bei frühzeitiger Paracetamol-Exposition in Dosen, die ähnlich oder sogar geringer sind als die Dosen, die menschliche Säuglinge und Kinder erhalten [1, 2, 54, 55].	Die Anwendung von Paracetamol ist bei Laborjungtieren unsicher, aber bei gleicher gewichtsangepasster Dosis bei menschlichen Säuglingen sicher (Laborjungtiere reagieren empfindlicher auf Paracetamol als menschliche Säuglinge).	Post-hoc-Erklärung ohne unterstützende Nachweise. Unwahrscheinlich: widerspricht Studien mit anderen Toxinen, darunter dem Schwermetall Blei und dem Insektizid DDT (siehe Text).
	Basierend auf dem Vorhandensein von Biomarkern zum Zeitpunkt der Geburt ist ASS zu diesem Zeitpunkt vorhanden und kann daher nicht zu einem späteren Zeitpunkt durch einen anderen Faktor induziert werden.	Nicht gültig: Die „Biomarker“ für ASS sind Biomarker für oxidativen Stress, der sowohl die Verwendung als auch den Metabolismus von Paracetamol beeinflusst.
3. Die Inzidenz von ASS begann in den frühen 1980er Jahren zuzunehmen, was mit der Zunahme der Paracetamol-Anwendung zusammenfiel, nachdem Aspirin mit dem Reye-Syndrom in Verbindung gebracht wurde [7].	Der gleichzeitige Beginn des Anstiegs der pädiatrischen Anwendung von Paracetamol und ASS war zufällig. Ein noch unbekannter Faktor ist für den Beginn des Anstiegs von ASS in den frühen 1980er Jahren verantwortlich. (Siehe auch alternative Erläuterungen zu den Punkten 4 und 5)	Post-hoc-Erklärung ohne unterstützende Nachweise.

<p>4. Nachdem die Inzidenz von ASS in den frühen 1980er Jahren zuzunehmen begann, hat sie weiterhin stetig zugenommen [7], da die Direktwerbung an den Konsumenten [66] und möglicherweise andere Faktoren die Verwendung von pharmazeutischen Produkten in die Höhe getrieben haben.</p>	<p>Der gleichzeitige Anstieg der pädiatrischen Anwendung von Paracetamol und ASS in den letzten 40 Jahren ist zufällig. Ein noch unbekannter Faktor ist für den Anstieg von ASS in den letzten 40 Jahren verantwortlich.</p>	<p>Post-hoc-Erklärung ohne unterstützende Nachweise.</p>
	<p>ASS ist eine neurologische Variation, die natürlicherweise in einigen menschlichen Bevölkerungsgruppen vorkommt. Die wahrgenommene erhöhte Inzidenz von ASS im Laufe der Zeit ist nicht real, sondern resultiert eher aus Faktoren wie erhöhtem Bewusstsein, sich ändernden Diagnosekriterien und durch Finanzierung generierten Anreizen für die Diagnose.</p>	<p>Widerlegt: Studien, die große Unterschiede in gleichzeitig getesteten Kohorten zeigen (d. h. Jungen mit und ohne Beschneidung [69] und vietnamesische Kinder in städtischen vs. ländlichen Gebieten [67]), weisen nach, dass einige Umweltfaktoren ASS auslösen können.</p>
<p>5. Das Verhältnis von regressiver zu infantiler ASS stieg zur gleichen Zeit, wie die pädiatrische Paracetamol-Anwendung stieg [65].</p>	<p>Der gleichzeitige Wechsel der Anwendung von Paracetamol mit dem Zeitpunkt des Ausbruchs von ASS war zufällig. Für den zeitgleichen Ausbruch von ASS ist ein bisher noch unbekannter Faktor verantwortlich.</p>	<p>Post-hoc-Erklärung ohne unterstützende Nachweise.</p>
<p>6. Die männliche Beschneidung, die häufig unter Verwendung von Paracetamol als Analgetikum durchgeführt wird, ist mit einem dramatischen Anstieg des Risikos für eine früh einsetzende (infantile) ASS verbunden [69].</p>	<p>Die Beschneidung an sich oder irgendein unbekannter Faktor in Verbindung mit dem Eingriff beeinflusst das Risiko, nicht dagegen die Anwendung von Paracetamol während des Eingriffs.</p>	<p>Post-hoc-Erklärung ohne unterstützende Nachweise. Unwahrscheinlich: Männliche Beschneidung ist eine uralte Praktik ohne eine von früher her bekannte Verbindung mit ASS.</p>
<p>7. In Studien mit Labortieren beeinflusst Paracetamol das sich entwickelnde männliche Gehirn stärker als das weibliche Gehirn [55]. ASS betrifft auch mehr Männer als Frauen [92].</p>	<p>Der Mechanismus der Paracetamol-induzierten Schädigung und das Auftreten von ASS sind unabhängig voneinander. Die Tatsache, dass beides Männer häufiger betrifft als Frauen, ist Zufall.</p>	<p>Post-hoc-Erklärung ohne unterstützende Nachweise.</p>
<p>8. Trotz der Tatsache, dass Paracetamol auf das Gehirn abzielt, wurde der</p>	<p>Das Medikament wird seit Jahrzehnten häufig verwendet und muss daher sicher sein.</p>	<p>Nicht gültig: eine klassische Konsensfehlschätzung.</p>

<p>Sicherheitsnachweis für die Anwendung von Paracetamol für Säuglinge und Kinder nur für akute Seiteneffekte nachgewiesen, nicht aber für die neurologische Entwicklung [24].</p>	<p>Ärzte sind Experten auf diesem Gebiet und ihrer Meinung, dass Paracetamol sicher für Säuglinge und Kinder ist, sollte man vertrauen.</p>	<p>Nicht gültig: Kinderärzte müssen den Behandlungsstandard einhalten und sich auf die Empfehlungen der Aufsichtsbehörden verlassen. Außerdem ist es für Ärzte unmöglich, die Millionen von Forschungsartikeln zu lesen, die jedes Jahr veröffentlicht werden und Tausende von medizinischen Themen abdecken.</p>
<p>9. Die Analyse von 61.430 Säuglingen in der dänischen Nationalen Geburtskohorte ergab eine OR von 1,3 (KI 1,02-1,66) für ASS im Zusammenhang mit einer postnatalen Paracetamol-Exposition [32]. Dieses Ergebnis ist besonders besorgniserregend, da in dieser Studie die Arzneimittelexposition möglicherweise in dramatischer Weise zu gering erfasst wurde. Darüber hinaus wird erwartet, dass das relative Risiko nahe dem absoluten Risiko liegt, wenn die Exposition gegenüber dem Medikament bei gefährdeten Kindern die Sättigung erreicht hat (Siehe Text).</p>	<p>Der Grund für die Verabreichung von Paracetamol und nicht Paracetamol selbst kann ASS verursacht haben, oder ASS und der Grund für die Verabreichung von Paracetamol können eine gemeinsame Ursache haben.</p>	<p>Unwahrscheinlich: Die Analyse wurde um zahlreiche Störfaktoren korrigiert. Darüber hinaus sind die Gründe für die Verabreichung von Paracetamol (Fieber, Schmerzen) uralten Ursprungs, ohne dass eine Vorgeschichte mit ASS in Verbindung gebracht wurde.</p>
	<p>Obwohl die Studie groß war, deckt das Konfidenzintervall einen weiten Bereich ab, und es können keine prägnanten Schlussfolgerungen gezogen werden.</p>	<p>Das große Konfidenzintervall trotz der großen Studiengröße spiegelt teilweise die Schwierigkeit wider, retrospektive Studien durchzuführen, um die Wirkungen einer postnatalen Paracetamol-Exposition zu analysieren.</p>
<p>10. Genetische und immunologische Faktoren, die mit einem erhöhten ASS-Risiko assoziiert sind, wirken sich nachteilig auf die Fähigkeit des Körpers aus, Paracetamol zu metabolisieren [7, 71, 93].</p>	<p>Die mit ASS verbundenen genetischen und immunologischen Faktoren wirken nicht über einen veränderten Paracetamol-Metabolismus, sondern über andere, unbekannte Mechanismen.</p>	<p>Post-hoc-Erklärung ohne unterstützende Nachweise.</p>

11. Zystische Fibrose (ZF) ist mit einem ungewöhnlich effizienten (effektiven) Metabolismus von Paracetamol verbunden [94, 95], und einige Hinweise deuten darauf hin, dass die Prävalenz von ASS bei Patienten mit zystischer Fibrose sehr gering sein kann [7].	Die potenziell niedrige Prävalenz von ASS bei Personen mit zystischer Fibrose wurde nicht durch eine systematische Studie bestätigt.	Es ist richtig, dass keine systematische Studie eine niedrige Prävalenz von ASS bei Patienten mit ZF bestätigt hat. ZF ist jedoch selten und vielleicht sogar einzigartig, da sie mit erhöhtem oxidativem Stress verbunden ist und nicht mit ASS in Verbindung gebracht wurde, obwohl die psychische Gesundheit von Patienten mit dieser Erkrankung ausgiebig untersucht wurde.
	Wenn dies bestätigt wird, hat eine niedrige Prävalenz von ASS bei Patienten mit ZF möglicherweise nichts mit einem effizienten Metabolismus von Paracetamol in dieser Bevölkerungsgruppe zu tun. Die Assoziation ist zufällig.	Post-hoc-Erklärung ohne unterstützende Nachweise.
12. Paracetamol, das zusammen mit einer Impfung verabreicht wird, wird mit ASS in Verbindung gebracht, nicht aber die Impfung allein [60].	Die Studie war klein, und daher war das beobachtete erhöhte Risiko möglicherweise zufallsbedingt oder auf Zufall zurückzuführen.	Post-hoc-Erklärung ohne unterstützende Nachweise.
	Der Impfstoff selbst beeinflusst das Risiko für ASS, nicht das mit dem Impfstoff verabreichte Paracetamol.	Widerlegt: Es ist bewiesen, dass Impfstoffe alleine kein ASS verursachen.
13. Viele Eltern glauben, dass ASS ihrer Kinder aufgrund ihrer eigenen Beobachtungen oder der Beobachtungen vertrauenswürdiger sozialer Netzwerke durch einen Impfstoff induziert wurde [78, 79].	Der Beginn von ASS und die Verabreichung von Impfstoffen fallen in einigen Fällen zufällig zusammen. Die Eltern verwechseln also einen Zufall mit einem kausalen Ereignis.	Unwahrscheinlich: Die Beobachtungen der Eltern haben sich in der Vergangenheit trotz weit verbreitetem Unglauben in der akademischen Gemeinschaft als zutreffend erwiesen [7]. Die Schlussfolgerungen der Eltern bezüglich Impfungen sind in diesem Fall jedoch falsch.

<p>14. Die Anwendung von Paracetamol bei Erwachsenen schwächt vorübergehend das soziale Vertrauen [76] und Bewusstsein [75] sowie emotionale Reaktionen auf äußere Reize [77] und die Fähigkeit, Fehler zu erkennen [96], was darauf hindeutet, dass das Medikament bei Patienten mit ASS auf betroffene Gehirnregionen abzielt.</p>	<p>Nur weil das Medikament bei Erwachsenen vorübergehend das soziale Bewusstsein und die Kognition schwächt, besteht dennoch kein Anlass zur Sorge, dass das Medikament ähnliche, aber dauerhafte Veränderungen bei Säuglingen und Kleinkindern verursachen könnte. Die Tatsache, dass die Wirkung des Medikaments bei Erwachsenen Ähnlichkeiten mit vermuteten unerwünschten Ereignissen bei Kindern aufweist, ist zufällig.</p>	<p>Post-hoc-Erklärung ohne unterstützende Nachweise.</p>
<p>15. Ultra-orthodoxe Juden [97] und Araber [97, 98] in Israel haben eine Prävalenz von ASS, die weniger als halb so hoch ist wie die anderer Israelis. Israelis haben eine hohe Beschneidungsrate in Verbindung mit rituellem Alkoholkonsum. Alkoholkonsum verringert Glutathion, insbesondere im Gehirn [99], wodurch die Anfälligkeit für Paracetamol-induzierte Schädigungen erhöht wird. Daher könnte die Verwendung traditioneller Beschneidungspraktiken ohne Paracetamol durch einige Gemeinden in Israel teilweise für ihre niedrigeren ASS-Raten im Vergleich zu anderen Israelis verantwortlich sein.</p>	<p>Die von der ultraorthodoxen jüdischen Gemeinde praktizierte „Mesirah-Doktrin“ wird dazu führen, dass verhaltensbezogene Pathologien nicht ausreichend gemeldet werden. Darüber hinaus greifen arabische Gemeinschaften in Israel nicht effizient auf staatliche Dienste zu, was zu einer künstlich niedrigen Messung der Prävalenz von ASS führt.</p>	<p>Die Einwände sind plausibel, obwohl die potenzielle Rolle von Paracetamol plus Abbau von Glutathion durch Alkohol während der Beschneidung in der Ätiologie von ASS unbekannt ist.</p>
<p>16. Eine unerwartet hohe ASS-Prävalenz wurde in Südkorea festgestellt [73, 74], wo wiederholt Paracetamol-haltige Produkte für Kinder aufgefunden wurden, deren Dosis die des Beipackzettels überschritten [72].</p>	<p>Korrelationen zwischen hohen Raten von ASS und falsch gekennzeichneten Paracetamol-Produkten für Kinder in Südkorea sind zufällig. Ein unbekannter Faktor erklärt die hohen Raten von ASS in Südkorea.</p>	<p>Post-hoc-Erklärung ohne unterstützende Nachweise</p>

<p>17. Paracetamol ist in Gegenwart von oxidativem Stress als hochgiftig bekannt. Der Mechanismus, durch den diese Toxizität auftritt, ist seit Jahrzehnten bekannt [90] und beinhaltet die Bildung des wirksamen Toxins NAPQI [42-44]. Neuere Studien weisen darauf hin, dass eine begleitende mitochondriale Schädigung [100] dabei von Bedeutung ist.</p>	<p>Das Vorhandensein eines plausiblen Mechanismus beweist nicht, dass das Ereignis eintritt.</p>	<p>Der Einwand ist gültig. Das Vorhandensein eines plausiblen Mechanismus verleiht jedoch der Ansicht Glaubwürdigkeit, dass Paracetamol während der Neuroentwicklung toxisch ist.</p>
--	--	---

Ergänzende Tabelle: Überblick über aktuelle Nachweise, die mit der Ansicht übereinstimmen, dass die postnatale Exposition gegenüber Paracetamol in einem frühen Lebensstadium langfristige neurologische Entwicklungsprobleme verursacht, insbesondere ASS. Alternative Erklärungen, die wahr sein müssen, wenn Paracetamol nicht mit neurologischen Entwicklungsproblemen in Verbindung gebracht wird, werden ebenfalls vorgestellt. Faktoren, die auf die Wichtigkeit nur der postnatalen Exposition hinweisen (nicht der pränatalen Exposition), sind grau hervorgehoben. Alle anderen Faktoren stimmen mit einer entwicklungsneurologischen Toxizität durch entweder pränatale oder postnatale Exposition überein.

Beiträge der Autoren: Die Autoren John P. Jones III, Maragatha Kuchibhatla, Lauren G. Anderson, Kathryn J. Reissner und William Parker leisteten wesentliche Beiträge zur Gestaltung dieser Arbeit. Die Autoren Esha Patel, John P. Jones III, Dillan Bono-Lunn, Maragatha Kuchibhatla, Antara Palkar, Jasmine Cendejas Hernandez, Joshua T. Sarafian, Victoria G. Lawton, Zacharoula Konsoula und William Parker leisteten wesentliche Beiträge zur Sammlung und Analyse von Informationen und Daten. Alle Autoren halfen bei der Erstellung des Manuskripts und genehmigten die endgültige Version des Manuskripts vor der Einreichung.

Danksagungen: Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt. Die Autoren danken John Poulton, Susan Poulton und Tabitha J. Parker für ihre Unterstützung. Darüber hinaus danken die Autoren Vic Gentry, R. Randal Bollinger und Susanne Meza-Keuthen für das sorgfältige Lesen des Manuskripts und die durchdachte Diskussion.

Finanzierung: Diese Arbeit wurde teilweise durch großzügige Spenden an WPLab, Inc. finanziert, eine gemeinnützige Gesellschaft mit Sitz in Durham, North Carolina.

Historie: Erstveröffentlichung des Artikels online: 13. Juli 2022 -
Manuskript angenommen: 7. Juli 2022 - Manuskript erhalten: 25. April 2022