

Diplomarbeit

Intoxikationen im Kindesalter

eingereicht von

Marina Isabella Ertl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl

Graz, am 27.06.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 27.06.2024

Marina Isabella Ertl eh

Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle die Gelegenheit nutzen, um mich bei all denjenigen zu bedanken, die mich während meines gesamten Studiums und vor allem während der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt und ermutigt haben.

Ein besonderer Dank gebührt meinem Betreuer Herrn Professor Siegfried Gallistl, der mir während der gesamten Ausarbeitung eine professionelle und fachliche Hilfe war.

Meinem Verlobten Alexander gilt ein außerordentlicher Dank. Er hat mich mit seiner bedingungslosen Unterstützung, Motivation und Geduld durch alle Höhen und Tiefen seit meiner Aufnahmeprüfung durch das gesamte Studium und die Erstellung der Diplomarbeit begleitet.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Korrekturleserinnen und Lesern Antonia, Alexander, Petra, Ines und meinen Eltern herzlich für eure Zeit und Ausbesserungen bedanken.

Abschließend gilt ein spezieller Dank meiner geliebten Familie, insbesondere meinen Eltern Petra und Robert, für die Ermöglichung meiner Ausbildung und die unermüdliche Unterstützung, Ermutigung und Liebe.

Zusammenfassung

Hintergrund

Vergiftungen können gerade im Kindesalter eine Vielfalt an Auslösern haben und sind häufig sehr schwer den genauen Ursachen zuzuordnen. Aus diesem Grund kann man im Groben die unterschiedlichen Symptomenkomplexe zu sogenannten Toxidromen zusammenfassen und hat auf Grundlage dieser einen ersten Therapieansatz zur Hand. Bei identifizierten Ursachen gibt es in vielen Fällen eine spezifische Antidottherapie, sowie diverse Möglichkeiten zur primären und sekundären Giftelimination, weshalb im Folgenden ein Auszug aus häufigen Ätiologien beschrieben wird.

Material und Methoden

Die Grundlage dieser Arbeit stellt eine systematische und detaillierte Literaturanalyse von Onlinedatenbanken (vor allem PubMed, Google Scholar, pediatrics and neonatology), Guidelines (z.B. ERC, Neurocritical Care Society), Fachliteratur und Reviews (z.B. Up2Date, CME-Artikel) dar.

Schlussfolgerung

Aufgrund der sehr vielfältigen Möglichkeiten und Wege, wie Kinder sich vergiften können, ist häufig der einzige Weg, eine symptomatische Therapie zu starten. Diese beinhaltet Basismaßnahmen, wie zum Beispiel die stationäre Aufnahme (bei Bedarf auf der Intensivstation) mit einer regelmäßigen bzw. kontinuierlichen Kontrolle der Vitalfunktionen, einen intravenösen Zugang, Sauerstoffinhalation und Flüssigkeitsgabe bei Bedarf. Darüber hinaus besteht häufig ein zusätzlicher Bedarf an weiteren Medikamenten wie zum Beispiel Katecholamine bei Schockzuständen, Aktivkohle zur Giftelimination oder Antiarrhythmika bei Herzrhythmusstörungen. Bei lebensbedrohlichen Zustandsbildern steht selbstverständlich die Sicherung der Lebensfunktionen an erster Stelle. Wenn eine spezielle Noxe identifiziert werden kann, stehen für ausgewählte Substanzen Gegengifte zur Verfügung, welche neben der symptomorientierten Therapie den zweiten wichtigen Grundpfeiler stellen.

Abstract

Background

Poisoning can have a variety of triggers, especially in childhood, and is often very difficult to assign to an exact cause. Consequently, the different symptom complexes can be roughly summarized into so-called toxidromes, and an initial therapeutic approach is available based on these. In a plethora of intoxications there is a specific antidote therapy, as well as various options for primary and secondary toxin elimination, consequently a excerpt of common etiologies are described.

Material and methods

The basis of this work is a systematic and detailed literature analysis of online databases such as PubMed, Google Scholar, pediatrics and neonatology guidelines (e.g. ERC, Neurocritical Care Society), specialist literature and reviews (e.g. Up2Date, CME articles).

Conclusion

Reasons for intoxications in children can have diverse unclear etiologies which necessitates a primary symptomatic treatment. This includes basic measures such as hospitalization (if necessary, in the intensive care unit) with regular or continuous monitoring of vital functions, intravenous access, oxygen inhalation and fluid administration. In addition, further medication such as catecholamines for shock, activated charcoal to eliminate toxins or antiarrhythmic drugs can be necessary. In case of life-threatening conditions, the priority is to safeguard vital functions. If a specific noxious agent can be identified, antidotes are available for selected substances, which form the second important pillar alongside symptom-oriented therapy.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG	III
ZUSAMMENFASSUNG.....	IV
HINTERGRUND.....	IV
MATERIAL UND METHODEN.....	IV
SCHLUSSFOLGERUNG	IV
ABSTRACT	V
BACKGROUND	V
MATERIAL AND METHODS.....	V
CONCLUSION	V
ABKÜRZUNGEN	VIII
TABELLENVERZEICHNIS.....	X
EINLEITUNG	XI
1 TOXIDROME.....	1
1.1 ANTICHOLINERGES TOXIDROM	1
1.2 CHOLINERGES TOXIDROM.....	4
1.3 SYMPATHOMIMETISCHES TOXIDROM.....	7
1.4 SEROTONIN-SYNDROM	9
1.5 MALIGNES NEUROLEPTIKA-SYNDROM	12
1.6 EXTRAPYRIMIDALES SYNDROM	13
1.7 OPIOID-TOXIDROM	14
1.8 SEDATIV-HYPNOTISCHES TOXIDROM	15
2 SPEZIELLE VERGIFTUNGEN UND DEREN ZIELGERICHTETE THERAPIE	16
2.1 ARZNEIMITTELINTOXIKATIONEN	16
2.1.1 <i>Neurologisch wirksame Substanzen</i>	16
2.1.2 <i>Antihypertensiva</i>	21
2.1.3 <i>Analgetika</i>	23
2.2 INTOXIKATIONEN MIT PESTIZIDEN.....	34
2.2.1 <i>Organophosphate</i>	35
2.2.2 <i>Carbamate</i>	36
2.3 ALKOHOLINTOXIKATION	37
2.3.1 <i>Methanol</i>	38
2.3.2 <i>Ethanol</i>	39
2.4 NIKOTININTOXIKATION.....	42

2.5	VERGIFTUNGEN MIT PFLANZEN.....	44
2.5.1	<i>Blauer Eisenhut</i>	44
2.5.2	<i>Tollkirsche</i>	46
2.5.3	<i>Eibe</i>	47
2.5.4	<i>Stechapfel</i>	49
2.5.5	<i>Herbstzeitlose</i>	49
2.5.6	<i>Wasserschierling</i>	51
2.5.7	<i>Engelstrompete</i>	51
2.5.8	<i>Bilsenkraut</i>	53
2.5.9	<i>Wunderbaum</i>	53
2.5.10	<i>Fingerhut</i>	54
2.5.11	<i>Maiglöckchen</i>	55
3	MATERIAL UND METHODEN.....	57
3.1	ZIELSETZUNG.....	57
4	DISKUSSION	58
5	LITERATURVERZEICHNIS.....	60

Abkürzungen

ACS	akutes Koronarsyndrom
ADH	antidiuretisches Hormon
ASS	Acetylsalicylsäure
AV	atrioventrikulär
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
COX	Cyclooxygenase
dl	Deziliter
DOR	δ -Opioidrezeptoren
ECLS	extracorporeal life support
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
evtl.	eventuell
g	Gramm
GABA	γ -Aminobuttersäure
GCS	Glasgow Coma Scale
ggf.	gegebenenfalls
HF	Herzfrequenz
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOR	κ -Opioidrezeptor
l	Liter
LSD	Lysergsäurediethylamid
MAO	Monoaminoxidase

max.	maximal
MDMA	3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin
mEq	Milliäquivalent
mg	Milligramm
mind.	mindestens
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MOR	μ -Opioidrezeptor
ms	Millisekunden
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
NSRI	Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SNRI	selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSNRI	selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TCA	trizyklische Antidepressiva
v.a.	vor allem
VA-ECMO	venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung
ZNS	zentrales Nervensystem
5-HT3	5-Hydroxytryptamin-3
μ g	Mikrogramm

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beispiele für Serotonin-Syndrom auslösende Wirkstoffe (17,19,20).....	10
Tabelle 2: Opioidrezeptoren und deren Wirkung (33,47)	24
Tabelle 3: Affinität an den Opiatrezeptoren der unterschiedlichen Opiate (33)	25

Einleitung

Akute Vergiftungen im Kindesalter sind sehr häufig vorkommende Krankheitsbilder in den pädiatrischen Notaufnahmen. Vor allem im Kleinkindalter sind es meist akzidentielle Geschehnisse. Im Gegensatz dazu vergiften sich Jugendliche oftmals aus suizidaler Absicht oder im Rahmen von Austestungen verschiedener Substanzen. (1,2)

Aufgrund der Vielzahl an möglichen Auslösern für Vergiftungen und der Schwierigkeit der Identifikation dieser, besonders im Kindesalter, ist es häufig nahezu unmöglich, die genaue Ursache allein anhand der Symptome zu identifizieren. Aus diesem Grund wird die Verdachtsdiagnose zumeist auf Grundlage des Symptomenkomplexes gestellt, welche die Ursachen deutlich eingrenzen können und eine Grundlage für die symptomatische Therapie darstellen. Diese typischen Erscheinungsbilder können in Toxidromen zusammengefasst werden. (1,3)

In dieser Arbeit werden als Grundlage die bekannten Toxidrome thematisiert und anschließend eine Auswahl an unterschiedlichen Vergiftungsursachen erörtert. Dabei werden unter anderem jeweils die dazugehörigen Pathophysiologien, Symptome, Komplikationen und Therapien beschrieben. (4)

1 TOXIDROME

Toxidrome beschreiben typische Erkrankungsbilder, welche durch Vergiftungen ausgelöst werden. Durch diese speziellen Symptomenkomplexe lassen sich die wahrscheinlich ursächlichen Substanzen bzw. deren Gruppen identifizieren. Zudem kann eine spezielle Therapie anhand der charakteristischen klinischen Erscheinungsbilder eingeleitet werden. Als typische Toxidrome können folgende genannt werden: (4)

- Anticholinerges Toxidrom
- Cholinerges Toxidrom
- Sympathomimetisches Toxidrom
- Serotonin-Syndrom
- Malignes Neuroleptika-Syndrom
- Extraprimidales Syndrom
- Opioid-Toxidrom
- Sedativ-hypnotisches Toxidrom

1.1 Anticholinerges Toxidrom

Das anticholinerge Toxidrom entsteht durch eine kompetitive Hemmung der Muskarinrezeptoren, wodurch es zu einer Parasympathikolyse kommt. Zu den typischen Symptomen der peripheren Form zählen Folgende: (4,5)

- Mydriasis und Sehstörungen
- Trockene Schleimhäute, fehlende Schweißproduktion
- Erhöhte Körpertemperatur
- Sinustachykardie
- Verminderte Darmaktivität
- Harnverhalt

Sobald Toxine die Blut-Hirn-Schranke überwinden und ihre Wirkung im zentralen Nervensystem entfalten, spricht man von einem zentralen anticholinergen Syndrom. Zusätzlich zu den oben genannten Symptomen können je nach Stärke

der Ausprägung Aufmerksamkeitsdefizite, delirante Zustände, Halluzinationen und Vigilanzminderungen bis hin zum Koma auftreten. (4,5)

Ursächlich sind häufig Medikamente wie Antipsychotika, trizyklische Antidepressiva, Scopolamin, Atropin und atropinähnliche Stoffe. Im Kindesalter ist Dimenhydrinat aufgrund von unbeabsichtigten Überdosierungen ebenso oftmals ein Auslöser. Zudem können nach der Ingestion von bestimmten Pflanzen wie zum Beispiel Tollkirsche, Engelstropete oder Stechapfel anticholinerge Symptome auftreten. (4)

Differentialdiagnostisch sollte bei deliranten Zustandsbildern neben einem anticholinergen Toxidrom an eine Meningitis oder Sepsis gedacht werden. Wobei zu beachten ist, dass bei einer entzündlichen Genese meist ein schleichender Beginn charakteristisch ist. Ebenso könnte das Serotoninsyndrom oder sympathomimetische Toxidrom ähnliche Manifestationen zeigen. (6)

Die Diagnose einer anticholinergen Vergiftung basiert auf den typischen klinischen Anzeichen und Symptomen einer anticholinergen Toxizität. In Fällen, in denen die Diagnose unklar ist und keine Kontraindikation besteht, kann die Reaktion der Patientin bzw. des Patienten auf die Verabreichung von Physostigmin für die Diagnose hilfreich sein. Wenn eine Patientin bzw. ein Patient eine angemessene Dosis Physostigmin erhält und Anzeichen bzw. Symptome eines cholinergen Überschusses (zum Beispiel Bradykardie, Schwitzen) entwickelt, liegt keine anticholinerge Vergiftung vor. (6)

Das Gefährdungspotenzial und die Letalität hängen von der Ausprägungsart des Syndroms ab. Die periphere Form ist nur in seltenen Fällen lebensbedrohlich und bedarf meist keiner Therapie. Bei zentralen anticholinergen Toxidromen benötigt es jedoch häufig eine symptomatische Therapie bzw. bei sehr ausgeprägter Symptomatik kann eine Antidotgabe mit Physostigmin erforderlich sein. (4)

Grundsätzlich sollte die Notfallbehandlung mit der Sicherung von Atemwegen, Atmung und Kreislauf beginnen. Die Patientinnen und Patienten sollten einen intravenösen Zugang, zusätzlichen Sauerstoff, EKG-Monitoring, engmaschige Blutdruckkontrollen und kontinuierliche Pulsoxymetrie erhalten. Viele der auslösenden Medikamente manifestieren ihre Toxizität, einschließlich der häufig vorkommenden Kardiotoxizität, zu unterschiedlichen Zeitpunkten und in unterschiedlichem Ausmaß. Daher wird empfohlen, die kardiale Überwachung und die Pulsoxymetrie fortzusetzen, bis die kardialen Symptome (zum Beispiel Tachykardie) und die Toxizität für das zentrale Nervensystem (ZNS) abgeklungen sind und ein angemessener Beobachtungszeitraum verstrichen ist. (6)

Zur primären gastrointestinalen Dekontamination kann Aktivkohle verabreicht werden. Dabei muss darauf geachtet werden, dass die Patientin bzw. der Patient bei vollem Bewusstsein ist und intakte Schutzreflexe hat. Die beste Wirkung durch Aktivkohle kann erzielt werden, solange sich das Toxin im Magen befindet. Aus diesem Grund sollte Aktivkohle innerhalb der ersten Stunde verabreicht werden, wobei eine potenzielle Wirkung zu einem späteren Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden kann. (6,7)

Sinustachykardien mit bis 150 Schlägen pro Minute und in Ausnahmefällen noch höhere Frequenzen bedürfen nur selten einer Therapie und sistieren in der Regel spontan. Dennoch kann vor allem bei Breitkomplextachykardien eine Therapie mit Natriumbikarbonat notwendig sein. Die Initialdosis beträgt 1-2 ml/kg KG einer 8,4%igen Infusion und es sollte ein Ziel-pH-Wert von 7,50 bis 7,55 angestrebt werden. Durch die Serumalkalisierung wird die nicht ionisierte Form des ursächlichen Medikaments, welche schlechter bindet, gefördert und damit die Wirkung abgeschwächt. Volumenüberladung, Hypokaliämie, Hypernatriämie und metabolische Alkalose können die Folge einer lange andauernden Bikarbonatinfusion sein, deshalb müssen die Patientinnen und Patienten zur Vermeidung dieser Komplikationen engmaschig überwacht werden. (6,8,9)

Potenziell auftretende Unruhezustände und Krampfanfälle sollten mit Benzodiazepinen therapiert werden. Als Beispiel könnte 0,1 mg/kg KG bzw. max. 2 mg pro Einzeldosis Lorazepam verabreicht werden. Da einige Neuroleptika wie, Phenothiazine und Butyrophenone, selbst eine anticholinerge Wirkung haben, sollte auf diese verzichtet werden. Ebenso sollte eine mögliche Hyperthermie und Rhabdomyolyse therapiert werden. (6)

Physostigmin gilt als das spezifische Antidot der anticholinergen Vergiftung und ist bei signifikanter zentraler anticholinergem Symptomatik angezeigt. Als relative Kontraindikationen gelten nicht rein anticholinerge Vergiftungen, reaktive Atemwegserkrankungen, Darmverschluss, Epilepsie und Störungen der kardialen Erregungsleitung. Ebenso sollte Physostigmin bei Intoxikationen mit trizyklischen Antidepressiva nicht eingesetzt werden, da schlimmstenfalls eine Asystolie die Folge sein kann. Bei sachgemäßer Anwendung sind jedoch kaum Nebenwirkungen oder Komplikationen zu erwarten. Vor allem bei Kindern scheint Physostigmin bei der Therapie von Unruhe und anticholinergem Delir gegenüber Lorazepam überlegen zu sein. Die Initialdosis beträgt 0,02 mg/kg KG, wobei maximal 0,5 mg pro Einzeldosis verabreicht werden sollten. Gegebenenfalls muss eine geringere Dosis nach 20-30 Minuten wiederholt appliziert werden. (6)

1.2 Cholinerges Toxidrom

Das cholinerge Toxidrom wird durch eine Hemmung der Acetylcholinesterase ausgelöst. Diese fehlende Aktivität führt zu einer Ansammlung von Acetylcholin im synaptischen Spalt, was wiederum eine Überstimulation der dazugehörigen muskarinergen und nikotinergen Acetylcholin-Rezeptoren bewirkt und zu einer verstärkten Parasympathikusaktivierung führt. (4)

Folgende Symptome werden durch die Überstimulation von Muskarinrezeptoren ausgelöst:

- Massiv erhöhte Schweißproduktion
- Vermehrter Tränenfluss

- Durch gesteigerten Speichelfluss ausgelöste Bronchorrhoe mit begleitendem Bronchospasmus und dadurch ausgelöster Oxygenierungsstörung
- Erhöhte Darmaktivität mit Durchfall
- Unkontrolliertes Harnlassen
- Übelkeit, Erbrechen
- Bradykardie
- Miosis
- Krampfanfälle
- Koma mit eventuell begleiteter zentraler Atemlähmung

Zudem führen überstimulierte Nikotinrezeptoren zu Muskelfaszikulationen mit folgender Muskelschwäche und im schlimmsten Fall zu Lähmungen der Muskulatur. Dadurch kann die Atemmuskulatur ebenso beeinträchtigt werden, was wiederum zu einer verminderten Oxygenierung und Decarboxylierung führt. (4)

Aufgrund der mittlerweile verbotenen Insektizide der Gruppe der Organophosphate, welche zu cholinergen Symptomen führen können, sind diese nunmehr eine sehr seltene Ursache. Acetylcholinesterase-Hemmer können auch als Auslöser des cholinergen Toxidroms genannt werden. Diese sind unter anderem in diversen Kampfgasen wie Saringas oder Nowitschok enthalten. (4)

In der Medizin werden sowohl direkte Parasympathomimetika wie Pilocarpin, als auch indirekte Parasympathomimetika wie Physostigmin oder Rivastigmin und Organophosphate eingesetzt, welche ebenfalls eine cholinerge Wirkung haben. (10,11)

Abhängig von der Ursache und ob die Schädigung der Acetylcholinesterase reversibel oder irreversibel erfolgt ist, unterscheidet sich die Regenerationsdauer und der Therapieaufwand. Bei einigen Stoffen wie zum Beispiel Parathion, welches über die Haut, oder Saringas welches über die Atemwege aufgenommen wird, sollte beim Behandlungsteam auf Eigenschutz im Sinne von Schutzmantel,

Handschuhen, ausreichender Belüftung und ggf. FFP2-Maske geachtet werden.
(4)

Aufgrund der Kombination aus Atemdepression, welche durch eine Nikotinrezeptor vermittelte Zwerchfellschwäche entsteht, Bronchospasmus und Bronchorrhoe, kann es rasch zu Atemversagen kommen, weshalb häufig eine endotracheale Intubation notwendig ist. Dabei sollte beachtet werden, dass Succinylcholin zu vermeiden ist, da es durch die Acetylcholinesterase metabolisiert wird, was bei Patientinnen und Patienten mit cholinergeren Vergiftungen zu einer übermäßigen und verlängerten neuromuskulären Blockade führt. Alternativ können nicht depolarisierende Muskelrelaxantien wie zum Beispiel Rocuronium verwendet werden. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass aufgrund der kompetitiven Hemmung an der neuromuskulären Bindungsstelle häufig höhere Dosen erforderlich sind. (12)

Atropin gilt als das spezifische Antidot bei cholinergen Toxidromen. Der zugrunde liegende Wirkmechanismus beruht darauf, dass Atropin an den Muskarinrezeptoren mit Acetylcholin konkurriert und somit die cholinerge Aktivierung verhindert. Bei der Verwendung als Antidot sind deutlich höhere Dosen erforderlich als bei der Therapie einer Bradykardie, deshalb gibt es für diese Indikationen 100 mg Atropin-Ampullen. Bei mittelschwerer bis schwerer cholinergem Toxizität sollte Atropin bei Kindern in einer Dosis von 0,05 – 0,1 mg/kg KG i.v. verabreicht werden. Kann damit keine ausreichende Wirkung erzielt werden, sollte die Atropingabe alle 3-5 Minuten repetitiv erfolgen, bis die pulmonalen muskarinergen Anzeichen und Symptome gelindert sind. Grundsätzlich ist die benötigte Dosis sehr individuell und abhängig von der Menge und Art des auslösenden Triggers. Danach sollte eine kontinuierliche Infusion mit 10-20% der Initialdosis pro Stunde infundiert werden, wobei auf das Auftreten einer Atropintoxizität geachtet werden und die Rate ggf. angepasst werden muss.
(4,12,13)

Ein kleiner Prozentsatz der Patientinnen und Patienten spricht nicht ausreichend auf eine hochdosierte Atropintherapie an. In diesen Fällen kann eine Therapie mit Adrenalin erwogen werden. (12)

1.3 Sympathomimetisches Toxidrom

Das sympathomimetische Toxidrom wird ausgelöst durch eine massiv gesteigerte Aktivität des Sympathikus aufgrund einer vermehrten Katecholaminausschüttung und einer verminderten Rückresorption dieser. (4)

Zum typischen Symptomenkomplex eines sympathomimetischen Toxidroms gehören folgende Symptome: (4)

- Tachykardie
- Hypertonie
- Massive Agitation
- Mydriasis
- Hyperthermie
- Schwitzen

Im Verlauf kommt es durch die massive adrenerge Überstimulation zu Erschöpfungszuständen, welche jedoch häufig nicht als solche wahrgenommen werden. Anzeichen dafür können schwere Hyperthermien (über 40°C Körpertemperatur), Exsikkose, Rhabdomyolyse mit eventueller renaler Schädigung und eine massive Hyperkaliämie sein. Intrakranielle Hämorrhagien und die Hyponatriämie zählen zu den selteneren Komplikationen. Besonders der Konsum von Kokain kann ACS-typische Beschwerden auslösen, weshalb das akute Koronarsyndrom hierbei zusätzlich eine mögliche Komplikation darstellen kann. (4)

Auslöser sind in den meisten Fällen aufputschende Drogen wie zum Beispiel: (4)

- Amphetamine: Speed
- Methamphetamine: Crystal Meth

- Kokain
- andere psychoaktive Substanzen: Badesalz, Kathione

Aber auch als Arzneimittel eingesetzte Stoffe wie zum Beispiel Phenylephrin, Etilerfrin oder Ephedrin, welche unter anderem auch in Nasensprays enthalten sind, können ursächlich für ein sympathomimetisches Toxidrom sein. (3,14)

Für die meisten Sympathomimetika gibt es keine spezifische Antidottherapie. Vorrangig sind der Schutz der Atemwege sowie die Aufrechterhaltung der Atmung und des Kreislaufs. Bei der Behandlung und Betreuung dieser Patientinnen und Patienten geht es in erster Linie darum, weitere Schäden durch die sympathomimetischen Wirkungen auf das ZNS und das Herz-Kreislauf-System zu verhindern. Bei oral eingenommen sympathomimetischen Substanzen kann nach Ausschluss von Kontraindikationen innerhalb eines angemessenen Zeitraums und bei vollem Bewusstsein Aktivkohle in Betracht gezogen werden. (7,15)

Die wichtigste Medikamentengruppe zur symptomatischen Behandlung sind Benzodiazepine. Diese Medikamente wirken beruhigend und bieten zugleich eine Anfallsprophylaxe nach Krampfanfällen. Außerdem können sie zur Krampfunterbrechung eingesetzt werden. Ebenso dienen sie effektiv zur Vorbeugung von Erregungsdelirien. Des Weiteren kann die intravenöse Flüssigkeitszufuhr die Hydratation und die renale Ausscheidung von Stoffwechselabbauprodukten fördern sowie eine passive Kühlung zur Aufrechterhaltung einer normalen Körpertemperatur bewirken. Außerdem können Antipsychotika erforderlich sein, da sich besonders bei kindlichen Patientinnen und Patienten Psychosen und aggressives Verhalten häufen. Im Falle einer Rhabdomyolyse sollte dahingehend eine spezifische Therapie sowie aggressive Hydratation und Diurese zum Schutz der Nieren erfolgen. (15,16)

1.4 Serotonin-Syndrom

Das Serotonin-Syndrom ist ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, welcher mit einer erhöhten serotonergen Aktivität im zentralen Nervensystem einhergeht. Es kann als Nebenwirkung bei therapeutischer Medikamenteneinnahme, als unbeabsichtigte Wechselwirkung zwischen Medikamenten und nach absichtlicher Selbstvergiftung auftreten. Grundsätzlich ist es immer eine vorhersehbare Folge von übermäßigem serotonerger Agonismus an zentralen und peripheren Rezeptoren und damit keine idiopathische Arzneimittelreaktion. Die zunehmende Häufigkeit dieses Vergiftungssyndroms in allen Altersgruppen wird auf den vermehrten Einsatz von Medikamenten, welche in das Serotonin-System eingreifen, zurückgeführt. (17–19)

Die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, auch SSRI genannt, ist die Medikamentengruppe, welche am häufigsten mit dem Serotonin-Syndrom in Verbindung gebracht wird. Gleichzeitig verlaufen SSRI induzierte Syndrome im Vergleich zur Symptomatik anderer auslösenden Gruppen weniger schwer. Meist führt die Kombination mehrerer Substanzen zum fulminanten Serotonin-Syndrom. (19,20)

Serotonin-Syndrom auslösende Wirkstoffe	
Erhöhung der Serotoninbildung	<ul style="list-style-type: none">• Tryptophan• Oxitriptan
Erhöhung der Serotoninfreisetzung	<ul style="list-style-type: none">• Amphetamine• MDMA• Kokain• Mirtazapin
Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	<ul style="list-style-type: none">• Kokain• MDMA• Meperidin• Tramadol

	<ul style="list-style-type: none"> • Dextromethorphan • SSRI: Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin • SNRI: Duloxetin, Desvenlafaxin, Levomilnacipran, Milnacipran, Venlafaxin • Bupropion • Trazodon • Amitryptilin • 5-HT3-Antagonisten: Ondansetron, Granisetron • Methylphenidate • Lamotrigin
Serotoninstoffwechsellinhibitoren (MAO-Hemmer)	<ul style="list-style-type: none"> • Nichtselektive: Isocarboxazid, Linezolid • MAO-A selektive: Methylenblau, Moclobemid • MAO-B selektive: Rasagilin
Direkte Serotoninrezeptoragonisten	<ul style="list-style-type: none"> • Buspiron • Triptane • Ergotamin und Derivate • Fentanyl • LSD • Lasmiditan
Sonstige	<ul style="list-style-type: none"> • Lithium

Tabelle 1: Beispiele für Serotonin-Syndrom auslösende Wirkstoffe (17,19,20)

Folge eines Serotonin-Syndroms kann ein Spektrum an klinischen Befunden sein, welche sich als Trias zusammenfassen lassen. Dazu werden Veränderungen des mentalen Zustandes, autonome Hyperaktivität und neuromuskuläre Abnormitäten gezählt. Im Allgemeinen sind die Verläufe von sehr unterschiedlicher Schwere. Folgende Symptome können die Folge sein: (4,19)

- Hyperthermie
- Tachykardie
- Mydriasis
- Krampfanfälle
- Koma
- Gesteigerte muskuläre Erregbarkeit und Reflexe
- Muskelrigidität
- Tremor

Als Erstmaßnahme sollten alle serotonergen Wirkstoffe abgesetzt werden und im Folgenden normale Vitalparameter angestrebt werden. Zu den Standardmaßnahmen gehören Sauerstoffgabe, Flüssigkeitszufuhr und eine kontinuierliche Herzüberwachung. Bei Vorliegen einer Instabilität oder Hyperthermie (insbesondere über 41,1 °C) muss eine spezifische Therapie eingeleitet werden. Bei Körpertemperaturen von über 41,1 °C sollte zudem eine zügige Narkoseeinleitung mit Muskelrelaxation und endotrachealer Intubation mit anschließender Aufrechterhaltung mittels Benzodiazepine erfolgen. Bei Unruhezuständen ist ebenso eine Sedierung auf Benzodiazepinbasis empfohlen. (21)

Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit schweren Symptomen können serotonerge Antagonisten wie Cyproheptadin mit einer Dosis von 0,25 mg/kg KG pro Tag verabreicht werden. (21)

1.5 Malignes Neuroleptika-Syndrom

Während der Therapie und vor allem bei Überdosierungen mit Neuroleptika bzw. Antipsychotika kann es zum Auftreten eines malignen Neuroleptika-Syndroms kommen. Ebenso kann das Absetzen von diversen Parkinsonmedikamenten ursächlich sein. Pathophysiologisch liegt eine Dopamin-D2-Rezeptorblockade in unterschiedlichen Arealen des Gehirns zugrunde. In den meisten Fällen sind Medikamentennebenwirkungen und eher seltener Überdosierungen für die Symptome verantwortlich. (3,4)

Neuroleptika der ersten Generation wie zum Beispiel Haloperidol sind dabei mit schwereren Verläufen vergesellschaftet als Neuroleptika der zweiten Generation. Weitere auslösende Substanzen sind neben Antipsychotika zum Beispiel Clozapin, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin und Risperidon, sowie bestimmte Antiemetika wie Domperidon, Droperidol, Metoclopramid, Prochlorperazin und Promethazin. (22)

Anders als beim sympathomimetischen oder serotonergen Syndrom entwickeln sich die Symptome über mehrere Tage (häufig über einen Zeitraum von bis zu 7-14 Tagen). Zu diesen zählen unter anderem Tachykardien begleitet von einer Hypertonie, zudem Muskelrigidität und seltener Hyperreflexie und Rhabdomyolyse. In 5-22% der Fälle kann das maligne Neuroleptika-Syndrom tödlich enden. (4)

Schwerwiegende Komplikationen wie zum Beispiel Dehydratation, Elektrolytstörungen, akutes Nierenversagen, Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, respiratorisches Versagen, tiefe Venenthrombosen, Hyperthermie, Leberversagen und Sepsis treten sehr häufig auf und können tödlich enden, weshalb eine aggressive und unterstützende intensivmedizinische Behandlung essenziell ist. (22,23)

Als Erstmaßnahme sollten alle auslösenden Stoffe beseitigt werden und Psychopharmaka nach Möglichkeit abgesetzt werden. Wenn der Auslöser das Absetzen dopaminerger Therapie darstellt, sollte diese wieder eingeleitet werden. Im therapeutischen Vordergrund stehen die Aufrechterhaltung der Atmung und des Kreislaufs. Außerdem sollten bei Fieber kühlende Maßnahmen erfolgen, symptomorientierte Therapien sowie niedermolekulares Heparin zur Thromboseprophylaxe und Benzodiazepine zur Beruhigung verabreicht werden. Als spezifische pharmakologische Therapie kann Dantrolen, Mromocriptin oder Amantadin verabreicht werden. (22,23)

1.6 Extrapyrimidales Syndrom

Das extrapyrimidale Syndrom stellt kein Toxidrom im eigentlichen Sinne dar. Es kann jedoch aufgrund seines typischen Erscheinungsbildes nach der Einnahme von SSRI, Dopamin-Antagonisten wie Metoclopramid oder Antipsychotika, dabei sind vor allem Haloperidol und Prochlorperazin zu nennen, dazugezählt werden. (3,4,24)

Zum typischen Erscheinungsbild zählen parkinsonähnliche, rigide Hypokinesien bzw. Dyskinesien bei erhaltenem Bewusstsein. Dabei kann der Zeitpunkt des Symptombeginns je nach auslösender Substanz stark variieren. In manchen Fällen tritt das Syndrom erst nach bis zu fünf Tagen nach Beginn der Medikation auf. (4,24)

Akute extrapyrimidale Symptome werden mit Diphenhydramin 0,5-1 mg/kg KG therapiert, was im besten Fall innerhalb von Minuten zum Sistieren der Symptome führen kann. Benztropin 0,05 mg/kg KG kann bei Kindern über drei Jahren mit schweren Reaktionen anfänglich oder bei Versagen der Diphenhydramin-Therapie ebenfalls verwendet werden. Ebenso kann Biperiden in folgenden Dosierungen angewandt werden: (24–27)

- Kinder bis zu 1 Jahr: 1 mg Biperidenlactat
- Kinder bis zu 6 Jahren: 2 mg Biperidenlactat

- Kinder bis zu 10 Jahren: 3 mg Biperidenlactat

Alternativ können auch Benzodiazepine wie zum Beispiel Lorazepam (0,05 mg/kg KG) intravenös verabreicht werden. (24–27)

1.7 Opioid-Toxidrom

Sowohl im therapeutischen Kontext, als auch im Rahmen eines Drogenabusus kann es zum klinischen Erscheinungsbild des Opioid-Toxidroms kommen, wobei es insgesamt das häufigste Vergiftungssyndrom darstellt. (4)

Im klinischen Alltag sind angehäuften Fentanylpflaster, welche übersehen oder vergessen wurden, eine der häufigsten Ursachen. Heroin und Fentanyl werden im Rahmen von missbräuchlichen Verwendungen ebenso oftmals akzidentiell überdosiert. (4)

Die typischen Symptome umfassen Miosis, Vigilanzminderungen und Bradypnoe bis hin zur Apnoe. Dabei können Komplikationen wie Lungenödem oder Aspirationspneumonien auftreten und im schlimmsten Fall bis hin zum Atem-Kreislaufstillstand führen. (4)

Die Akuttherapie umfasst die Sicherung der Atmung und die Verabreichung des Antidots Naloxon. Falls ein Antidot verabreicht wird, sollte die Atmung mittels 100%igem Sauerstoff und gegebenenfalls Beutelmaskenbeatmung während der Verabreichung unterstützt werden. Schlimmstenfalls kann bei Notwendigkeit einer endotrachealen Intubation die Verabreichung von Naloxon jedoch kontraproduktiv sein. (2,28)

Naloxon gilt als kompetitiver Opioidantagonist und wird mit einer initialen Dosierung von 0,01 mg/kg KG intravenös verabreicht. Dabei gilt es die klinische Wirkzeit von 45-70 Minuten zu beachten, was ggf. eine repetitive Gabe erforderlich macht. (2,28)

1.8 Sedativ-hypnotisches Toxidrom

Gekennzeichnet ist das sedativ-hypnotische Toxidrom grundsätzlich durch Vigilanzminderungen in Kombination mit nahezu unveränderten bzw. stabilen Vitalparametern. Erst bei Intoxikationen mit hohen Dosen der auslösenden Substanzen kann es am Ende zum Atemstillstand mit Verlust jeglicher Schutzreflexe kommen. Ursächlich sind typischerweise Substanzen wie Ethanol, Liquid Ecstasy, Benzodiazepine, Barbiturate, Gabapentin oder Pregabalin. (4,29)

Aufgrund der sehr heterogenen Substanzen, welche das sedativ-hypnotische Toxidrom auslösen können, ist eine sichere Abgrenzbarkeit dieses Toxidroms nur selten möglich. Zudem können die meisten Toxidrome im Endstadium zum Koma führen und Veränderungen der Vitalparameter sind oftmals nur schwer objektivierbar. Dies ist vor allem bei noch nicht vollkommen komatösen, jedoch gestressten Patientinnen und Patienten äußerst schwierig. Aus den genannten Gründen ist dieses Vergiftungsbild eine Ausschlussdiagnose. (4,29)

Meist besteht die Therapie aus einer rein symptomatischen Behandlung und einer supportiven Sicherung der Vitalfunktionen. (4)

2 SPEZIELLE VERGIFTUNGEN UND DEREN ZIELGERICHTETE THERAPIE

Intoxikationen im Kindesalter haben ein großes Spektrum an Auslösern. Im Folgenden wird eine Auswahl von häufigen Ursachen und deren spezifische Therapie beschrieben. Die Ingestion von Arzneimitteln zählt dabei zu den häufigsten Substanzen, welche Kinder akzidentiell zu sich nehmen. Ebenso gelten Pestizide, Alkohol und Nikotin als nicht zu unterschätzende Ätiologien für schwerwiegende Vergiftungserscheinungen. Vor allem in den Sommermonaten häufen sich Vergiftungen mit diversen Pflanzen, da sie aufgrund ihres oftmals bunten und sehr interessanten Erscheinungsbildes das Interesse der Kinder erwecken. (1,3,30)

2.1 Arzneimittelintoxikationen

Arzneimittelintoxikationen haben ein sehr weites Spektrum an Toxizität, Nebenwirkungen und Symptomen, was die Behandlung dieser umso schwieriger macht und oftmals Ärztinnen und Ärzte vor große Herausforderungen stellt. (31)

Epidemiologisch betrachtet sind die Patientinnen und Patienten im Durchschnitt elf Jahre alt und nur ein Bruchteil der Vergiftungen mit Arzneimitteln ereignet sich im Säuglingsalter. Es zeigt sich in der Häufigkeitsverteilung eine geringe Tendenz in Richtung des weiblichen Geschlechts. Ein Großteil der Intoxikationen findet in den Privaträumen ohne Vorsatz statt. (31)

Hervorzuheben aufgrund ihrer häufigen Verordnung bzw. Verwendung sind hier neurologisch wirksame Substanzen wie Benzodiazepine und Antidepressiva, sowie Antihypertensiva und Analgetika. (31)

2.1.1 Neurologisch wirksame Substanzen

Mit etwas mehr als vierzig Prozent machen neurologisch wirksame Substanzen den Großteil der Arzneimittel aus, welche zu Vergiftungen bei Kindern führen. In

dieser Substanzgruppe sind vor allem anxiolytisch und hypnotisch wirkende Stoffe am häufigsten zu finden - wie zum Beispiel Lorazepam (Benzodiazepin). An zweiter Stelle stehen Antidepressiva, wobei Serotoninwiederaufnahmehemmer wie Fluoxetin als Vertreter genannt werden können. (14,31)

2.1.1.1 Benzodiazepine

Benzodiazepine binden an den GABA-A Rezeptor im synaptischen Spalt und wirken an diesem agonistisch, was zu einem Chloridioneneinstrom führt. Dies bewirkt eine schwere Erregbarkeit des postsynaptischen Neurons und eine Verminderung der Natrium- oder Calciumeinströme. Abhängig von der verabreichten Dosis wirken Benzodiazepine anxiolytisch, sedierend, muskelrelaxierend, antikonvulsiv oder sedierend bzw. hypnotisch. Je länger die Einnahme von Benzodiazepinen erfolgt, desto höher steigt das Risiko für eine körperliche Abhängigkeit. Schon nach ein bis zwei Wochen regelmäßigem Konsum von zum Beispiel Midazolam können bei plötzlichem Absetzen bereits Entzugssymptome wie innere Unruhe und Angstzustände auftreten. (14,32)

Zu den Nebenwirkungen zählen unter anderem Atemdepression, Müdigkeit, paradoxe Effekte und Sturzgefahr. (32)

Neben der symptomatischen Therapie einer Benzodiazepinüberdosierung ist Flumazenil als spezifisches Antidot verfügbar. Es wirkt am Benzodiazepinrezeptor als kompetitiver Antagonist und hebt damit die Benzodiazepinwirkung auf. In der Regel ist die Gabe von Flumazenil nur selten erforderlich, da die Vergiftungssymptome häufig selbstlimitierend sind. Die Dosierung für Kinder beträgt 0,01 mg/kg KG intravenös, wobei aufgrund der längeren Halbwertszeit von Benzodiazepinen eine Wiederholung notwendig sein kann. Zu den Kontraindikationen zählen folgende: (2,3,33)

- Überempfindlichkeit
- Wenn Benzodiazepine zur Therapie von potenziell lebensbedrohlichen Zuständen verabreicht wurden

- Mischintoxikationen (vor allem bei anticholinerger, neurologischer oder kardiovaskulärer Symptomatik), wobei beachtet werden muss, dass die Toxizität von zum Beispiel trizyklischen oder tetrazyklischen Antidepressiva durch Benzodiazepine verschleiert werden kann
- Mischintoxikationen mit Medikamenten, welche die Krampfschwelle senken
- Krampfleiden

2.1.1.2 Antidepressiva

Zu der Gruppe der Antidepressiva zählen unter anderem folgende Wirkstoffgruppen: (14,32)

- TCA: Trizyklische Antidepressiva
- α_2 -Antagonisten
- MAO-Hemmer: Monoaminoxidase-Hemmstoffe
- NSRI: Noradrenalin- und Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
- SSRI: selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
- SNRI: selektive Noradrenalin- Reuptake-Inhibitoren
- SSNRI: selektive Serotonin- und Noradrenalin- Reuptake-Inhibitoren

2.1.1.2.1 Trizyklische Antidepressiva

Als Beispiel der trizyklischen Antidepressiva kann man das Amitriptylin nennen. Eine Intoxikation mit dieser Art der Antidepressiva kommt vor allem bei Jugendlichen vor, wobei sie meist aus suizidaler Absicht eingenommen werden. Sie entfalten ihre Wirkung an vielen unterschiedlichen Rezeptoren, wodurch ein sehr weites Spektrum an Symptomen entstehen kann. (2,14,34)

Durch die anticholinerge Wirkung kann es zu hyperthermen Reaktionen, Flush, Weitstellung der Pupillen und gastrointestinaler bzw. urogenitaler Beschwerden wie Ischurie, Verstopfungen bis hin zu Darmperforationen kommen. (2,14,34)

Die Effekte auf das zentrale Nervensystem umfassen Vigilanzstörungen, welche bis hin zur Bewusstlosigkeit reichen, ebenso kann es zu Verwirrheitszuständen, Wahnvorstellungen und Krampfanfällen führen. (2,14,34)

Dazu kommt meist eine Sinustachykardie, begleitet von einer Hypotonie, häufig in Verbindung mit EKG-Veränderungen. Durch die langsamere Ausbreitung von Erregungen im Herzmuskel zeigen sich im EKG PQ-Verlängerungen, Verbreiterungen des QRS-Komplexes und Prolongation der QT-Zeit. In seltenen Fällen können daraus bedrohliche Herzrhythmusstörungen wie ventrikuläre Tachykardien oder Spitzenumkehrtachykardien (auch Torsade de Pointes genannt) entstehen. (2,14,34)

Zur Therapie von Intoxikationen mit TCA steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Bei GCS-Werten unter 8 sollte eine endotracheale Intubation erfolgen und die Beatmung so eingestellt werden, dass es zu keiner respiratorischen Azidose kommen kann. Ebenso gilt es eine Hypoxie zu vermeiden und die Blutdruckwerte im Normbereich zu halten. (2)

Folgende medikamentöse Maßnahmen können gesetzt werden: (2,9,35–39)

- Natrium-Bikarbonat
 - Indikation: kardiale Toxizität im Sinne von QRS-Verbreiterungen über 100 ms oder ventrikulären Arrhythmien
 - Dosierung: 1-2 ml/kg KG Natrium-Bikarbonat 8,4%
 - Ziel pH: 7,5-7,55
 - Wirkung:
 - der pH-Anstieg fördert die neutrale Form des Medikaments, welche weniger an Natriumkanäle binden kann
 - durch Erhöhung des extrazellulären Natriums, wird die TCA induzierte Blockade der schnellen Natriumkanäle womöglich abgeschwächt
 - CAVE: Elektrolytentgleisungen können als Nebenwirkung auftreten, daher sind engmaschige Laborkontrollen unumgänglich

- Elektrolytlösungen
 - Dosierung: initial 5 ml/kg KG als Bolus
- Benzodiazepine
 - Indikation: Krampfanfälle, Agitation
 - Agitation: 0,05 mg/kg KG intravenös Lorazepam (max. 2 mg/Gabe)
 - Krampfanfälle:
 - Lorazepam: 0,1 mg/kg KG intravenös
 - Midazolam: 0,1 mg/kg KG intravenös
- Aktivkohle
 - Indikation: innerhalb von 2 Stunden nach oraler Aufnahme
 - CAVE: nur bei vollem Bewusstsein und erhaltenen Schutzreflexen oder bei bereits intubierten Patienten mit nasogastraler Sonde
 - Dosis: 1 g/kg KG per os
- Vasopressoren, Inotropika
 - Indikation: refraktäre Hypotension nach ausreichender Flüssigkeitsgabe und Natrium-Bikarbonatinfusion
 - Noradrenalin: initial 0,05-0,1 µg/kg/Minute – Titration je nach Wirkung
 - Dopamin: 2-20 µg/kg/Minute – Titration je nach Wirkung
- Lidocain
 - Indikation: Refraktäre Arrhythmien trotz ausreichend Natrium-Bikarbonat
 - Dosierung: 1mg/kg KG intravenös
- Magnesium
 - Indikation: Refraktäre Arrhythmien trotz ausreichend Natrium-Bicarbonat
 - Dosierung: 50 mg/kg KG über 15 Minuten intravenös (solange die HF > 100/min ist)

Neben den zahlreichen medikamentösen Therapiemöglichkeiten stehen auch elektrische Therapiemöglichkeiten (Kardioversion bzw. Pacing) im Falle von Arrhythmien zur Verfügung. Ebenso kann eine Verbesserung der Wirkstoffeliminierung hilfreich sein. (9)

2.1.1.2.2 Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer

Die Wirkung der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer beruht auf der Hemmung des Serotonin-Transporters. Dies bewirkt eine erhöhte Verfügbarkeit des Gewebshormons und Neurotransmitters Serotonin innerhalb der Synapse. Im Allgemeinen sind sie zwar schwächer wirksam als die trizyklischen Antidepressiva, haben aber eine wesentlich höhere therapeutische Breite. Als Beispiele kann man die Wirkstoffe Sertralin, Paroxetin und Fluoxetin nennen. (14,32)

Zu den Nebenwirkungen zählen unter anderem Schlaflosigkeit und innere Unruhe, Blutungen, Übelkeit, Verdünnungshyponatriämie, Störungen der Potenz, Harndrang, Gähnen und Müdigkeit, Tremor und Mundtrockenheit. Sollten SSRI plötzlich abgesetzt werden, kann dies zu einer erhöhten Suizidgefahr führen. Als besonders schwerwiegende, jedoch seltene unerwünschte Wirkung gilt das Serotonin-Syndrom. Ausgelöst wird es durch Überdosierungen von SSRI bzw. durch eine Kombination aus hochdosierten SSRI und MAO-Hemmer, Lithium, Tryptophan oder bestimmten Opioiden (siehe Serotonin-Syndrom Seite 9). (32)

SSRI werden von Kindern im Allgemeinen selbst in hohen Dosen relativ gut vertragen und entwickeln meist nur eine minimale bis keine Toxizität, weshalb die Therapie aus unterstützenden Maßnahmen bestehen sollte. Medikamentös kann Aktivkohle (siehe TCA Seite 18) und Benzodiazepine (siehe TCA Seite 18) im Falle von Krampfanfällen verabreicht werden. Bei Auftreten eines Serotonin-Syndroms sollte dahingehend eine spezifische Therapie eingeleitet werden (siehe Serotonin-Syndrom Seite 9). (40)

2.1.2 Antihypertensiva

Die Überdosierung von antihypertensiv wirkenden Arzneimitteln kann potenziell folgenschwere Auswirkungen haben. Zu den besonders gefährlichen Substanzen zählen Beta-Blocker und Calciumkanal-Antagonisten. (2,41)

Hierzu muss erwähnt werden, dass vor allem die Kombination von Beta-Blockern und Calcium-Kanal-Blockern vom Diltiazem- und Verapamil-Typ noch viel ausgeprägtere kardiodepressive Symptome auslösen kann. (32)

2.1.2.1 Beta-Blocker

Nach der Ingestion von Beta-Blockern treten bereits innerhalb der ersten paar Stunden Vergiftungssymptome auf. Als Beispiele dieser Substanzgruppe können die Wirkstoffe Bisoprolol, Metoprolol oder Carvedilol genannt werden. Trotz der vermeintlich selektiven β_1 Blockade der ersten beiden genannten Substanzen kann eine unerwünschte Interaktion mit β_2 -Rezeptoren nicht sicher ausgeschlossen werden. (32,42)

Die Wirkung betrifft vor allem das Herz-Kreislaufsystem und beinhaltet Bradykardien, Überleitungsstörungen im Sinne von AV-Blöcken und eine daraus resultierende Herzinsuffizienz. Daneben können Asthmaanfälle und Hypoglykämien die Folge sein. (32,42)

Intoxikationen mit Beta-Blockern gelten als sehr gefährlich und sollten umgehend therapiert werden. Unter anderem kann Atropin (0,02 mg/kg KG, mind. 0,1 mg pro Gabe) bei Bradykardie oder Hypotension verabreicht werden. Im Falle einer refraktären Hypotension kann eine Indikation für Noradrenalin und Dopamin aufkommen. Von Dopamin kann eine bis zu 100-fache therapeutische Dosis notwendig sein. Bei Auftreten von Hypoglykämien kann Glukagon 0,1 mg/kg KG als Bolus und anschließend 0,07 mg/kg/h injiziert werden. (2,43)

2.1.2.2 Calcium-Kanal-Blocker

Bei Calcium-Kanal-Blockern, im Sprachgebrauch auch bekannt als Calciumantagonisten, gibt es drei Untergruppen zu erwähnen, welche sich aufgrund ihrer chemischen Zusammensetzung unterscheiden: (32)

- Nifedipin-Typ: Dihydropyridin

- Verapamil-Typ: Phenylalkylaminderivat
- Diltiazem-Typ: Benzothiazepinderivat

Als Nebenwirkungen werden Knöchelödeme, Flush, Kopfschmerzen und Schwindel beschrieben. (32)

Bei einer Überdosierung kann es zu schwerwiegenden und nahezu therapieresistenten Hypotonien und Bradykardien (in erster Linie AV-Überleitungsstörungen) mit Vigilanzminderungen kommen. In weiterer Folge, natürlich abhängig von der Dosis, kann ein kardiogener Schock daraus resultieren. Ebenso nehmen Calcium-Kanal-Blocker Einfluss auf den Elektrolythaushalt und das Stoffwechselsystem, welcher sich als Hypokaliämie oder Hyperglykämie präsentieren kann. (2,44)

Zur spezifischen Therapie einer Intoxikation mit Calciumkanalantagonisten gehört die intravenöse Gabe von Calciumglukonat 10% (0,6 ml/kg KG über 5 Minuten). Daneben kann zur symptomatischen Therapie Atropin 0,01 mg/kg KG (mind. 0,1mg/Gabe) und weiters Dopamin, Dobutamin, Adrenalin, Glukagon 0,1 mg/kg KG (danach 0,3-2 µg/kg/min) und eine Glukose-Insulin-Lösung 1 g/kg bzw. 1 IE/kg verabreicht werden. (2)

2.1.3 Analgetika

In der Klasse der Analgetika lassen sich zwei große Gruppen unterscheiden: Opiate und nichtopioide Schmerzmittel. Während Opiate verschreibungspflichtig sind und bis auf wenige Ausnahme sogar der Betäubungsmittel-Verschreibungsordnung unterliegen, sind einige der nichtopioiden Analgetika rezeptfrei in der Apotheke erwerbbar. (45)

2.1.3.1 Opiate

Die Wirkung der Opiate beruht auf deren Bindung an Opioid-Rezeptoren, welche in drei Hauptgruppen unterteilt werden können. (32,46)

Rezeptor	Wirkung
μ - Rezeptor (MOR)	<ul style="list-style-type: none"> • Atemdepression • Bradykardie • Starkes Suchtpotenzial • Euphorische Effekte • Miosis • Harnretention • Obstipation • Starke Analgesie: spinal und supraspinal • Hypothermie
δ - Rezeptor (DOR)	<ul style="list-style-type: none"> • Starkes Suchtpotenzial • Atemdepression • Analgesie
κ - Rezeptor (KOR)	<ul style="list-style-type: none"> • Mäßige Analgesie: spinal • Dysphorie

Tabelle 2: Opioidrezeptoren und deren Wirkung (33,47)

Der MOR ist unter den drei oben angeführten Rezeptoren der mit Abstand wichtigste, da seine Aktivierung sowohl zu den gewünschten Opiatwirkungen, als auch zu den zahlreichen unerwünschten Nebenwirkungen führt. Die Einnahme löst in der ersten halben Stunde euphorische Zustandsbilder aus, worauf eine Episode von vermindertem Antrieb für zwei bis sechs Stunden folgt. (32,46)

Zu den Symptomen einer Überdosierung zählen:

- Sehr enge Pupillen (Miosis)
- Langsame, tiefe, unregelmäßige Atmung bis hin zur Apnoe begleitet von einer Zyanose
- Hypothermie
- Tonusverlust und Areflexie

Die wichtigsten und gefährlichsten Komplikationen sind somit Apnoe, Lähmungserscheinungen und Schockzustände. (46)

Nicht alle Opiate haben die gleiche Affinität zu den einzelnen Rezeptoren und wirken teilweise selektiv agonistisch bzw. antagonistisch.

Wirkstoff	μ - Rezeptor	δ - Rezeptor	κ - Rezeptor
Buprenorphin	+++	--	Ø
Codein	+++	+	+
Hydromorphon	+++	+	+
Levo-Methadon	+++	Ø	Ø
Morphin	+++	+	+
Nalbuphin	--	++	Ø
Oxycodon	+++	+	+
Piritramid	++	Unklar	Unklar
Tramadol	+	Ø	Ø

+ schwache Affinität, ++ mittlere Affinität, +++ starke Affinität, --| Antagonist

Tabelle 3: Affinität an den Opiatrezeptoren der unterschiedlichen Opiate (33)

Die Therapie wird unter dem Punkt Opioid-Toxidrom auf Seite 14 erläutert.

2.1.3.2 Nichtopioid Analgetika

Die gesamte Gruppe der nichtopioiden Analgetika zählt zu den am häufigsten verordneten bzw. eingenommenen Medikamenten weltweit. Sie lassen sich nach ihren Eigenschaften bzw. therapeutischen Wirkungen in drei Untergruppen unterteilen:

- Nicht-saure antipyretische Analgetika
- Saure antipyretisch-antiphlogistische Analgetika
- Analgetika ohne antipyretisch-antiphlogistische Effekte

Neben dem vielfältigen Wechselwirkungspotenzial mit anderen Wirkstoffen gibt es ein weites Spektrum an häufigen Nebenwirkungen, welche bereits bei geringer Dosierung auftreten können. (14,47)

Die Wirkung beruht auf reversibler bzw. irreversibler Hemmung der Cyclooxygenase (COX), wobei man zwischen COX 1 und COX 2 unterscheiden kann. (14)

Die Hauptfunktion der beiden Cyclooxygenaseenzymen ist die Katalyse der Umwandlung von Arachidonsäure in Prostaglandine, zu welchen unter anderem das Thromboxan zählt. Prostaglandine spielen nicht nur in der Regulation von Entzündungen eine entscheidende Rolle, sondern sind auch an den folgenden Prozessen maßgeblich beteiligt: (48)

- Blutgerinnung
- Knochenmetabolismus
- Ovulation
- Einleiten von Wehen
- Nervenwachstum und -entwicklung
- Wundheilung
- Nierenfunktion
- Tonusregulation der Blutgefäße

COX 1 wird in nahezu allen Gewebearten exprimiert und ist zu einem Großteil für die Bereitstellung von Prostaglandinvorläufern, welche zur hämostatischen Regulation benötigt werden, verantwortlich. Die Wirkung beruht darauf, dass das Enzym direkt an den kernlosen Thrombozyten angreift und dort die Thromboxansynthese anregt. Thromboxan stimuliert die Thrombozytenaggregation und führt überdies zu einer Vasokonstriktion. (48)

In zwei anderen physiologischen Systemen, nämlich im Magen und in der Niere, führt COX 1 jedoch trotz der Anwesenheit von kontraktilen Eigenschaften zu einer

Vasodilatation. Bei niedrigem Blutvolumen setzt die Niere unter anderem Angiotensin frei, um den Blutdruck durch systemische Vasokonstriktion zu erhöhen. Gleichzeitig fördert Angiotensin die Prostaglandinproduktion in der Niere. COX 1 ist an den Blutgefäßen, Glomeruli und Sammelkanälchen der Niere zu finden, es scheint ebenso eine wichtige Rolle bei der Produktion der gefäßerweiternden Prostaglandine zu spielen, welche den Nierenplasmafluss und die glomeruläre Filtrationsrate bei systemischer Vasokonstriktion aufrechterhalten. Während der Einnahme von NSAR funktionieren diese Schutzmechanismen nicht, sodass es aufgrund der fehlenden Vasodilatoren zu einer renalen Ischämie kommen kann. Außerdem regulieren Prostaglandine die Durchblutung in der Magenschleimhaut, weshalb eine Blockierung der COX zu Schäden an der Magenmukosa führt. (48–50)

In den meisten Gewebearten wird COX 2 nur in sehr geringen Mengen oder gar nicht exprimiert. Im Gegensatz dazu spielt COX 2 in der Niere bei der glomerulären Filtration, proximalen Reabsorption und Regulation der Reninfreisetzung eine entscheidende Rolle. Dies reguliert insgesamt die Balance zwischen Natrium und Wasser. In lokal entzündetem Gewebe wird, ebenso wie bei Schmerzen, ein großer Anteil der Prostaglandine über die COX2 gebildet. Es entfaltet zusätzlich seine Wirkungen im zentralen Nervensystem, dem Gastrointestinalsystem, dem Knochenstoffwechsel und den weiblichen Geschlechtsorganen. (48,51)

2.1.3.2.1 Acetylsalicylsäure

COX wird aufgrund einer Acetylierung durch die Acetylsalicylsäure irreversibel gehemmt. Eine einmalige Gabe von 50-100 mg hemmt bereits die Thrombozytenaggregation für einige Tage. Grund dafür ist die Tatsache, dass Thrombozyten kernlos und nicht in der Lage sind, COX neu zu synthetisieren. Die antipyretische und analgetische Wirkung tritt ab einer Einzeldosis von mindestens 500 mg ein. Ab einer Tagesdosis von 5 g entfaltet ASS seine antiphlogistische Wirkung. (14,30,52,53)

Bei oraler Einnahme wird der Wirkstoff praktisch vollständig aufgenommen, wodurch sich die zahlreichen Nebenwirkungen vor allem im Bereich des Magens erklären lassen. Die Halbwertszeit ist dosisabhängig und bewegt sich im Bereich der analgetischen Dosierung bei ca. 3-6 Stunden und kann bei sehr hohen Dosen über 30 Stunden betragen. (14,30,52,53)

Da Präparate mit ASS als Wirkstoff rezeptfrei in der Apotheke erhältlich sind, ist es eines der am häufigsten verkauften Medikamente weltweit. Der Acetylsalicylsäure-Metabolit Salicylat wurde in die Liste der häufigsten Gifte aufgenommen, welche bei Kindern bereits in niedrigen Dosen zum Tod führen. (14,30,52,53)

In der Pädiatrie wird ASS grundsätzlich nicht angewendet, da es mit dem gefährlichen Reye-Syndrom in Verbindung gebracht wird. Außerdem reagieren Kleinkinder empfindlicher auf Salicylate bzw. deren Vergiftung, da sie den Säurestress nicht so gut kompensieren können wie Erwachsene. Die Intoxikation führt zu einer Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung und in weiterer Folge zu einem Verlust der mitochondrialen Funktion. Als Symptome sind unspezifische ZNS-Veränderungen, wie Unruhe, bei Kindern besonders verbreitet, wobei sich eine Vergiftung sehr vielfältig präsentieren kann und schließlich bis zum Tod der Patientin bzw. des Patienten führen kann. Die Schwere kann anhand des Blut-pH-Werts erhoben werden. Sehr schwere Fälle sind gekennzeichnet von Blut-pH-Werten $<7,3$. Als akut toxische Acetylsalicylsäure-Dosis gilt eine Aufnahme ab 75-150 mg/kg KG ASS. (14,30,52–54)

Grundsätzlich gibt es neben der symptomatischen Therapie zu beachten, dass jegliche Maßnahmen, welche die Azidose verschlimmern könnten, zu vermeiden sind. Eine regelmäßige Elektrolytkontrolle und Serumspiegelkontrolle (bis zum Abfall desselben) ist dabei unerlässlich. Eine endotracheale Intubation sollte für Patientinnen und Patienten mit Hypoventilation oder für Patientinnen und Patienten, welche einen Atemwegsschutz benötigen, vorbehalten werden. Der Grund für die restriktive Anwendung der endotrachealen Intubation liegt an potenziell gefährlichen kardiovaskulären Nebenwirkungen, welche bis zum

Herzstillstand und einer potenziellen Aggravierung der Azidose führen können. Sauerstoff sollte falls erforderlich angeboten werden, da möglicherweise ein höherer Bedarf besteht. (55–57)

Die Therapie und das darauffolgende Management sind abhängig von der eingenommenen Menge: (3)

- > 75 mg/kg KG: stationäre Überwachung bis zur Symptombefreiheit für mindestens 6 Stunden für Säuglinge und Kleinkinder
- > 100 mg/kg:
 - 0,5-1 g/kg Aktivkohle
 - Ausreichende Flüssigkeitszufuhr
- >200-300 mg/kg
 - In den ersten 2-3 Stunden ist eine Magenentleerung sinnvoll, falls es noch nicht zum Erbrechen gekommen ist
 - Repetitive Aktivkohlegabe (vor allem bei Nachresorption)
 - Urinalkalisierung zur Eliminationsbeschleunigung erwägen

Salicylatvergiftete Patientinnen und Patienten können außerdem eine ausgeprägte Hypovolämie aufweisen. Es sollte eine aggressive Therapie mit kristalloiden Infusionen durchgeführt werden, es sei denn, es liegt ein Hirn- oder Lungenödem vor. Zudem kann Natrium-Bikarbonat bei einer Azidämie eingesetzt werden. Weiters sollte auf einen adäquat hohen Kaliumspiegel geachtet werden, da eine Hypokaliämie durch die Sekretion von Protonen im distalen Tubulus die Alkalisierung des Urins stört. Eine möglicherweise auftretende Hypomagnesiämie und Hypophosphatämie sind ebenso zu therapieren. (56)

Vor allem bei Patientinnen und Patienten mit neurologischen Defiziten sollte die Serumglukose zwischen 100-140 mg/dl liegen. Dies kann im Falle einer Hypoglykämie intravenös initial mit einem Bolus von zum Beispiel 2 ml/kg KG einer 10%igen Glukose-Lösung erreicht werden. (56,58)

In besonders schweren Fällen kann eine Hämodialyse notwendig sein. Die Kriterien dafür lauten wie folgt: (59)

- Veränderung des mentalen Status, welcher auf Salicylate zurückzuführen ist
- Azidose (Blut-pH-Wert $<7,2$)
- Zerebrales oder pulmonales Ödem
- Flüssigkeitsüberladung, welche eine Bikarbonat-Infusion verhindert
- Klinische Verschlechterung (zum Beispiel kardiovaskulärer Kollaps, Hypotonie, ventrikuläre Rhythmusstörungen, Verschlechterung der metabolischen Azidose oder eine primäre respiratorische Azidose) trotz aggressiver und angemessener Behandlung
- Bei akuter oder chronischer Niereninsuffizienz und relativ unveränderter Serum-Salicylatkonzentrationen trotz Bikarbonatinfusion
- Bei akuter Toxizität mit normaler Nierenfunktion: >100 mg/dl ($>7,2$ mmol/l)
- Bei akuter Toxizität mit eingeschränkter Nierenfunktion: >90 mg/dl ($>6,5$ mmol/l)
- Bei chronischer Toxizität: >60 mg/dl ($>4,3$ mmol/l)

2.1.3.2.2 Ibuprofen

Ibuprofen wirkt anders als ASS reversibel hemmend auf die Cyclooxygenasen. Dabei entfaltet es seine antipyretische, analgetische und antiphlogistische Wirkung. Ibuprofen kann bei Kindern grundsätzlich als Saft oder Zäpfchen angewandt werden und stellt den am häufigsten eingenommenen Wirkstoff der NSAR-Gruppe im Kindesalter dar. Die Elimination erfolgt vorwiegend renal. (14)

Zu den Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Beschwerden wie Blutungen von Magengeschwüren, Übelkeit, allergische Reaktionen unterschiedlicher Ausprägung, Verlängerung der Blutgerinnungszeit und Nierenschäden. (60)

Bei starker Überdosierung kann es zu schwerwiegenden Folgen kommen:

- Elektrolytentgleisungen

- Bradykardien
- Leberfunktionsstörungen
- metabolische Azidose
- Depression des zentralen Nervensystems
- Atemstillstand

Ibuprofen neigt nicht dazu, nach mehrmaligen Einnahmen zu kumulieren. Demnach ist das Risiko, lebensgefährliche Intoxikationen zu erleiden viel geringer als bei der Acetylsalicylsäure, da diese nach Mehrfachgaben kumuliert. Ab einer Dosis von 100 mg/kg KG sollte eine akute Therapie eingeleitet werden. (60)

Die Therapie erfolgt in den meisten Fällen rein supportiv. Ab einer Aufnahme von 150 mg/kg KG kann Aktivkohle nach Ausschluss von Kontraindikationen in einer Menge von 0,5-1 g/kg KG (siehe TCA Seite 18) verabreicht werden. Eine Überwachung für mindestens 4 Stunden bzw. bis zur Symptombefreiung sollte ab einer Dosis von 200 mg/kg KG erfolgen. Da ab einer Ingestion von 400 mg/kg KG oder mehr eine ausgeprägte Symptomatik die Folge sein kann, sollte in diesen Fällen eine Intensivüberwachung angedacht und ab 600 mg/kg KG definitiv eingeleitet werden. (3,61)

Bei vorhandener Schocksymptomatik ist eine Volumentherapie bzw. falls notwendig Katecholamintherapie vordergründig. Ebenso sind Infusionen mit Natrium-Bikarbonat bei bestehender Azidose essenziell zur Beherrschung der Symptomatik. In besonders schweren Fällen kann eine VA-ECMO sinnvoll sein. Eine Dialyse kann lediglich die beiden Hauptmetaboliten und nicht das Ibuprofen selbst aus dem Blutkreislauf entfernen. (61–63)

2.1.3.2.3 Metamizol

Metamizol oder auch Dipyron ist der am stärksten analgetisch wirksame Vertreter der Gruppe der NSAR. Es wirkt unter anderem inhibierend auf die COX, jedoch ist

der genaue Wirkmechanismus bislang noch nicht geklärt. Es wird häufig bei Kindern gegen mittelstarke bis starke Schmerzen eingesetzt. (14,64)

Neben der sehr guten vor allem analgetischen Wirkung in den verschiedensten Indikationen hat Metamizol einige Nebeneffekte. Aufgrund einer sehr seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkung - der möglichen Agranulozytose - wurde der Wirkstoff bereits in einigen Ländern aus dem regelmäßig verordneten Regiment verbannt. Das Risiko der Agranulozytose wird auf 1:1.000.000 bei einer einwöchigen Behandlung geschätzt. Des Weiteren kann es zu starken und teilweise lebensbedrohlichen Blutdruckabfällen führen, welche aber v.a. bei intravenöser Bolusgabe zu beobachten sind. (14,64)

Aufgrund des Fehlens eines spezifischen Antidots ist eine supportive Therapie angezeigt. Nach zeitnaher Einnahme von Metamizol kann nach Ausschluss von Kontraindikationen Aktivkohle in einer Dosierung von 1 g/kg KG verabreicht werden (siehe TCA Seite 18). Falls erforderlich, kann der Hauptmetabolit durch zum Beispiel Hämodialyse oder Hämofiltration entfernt werden. (2,65)

2.1.3.2.4 Paracetamol

Paracetamol wird in der Pädiatrie aufgrund der Möglichkeit der rektalen Gabe gerne und häufig verwendet. Bei Schwangeren Frauen ist es sogar das Schmerzmittel der Wahl, da es bei sachgemäßer Anwendung kaum Nebenwirkungen hat. (32)

Die antipyretische Wirkung beruht unter anderem auf einer zentralen COX 2 Hemmung. Paracetamol, auch Acetaminophen genannt, wirkt ebenso analgetisch, hierfür ist der genaue Wirkmechanismus noch nicht geklärt. Man vermutet, dass eine Aktivierung bestimmter Rückenmarksneurone dafür verantwortlich ist. (32)

Während Paracetamol bei adäquater Dosierung wie bereits ausgeführt kaum Nebenwirkungen mit sich bringt, wirkt es bei hohen Dosen lebertoxisch. Diese Wirkung wird durch Alkoholkonsum zusätzlich verstärkt. Grundsätzlich wird der schädigende Metabolit über Glutathion unschädlich gemacht. Sind die Glutathionreserven jedoch aufgrund einer Überdosierung aufgebraucht, bindet die lebertoxische Substanz direkt an Leberzellproteine und führt so eine Leberzellnekrose herbei, was zu schweren Leberschäden führt. Die damit einhergehenden Symptome wie Übelkeit und Schmerzen in der Lebergegend treten in der Regel erst 24 Stunden nach der Intoxikation ein. Bei sehr hohen Dosen kann es gleich zum Koma in Verbindung mit einer Azidose kommen. (3,32)

Eine Einnahme von 150 mg/kg KG stellt bereits eine Behandlungsindikation dar. Ab einer Ingestion von über 250 mg/kg KG wird eine Leberschädigung wahrscheinlich und ab einer Dosis von 350 mg/kg KG tritt in 90% der Fälle ein schwerer Leberschaden auf. Mithilfe des Rumack und Matthew Normogramm lässt sich die Lebertoxizität anhand des Paracetamol-Serumspiegels und der verstrichenen Zeit seit der Ingestion abschätzen. (3,14,66)

Die Gabe von Aktivkohle zur primären Giftelimination ist ab einer eingenommenen Menge von mindestens 150 mg/kg KG sowie innerhalb von 4 Stunden nach der Aufnahme und nach Ausschluss von Kontraindikationen sinnvoll. Die empfohlene Dosierung beträgt 1 g/kg KG. (67)

Als Antidot ist N-Acetylcystein verfügbar und stellt damit den wichtigsten Teil der Therapie einer Paracetamolvergiftung dar. Es hilft durch Bereitstellung von Cystein bei der Neubildung des Glutathions, welches für den Abbau von Paracetamol essenziell ist. Außerdem bindet es die toxischen Metaboliten und macht sie damit unschädlich. Das optimale Zeitfenster zur Antidottherapie liegt zwischen 12 und 24 Stunden nach der Ingestion. Die intravenöse Dosierung erfolgt gemäß folgendem Schema: (14,67–69)

Patienten ≤ 20 kg:

- Erstdosis: 150 mg/kg KG in 3 ml/kg KG Verdünnungsmittel über 60 Minuten
- Zweite Dosis: 50 mg/kg KG in 7 ml/kg KG Verdünnungsmittel über 4 Stunden
- Dritte Dosis: 100 mg/kg KG in 14 ml/kg KG Verdünnungsmittel über 16 Stunden

Patienten >20 und <40 kg

- Erstdosis: 150 mg/kg KG in 100 ml Verdünnungsmittel über 60 Minuten
- Zweite Dosis: 50 mg/kg KG in 250 ml Verdünnungslösung über 4 Stunden
- Dritte Dosis: 100 mg/kg KG in 500 ml Verdünnungsmittel über 16 Stunden

Bei einem durch Paracetamol ausgelösten Leberversagen kann eine Lebertransplantation in Erwägung gezogen werden. Glücklicherweise ist dies bei Kindern jedoch deutlich seltener der Fall als bei Erwachsenen. Außerdem ist Paracetamol bei Bedarf sehr gut dialysabel. (67)

2.2 Intoxikationen mit Pestiziden

Der Begriff Pestizid umfasst eine Vielzahl an Mitteln, welche zur Bekämpfung diverser Schädlinge entwickelt wurden. Dazu zählen unter anderem:

- Herbizide: gegen Pflanzen
- Fungizide: gegen Pilze
- Insektizide: gegen Insekten
- Rodentizide: gegen Nagetiere

Kinder kommen vor allem in Gärten oder privaten Häusern mit Pestiziden in Kontakt. Dabei spielen größtenteils Herbizide, Fungizide und Insektizide wie zum Beispiel Carbamate und Organophosphate die häufigste Rolle. (70,71)

Neben den akuten Folgen von Pestizid-Vergiftungen spielen im Kindesalter auch Langzeitfolgen wie erhöhte Morbidität, selbst wenn es sich um einen subklinischen Verlauf handelt, eine nicht zu unterschätzende Rolle. Durch low-dose Konzentrationen von giftigen Beisätzen in Lebensmitteln kann es zu solchen symptomfreien Verläufen kommen. (70)

2.2.1 Organophosphate

Organophosphate werden aufgrund ihrer insektiziden Wirkung eingesetzt. Als Beispiele kann Dichlorvos oder Parathion (E605) genannt werden. (32)

Der Vorteil dieser Gruppe besteht darin, dass die schädlichen Substanzen nach sachgemäßer Anwendung rasch zerfallen und sich nicht anreichern können. Allerdings gilt die hohe toxische Potenz für Menschen bei Inhalation, Ingestion oder Aufnahme über die Haut als großer Nachteil. (32)

Die Wirkung beruht auf einer irreversiblen Hemmung der Acetylcholinesterase, woraus ein Überschuss an Acetylcholin und damit eine Überstimulation muskarinerg, nikotinerg und zentraler Acetylcholinrezeptoren resultiert. Die dadurch verursachte cholinerge Symptomatik kann vielfältig sein und kompromittiert diverse Organsysteme. (14,32)

Muskarinrezeptoren - befinden sich an parasympathischen Nervenenden:

- Hypersekretion von Tränen-, Speichel-, und Schweißdrüsen
- Atembeschwerden durch Bronchospasmus, bronchiale Hypersekretion
- Bauchschmerzen, Durchfall und Erbrechen aufgrund gesteigerter Magen-Darm-Peristaltik und Hypersekretion
- Visusminderung durch Miosis und Akkomodationsstörungen
- Bradykardie
- Hypotonie durch Vasodilatation

Nikotinrezeptoren - an den motorischen Endplatten und vegetativen Ganglien:

- Muskelfaszikulationen
- Tonisch-klonische Krämpfe
- Paresen bis hin zu Plegien
- Parästhesien

Zentrale Acetylcholinrezeptoren:

- Bewusstseinsstörungen bis zum Koma
- Zentrale Atemstörungen

Des Weiteren können Wesensveränderungen, Muskelschwäche und Depressionen auftreten, welche auch noch Monate nach der akuten Vergiftung persistieren können. Als Langzeitfolge können verspätet Polyneuropathien aufgrund von peripheren Axondegenerationen Beschwerden verursachen. (14)

Für die Schwere der Vergiftung ist die Verminderung der Cholinesterase-Aktivität entscheidend. Ein kritisches Stadium ist erreicht, wenn die Aktivität auf 20% des Normwerts absinkt. Dabei stellt das Acetylcholinesterase-Assay den Goldstandard für die Laborbewertung von Organophosphat-Vergiftungen dar. Problematisch ist dabei allerdings, dass es physiologische Grundschwankungen in der Aktivität gibt., daher ist die Interpretation insbesondere bei weniger schweren Fällen nur eingeschränkt möglich und dient eher als Verlaufswert. (14,72)

Die Therapie der Organophosphatvergiftung entspricht jener des cholinergen Toxidroms (siehe cholinerges Toxidrom Seite 4).

2.2.2 Carbamate

Carbamate werden sehr häufig aufgrund ihrer insektiziden, fungiziden und herbiziden Wirkung eingesetzt. Als Substanzen dieser Gruppe können beispielsweise Neostigmin oder Pyridostigmin genannt werden. (32)

Sie sind ebenso sehr flüchtige Substanzen, was deren Anreicherungen verhindert. Ihr Wirkmechanismus beruht anders als der der Organophosphate auf einer reversiblen Hemmung der Acetylcholinesterase. Die dabei entstehende cholinerge Symptomatik entspricht dabei, jener der Organophosphate (siehe Organophosphate Seite 35). Carbamate ergeben im Körper instabile Komplexe, was einen schnelleren Rückgang der Vergiftungserscheinungen erklärt. (14,32)

Laborchemisch kann die verminderte Aktivität der Acetylcholinesterase bei Carbamatvergiftungen lediglich ein paar Stunden nach der Intoxikation nachgewiesen werden. Im Vergleich dazu können bei Organophosphatvergiftungen mehrere Wochen verminderte Werte festgestellt werden. (73)

Die Therapie der Carbamatvergiftung entspricht jener des cholinergen Toxidroms (siehe cholinerges Toxidrom Seite 4).

2.3 Alkoholintoxikation

Die Toxizität kann sowohl direkt aus dem Alkohol hervorgehen, aber auch auf deren Metabolite und Kumulation derselben zurückgeführt werden. Als Beispiel für eine primär toxische Substanz kann Ethanol genannt werden. Als Exempel für toxische Metabolite gilt Methanol zu erwähnen, da es zu Ameisensäure zerfällt, welche bei Akkumulation eine toxische Wirkung mit sich bringt. (14)

Die Gemeinsamkeit sämtlicher aliphatischer Alkohole stellt die narkotische Wirkung dar. Diese nimmt mit der Anzahl der Kohlenstoffatome und der damit einhergehenden gesteigerten Lipidlöslichkeit zu. (14)

Ebenso zu erwähnen, je langkettiger die Alkohole sind, umso länger dauert deren narkotischer Effekt an bzw. umso langsamer findet der Abbau statt. (14)

2.3.1 Methanol

Methanol wird heutzutage vor allem als Lösungsmittel in der chemischen Industrie eingesetzt. Selten kommt es aufgrund von selbst gebrannten Schnäpsen zur Methanolvergiftung. (14,32,74)

Vor allem kleine Kinder, die gerade anfangen ihre Umwelt zu entdecken, sind besonders gefährdet für akzidentielle Ingestionen von methanolhaltigen Substanzen. (75)

Methanol wird deutlich langsamer aufgenommen und enzymatisch umgewandelt als Ethanol, was den späten Eintritt und das lange Anhalten der Symptomatik erklärt. Durch das Enzym Alkoholdehydrogenase wird Methanol zunächst zu Formaldehyd oxidiert, welches anschließend weiter zu Ameisensäure katalysiert wird. Schlussendlich wird die Ameisensäure weiter zu Kohlenstoffdioxid und Wasser weiteroxidiert und kann so ausgeschieden werden. Die Halbwertszeit ist dosisabhängig und steigt mit aufsteigender Dosis, sodass sie bei großen Mengen ca. 30 Stunden betragen kann. (14,32)

Formaldehyd und Ameisensäure bilden die toxischen Metaboliten des Methanols und sind für schwerwiegende Nebenwirkungen verantwortlich. Neben einem Rauschzustand kommt es unter anderem zu einer metabolischen Azidose mit kompensatorischer Hyperventilation und den charakteristischen, teilweise irreversiblen Sehstörungen. Ebenso kann eine Intoxikation zu Übelkeit mit Erbrechen, Lungenödem oder Vigilanzminderungen bis hin zum Koma führen. (14,32)

Die potenziell lebensgefährliche Dosis liegt bei 1 g/kg KG. (75)

Diagnostisch sollten unter anderem die Blutgase zur Bestimmung des Ausmaßes der Azidose, Basislaborwerte inkl. der Nierenfunktion zur Bestimmung der

Anionenlücke, die Ethanolkonzentration im Serum zur Bestimmung der Osmolalitätslücke bzw. zur Beurteilung einer ADH-Hemmung und die Methanolkonzentration im Serum gemessen werden. (3,76)

Eine frühzeitige Therapie ist bei Methanolvergiftungen entscheidend. Übersteigt die resorbierte Methanoldosis 0,2 g/kg KG bzw. die Methanolkonzentration 20 mg/dl im Blut, sollte spätestens dann eine Therapie mit einem ADH-Hemmstoff eingeleitet werden. Dabei stehen Fomepizol (welches präferiert eingesetzt werden sollte) und Ethanol zur Verfügung. Fomepizol wird mit einer Initialdosis von 15 mg/kg KG eingeleitet. Danach wird 4 Mal 10 mg/kg KG alle 12 Stunden und darauffolgend 15 mg/kg KG alle 12 Stunden nach Bedarf bzw. bis zum Vorliegen von subtoxischen Methanolserumkonzentrationen verabreicht. Falls Fomepizol nicht verfügbar ist, kann Ethanol mit einer Initialdosis von 7,5 ml/kg KG von 10%igem Ethanol in 5% Glucose über 30 Minuten verabreicht werden. Es wird empfohlen der Patientin bzw. dem Patienten folglich eine Dauerinfusion von 1,65 ml/kg/h von 5%igem Ethanol zukommen zu lassen, sodass ein Blutalkoholspiegel von 1-1,5 g/l erreicht und gehalten wird. Aufgrund der sehr langen Halbwertszeit von Methanol ist häufig eine Hämodialyse notwendig. (3,76,77)

Bei Vorliegen einer mittleren bis schweren Azidose (zum Beispiel pH <7,25) sollte Natrium-Bikarbonat je nach Basendefizit verabreicht werden. (3,76)

2.3.2 Ethanol

Ethanol findet man am häufigsten in Form von alkoholischen Getränken, welche sämtliche Farben und Geschmäcker aufweisen können. Ebenso kommt Ethanol in Kosmetika, Mundspülungen, Putzmitteln, Desinfektionsmitteln und vereinzelt auch in Medikamenten wie zum Beispiel in Hustensäften oder homöopathischen Arzneimitteln vor. (3)

Die Resorption nach oraler Aufnahme beginnt bereits in der Mund- und Rachenschleimhaut, der Hauptteil wird im Magen und Dünndarm aufgenommen,

sodass es nahezu zu einer vollständigen Resorption kommt. Die Resorptionsgeschwindigkeit ist von mehreren Faktoren abhängig. Der Kohlensäuregehalt des Getränks und die vorherigen Magenfüllung sind hierbei unter anderem wichtige Einflussfaktoren. Die maximale Plasmakonzentration wird nach ca. 30 Minuten bis 2 Stunden erreicht, bei sehr hohen Dosen kann es jedoch zu Abweichungen kommen. (3,14)

Zur Abschätzung der zu erwartenden Blutalkoholkonzentration kann man folgenden Formel anwenden: (3)

$$\text{zu erwartende Blutalkoholkonzentration \%} = \frac{\text{Alkoholmenge in g (oder ml x 0,8)}}{\text{Kilogramm Körpergewicht} * 0,7}$$

Zur Korrektur des verminderten Körperwasseranteils bei Kindern und Säuglingen sollte bei diesen mit 0,6 statt 0,7 gerechnet werden. (3)

Der Abbau erfolgt hauptsächlich in der Leber, wo Ethanol durch die Alkoholdehydrogenase zu Acetaldehyd oxidiert wird. (14)

Insgesamt wirkt Ethanol angstlösend und enthemmend, fördert soziale Kontakte und kann in hohen Dosen eine zunehmende Dämpfung des zentralen Nervensystems auslösen. (14)

Aufgrund des stark brennenden Geschmacks von hochprozentigen alkoholischen Getränken nehmen Kinder nur minimale Mengen davon zu sich, was zumeist zu keiner relevanten Vergiftungssymptomatik führt. Prinzipiell kann es ab einer Blutalkoholkonzentration von 1,5-2‰ bzw. einer Aufnahme von 1,3-1,8 g/kg KG Ethanol zu komatösen Zuständen kommen. Da Ethanol die Gluconeogenese in der Leber hemmt, welche für die Glykogenproduktion verantwortlich ist und Kinder nur wenig Glykogenreserven haben, ist die Hypoglykämiegefahr gegenüber Erwachsenen deutlich erhöht. (3)

Je nach Promillewert lässt sich die Ethanolvergiftung in folgende Stadien einteilen:
(3,14)

- Leichte Vergiftung: bis ca. 0,6‰
 - Gangstörungen
 - Verlängerte Reaktionszeit
 - Euphorie
 - Milde Hypoglykämie
 - Vasodilatation
- Mittelschwere bis schwere Vergiftung: ab 1,5-2 ‰ Vigilanzminderung/
Koma
 - Alle Symptome einer leichten Vergiftung
 - Übelkeit, Erbrechen
 - Rauschzustand
 - Verminderte oder aufgehobene Reflexe
 - Krampfneigung
 - Hypoglykämie
- Schwere und potenziell lebensbedrohliche Vergiftungen: ab 3‰
 - Alle oben genannten Symptome
 - Zentrale Regulationsstörungen: Hypothermie, Hypoxie, Atemdepression
 - Hirnödem
 - Kreislaufdepression

Die supportive Therapie ist die Grundlage bei der Behandlung einer Ethanolintoxikation bei Kindern. Die Behandlung von Atemdepression, Hypoglykämie, Hypovolämie und Hypothermie sind dabei die wichtigsten Maßnahmen. Im Gegensatz zu Erwachsenen sind bei Kindern nur selten Thiaminpräparate notwendig. (78)

Meist ist Sauerstoffgabe und die Sicherung der Atemwege mittels nasopharyngealen Devices ausreichend, um eine normale Sauerstoffsättigung aufrechtzuerhalten. Mögliche Krampfanfälle können nach Ausschluss einer

Hypoglykämie mit Benzodiazepinen (zum Beispiel 0,1 mg/kg KG Lorazepam bzw. max. 4 mg pro Einzeldosis intravenös) therapiert werden. Hypoglykämische Patientinnen und Patienten sollten einen initialen intravenösen Bolus von Dextrose (0,25 g/kg KG) erhalten. Zudem können isotone Flüssigkeiten zur Korrektur einer Hypovolämie und Elektrolytlösungen zum Ausgleich von Elektrolytdefiziten erforderlich sein. (78)

Alle Kinder mit schwerwiegenden Vergiftungserscheinungen müssen stationär beobachtet werden. In der Regel erholen sich die Patientinnen und Patienten innerhalb von 12 bis 24 Stunden vollständig. (78)

Bei Verdacht auf absichtliche Verabreichung von Ethanol, sollten sofern verfügbar, Expertinnen und Experten (wie zum Beispiel Sozialarbeiterinnen bzw. Sozialarbeiter, Pflegepersonal oder ärztliches Personal mit umfassender Erfahrung im Umgang mit Kindesmissbrauch) hinzugezogen werden. (78)

2.4 Nikotinintoxikation

Nikotin ist nicht nur in jeglichen Zigaretten und Zigarren bzw. deren Asche enthalten, sondern auch in E-Zigaretten Liquids, diversen Nikotinersatzprodukten und Pflanzenschutzmitteln zu finden. (32,71,79)

Die Aufnahme kann sowohl dermal, oral als auch inhalativ erfolgen. Metabolisiert wird Nikotin vor allem in der Leber, wobei die Halbwertszeit im Durchschnitt zwei Stunden beträgt. Bei Vergiftungen mit sehr hohen Dosen kann sich diese auf mehrere Tage verlängern. (71,80)

Die Tabakpflanze schützt sich selbst vor Insekten und anderen Schädlingen durch seine Wirkung im lebenden Metabolismus. Nikotin hat Effekte auf die gleich benannten nikotinergen Acetylcholinrezeptoren, welche auf allen Neuronen des vegetativen Nervensystems und an der motorischen Endplatte zu finden sind. Die

Stimulation jener Rezeptoren führt zu einer Freisetzung diverser Hormone und Neurotransmitter wie zum Beispiel Serotonin, Cortisol und Katecholaminen. Dadurch lassen sich die durch einen Nikotinkonsum ausgelösten Symptome wie Herzfrequenzsteigerung, Blutdrucksteigerung, Vasokonstriktion und eine Steigerung der allgemeinen Leistungsfähigkeit erklären. (32,71,81)

Zu dem Erscheinungsbild einer Nikotinvergiftung zählen unter anderem Kopfschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Herzrhythmusstörungen. Schwere Intoxikationen können Krampfanfälle, Vigilanzminderungen bis hin zum Koma, Schocksymptomatik, Atemlähmungen und Herz-Kreislaufstillstände auslösen. Die dabei entstehende Kreislaufdepression lässt sich auf die parasymphatische Aktivierung des Nikotins zurückführen. (32,71)

Bereits die Ingestion einer Zigarette kann bei Kindern ernsthafte Vergiftungserscheinungen herbeiführen. Die letale Dosis wird beim Menschen auf 6-13 mg/kg KG geschätzt, sie kann bei Säuglingen jedoch mit 4-5 mg/kg KG auch etwas darunter liegen. Diese Dosen können bei der Aufnahme von E-Zigaretten Liquids, welche oftmals 60 mg/ml Nikotin enthalten, schnell erreicht werden. (32,82–84)

Ab zwei aufgenommenen Zigarettenstummeln ist die Gabe von Aktivkohle (1 g/kg KG) nach Ausschluss von Kontraindikationen indiziert. (77)

Die Grundlage besteht aus einer supportive Therapie, da kein spezifisches Antidot für Nikotin verfügbar ist. Beim Auftreten einer cholinergen Symptomatik ist die Gabe von Atropin (siehe cholinerges Toxidrom Seite 4) indiziert. Im Falle eines expiratorischen Giemens kann inhalativ Ipratropiumbromid verabreicht werden. Eine Hypotension kann mittels isotoner Flüssigkeitslösungen therapiert werden. Bei persistierender Hypotension und Bradykardie, sowie bei Tachyarrhythmien sollte gemäß den Guidelines für den Pediatric Advanced Life Support gehandelt

werden. Krampfanfälle können mittels Benzodiazepine zum Sistieren gebracht werden. (85)

2.5 Vergiftungen mit Pflanzen

Die versehentliche Ingestion von Pflanzen ist die dritthäufigste Ursache für Vergiftungen im Kindesalter und kommt gehäuft in den Sommermonaten vor. Intoxikationen mit Pflanzen, wie zum Beispiel Stechapfel oder Tollkirsche, können schwerwiegenden Vergiftungserscheinungen als Folge haben. Deutlich öfter nehmen Kinder jedoch ungefährlichere Pflanzen bzw. deren Früchte wie zum Beispiel Vogelbeeren zu sich, welche nur selten schwere Symptome mit sich bringen. (3,14)

In der Adoleszenz häufen sich Intoxikationen nach missbräuchlicher Aufnahme von halluzinogenen Pflanzen bzw. Pflanzenteilen. Die Überdosierungen erfolgen sowohl akzidentiell als auch in suizidaler Absicht. Als Beispiele können hier Eibennadeln, Stechapfelsamen, Eisenhut und Herbstzeitlose genannt werden. (3)

Für nicht fachkundige Personen ist es häufig schwierig, die ursächliche Pflanze zu identifizieren. Dabei können Bilder bzw. genaue Beschreibungen sehr hilfreich sein oder Spezialistinnen und Spezialisten wie Botanikerinnen und Botaniker bzw. Apothekerinnen und Apotheker bei der Identifizierung weiterhelfen. (3)

2.5.1 Blauer Eisenhut

Der blaue Eisenhut zählt in den heimischen Gärten zu den giftigsten Pflanzen. Seine giftige Eigenschaft verleiht ihm unter anderem das Diterpenalkaloid Aconitin. Es kommt größtenteils in den Samen und der Knolle vor, kann aber saisonal schwankend auch in den Blättern und Blüten enthalten sein. Eine spezielle Art des Eisenhuts, welche in Indien vorkommt, wurde früher aufgrund seiner Wirkung als Pfeilgift eingesetzt. (14)

Der Wirkmechanismus beruht auf einer direkten Aktivierung bzw. anhaltender Öffnung von spannungsabhängigen Natrium-Kanälen und führt damit zu einem länger andauernden Natriumstrom in die Zelle. Daraus resultiert initial eine verstärkte Erregbarkeit mit einer anschließenden Lähmung. (14)

Die Symptomatik ist rasch fortschreitend und beinhaltet folgende Erscheinungen:

- Missempfindungen an Mund und Extremitäten (Taubheit, Kribbeln, Brennen)
- Übelkeit und Erbrechen
- Diarrhoe
- Starke, diffuse Schmerzen
- Potenziell lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen
- Atemlähmungen

Therapierefraktäre ventrikuläre Tachykardien bzw. Asystolien führen letztendlich meist zum Tod. (14,86)

Vergiftungen, die aus der oralen Aufnahme von Eisenhut resultieren, sind aufgrund des sehr bitteren Geschmacks nur sehr selten. Jedoch kann der Giftstoff ebenso über die Haut und über Schleimhäute aufgenommen werden. Trotz dieser Seltenheit müssen alle auch nur fraglichen Vergiftungen mit Eisenhut als potenziell bedrohlich eingestuft werden und bedürfen weiterer Abklärung in einem geeigneten Zentrum. (3,14)

Nach der Ingestion sollte eine Gabe von Aktivkohle (1 g/kg KG) erfolgen. Beim Auftreten von Tachyarrhythmien kann folgende Therapie eingeleitet werden: (3,7,87)

- Natrium-Bicarbonat: 1-2 mEq/kg KG von 8,4% Infusion
- Magnesiumsulfat: 20-50 mg/kg KG (max. 2 g pro Dosis)
- Flecainid: initial 1-3 mg/kg/Tag (aufgeteilt – alle 8 Stunden), kann den Sinusrhythmus wiederherstellen

Weiters sollte eine symptomatische Therapie erfolgen. Eine ECMO kann als Ultima Ratio erwogen werden. (3,88)

2.5.2 Tollkirsche

Vergiftungen nach Ingestionen von Tollkirschen werden im Vergleich zu anderen Pflanzen bzw. deren Früchte sehr häufig im Kindesalter beobachtet. Tollkirschen wachsen auf einem Strauch, sind schwarz-glänzende Beeren und saftig-süßlich schmeckend. Sie sind ebenso unter dem Namen „Belladonna“ bekannt. (14)

Zu den toxischen Inhaltsstoffen zählen Tropanalkaloide, Atropin, (S)-Hyoscyamin und Scopolamin. (14)

Die auftretende Vergiftungssymptomatik ist abhängig von der aufgenommenen Dosis. Ab einer Dosis von 0,5-1 mg Atropin kommt es zu folgender Symptomatik: (14)

- Tachykarde Herzrhythmusstörungen
- Mundtrockenheit
- Mydriasis
- Sehstörungen

Hinzu kommen ab einer Dosis von 10 mg Erregungszustände mit Halluzinationen und Wutanfällen, welche schlussendlich in Vigilanzminderungen bis hin zum Bewusstseinsverlust enden können. (14,89)

Die tödliche Dosis kann bei Kindern bereits mit 2-5 Beeren erreicht werden. (90)

Ab der Ingestion von mehr als einer Beere bei Kleinkindern oder mehr als zwei Beeren bei Jugendlichen bzw. einer erheblichen Menge von übrigen Pflanzenteilen sollte eine Aktivkohlegabe erfolgen. Die restliche Therapie entspricht der des anticholinergen Toxidroms (siehe anticholinerges Toxidrom Seite 1). (3)

2.5.3 Eibe

Vergiftungen mit Bestandteilen der sehr giftigen Eiben-Pflanze sind häufig, dennoch kommt es nur in wenigen Fällen zu ernsthaften Folgen. Dies ist auf die Giftverteilung innerhalb der Pflanze zurückzuführen, da das Fruchtfleisch der Beeren keine giftigen Inhaltsstoffe besitzt. Die toxischen Substanzen befinden sich im Rest der Pflanze bzw. in den schwarzen Kernen, welche jedoch zur Freisetzung des Giftes gut zerkaut werden müssten. (14,89)

Der toxische Bestandteil ist Taxin B. Taxin B ist chemisch sehr eng mit dem Paclitaxel, welches aus der Eibe gewonnen wird, verwandt. Paclitaxel wird aufgrund seiner hemmenden Wirkung auf die Mikrotubuli als phasenspezifisches Zytostatikum in der Onkologie eingesetzt. Der eigentliche Effekt, welcher durch eine Taxin-B-Intoxikation einsetzt, ist die Blockade der Natrium- und Calcium-Kanäle am Herzen. (3,32,91,92)

Zu Vergiftungssymptomen kommt es nach dem Genuss der Beeren nur selten. In vereinzelt Fällen können abdominelle Beschwerden, Hypotension, Mydriasis oder Tachykardien auftreten. (3)

Am meisten gefürchtet ist die kardiale Wirkung des Toxins. Dabei kommt es zu einem klassischen Ablauf der kardialen Symptomatik: (92,93)

1. Tachykardie mit Extrasystolen
2. Nahezu refraktäre ventrikuläre Tachykardie bis hin zum Kammerflimmern
3. Breitkomplexbradykardie evtl. mit AV-Block
4. Ggf. wechselnd Tachykardien und Bradykardien
5. Asystolie

Die letale Dosis liegt bei 3 mg/kg KG. (94)

Grundsätzlich steht die supportive Therapie im Vordergrund der Behandlung. Sollten nur der Samenmantel und die Kerne unzerkaut wieder ausgespuckt oder geschluckt worden sein, so ist meist keine Therapie erforderlich. Bei bis zu drei Samen, welche zerkaut wurden, reicht meist eine ausreichende Flüssigkeitsgabe aus. Bei mehr als drei zerkauten Samen ist eine Kohlegabe (von 0,5-1 g/kg KG) und bei sehr kurzer Latenz eine Magenentleerung indiziert. (3,7)

Da der größte Giftanteil in den Nadeln zu finden ist und diese lange im Magen verweilen, ist eine Magenentleerung auch noch nach Stunden sinnvoll. Darauffolgend sollten Aktivkohle und Glaubersalz verabreicht werden. (3)

Bei auftretenden Herzrhythmusstörungen kann analog zur Intoxikation mit trizyklischen Antidepressiva Natrium-Bikarbonat 8,4% verabreicht werden. Der Einsatz von Amiodaron wird aufgrund des fehlenden Therapieerfolgs nicht empfohlen, stattdessen scheint Lidocain bei Tachykardien erfolgsversprechend zu sein. Eine Defibrillation kann eine Bretkomplextachykardie oder Kammerflimmern meist nur vorübergehend durchbrechen. Im Falle einer auftretenden Bradykardie kann Atropin (0,02 mg/kg KG intravenös – mind. 0,1 mg pro Einzeldosis) verabreicht werden. Ein Versuch die Bradykardie mit einem passageren Schrittmacher zu kontrollieren kann erfolgsversprechend sein. (2,3,93,95,96)

Als Therapieversuch kann bei refraktären lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen ein Digitalisantidot versucht werden. Zudem kann Calciumgluconat verabreicht werden. (3)

Bei Patientinnen und Patienten in einer Peri-Arrest oder Arrestsituation, welche auf medikamentöse Maßnahmen nicht ansprechen, ist der Einsatz eines ECLS-Verfahrens eine wirkungsvolle Alternative. Dies kann in der Überbrückungszeit bis zum Abklingen der Vergiftungssymptome erfolgsversprechend sein. (97)

2.5.4 Stechapfel

In allen Pflanzenteilen des Stechapfels sind Tropanalkaloide wie zum Beispiel Scopolamin in unterschiedlicher Menge enthalten. Der Gehalt schwankt dabei abhängig von der Jahreszeit und den Wachstumsbedingungen. (3)

Ungewollte Intoxikationen haben nur in seltenen Fällen schwere Verläufe. Jedoch treten aufgrund der halluzinogenen Wirkung immer häufiger schwerwiegende Folgen bei Jugendlichen nach dem Verzehr eines Tees aus Stechapfel auf. (3)

Zu den bekannten Symptomen einer Intoxikation mit Stechapfel gehören trockene Haut und Schleimhäute, Mydriasis, Flush und Sinustachykardie, welche zusammenfassend das Bild einer anticholinergen Reaktion zeigen. Zu den weiteren klinischen Manifestationen zählen verminderte Darmtätigkeit, Harnverhalt und Hyperthermie, welche zu Rhabdomyolyse und Multiorganversagen wie Leber-, Nieren- und Hirnschäden führen können. Außerdem können verschiedene neurologische Manifestationen auftreten, darunter Ataxie, Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses, Desorientierung, Verwirrtheit, Halluzinationen (visuell und auditiv), Psychosen, delirante Zustände, Krampfanfälle und Koma. (98)

Nach der Ingestion von geringen Mengen kann Aktivkohle (1 g/kg KG) nach Ausschluss von Kontraindikationen verabreicht werden. Die weiterführende Therapie umfasst die des anticholinergen Toxidroms (siehe anticholinerges Toxidrom Seite 1). (2,3)

2.5.5 Herbstzeitlose

Herbstzeitlose oder auch Giftkrokus genannt, bilden im Frühjahr klappernde, mit Samen gefüllte Kapseln aus, welche vor allem bei Kindern für großes Interesse sorgen. Zudem werden die Blätter aufgrund ihrer Ähnlichkeit oft mit Bärlauch verwechselt, obwohl sich Bärlauch durch seinen typischen Knoblauchgeschmack gut differenzieren lässt. (3,14)

Der toxische Bestandteil ist Colchicin, welches in allen Pflanzenteilen zu finden ist und bereits in geringen Dosen die Zellteilung unterbindet. Colchicin bindet an Tubulin, hemmt so die Polymerisation der Mikrotubuli und bewirkt damit, dass der Spindelapparat nicht aufgebaut werden kann. (14,99)

Colchicin wird in der Medizin zur Therapie gegen Gicht in sehr niedrigen Dosierungen eingesetzt. (14)

Die Ingestion von Blättern oder Blüten bleibt meist symptomfrei, wobei im Gegensatz dazu der Verzehr von Samen regelmäßig zu Vergiftungserscheinungen führt. Der toxische Inhaltsstoff der Herbstzeitlosen wird vor allem im Gastrointestinaltrakt verstoffwechselt und sorgt auch dort für die häufigsten Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und dosisabhängige Diarrhoe. Nach ein paar Tagen kann es zu Leukopenie durch Knochenmarksuppression, Herzrhythmusstörung und Leberinsuffizienz kommen und schlussendlich im Multiorganversagen enden. (14,99)

Durch die Intoxikation mit Colchicin kann es in den ersten 24 Stunden zu einer Erhöhung folgender Laborwerte kommen: (100)

- Laktatdehydrogenase
- Aspartat-Aminotransferase
- Kreatinkinase
- Troponin

Als potenziell letale Dosis bei Kindern gelten 5 mg Colchicin bzw. 1,5 g der Samen des Giftkrokus. (14)

Therapeutisch kann Aktivkohle (1 g/kg KG) nach Ausschluss von Kontraindikationen verabreicht werden. Ebenso kann eine Magenspülung angedacht werden. Die repetitive Gabe ist bei beiden Maßnahmen möglich. Zum

Leberschutz kann Colestyramin eingesetzt werden. Zudem sollten Kinder ab 0,03 mg/kg KG Colchicin stationär überwacht werden. (3,90)

2.5.6 Wasserschierling

Der Wasserschierling gehört zu den giftigsten Pflanzen der Welt, wobei vom Herbst bis zum Frühling die Giftkonzentration am höchsten ist. Cicutoxin ist der toxische Bestandteil und in allen Teilen der Pflanze enthalten. Die größte Konzentration von Cicutoxin findet sich im Saft des Wurzelstocks, welcher gelblich erscheint und geruchlich an Sellerie erinnert. (3,14,90)

Die Giftwirkung kommt durch die Blockade von GABA_A-Rezeptoren und durch die Beeinflussung von Kaliumkanälen zustande. Zu den Vergiftungserscheinungen gehören unter anderem abdominelle Beschwerden wie Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, zudem ein Brennen in Mund und Rachen, massive Hypersalivationen, Hautrötungen und Schwindel. Bei hohen Toxindosen kann es bereits nach kurzer Zeit zu generalisierten Krampfanfällen und nach nur einer Stunde schlussendlich zum Tod durch Asphyxie kommen. (3,14)

Da es sich beim Wasserschierling um eine hochtoxische Pflanze handelt, erreicht man nach der Ingestion von 2-3 g der Wurzel bereits die letale Dosis. Selbst in getrockneten Pflanzenteilen ist noch genug Gift enthalten, um potenziell tödlich zu wirken. (3,14)

Zur Giftelimination kann 1 g/kg KG Aktivkohle (nach Ausschluss von Kontraindikationen) verabreicht werden. Die weitere Therapie erfolgt symptomatisch. (2,3)

2.5.7 Engelstropete

Aufgrund der prachtvollen Blüten und kraftvollen Farben ist die Engelstropete eine beliebte Gartenpflanze in ganz Europa. Die Blüten hängen typischerweise

trompetenartig von bis zu mehreren Metern hohen Sträuchern nach unten, sind gelblich und haben meist einen süßlichen Duft. (3,101)

In der Drogenszene werden die getrockneten Blätter aufgrund ihrer psychoaktiven Wirkung gemeinsam mit Cannabis geraucht oder aufgebrüht als Tee konsumiert. (101)

In allen Teilen der Pflanze sind Tropanalkaloide zu finden. Eine Blüte enthält im Durchschnitt folgende Giftstoffe: (3)

- 0,65 mg Scopolamin
- 0,2 mg Atropin

Die Vergiftung mit Engelstrompeten löst eine anticholinerge Symptomatik aus, welche bereits nach 5-10 Minuten nach Kontakt auftreten kann. Insbesondere können Halluzinationen, Erregungszustände, Krampfanfälle und Vigilanzminderungen auftreten, welche von abdominalen Beschwerden wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall begleitet sein können. (3)

Aufgrund der bunten Blüten ist die Pflanze oft sehr attraktiv für Kinder. Glücklicherweise sind schwere Verläufe bei Kindern nur sehr selten. Dramatischere Verläufe werden eher nach mutwilligen Ingestionen bei Jugendlichen beobachtet. Zusammenfassend ist bei adäquater Therapie nicht mit einer tödlichen Folge zu rechnen. (3)

Bei Ingestion von mehr als nur einer geringen Menge kann Aktivkohle verabreicht werden (1 g/kg KG). Des Weiteren sind ähnliche Maßnahmen wie bei der anticholinergen Vergiftung zu setzen (siehe anticholinerges Toxidrom Seite 1). (2,3)

2.5.8 Bilsenkraut

Das Bilsenkraut enthält ähnlich wie der Stechapfel und die Tollkirsche Scopolamin und Atropin. Demnach kommt es zur Ausprägung eines anticholinergen Syndroms mit möglichen Vigilanzminderungen aufgrund des Scopolamingehalts. Die toxische Dosis umfasst bei Kindern ca. 15 Samen. (3,90)

Die Therapie des anticholinergen Toxidroms wird im Kapitel Toxidrome (siehe Seite 1) erläutert. (3,90)

2.5.9 Wunderbaum

Der Wunderbaum ist weltweit als Zierpflanze zu finden und wächst in wilder Form in tropischen und subtropischen Regionen. Historisch gesehen wurden die Pflanze bzw. deren Produkte für verschiedene medizinische Zwecke, wie zum Beispiel als Laxantium oder zur Behandlung von Infektionen und Entzündungen genutzt. Ebenso wird das Öl unter anderem als Brennstoff für Öllampen, sowie für Kosmetika, Farben und Schmierstoffe verwendet. Andere Pflanzenteile werden zur Ergänzung von Futtermitteln oder als Dünger eingesetzt. (102)

Die toxischen Bestandteile des Wunderbaums sind grundsätzlich zwei Proteine, welche als Rizin zusammengefasst werden können. Eines der beiden Proteine wirkt hemmend auf die Translation in den Ribosomen und verhindert damit die Proteinbiosynthese. Das andere Protein wirkt vor allem als Hämagglutinin. Rizin kann über unterschiedliche Aufnahmewege (sowohl per Inhalation als auch Ingestion und besonders stark nach Injektion) seine Giftwirkung entfalten und untersteht der Bio- und Chemiewaffenkonvention der United Nations. Die orale mittlere letale Dosis liegt zwischen 1-20 mg/kg KG bzw. nach der Ingestion von mind. 5-6 Samen kann mit einem letalen Ausgang gerechnet werden. In Tierversuchen lag die mittlere letale Dosis bei intravenöser Gabe bei 2 µg/kg KG und bei inhalativer Exposition bei ca. 15 µg/kg KG. (3,102,103)

Die Symptome treten dosisunabhängig zwischen 3 und 20 Stunden nach der Einnahme oder Injektion auf. Die Schwere der körperlichen Anzeichen ist dagegen sehr wohl dosisabhängig und beinhalten folgende: Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall mit oder ohne Blut, Muskelschmerzen, Krämpfe in den Extremitäten, Kreislaufkollaps, Dyspnoe und Dehydratation. Zudem kann laborchemisch häufig ein Anstieg der weißen Blutkörperchen, des Blut-Harnstoff-Stickstoffs, der Aspartat-Aminotransferase und der Alanin-Aminotransferase beobachtet werden, was auf eine Funktionsstörung von Leber und Nieren hinweist. Ebenso können hämorrhagische Nekrosen in Darm und Herz sowie Ödeme in der Lunge auftreten. Je nach Schwere der klinischen Ausprägung kann die Vergiftung mit Rizin tödlich enden. (102)

Es steht keine spezifische Therapie bzw. kein Antidot zur Verfügung. Nach der oralen Aufnahme kann eine Magenspülung durchgeführt werden und Aktivkohle (1 g/kg KG) nach Ausschluss von Kontraindikationen verabreicht werden. Ansonsten sollte die Therapie rein symptomatisch erfolgen und im Einzelfall entschieden werden, ob eine intensivmedizinische Betreuung notwendig ist. (2,102)

2.5.10 Fingerhut

In den unterschiedlichen Fingerhutarten sind ca. hundert herzwirksame Steroidglykoside wie zum Beispiel Digitoxin sowie herzunirksame Digitanoglykoside enthalten. Je nach Art sind in den Blättern zwischen 0,3-1,3% Digitoxin enthalten. (3)

Herzglykoside entfalten ihre Wirkung vor allem an den Herzmuskelzellen und bewirken dort eine reversible Hemmung der Natrium-Kalium-ATPase, was zu einer Erhöhung der intrazellulären Natriumkonzentration führt. Dies führt indirekt zu einer Steigerung des intrazellulären Calciums, was eine Inotropiesteigerung bewirkt. Als Nebenwirkung kann es zu Arrhythmien aufgrund einer verkürzten Repolarisations- und Refraktärzeit kommen. Zudem kommt es zu einer vasovagalen Aktivierung und somit zu einer negativen Chronotropie und

Dromotropie, weshalb bei Überdosierung AV-Blöcke und Bradykardien auftreten können. (3,104)

Neben den kardialen Nebenwirkungen können Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Schwindel und andere ZNS-Symptome auftreten. (3,90)

Kleinkinder haben meist nur Interesse für die schönen Blüten und weniger für die hochgiftigen Stängel und Blätter, welche selten gefährliche Symptome auslösen. (3)

Erst nach dem Verzehr von größeren Mengen der Blüten oder beim Zerkauen von den restlichen Pflanzenteilen sollte nach einer Magenentleerung Aktivkohle (1 g/kg KG) nach Ausschluss von Kontraindikationen verabreicht werden. Im Falle einer Bradykardie kann Atropin und bei bestehender Hypotension kann Flüssigkeit angeboten werden. Bei auftretenden Herzrhythmusstörungen können diese durch Magnesium erfolgsentsprechend terminiert werden. Zum Leberschutz kann Cholestyramin erwogen werden und als spezifisches Antidot steht Digitalis-Antitoxin zur Verfügung. Ebenso sollte eine engmaschige Kontrolle der Elektrolyte bzw. ggf. ein Ausgleich dieser (v. a. Kalium und Calcium) und eine Intensivüberwachung erfolgen. (3,90,105)

2.5.11 Maiglöckchen

Einer der toxischen Hauptbestandteile sind ebenso wie beim Fingerhut herzwirksame Glykoside. In der Natur werden die Blätter der Maiglöckchen aufgrund ihrer Ähnlichkeit häufig mit denen des Bärlauchs verwechselt. Die Toxizität hält sich aufgrund ihrer schlechten Resorption im Magen-Darm-Trakt und ihrer hohen Emetogenität in Grenzen. (3)

Die Symptome und Therapie ähneln denen des Fingerhuts (Fingerhut siehe Seite 54). (3)

3 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine systematische und detaillierte Literaturanalyse mithilfe von Onlinedatenbanken (unter anderem PubMed, Google Scholar, pediatrics and neonatology), Guidelines (z.B. ERC, Neurocritical Care Society), Fachliteratur und Reviews (z.B. Up2Date, CME-Artikel) durchgeführt. Es wurden Erkenntnisse aus vielen verschiedenen Quellen zusammengefasst, sowie die spezifischen Therapien erläutert.

3.1 Zielsetzung

Das Ziel dieser Diplomarbeit war es, Toxidrome mit Schwerpunkt auf Patientinnen und Patienten im Kindesalter zusammenzufassen und darüber hinaus eine Auswahl an häufigen und gefährlichen Vergiftungsätiologien genauer auszuführen. Dabei wurde unter anderem auf die Auslöser, Pathophysiologie, Symptome, Komplikationen und Therapie im Speziellen eingegangen.

4 Diskussion

In dieser Diplomarbeit wird ein Überblick von ausgewählten Vergiftungen und deren Symptome im Kindesalter gegeben. Im ersten Teil wurden Toxidrome beschrieben, welche häufig zur Beschreibung der Symptomenkomplexe nach Intoxikationen verwendet werden bzw. deren symptomorientierte Therapie herangezogen wird, wenn kein definitiver Auslöser auffindig gemacht werden kann. Die spezifischen Ätiologien im Folgeteil beinhalten eine Auswahl an Medikamenten, Ethanol und Methanol, diversen Pestiziden und Pflanzenvergiftungen, welche vor allem im mitteleuropäischen Raum häufig vorkommen.

Die Häufigkeitsverteilung ändert sich im Laufe des Alters. Während bei Kleinkindern akzidentielle Vergiftungen vorherrschend sind, werden mit steigendem Alter Intoxikationen aus suizidaler Absicht immer häufiger.

Neben den häufig sehr eindeutig identifizierbaren Toxidromen (mit wenigen Ausnahmen aufgrund ähnlicher Symptomatik), ist die Identifikation der exakten auslösenden Substanz anhand des klinischen Erscheinungsbildes nahezu unmöglich. Aus diesem Grund ist neben dem Grundpfeiler der Therapie - nämlich die Sicherung der Lebensfunktionen - bei vielen Patientinnen und Patienten eine rein symptomatische bzw. unterstützende Therapie möglich. Eine Antidottherapie kann zusätzlich zur Grundtherapie gestartet werden, wobei dies meist eine eindeutige Identifikation der Noxe voraussetzt. Dabei zu bedenken gilt, dass nur für eine kleine Anzahl der Noxen spezifische Antidota zur Verfügung stehen.

Eine Vielzahl der genannten Auslöser, vor allem einige Pflanzen, können potenziell schwere Vergiftungen mit möglichem letalem Ausgang herbeiführen. Glücklicherweise spucken vor allem Kleinkinder die giftigen Substanzen in vielen Fällen aufgrund des abstoßenden Geschmacks schnell wieder aus, sodass eine signifikante Giftwirkung unterbleibt.

Grundsätzlich erscheint, dass die wichtigsten Maßnahmen im Bezug auf Intoxikationen im Kindesalter eine genaue Identifikation der Noxe, schnelle und zielgerichtete Therapie und vor allem Aufklärung und Prävention sind.

5 Literaturverzeichnis

1. Lee J, Fan NC, Yao TC, Hsia SH, Lee EP, Huang JL, et al. Clinical spectrum of acute poisoning in children admitted to the pediatric emergency department. *Pediatr Neonatol*. 2019 Feb;60(1):59–67.
2. Hoffmann F, Nicolai T. *Kindernotfall-ABC*. 2011.
3. Mühlendahl KE. Vergiftungen im Kindesalter [Internet]. von Mühlendahl KE, Oberdisse U, Bunjes R, Brockstedt M, editors. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-54088>
4. Hüser C, Lülldorff RH, Hackl M. Toxidrome in der Notaufnahme. *Notaufnahme up2date*. 2023 Jul 21;05(03):273–88.
5. Rasimas JJ, Sinclair CM. Assessment and Management of Toxidromes in the Critical Care Unit. *Crit Care Clin*. 2017 Jul;33(3):521–41.
6. Su M, Goldman M. anticholinergic poisoning . In: Burns M, Hendrickson R, Ganetsky M, editors. *UpToDate*. 2023.
7. Hendrickson R, Kusin S. Gastrointestinal decontamination of the poisoned patient. In: Burns M, Ruha M, Ganetsky M, editors. *UpToDate*. 2023.
8. Hoffman JR, Votey SR, Bayer M, Silver L. Effect of hypertonic sodium bicarbonate in the treatment of moderate-to-severe cyclic antidepressant overdose. *Am J Emerg Med*. 1993 Jul;11(4):336–41.
9. Salhanick S. tricyclic antidepressant poisoning. In: Hendrickson R, Ganetsky M, editors. *UpToDate*. 2022.
10. Olson KR, Pentel PR, Kelley MT. Physical assessment and differential diagnosis of the poisoned patient. *Med Toxicol*. 1987;2(1):52–81.
11. Erickson TB, Thompson TM, Lu JJ. The approach to the patient with an unknown overdose. *Emerg Med Clin North Am*. 2007 May;25(2):249–81; abstract vii.
12. Bird S. Organophosphate and carbamate poisoning. In: Stolbach A, Ganetsky M, editors. *UpToDate*. 2023.
13. Lexicomp®. Atropine (systemic): Pediatric drug information. In: *UpToDate*.

14. Aktories K, Flockerzi V, Förstermann U, Hofmann F. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 2022.
15. Goldstein S, Richards JR. Sympathomimetic Toxicity. 2024.
16. Babu K, Boyer E. Emergency department approach to acute-onset psychosis in children. In: Teach S, Wiley J, editors. UpToDate. 2024.
17. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*. 1991 Jun;148(6):705–13.
18. Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine*. 2000 Jul;79(4):201–9.
19. Boyer EW, Shannon M. The Serotonin Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2005 Mar 17;352(11):1112–20.
20. Chiew AL, Buckley NA. The serotonin toxidrome: shortfalls of current diagnostic criteria for related syndromes. *Clin Toxicol (Phila)*. 2022 Feb;60(2):143–58.
21. Boyer E. Serotonin Syndrome (serotonin toxicity). In: Liebelt E, Ganetsky M, editors. UpToDate. 2023.
22. Wijdicks E. neuroleptic malignant syndrome. In: Aminoff M, Rabinstein A, Wilterdink J, editors. UpToDate. 2022.
23. Hirjak D, Sartorius A, Kubera KM, Wolf RC. Antipsychotikaassoziierte motorische Symptome bei schizophrenen Psychosen – Teil 2. *Nervenarzt*. 2019 Jan 20;90(1):12–24.
24. Lavonas E. First-generation (typical) antipsychotic medication poisoning. In: Hendrickson R, Ganetsky M, editors. UpToDate. 2021.
25. Lemmen S, Weiler S. Extrapyramidale Symptome unter Metoclopramid. *Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum*. 2018 Mar 7;18(10).
26. D’Souza RS, Hooten WM. Extrapyramidal Symptoms. 2024.
27. Desma GmbH. Akineton 5 mg - Injektionslösung. 2018 Dec.
28. Yin S. Opioid intoxication in children and adolescents. In: Burns M, Ganetsky M, editors. UpToDate. 2023.

29. Velez L, Shepherd G, Goto C. Approach to the child with occult toxic exposure. In: Burns M, Wiley J, editors. UpToDate. 2022.
30. Nicolai T, Hoffmann F, Schön C, Reiter K. Vergiftungen, Ingestionsunfälle, allergische Reaktionen. In: Pädiatrische Notfall- und Intensivmedizin. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2021. p. 279–300.
31. Lin YR, Liu TH, Liu TA, Chang YJ, Chou CC, Wu HP. Pharmaceutical poisoning exposure and outcome analysis in children admitted to the pediatric emergency Department. *Pediatr Neonatol*. 2011 Feb;52(1):11–7.
32. Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020.
33. Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A. Flumazenil Hikma 0,1 mg/ml Injektions- / Infusionslösung. 2017.
34. Bellmann R, Joannidis M. Vergiftungen mit psychotropen Substanzen. 2017;
35. Kliegman R, Nelson WE. Nelson textbook of pediatrics. 2011.
36. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012 Aug;17(1):3–23.
37. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2016;16(1):48–61.
38. Lexicomp®. Norepinephrine (noradrenaline): Pediatric drug information. In: UpToDate.
39. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, Samson RA, Hazinski MF, Atkins DL, et al. Part 14: pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S876-908.
40. Minns A. Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning . In: Schwarz E, Burns M, Ganetsky M, editors. UpToDate. 2023.

41. Bara V. Antihypertensive drug overdose. *Emergency Nurse*. 1999 Jul;7(4):13–8.
42. Reith DM, Dawson AH, Whyte IM, Buckley NA, Sayer GP. Relative Toxicity of Beta Blockers in Overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996 Jan 25;34(3):273–8.
43. Barrueto F. Beta blocker poisoning . In: Stolbach A, Grayzel J, editors. *UpToDate*. 2023.
44. Proano L, Chiang WK, Wang RY. Calcium channel blocker overdose. *Am J Emerg Med*. 1995 Jul;13(4):444–50.
45. Böger RH, Schmidt G. Analgetika. In: *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 289–301.
46. Scherbaum N, Gastpar M. Opiate. In: *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 885–96.
47. Beubler E. *Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020.
48. DuBois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Putte LBA, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *The FASEB Journal*. 1998 Sep;12(12):1063–73.
49. Palmer BF, Henrich WL. Clinical acute renal failure with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol*. 1995 May;15(3):214–27.
50. Zambraski EJ. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: experimental studies in animals. *Semin Nephrol*. 1995 May;15(3):205–13.
51. Hawkey CJ. COX-1 and COX-2 inhibitors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001 Oct;15(5):801–20.
52. Fijałkowski Ł, Skubiszewska M, Grzešek G, Koech FK, Nowaczyk A. Acetylsalicylic Acid–Primus Inter Pares in Pharmacology. *Molecules*. 2022 Dec 1;27(23):8412.

53. Mund ME, Gyo C, Brüggmann D, Quarcoo D, Groneberg DA. Acetylsalicylic acid as a potential pediatric health hazard: legislative aspects concerning accidental intoxications in the European Union. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2016 Dec 13;11(1):32.
54. Palmer BF, Clegg DJ. Salicylate Toxicity. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jun 25;382(26):2544–55.
55. Stolbach AI, Hoffman RS, Nelson LS. Mechanical ventilation was associated with acidemia in a case series of salicylate-poisoned patients. *Acad Emerg Med*. 2008 Sep;15(9):866–9.
56. Boyer E, Weibrecht K. Salicylate (aspirin) poisoning: Management. In: Hendrickson R, Ganetsky M, editors. *UpToDate*. 2024.
57. American College of Medical Toxicology. Guidance document: management priorities in salicylate toxicity. *J Med Toxicol*. 2015 Mar;11(1):149–52.
58. De Leon-Crutchlow D, Lord K. Approach to hypoglycemia in infants and children. In: Wolfsdorf J, Hoppin A, editors. *UpToDate*. 2022.
59. Juurlink DN, Gosselin S, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD, et al. Extracorporeal Treatment for Salicylate Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the EXTRIP Workgroup. *Ann Emerg Med*. 2015 Aug;66(2):165–81.
60. M Riordan GRKB. Poisoning in children 2: Painkillers.
61. Hunter L, Wood D, Dargan. The patterns of toxicity and management of acute nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) overdose. *Open Access Emergency Medicine*. 2011 Jul;39.
62. Marciniak KE, Thomas IH, Brogan T V., Roberts JS, Czaja A, Mazor SS. Massive ibuprofen overdose requiring extracorporeal membrane oxygenation for cardiovascular support. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2007 Mar;8(2):180–2.
63. Antal EJ, Wright CE, Brown BL, Albert KS, Aman LC, Levin NW. The Influence of Hemodialysis on the Pharmacokinetics of Ibuprofen and Its Major Metabolites. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1986 Mar 8;26(3):184–90.

64. de Leeuw TG, Dirckx M, Gonzalez Candel A, Scoones GP, Huygen FJPM, de Wildt SN. The use of dipyron (metamizol) as an analgesic in children: What is the evidence? A review. *Pediatric Anesthesia*. 2017 Dec 12;27(12):1193–201.
65. G.L. Pharma GmbH. Metagelan 500 mg-Tabletten. 2021.
66. Rumack BH. Acetaminophen Hepatotoxicity: The First 35 Years. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002 Jan 29;40(1):3–20.
67. Heard K, Dart R. Acetaminophen (paracetamol) poisoning: Management in adults and children. In: Hendrickson R, Burns M, Ganetsky M, editors. *UpToDate*. 2023.
68. Heard KJ. Acetylcysteine for Acetaminophen Poisoning. *New England Journal of Medicine*. 2008 Jul 17;359(3):285–92.
69. Prescott LF, Ballantyne A, Proudfoot AT, Park J, Adriaenssens P. TREATMENT OF PARACETAMOL (ACETAMINOPHEN) POISONING WITH N-ACETYLCYSTEINE. *The Lancet*. 1977 Aug;310(8035):432–4.
70. Reigart JR, Roberts JR. PESTICIDES IN CHILDREN. *Pediatr Clin North Am*. 2001 Oct;48(5):1185–98.
71. Alkam T, Nabeshima T. Molecular mechanisms for nicotine intoxication. *Neurochem Int*. 2019 May;125:117–26.
72. Chowdhary S, Bhattacharyya R, Banerjee D. Acute organophosphorus poisoning. *Clinica Chimica Acta*. 2014 Apr 20;431:66–76.
73. Rosman Y, Makarovskiy I, Bentur Y, Shrot S, Dushnistky T, Krivoy A. Carbamate poisoning: treatment recommendations in the setting of a mass casualties event. *Am J Emerg Med*. 2009 Nov 1;27(9):1117–24.
74. Fluhrer R, Hampe W. *Biochemie und Molekularbiologie hoch2*.
75. Ashurst J V., Nappe TM. *Methanol Toxicity*. 2023.
76. Silvilotti M. Methanol and Ethylene glycol poisoning: Management. In: Burns M, Hendrickson R, Ganetsky M, editors. *UpToDate*. 2024.
77. Riordan M. Poisoning in children 5: Rare and dangerous poisons. *Arch Dis Child*. 2002 Nov 1;87(5):407–10.

78. Baum C. Ethanol intoxication in children: clinical features, evaluation, and management. In: Liebelt E, Ganetsky M, editors. UpToDate. 2022.
79. Nicotine. 2006.
80. Tutka P, Mosiewicz J, Wielosz M. Pharmacokinetics and metabolism of nicotine. *Pharmacol Rep.* 2005;57(2):143–53.
81. Trepel M. *Neuroanatomie.* 2022.
82. Mayer B. How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Arch Toxicol.* 2014 Jan 4;88(1):5–7.
83. Maessen GC, Wijnhoven AM, Neijzen RL, Paulus MC, van Heel DAM, Bomers BHA, et al. Nicotine intoxication by e-cigarette liquids: a study of case reports and pathophysiology. *Clin Toxicol.* 2020 Jan 2;58(1):1–8.
84. Seo AD, Kim DC, Yu HJ, Kang MJ. Accidental ingestion of E-cigarette liquid nicotine in a 15-month-old child: an infant mortality case of nicotine intoxication. *Korean J Pediatr.* 2016;59(12):490.
85. Barbuto A. Nicotine poisoning (e-cigarettes, tobacco products, plants, and pesticides). In: Burns M, Wiley J, editors. UpToDate. 2022.
86. Chan TYK. Aconite poisoning. *Clin Toxicol.* 2009 Apr 6;47(4):279–85.
87. Barbuto A. Toxic plant ingestions in children: Management. In: Burns M, Wiley J, editors. UpToDate. 2023.
88. Stetzenbach M, Schnorbus B, Sagoschen I, Bleser W, Legner D, Stürer A. Reanimationspflichtige akute Eisenhutintoxikation in suizidaler Absicht. *AINS - Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie.* 2017 Sep 8;52(09):641–4.
89. Riordan M. Poisoning in children 4: Household products, plants, and mushrooms. *Arch Dis Child.* 2002 Nov 1;87(5):403–6.
90. Wendt S, Lübbert C, Begemann K, Prasa D, Franke H. Poisoning by plants. *Dtsch Arztebl Int.* 2022 May 6;

91. Alloatti G, Penna C, Levi RC, Gallo MP, Appendino G, Fenoglio I. Effects of yew alkaloids and related compounds on guinea-pig isolated perfused heart and papillary muscle. *Life Sci.* 1996 Feb;58(10):845–54.
92. Wilson CR, Sauer JM, Hooser SB. Taxines: a review of the mechanism and toxicity of yew (*Taxus* spp.) alkaloids. *Toxicon.* 2001 Feb;39(2–3):175–85.
93. Piskač O, Stříbrný J, Rakovcová H, Malý M. Cardiotoxicity of yew. *Cor Vasa.* 2015 Jun 1;57(3):e234–8.
94. Haring B, Weismann D. Das Gift der Eibe: eine ungewöhnliche Ursache der akuten Herzinsuffizienz. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 2021 Mar 1;146(05):331–4.
95. Pierog JE, Kane B, Kane K, Donovan JW. Management of isolated yew berry toxicity with sodium bicarbonate: A case report in treatment efficacy. *Journal of Medical Toxicology.* 2009 Jun;5(2):84–9.
96. Cummins RO, Haulman J, Quan L, Graves JR, Peterson D, Horan S. Near-fatal yew berry intoxication treated with external cardiac pacing and digoxin-specific FAB antibody fragments. *Ann Emerg Med.* 1990 Jan;19(1):38–43.
97. Vardon Bounes F, Tardif E, Ruiz S, Gallart JC, Conil JM, Delmas C. Suicide attempt with self-made *Taxus baccata* leaf capsules: survival following the application of extracorporeal membrane oxygenation for ventricular arrhythmia and refractory cardiogenic shock. *Clin Toxicol.* 2017 Sep 14;55(8):925–8.
98. Krenzelok EP. Aspects of *Datura* poisoning and treatment. *Clin Toxicol.* 2010 Feb 3;48(2):104–10.
99. Angelidis C, Kotsialou Z, Kossyvakis C, Vrettou AR, Zacharoulis A, Kolokathis F, et al. Colchicine Pharmacokinetics and Mechanism of Action. *Curr Pharm Des.* 2018 May 10;24(6):659–63.
100. Arif T, Bicker W, Pöchacker S, Kögler A, Gangl C, Holzer A. *Colchicum autumnale* intoxications: experience of the Poisons Information Centre, Austria 2002–2018. *Clin Toxicol.* 2023 Sep 2;61(9):687–92.
101. Scherbaum N, Parnefjord R, editors. 7 Engelstropeten (Brugmansia). In: *Das Drogentaschenbuch.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017.

102. Worbs S, Köhler K, Pauly D, Avondet MA, Schaer M, Dorner MB, et al. Ricinus communis Intoxications in Human and Veterinary Medicine—A Summary of Real Cases. *Toxins (Basel)*. 2011 Oct 24;3(10):1332–72.
103. Audi J, Belson M, Patel M, Schier J, Osterloh J. Ricin Poisoning. *JAMA*. 2005 Nov 9;294(18):2342.
104. Chan BSH, Buckley NA. Digoxin-specific antibody fragments in the treatment of digoxin toxicity. *Clin Toxicol*. 2014 Sep 4;52(8):824–36.
105. Bismuth C, Gaultier M, Conso F, Efthymiou ML. Hyperkalemia in Acute Digitalis Poisoning: Prognostic Significance and Therapeutic implications. *Clin Toxicol*. 1973 Jan 25;6(2):153–62.