



# LITERATURSERVICE PÄDIATRIE

**Neue Erkenntnisse für Sie gelesen und kommentiert von J. Spranger, Universitäts-Kinderklinik Mainz (JS) und E. Harms, Universitäts-Kinderklinik Münster (EH)**

## Hygienemaßnahmen senken Häufigkeit von Bronchiolitis

Aus Frankreich kommt ein Bericht, der die Häufigkeit von Bronchiolitis während der Corona-Pandemie in den letzten 3 Monaten des Jahres 2020 untersucht [1]. Die Autoren verfügen über eine langjährige Erfahrung zu Notfallaufnahmen wegen Bronchiolitis in den Wintermonaten und legen diese Zahlen als erwartete Häufigkeit zugrunde. Zu ihrer Überraschung kam es parallel zur Corona-Epidemie zu fast gar keiner Notfallaufnahme wegen Bronchiolitis. Die für die Wintermonate typische an- und abfallende Kurve fehlte vollständig.

**Kommentar:** Dies ist zwar keine geplante Studie, aber doch ein sehr eindrucksvoller Nebeneffekt der Corona-Pandemie. Die einzig naheliegende Erklärung für den beobachteten Rückgang der Fälle von Bronchiolitis sind die drastischen Hygienemaßnahmen: Maske, Abstand, Quarantäne usw. Die Autoren weisen darauf hin, dass diese Beobachtung ein indirekter Hinweis auf die Rolle von Erwachsenen als Vektoren für die Virusübertragung sein kann. Ein ähnlicher Effekt war auch schon während des Transportarbeiterstreiks in Paris im Winter 1995/96 beobachtet worden, als der öffentliche Verkehr fast vollständig lahmgelegt war. Ein vergleichbarer Effekt im Zusammenhang mit der Corona-Pandemie wurde übrigens auch bei der Abnahme der Fallzahlen von Influenza A beobachtet.

**Referenzen:** [1] Guedj R, Lorrot M, Lecarpentier T et al. Infant bronchiolitis dramatically reduced during the second French COVID-19 outbreak. *Acta Paediatrica*. 2021;110:1297–1299. EH

## Etwa ein Drittel schwerer, intensivpflichtiger Genopathien lässt sich molekulargenetisch klären

Zwischen 10 und 25 % aller intensivpflichtigen Neugeborenen haben eine genetisch bedingte Krankheit. Deren klinische und physiko-chemische Symptomatik genügt häufig nicht zur Erkennung von Ursache und Diagnose. Insgesamt 113 intensivpflichtige Neugeborene mit angeborenen großen und kleinen Fehlbildungen wurden mit zwei unterschiedlichen Verfahren molekulargenetisch untersucht: 1. mit einer beschleunigten Sequenzierung des gesamten Genoms und 2. mit einer gezielten Sequenzierung nur der Genome

von 1722 neonatal manifesten Erbkrankheiten [1]. Bei 37 (33 %) der erkrankten Neugeborenen wurden mit einem oder beiden Verfahren mutierte Gene oder chromosomale Anomalien gefunden, die mit Sicherheit oder hoher Wahrscheinlichkeit für die Krankheit verantwortlich waren. Zu den molekulargenetisch erkannten Krankheiten gehörten das Cornelia-de-Lange-Syndrom, das Kabuki-Syndrom, das CHARGE-Syndrom und das Ehlers-Danlos-Syndrom. Darüber hinaus fand man chromosomale Mikro-Deletionen oder -Duplikationen. Aus der molekulargenetisch gewonnenen Kenntnis der Diagnose konnte oder musste die Therapie bei 29 der 37 Säuglinge optimiert werden, z.B. durch Hormon-Substitution, Ernährungsumstellung oder besondere Schutzmaßnahmen.

**Kommentar:** Eine klinische Diagnose ist bei Neugeborenen mit einer lebensbedrohlichen kongenitalen Entwicklungsstörung oft schwierig, da Krankheitsmerkmale wie auffällige Gesichtszüge, anormale körperliche oder geistige Entwicklung noch nicht erkennbar sind. Hier hilft die Molekulargenetik. In der vorliegenden Studie führte sie bei etwa jedem dritten Kind zur Diagnose und damit zur Prognose und zu Möglichkeiten der therapeutischen Optimierung. Der Bericht verdeutlicht auch die derzeitigen Grenzen dieser Technik. Bei zwei Drittel der Patienten wurden keine molekularen Abweichungen gefunden. Hier kann die Erkrankung zwar kongenital, aber nicht genetisch bedingt gewesen sein. Divergierende technische Insuffizienzen, kenntlich an divergierenden Befunden in zwei unterschiedlichen Verfahren, und/oder verschiedene Interpretationen der gefundenen Varianten sind weitere Gründe für "negative Befunde".

**Referenzen:** Maron JL, Kingsmore SF, Wigby K et al. Novel variant findings and challenges associated with the clinical integration of genomic testing. *JAMA Pediatr* 2021; 175 (5):205906. JS

## Langfristiger Vorteil einer pränatalen versus postnatalen operativen Versorgung einer Myelomeningocele (MMC)

Durch pränatale Ultraschalluntersuchungen werden heute die meisten Myelomeningocelen vorgeburtlich entdeckt, so dass das erforderliche operative Vorgehen planbar geworden ist. 2011 waren die Ergebnisse

einer randomisierten Studie publiziert worden, mit denen eine pränatale mit einer postnatalen operativen Versorgung einer MMC verglichen wurde [1]. Diese Studie war wegen des im Alter von 12 bis 36 Monaten deutlich erkennbaren Vorteils der pränatalen Operation bereits vor Erreichen der ursprünglich geplanten Probandenzahl abgebrochen worden. Da es bei operativ versorgten MMC auch im Verlauf von Jahren noch zu Funktionseinbußen kommen kann, ist die Langzeitbeobachtung der damaligen Studienpatienten von entscheidender Bedeutung. Eine Nachuntersuchung von 79 pränatal und 82 postnatal operierten Kindern im durchschnittlichen Alter von 7,5 Jahren wurde jetzt publiziert [2]. 10 in der pränatalen Gruppe und 29 in der postnatalen waren Rollstuhl-abhängig. Aber 39 in der pränatalen und nur 18 in der postnatalen Gruppe waren motorisch vollständig unabhängig. Folgende motorischen Fähigkeiten wurden geprüft: aus dem Sitzen aufstehen, Zeit für 10 m laufen, stehen für > 10 Sekunden, springen, hüpfen, Treppen auf- und abwärts steigen, in der Reihe laufen, rückwärts gehen, in die Hocke gehen und wieder aufstehen. In allen geprüften Fähigkeiten schnitten die pränatal operierten Kinder besser ab. Die Kinder aus der pränatal operierten Gruppe haben nur ein halb so großes Risiko für eine Verschlechterung motorischer Funktionen über die vorgegebene anatomische Läsion hinaus.

**Kommentar:** Es ist schon eine bemerkenswerte Leistung, dass die ursprüngliche Kohorte nach Jahren fast vollständig nachuntersucht werden konnte. Eine bereits pränatal erfolgte Deckung einer Myelomeningocele bietet offensichtlich langfristige Vorteile. Die Ergebnisse beziehen sich zunächst nur auf die motorischen Fähigkeiten. Weitere Nachuntersuchungen über längere Zeiträume sind notwendig, um vor allem auch die Blasen- und Mastdarmfunktion und die psychosoziale Entwicklung zu überprüfen.

**Referenzen:** [1] Adzick NS, Thom NA, Spong CY et al. A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011;364:993-1004. [2] Houtrow AJ, MacPherson C, Jackson-Coty J et al. Prenatal Repair and Physical Functioning Among Children With Myelomeningocele. A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2021;175(4):e205674. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.5674. EH

## Phototherapie bei Hyperbilirubinämie des Neugeborenen kann sicher und effektiv zuhause durchgeführt werden

Mit der Entwicklung von fiberoptischen Phototherapie-matten ist es möglich geworden, gesunde Neugeborene mit Hyperbilirubinämie auch außerhalb des Krankenhauses zu behandeln. Aus Schweden wird jetzt das Ergebnis einer bisher fehlenden kontrollierten Studie zum Vergleich zwischen Krankenhaus- und Home-Phototherapie mitgeteilt [1]. 147 abgesehen von einer Hyperbilirubinämie gesunde Neugeborene mit Serum-

Bilirubinwerten von 18 bis 24 mg/dl wurden für die Phototherapie randomisiert, 69 für die Klinik, 78 für zuhause. Die Bilirubinwerte wurden in beiden Gruppen täglich kontrolliert. Bei keinem Kind war eine Blutaustauschtransfusion erforderlich. Die Dauer und Effektivität der Phototherapie war in beiden Gruppen gleich. 3 Kinder mussten aus der häuslichen Phototherapie bei steigenden Bilirubinwerten zur Behandlung in die Klinik aufgenommen werden. Bei allen drei hatten die Eltern die Phototherapie nicht wie vereinbart durchgeführt.

**Kommentar:** Eine Hyperbilirubinämie eines sonst gesunden Neugeborenen führt oft alleine wegen der erforderlichen Phototherapie zu einem verlängerten Klinikaufenthalt von Mutter und Kind. Die Autoren zeigen, dass eine Phototherapie zuhause eine sichere und wirksame Alternative ist. Voraussetzung dafür ist allerdings die Anbindung der Eltern an die Klinik mit täglichen Bilirubinkontrollen, um bei Problemen oder Therapieversagen sofort eine klinische Behandlung aufnehmen zu können.

**Referenzen:** [1] Pettersson M, Eriksson M, Albinsson E et al. Home phototherapy for hyperbilirubinemia in term neonates—an unblinded multicentre randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* 2021;180:1603–1610. EH

## Langfristig erhöhte Serum-Aminotransferasen können harmlos sein

Erhöhte Serum-Aminotransferasen (Alanin-Transferase & Aspartat-Transferase) bedürfen der Abklärung, vor allem wenn sie bei einer Kontrolluntersuchung persistieren. Israelische Kollegen berichteten von 223 Patienten mit länger als 3 Monate anhaltend erhöhten Serum-ALT- & AST-Werten [1]. Sie ordneten sie nach ihren Ursachen mit einer Klassifizierung in vier Gruppen: 1. Cholestatische Hepatopathie (19 %), kenntlich an einer Erhöhung von direktem Bilirubin und cholestatischen Enzymen; 2. Fettleber (15 %); 3. Virusinfektion (z.B. Cytomegalie, Hepatitis C, Epstein-Barr); 4. Seltene Ursachen (z.B. Zöliakie, M. Crohn, Autoimmunhepatitis, primär sklerosierende Cholangitis, Glykogenspeicherkrankheit u.a.). Es blieb eine fünfte Restgruppe von 87 Kindern (39 %), bei denen sich trotz intensiver Untersuchungen keine Ursache für die bis zu 16-fache Erhöhung der AT-Serumspiegel finden ließ. Sie normalisieren sich nach einem halben bis zwei Jahren und blieben normal.

**Kommentar:** In Kombination mit klinischen Symptomen sind erhöhte Serum-Aminotransferasen Alarmzeichen und rasch zu klären. Ohne klinische Symptome ist die Suche nach Ursachen weniger dringlich und man kann hoffen, dass sie sich spontan normalisiert. Dies ist bei ca. 40 % aller Kinder mit erhöhten Transaminasen der Fall.

**Referenz:** [1] Magen-Rimon R, Rhaoul R. Prolonged abnormal isolate aminotransferase levels in healthy child is a benign condition. *Acta Paediatr* 2021; 110: 668e-672. JS

## Nutzen von Paukenröhrchen bei rezidivierender akuter Otitis media im Alter von sechs Monaten bis zu 3 Jahren fraglich

Bei rezidivierender akuter Otitis media im frühen Kindesalter ist die Einlage von Paukenröhrchen vielerorts eine Routinemaßnahme. Eine Studie aus Pittsburgh/USA hat nun untersucht, ob diese Maßnahme tatsächlich einen Vorteil bringt [1]. Erkrankungsdefinition war 3-mal Otitis media in 6 Monaten oder 4-mal in einem Jahr mit letzter Erkrankung in den zurückliegenden 6 Monaten. Verglichen wurde die Zahl der Otitis-Episoden (primäres Untersuchungsziel) im Lauf von 2 Jahren mit oder ohne Paukenröhrchen. Erforderliche Antibiose wurde mit Amoxicillin/Clavulansäure durchgeführt. Von den ursprünglich erfassten 1329 Probanden konnten letztlich nur 250 (26 %) randomisiert in die Studie aufgenommen werden. Durch Studienabbruch bzw. späteren Wechsel der Studiengruppe haben nur 103 Probanden mit und 54 ohne Paukenröhrchen das Studienprotokoll nach Plan abgeschlossen. Die Analyse dieser Studiengruppen zeigte keinen Unterschied des primären Untersuchungsziels: Die Häufigkeit von Otitis-Episoden war in diesen beiden Gruppen gleich. Allerdings reduzierte sich die auswertbare Zahl von Probanden erheblich in der Gruppe ohne Paukenröhrchen entweder wegen Therapieversagens oder der abweichenden Entscheidung der Eltern zur späteren Einlage von Paukenröhrchen, von den Autoren als überwiegend bei jüngeren Probanden angegeben. Zu Antibiotika-Resistenzen wurden keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen festgestellt.

**Kommentar:** Es ist verdienstvoll, dass sich eine Forschergruppe der wissenschaftlichen Untersuchung dieses „Alltagsproblems“ angenommen hat. Der Studienverlauf zeigt aber ganz deutlich, wie schwierig es ist, zu einem klaren Ergebnis zu kommen. Die Asymmetrie der auswertbaren Studiengruppen durch den Verlust der Hälfte der Probanden in einer der beiden Gruppen, überwiegend der jüngeren Probanden, relativiert die Aussagekraft der Studie. Mit zunehmendem Alter nimmt die Häufigkeit rezidivierender Otitiden spontan ab. Spätfolgen wie Schallleitungsstörungen und verzögerter Spracherwerb wurden in der Studie nicht diskutiert. So bleibt die Paukenröhrchen-Einlage letztlich eine individuelle Entscheidung. Therapieversagen und Dropout in dieser Studie könnten ein Hinweis darauf sein, dass man sich bei jüngeren Kindern eher zu Paukenröhrchen entscheidet.

**Referenzen:** [1] Hoberman A, Preciado D, Paradise JL et al. Tympanostomy Tubes or Medical Management for Recurrent Acute Otitis Media. *N Engl J Med* 2021;384:1789-99. EH

## Akute Nierenschädigung durch Acyclovir

Nebenwirkungen einer prophylaktischen oder therapeutischen Virusbekämpfung mit Acyclovir äußern sich vorwiegend an Haut und Darm. Darüber hinaus scheint es renale Nebenwirkungen zu geben. In den Krankengeschichten von 150 mit Acyclovir intravenös und stationär behandelten Kindern fanden sich 27-mal erhöhte Kreatinin- und Harnstoffwerte und damit Hinweise auf eine akute Nierenschädigung bei 18 % der Patienten [1]. Gemessen an der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) war die Schädigung bei der Hälfte von ihnen mittelschwer oder schwer, d.h. mit einer Erhöhung des Serum-Kreatinins auf das Zwei- bis Dreifache und mehr binnen einer Woche verbunden. Gefährdet waren insbesondere Kinder mit onkologischen Krankheiten, von denen fast ein Drittel eine renale Komplikation aufwies. Interessanterweise hatten Patienten mit einer basal erhöhten eGFR, d.h. einer primären renalen Hyperfiltration, besonders häufig einen Nierenschaden. Daraus folgt, dass vor Verabreichung von Acyclovir Serum-Kreatinin und -Harnstoff und die daraus berechnete eGFR bestimmt werden sollte.

**Kommentar:** Diese Arbeit, wie auch eine frühere [2], schließt eine Chronifizierung der Nephropathie nicht aus und erfordert einen restriktiven Einsatz des Virostaticums, d.h. die Begrenzung der Indikationsliste auf lebensbedrohliche Erkrankungen, insbesondere Enzephalitiden, Sepsitiden oder gravierende Immundefekte.

**Referenzen:** [1] Sandery BJ, Erlic JH, Kennedy SE. Acute kidney injury following intravenous acyclovir in children. *Arch Dis Child* 2020; 105:1215-1219. [2] Rao S, Abzug M, Carosone-Link P, et al. Intravenous acyclovir and renal dysfunction in children: a matched case control study. *J Pediatr* 2014;166: 1462-1468. JS

## Kurzfristiges Kopfschmerzrezidiv nach erstmalig schweren Kopfschmerzen weist auf organische Ursache

In einer multizentrischen Studie prüften amerikanische Autoren den Kurzzeitverlauf von Kopfschmerzen, die so schwer waren, dass eine Notfallambulanz aufgesucht worden war [1]. Von 120.000 Kindern mit dieser Beschwerde kamen einige wenige (0,5 %) binnen eines Monats erneut wegen Kopfschmerzen in die Ambulanz. Sie wurden eingehend untersucht. Bei allen fand sich eine organische Ursache, am häufigsten eine intrakranielle Drucksteigerung mit oder ohne Hirnödeme (39,3 %), Epilepsie (11,5 %), arterielle Hypertonie (10,9 %). Zu den selteneren Ursachen zählten ein blockierter Shunt, Hirntumoren, entzündliche Krankheiten u.a.m.

**Kommentar:** Die ganz überwiegende Mehrzahl (99,5 %) der in den Intensiv-Ambulanzen vorgestellten Patienten hatten vermutlich primäre, d.h. migräneartige oder Spannungskopfschmerzen, jedenfalls

über längere Zeit rezidivierende Beschwerden, wie sie im Kindesalter nicht selten sind. An sie gewöhnen sich Kind und Eltern, sie kommen selten in wenigen Tagen erneut in die Sprechstunde. Tun Eltern das, muss man eine organische Ursache vermuten. Gern würde man bei ihnen die erforderlichen weitergehenden Untersuchungen bereits nach der ersten Attacke veranlasst haben, wusste aber nicht, dass sie zur Risikogruppe gehören.

**Referenzen:** [1] Zhou AZ, Marin JR, Hickey RW, Ramgopal S. Serious diagnoses for headaches after ED discharge. *Pediatrics* 2020;146 (5) e20201547. JS

## Saugdynamik und Trinkmenge werden durch Stillhütchen nicht beeinträchtigt

Stillhütchen können Schmerzen der Brustwarzen beim Stillen vermindern. Dabei besteht die Sorge, dass für den Säugling der Saugvorgang erschwert und damit die Trinkmenge reduziert werden könnte. Eine australische Arbeitsgruppe hat den Saugvorgang und die Trinkmenge von Säuglingen mit und ohne Verwendung eines Stillhütchens genau analysiert [1]. Dazu wurden zwei Gruppen im Säuglingsalter von 6 bis 8 Wochen untersucht, 20 Mutter-Kind-Paare mit schmerzhaften Stillproblemen, 28 ohne solche Probleme (Kontrollgruppe), alle mit und ohne Verwendung eines Stillhütchens. Gemessen wurden das intraorale Vakuum während des Saugaktes, die Stilldauer und die Trinkmenge. In beiden Gruppen waren sowohl das intraorale Baseline- als auch das Peak-Vakuum durch Stillhütchen nicht beeinträchtigt. Auch die Trinkmenge mit und ohne Stillhütchen und der damit verbundene prozentuale Anteil verfügbarer Muttermilch pro Mahlzeit waren in der Schmerzgruppe gleich, in der Kontrollgruppe niedriger (möglicherweise durch fehlende Erfahrung im Umgang mit Stillhütchen?). Das Saugvolumen steigt mit einem Anstieg des Peak-Vakuums von 10 mm Hg jeweils um 1,1 ml. Die Stilldauer je Mahlzeit verlängert sich durch Verwendung eines Stillhütchens tendenziell (nicht signifikant).

**Kommentar:** Elegante wissenschaftliche Untersuchung des Saugaktes und der Saugleistung gestillter junger Säuglinge, die keine Nachteile der Verwendung von Stillhütchen zur Schmerzlinderung gezeigt hat. Allerdings lag deren schmerzlindernder Effekt, gemessen mit Schmerzskalen, nur bei etwa 25 %.

**Referenzen:** [1] Coentro VS, Perrella SL, Lai CT et al. Nipple shield use does not impact sucking dynamics in breastfeeding infants of mothers with nipple pain. *Eur J Pediatr* 2021;180:1537–1543. EH

## Mangelhafte Eisenversorgung bei voll gestillten Säuglingen im zweiten Lebenshalbjahr

Eine ausreichende Eisenversorgung ist nicht nur für die Erythropoese, sondern z.B. auch für die neurokognitive

Entwicklung wichtig. Da in der besonders kritischen Entwicklungsphase im zweiten Lebenshalbjahr die mit der Geburt mitgegebenen Eisenspeicher aufgebraucht sind, haben US-Wissenschaftler aus den Ernährungsprotokollen der „Feeding Infants and Toddlers Study“ (FITS) von 2016 für diese Altersgruppe die tägliche Aufnahme und Absorption von Eisen berechnet [1]. Drei Gruppen wurden untersucht: 1. voll gestillte, 2. teilgestillte und 3. ausschließlich Formula-ernährte Kinder. Für die Altersgruppe 6 bis 12 Monate wurde ein täglicher Bedarf von 0,69 mg absorbiertem Eisen zugrunde gelegt. Die Eisen-Absorptionsraten sind je nach Nahrungsmittel sehr verschieden: Brustmilch 50 %, Fleischprodukte 20 %, Nicht-Häm-Quellen 5 %. Aus den Ernährungsprotokollen der FITS- Studienkinder errechnen die Autoren Durchschnittswerte von täglich absorbiertem Eisen: voll Gestillte 0,4 mg, Teilgestillte 0,6 mg, Formula-Ernährte 1,0 mg. Der tägliche Bedarf wird danach bei voll Gestillten im zweiten Lebenshalbjahr nicht mehr erreicht, so dass sich die Eisenspeicher ständig reduzieren.

**Kommentar:** Man sollte diese Berechnungen nicht als Fiktion abtun. Denn die Wirklichkeit ist leider nicht gut belegt. Hierzu bräuchte es Studien mit voll gestillten Kindern im zweiten Lebenshalbjahr, mit denen auch ein latenter Eisenmangel erfasst wird, d.h. mit Bestimmung von Hb, Fe, Ferritin, Transferrin und löslichem Transferrinrezeptor 1 (sTfR1). Werden Säuglinge entgegen den Ernährungsempfehlungen im zweiten Lebenshalbjahr weiter ausschließlich gestillt, sollte eine regelmäßige Eisensubstitution erfolgen.

**Referenzen:** [1] Abrams SA, Hampton JC, & Finn KL. A Substantial Proportion of 6- to 12-Month-Old Infants Have Calculated Daily Absorbed Iron below Recommendations, Especially Those Who Are Breastfed. *J Pediatr* 2021;231:36-42. EH

## Vermehrte Hyperaktivitäts-Aufmerksamkeitsstörungen bei mütterlicher Autoimmunkrankheit

Neue Erkenntnisse zeigen, dass die Entwicklung des fötalen Gehirns durch mütterliche Immunfaktoren beeinflusst wird und durch eine Immunopathie der Schwangeren gestört werden kann. Statistische Zusammenhänge wurden u.a. zwischen mütterlichen Autoimmunkrankheiten und Schizophrenie, bipolaren Störungen oder Störungen aus dem autistischen Spektrum ihrer Kinder gefunden. Jetzt verglichen australische Ärzte die Inzidenz von kindlichen Hyperaktivitäts-Aufmerksamkeitsstörungen bei Müttern mit und ohne Autoimmunkrankheit [1]. Unter Berücksichtigung von Störvarianten und Beobachtungszeit fanden sie ein um 30 % erhöhtes Risiko, dass das Kind einer Mutter mit einer Autoimmunkrankheit an einer Hyperaktivitäts-Aufmerksamkeitsstörung erkrankt. Letztere war Leitlinien-gemäß diagnostiziert und durch Überprüfung verschriebener Medikamente gesichert

worden. In der Liste von 10 ausgewählten Autoimmunkrankheiten stach der Diabetes mellitus Typ1 hervor. Verglichen mit Kontrollkindern hatten Kinder von Müttern mit Typ-1-Diabetes mehr als das zweifache Risiko (R.F. 2,33), an einer Hyperaktivitäts-Aufmerksamkeitsstörung zu erkranken. Ein geringfügig erhöhtes Risiko bestand bei mütterlicher Psoriasis und rheumatischer Karditis, nicht jedoch bei rheumatoider Arthritis und intestinalen Autoimmunkrankheiten.

**Kommentar:** Wie können mütterliche Immunopathien die Entwicklung des fetalen Gehirns beeinflussen? Diskutiert wird u.a. die plazentare Übertragung mütterlicher Autoantikörper und Zytokine, die Stimulation der Mikroglia und Störungen der Bildung und Funktion der Synapsen. In einer anderen Studie entwickeln sich mehr Hyperaktivitäts-Aufmerksamkeits-Syndrome auch bei Kindern von Vätern mit einer Autoimmunkrankheit [2]. Dies spricht für übergeordnete genetische Faktoren, die in der Familie sowohl zu Autoimmunkrankheiten als auch zu neurophysiologischen Besonderheiten prädestinieren.

**Referenz:** [1] Nielsen TC, Nassar N, Shand AW et al. Association of maternal autoimmune disease with attention-deficit/hyperactivity disorder in children. 2021; *JAMA Pediatr* 175(3):online only e205487. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.5487. [2] Nielsen PR, Benros ME, Daalgaard S. Association between autoimmune diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017; 56:234-240. JS

## Frühkindliche Bildschirm-Exposition behindert Leistungsfähigkeit

Frühe, enge Eltern-Kind-Beziehungen fördern die mentale Entwicklung des Kindes. Der Frage, ob die zunehmende Nutzung digitaler Medien solche Beziehungen behindert oder umgekehrt verminderte interpersonale Beziehungen vermehrt elektronische Aktivitäten bedingen, geht eine kanadische Längsschnittuntersuchung von 2440 Mutter-Kind-Paaren nach [1]. Zeiten, welche die Kinder vor Bildschirmgeräten oder beim gemeinsamen Lesen von Bilderbüchern verbrachten, wurden im Alter von 2,3 und 5 Jahren aufgezeichnet. Eine Mehrfachgruppenanalyse der aufgezeichneten Daten (RI-CLPM) zeigte, dass eine vergleichsweise hohe Bildschirmnutzung im Alter von 2 Jahren die Zahl und Dauer gemeinsamer Lesestunden im Alter von 3 Jahren verminderte. Eine geringe Lesetätigkeit in diesem Alter prädestinierte ihrerseits zu vermehrter Bildschirmexposition im Alter von 5 Jahren. Sozioökonomische Variable sowie mütterliche Lese- und Bildschirmgewohnheiten hatten keinen Einfluss auf diese Zusammenhänge.

**Kommentar:** Stark verkürzt wird nach dieser Untersuchung ein 2-jähriges Kleinkind, das mehr als andere vor dem Bildschirm sitzt, im Verlauf seines nächsten Lebensjahres noch weniger mit Sorgeberechtigten

kommunizieren und reale Lebrobjekte wie Bilderbuch, Malstift, Bauklötzchen nutzen. Dies wird seine Schulleistungsfähigkeit beeinträchtigen [2]. Erinnert sei aber, dass es die Erziehungsberechtigten waren, die das 2-jährige Kind vor den Bildschirm setzten, statt mit ihm gemeinsam zu spielen und ihm vorzulesen.

**Referenzen:** [1] McArthur BA, Browne D, McDonald S, Tough S, Madigan S et al. Longitudinal associations between screen use and reading in preschool-aged children. *Pediatrics* 2021;147 (6) e202001429. [2] Tamis-LeMonda CS, Luo R, McFadden KE, et al. Early home learning environment predicts children's 5th grade academic skills. *Appl Dev Sci* 2019;23 (2) 153-1169. JS

## Risdiplam, ein weiteres Arzneimittel zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie Typ 1 (SMA1)

Nach Spinraza® und Zolgensma® ist jetzt als weiteres Arzneimittel Risdiplam zur Behandlung der SMA1 in Erprobung, eine Entwicklung von Roche und PTC. Der Wirkmechanismus ist Spinraza® (Nusinersen) sehr ähnlich, d.h. durch Bindung von Risdiplam an die SMN2-pre-mRNA (SMN = Survival-Motor-Neuron) kann eine größere Menge durch das SMN2-Gen codiertes stabiles SMN2-Protein synthetisiert werden. Im Gegensatz zu Spinraza® und Zolgensma® wird Risdiplam oral verabreicht. Ein internationales Konsortium hat jetzt einen Zwischenbericht zur klinischen Erprobung von Risdiplam nach 12 Monaten Behandlung veröffentlicht [1]. Insgesamt wurden 21 Patienten behandelt, Symptombeginn 2 Monate, Diagnose 3 Monate, Behandlungsbeginn 6,7 Monate. 4 Kinder bekamen eine niedrigere, 17 eine höhere Dosis bis täglich 0,2 mg/kg KG. 4 Kinder verstarben an pulmonalen Komplikationen. Die Konzentration von SMN-Protein im Blut stieg um das ca. 2- bis 8-Fache. Nach 12 Monaten Behandlung konnten 7 Patienten (höhere Dosis) 5 Sekunden frei sitzen, 9 hatten eine stabile Kopfkontrolle. Bei keinem der Patienten war am Ende des Beobachtungszeitraums eine dauernde Atemhilfe erforderlich.

**Kommentar:** Ein weiteres Beispiel erfolgreicher molekularer Medizin. Der große Vorteil von Risdiplam ist die orale Applikation. Aber auch die jährlichen Kosten einer Behandlung sind deutlich niedriger als bei den o.g. Konkurrenz-Präparaten. Vollständig wird die Wirksamkeit von Risdiplam erst beurteilt werden können, wenn Patienten länger behandelt worden sind und vor allem, wenn bei asymptomatischen Patienten unmittelbar nach der Geburt mit der Behandlung begonnen wird. Mit der Einführung des Neugeborenen Screenings auf SMA1 ist dies auch möglich geworden.

**Referenzen:** [1] Baranello G, Darras BT, Day JW et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2021;384:915-923. EH

## Knochenszintigraphie verbessert röntgenologischen Nachweis von Kindesmisshandlung

Bei dringendem Verdacht auf Misshandlung von Kleinkindern unter 3 Jahren sehen internationale Richtlinien eine Palette von Röntgenaufnahmen vor [1]. Damit sollen vor allem Frakturen und metaphysäre Absprengungen langer Röhrenknochen erkannt werden. Da Knochenläsionen bei der Erstuntersuchung gelegentlich noch nicht nachweisbar sind, soll die Untersuchung bei negativem Befund nach 2 Wochen wiederholt werden. Die Metaanalyse von sieben Studien mit insgesamt 783 Kleinkindern, bei denen die radiologische Zweituntersuchung durch eine Knochenszintigraphie ersetzt wurde, erhöhte die Zahl positiver Befunde um 10 % [2]. Prinzipiell eignet sich damit die Knochenszintigraphie zur Späterkennung von Knochenläsionen misshandelter Kleinkinder. Insgesamt müssten jedoch 4 dieser Kinder eine Szintigraphie erhalten, um unter ihnen einen zusätzlichen Misshandlungsfall zu entdecken.

**Kommentar:** Geschwister von misshandelten Kindern sind besonders gefährdet, das gleiche Schicksal zu erleiden [3]. Für sie, wie für die erstbetroffenen Kinder, sind vermutete Misshandlung und diagnostische Strahlenbelastung gegeneinander abzuwägen. Das Gewicht der Strahlenbelastung erhöht sich durch eine richtliniengemäße Zweituntersuchung zwei Wochen nach einem zunächst negativen Röntgenbefund. Ob die Zweituntersuchung radiologisch oder szintigraphisch erfolgt, ändert daran nichts. Bevor also über Art und Ausdehnung der bildgebenden Diagnostik entschieden wird, sind eingehende sozialpädiatrische Erwägungen unabweislich, um zufällige Verletzungen oder Krankheiten mit erhöhter Knochenbrüchigkeit auszuschließen. Zur Methodik der referierten Untersuchung, einer Meta-Analyse, sei erwähnt, dass sie streng validierte Rechenprozesse nutzte und damit mathematische Kenntnisse erforderte, welche die Einordnung der wissenschaftlichen Pädiatrie in den Katalog der Fächer mit gehobenen mathematischen Anforderungen rechtfertigen [4].

**Referenzen:** [1] Halstead S, Scott G, Thus S, et al. Review of the new RCR guidelines: the radiographic investigation of suspected physical abuse in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2019;104: 1309-312. [2] Blangis F, Taylor M, Adamsbaum C, et al. Add-on bone scintigraphy after negative radiological skeletal survey for the diagnosis of skeletal injury in children suspected of physical abuse: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2021; 106:361-366. [3] Kisely S, Strathearn L, Najman JM. Risk factors for maltreatment in siblings of abused children. *Pediatrics* 2021;147/5/e2020036004. [4] Neumann J, Rohenroth D, Heinze A. MaLe MINT Studie, IPN Kiel. [www.ipn.uni-kiel.de/de/forschung/projektliste/malemint.js](http://www.ipn.uni-kiel.de/de/forschung/projektliste/malemint.js)

## Antibiotika mindern weder Dauer noch Verlauf grippaler Infekte

Akute Infektionen der oberen Luftwege – Erkältungen, grippale Infekte – sind meist viral bedingt, werden aber aufgrund ihrer Akuität und zur Verhütung bakterieller Superinfektionen oft antibiotisch behandelt. Ein Kompromiss zwischen sofortiger und keiner Antibiose ist die verzögerte Antibiose, d.h. die Verabreichung eines Antibiotikums, wenn sich Zustand, Befinden, Fieber des Kindes in einer gegebenen Frist nicht bessern. In einer prospektiven Studie wurden 435 ambulant behandelte Kinder mit akuten Luftwegsinfektionen in drei gleich große Gruppen randomisiert: 1. sofort ein Antibiotikum, 2. kein Antibiotikum, 3. verzögert Antibiotikum [1]. In Gruppe 3 sollten die Eltern das Antibiotikum verabreichen, wenn das Kind nach einem Tag Fieber > 39° C oder nach 2 Tagen noch Temperaturen > 38° C hatte, sowie bei fortbestehender Symptomatik nach 4 Tagen (bei Otitis), 7 Tagen (bei Pharyngitis), 15 Tagen (bei Rhinosinusitis) oder 20 Tagen (bei Bronchitis). Die jeweiligen Wartezeiten war den Eltern eingehend aus den Spontanverläufen erklärt worden. Der Vergleich der 3 Gruppen zeigte, dass die Infektionen gleich lang und gleich schwer verliefen. Lediglich Fieber und subjektive Befindlichkeit besserten sich bei sofortiger Gabe von Antibiotika (Gruppe 1) etwas rascher. Generell hatten antibiotisch behandelte Kinder häufiger gastrointestinale Beschwerden als Kinder, die ihren Luftwegsinfekt ohne Antibiotikum überstanden.

**Kommentar:** Insgesamt stützt die sehr umfangreiche Untersuchung eine zurückhaltende Verabreichung von Antibiotika beim „grippalen Infekt“. Interessant sind die in der Studie vorgegebenen Wartezeiten und Kriterien bis zur unvermeidlichen Antibiose spezifischer Entzündungsherde (Gruppe 3). Sie gründeten sich auf Statistiken von Spontanverläufen. Entscheidend bleibt jedoch die individuelle Situation, beispielsweise ein Nachweis von Streptokokken bei der Pharyngitis oder eine schmerzhaft Otitis mit vorgewölbtem Trommelfell, die beide eine sofortige Antibiose erfordern.

**Referenzen:** [1] Maas-Dalmau G, Lopez CV, Gorrotxategi P, et al. Delayed antibiotic prescription for children with respiratory infections. A randomized trial. *Pediatrics* 2021; 147 (3): e20201323. JS



# LITERATURSERVICE ERNÄHRUNG

Neue Erkenntnisse für Sie gelesen und kommentiert von Dr. J. Hower, Pädiater aus Mülheim an der Ruhr

## Die Einführung vegetarischer oder veganer Nahrungsmittel mit dem Abstillen?

Vegetarische und vegane Ernährung erfreuen sich zunehmender Beliebtheit bei Familien. Wenn sie jedoch nicht richtig gehandhabt werden, können sie zu schweren Ernährungsdefiziten und zur Mangelernährung führen. Dies gilt vor allem für Säuglinge und Kleinkinder, die abgestillt und auf eine solche Kost umgestellt werden. Die Autoren haben die Prävalenz vegetarischer und veganer Ernährung in italienischen Familien untersucht, indem 360 Familien einen umfassenden Fragebogen ausfüllten.

**Ergebnisse:** Die Autoren konnten zeigen, dass 8,6 % der Mütter nach dem Abstillen einem alternativen Fütterungsschema folgen. Die Stilldauer war bei sich vegetarisch oder vegan ernährenden Müttern länger (15,8 vs. 9,7 Monate;  $p < 0,0001$ ). Fast die Hälfte der Eltern (45 %) gab an, dass ihr Kinderarzt nicht in der Lage sei, sie mit ausreichenden Informationen beim Abstillen zu unterstützen. Etwa 77 % der Eltern berichteten über Widerstände betreuender Ärzte bei der Einführung einer alternativen Ernährung. Ein Literatur Review zeigt, dass die überwiegende Mehrheit der Studienautoren sich darin einig ist, dass die Einführung einer vegetarischen und veganen Ernährung mit dem Abstillen zu möglichen Ernährungsdefiziten führen kann, deren kurzfristige und langfristige Schäden signifikant sein können. Alternative Ernährungsformen werden von einer zunehmenden Zahl von Familien auch für ihre Säuglinge und Kinder übernommen. Von der Hälfte der befragten Eltern wurde der Kinderarzt der Familie nicht als geeigneter Berater in dem heiklen Prozess des Übergangs von der Brustnahrung auf eine alternative Nahrung wahrgenommen. Bis heute fehlen auch belastbare Erkenntnisse, die sowohl die Sicherheit als auch die Durchführbarkeit alternativer Ernährungspläne unterstützen. Da das Risiko von Ernährungsdefiziten und Entwicklungsstörungen besonders in den frühen Lebensphasen hoch ist, fällt den betreuenden Ärzten eine besondere Rolle bei der Anleitung und Beratung der Eltern zu.

**Kommentar:** In den letzten Jahrzehnten sind vegetarische und vegane Ernährungsweisen immer beliebter geworden. Familien entscheiden sich hierzu aus vielen, meist ideologischen Gründen. Laut einer aktuellen italienischen Studie glauben 48 % der betreffenden Familien, dass pflanzliche Proteine gesünder seien als tierische,

während sich 32 % aus ökologischen Gründen vegetarisch ernähren. Die restlichen Fälle können auf religiöse, philosophische und wirtschaftliche Gründe zurückgeführt werden. Der Übergang auf eine **vegetarische** Ernährung sollte, wenn auch in diesem Alter nicht unbedingt erstrebenswert, unter sachkundiger Führung bei Reifgeborenen (nicht bei Frühgeborenen) möglich sein. Von einer **veganen** Ernährung sollte unter allen Umständen abgeraten werden, da unter dieser Ernährungsform über schwerwiegende Schäden (langsameres Wachstum, Rachitis, irreversible kognitive Defizite, zerebrale Atrophie und sogar Tod) berichtet wird.

### Referenzen:

Baldassarre ME et al. Vegetarian and Vegan Weaning of the Infant: How Common and How Evidence-Based? A Population-Based Survey and Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health* 2020 Jul 5; 17(13): 4835  
Ferrara P et al. Caring for Infants and Children Following Alternative Dietary Patterns. *J Pediatr* 2017; 187: 339-340

## Vitamin D, das Immunsystem und COVID-19

**Zusammenfassung und Kommentierung der Mitteilung Nr. 015/2021 des Bundesinstituts für Risikomanagement (BfR) vom 14. Mai 2021.**

Die Meinungen zu Vitamin D gehen auseinander. Es bleibt unwidersprochen und wird von der EFSA (European Food Safety Authority) mit einem Health Claim bestätigt, dass Vitamin D zur Knochenmineralisation und zur Immunregulation beiträgt. Die neue Mitteilung des BfR befasst sich mit **Vitamin D und seinem Einfluss auf den Verlauf von COVID-19-Erkrankungen**.

Das BfR stellt allgemein fest, dass die deutsche Bevölkerung über die normale Ernährung ausreichend Vitamine und Mineralstoffe aufnimmt. Vitamin D nimmt als fettlösliches Vitamin eine Sonderstellung ein, da es nur in geringen Mengen über die Nahrung aufgenommen wird und zu etwa 90 % über solare UVB-Exposition in der Haut gebildet wird. Von unzureichenden, leicht mangelhaften Vitamin-D-Spiegeln wird allgemein bei Werten unter 20 ng/ml gesprochen. Ob diese Werte schon einen nachweisbaren Mangel darstellen, wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert. Bisherige experimentelle Studien und Meta-Analysen klinischer Studien haben gezeigt, dass ein **Vitamin-D-Mangel** das **Infektionsrisiko** erhöht und ein optimaler Vitamin-D-Spiegel das allgemeine Infektionsrisiko verringert. Im Gegensatz zu anderen Ländern hält das **BfR** eine all-

gemeine Vitamin-D-Supplementierung in Deutschland mit Ausnahme des ersten Lebensjahres trotz niedriger Blutspiegel für nicht begründbar. Vitamin D sollte nur unter Mangelbedingungen bei Risikogruppen (chronisch Kranke, Personen mit einer dunkleren Hautfarbe, verschleierte Personen) ergänzt werden. Hier räumt das BfR auch die Möglichkeit ein, unter Kontrolle der Vitamin-D-Serumspiegel täglich höhere als die von der DGE mit 800 IE pro Tag empfohlenen Dosen einzunehmen. Die **EFSA** hat eine tolerierbare Gesamtaufnahme für Vitamin D in Höhe von 100 mcg (4000 IE) pro Tag für Erwachsene und 50 mcg (2000 IE) pro Tag für Kinder von 1 bis 10 Jahren definiert.

Einige Beobachtungs- und Interventionsstudien haben gezeigt, dass schwer **an COVID-19 Erkrankte** niedrige Vitamin-D-Spiegel im Blut und ein höheres Mortalitätsrisiko aufweisen. Studien haben Serumwerte unter 30 ng/ml mit einem leicht erhöhten Risiko und Werte unter 20 ng/ml mit einem stärker erhöhten Risiko für den Krankheitsverlauf verbunden. Illie et al. konnten für die untersuchten Länder negative Korrelationen zwischen den mittleren Vitamin-D-Spiegeln, der Anzahl der COVID-19-Fälle und der Mortalität beobachten. Eine Gruppe von mehr als 200 renommierten Wissenschaftlern und Ärzten angesehener Institutionen setzt sich weltweit für eine höhere Vitamin-D-Aufnahme zur Prävention und Therapie von COVID-19-Erkrankungen ein. Nach Einschätzung des BfR lässt sich aus den bisherigen Studien keine kausale Beziehung zwischen dem Vitamin-D-Status und dem Verlauf einer COVID-19-Erkrankung ableiten.

#### Referenzen:

BfR Bundesinstitut für Risikomanagement. Mitteilung Nr. 015/2021 14. Mai 2021

Kaufman HW et al. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One* 2020 Sep 17; 15(9): e0239252  
Merzon E et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J* 2020 Sep;287(17): 3693-3702

Castillo ME et al. Effect of Calcifediol treatment and best available therapy versus best therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020 Oct; 203:105751

Illie PC et al. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clinical and Experimental Research* 2020 May 06; 32: 1195-1198

#VitaminDforAll. Over 200 Scientists & Doctors Call For Increased Vitamin D Use to Combat COVID-19.

<http://vitaminforall.org/letter.html> (download 22.05.2021)

Joint Committee on Health. Report on addressing Vitamin D deficiency as a public health measure in Ireland. April 2021. [https://data.oireachtas.ie/ie/oireachtas/committee/dail/33/joint\\_committee\\_on\\_health/reports/](https://data.oireachtas.ie/ie/oireachtas/committee/dail/33/joint_committee_on_health/reports/) (download 29.05.2021)

## SARS-CoV-2-spezifische Antikörper in der Muttermilch stillender Frauen nach COVID-19-Impfung

Am 20. Dezember 2020 initiierte Israel ein nationales Impfprogramm gegen COVID-19. Zu der priorisierten Gruppe zählten Mitarbeiter des Gesundheitswesens, von denen viele Frauen stillten. Trotz der Tatsache, dass die Impfstoffstudie diese Population nicht einschloss und keine anderen impfstoffbezogenen Sicherheitsdaten veröffentlicht worden waren, wurde stillenden Frauen,

die zu den Risikogruppen gehörten, ermutigt, sich mit der BioNTech Vakzine gegen COVID-19 impfen zu lassen. Die Autoren haben untersucht, ob die mütterliche Immunisierung zur Sekretion von SARS-CoV-2-Antikörpern in die Muttermilch führt.

**Methode:** Muttermilchproben wurden vor der Verabreichung des Impfstoffs und dann einmal wöchentlich für 6 Wochen gesammelt. Die Proben wurden bis zur Analyse eingefroren aufbewahrt. Die IgG- und IgA-Antikörper wurden in den jeweiligen gesammelten Milchproben bestimmt.

**Ergebnisse:** Vierundachtzig Frauen schlossen die Studie ab und lieferten 504 Muttermilchproben. Bei keiner Mutter und keinem Säugling traten während des Studienzeitraums schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse auf. Vier Säuglinge entwickelten während des Studienzeitraums nach der mütterlichen Impfung Fieber. In dieser Studie wurde eine robuste Sekretion von SARS-CoV-2-spezifischen IgA- und IgG-Antikörpern in der Muttermilch über 6 Wochen nach der Impfung nachgewiesen. Eine IgA-Antikörper Sekretion in die Muttermilch konnte bereits 2 Wochen nach der Impfung nachgewiesen werden, die bis zur 5. Woche zunahm. Die IgG-Antikörper erreichten 4 Wochen nach der Erstimpfung (eine Woche nach der Zweitimpfung) ihre höchsten Werte in der Muttermilch.

**Kommentar:** Die Studie von Perl et al. zeigt erstmals, dass nach einer Impfung gegen COVID-19 bei stillenden Müttern **schützende IgA- und IgG-Antikörper in der Brustmilch** nachgewiesen werden können. Weitere Studien haben ähnliche Ergebnisse für COVID-19 Antikörper in der Brustmilch bei Frauen ergeben, die mit COVID-19 infiziert waren. Antikörper, die in der Milch dieser Frauen gefunden wurden, zeigten eine starke neutralisierende Wirkung, was auf eine mögliche Schutzwirkung gegen eine Infektion des Säuglings hinweist. Wenn auch in der Studie von Perl et al. keine weiteren Untersuchungen zu den postvakzinalen Antikörpern in der Brustmilch durchgeführt wurden, dürften postvakzinale Antikörper in der Brustmilch bei gegen COVID-19 geimpften Müttern zum Schutz ihrer Säuglinge vor einer COVID-19 Infektion beitragen.

#### Referenzen:

Perl SH et al. SARS-CoV-2-Specific Antibodies in Breast Milk After COVID-19 Vaccination of Breastfeeding Women. *JAMA* 2021 Apr 12 [Online ahead of print]

Pace RM et al. Characterization of SARS-CoV-2 RNA, Antibodies, and Neutralizing Capacity in Milk Produced by Women with COVID-19. *mBio* 2021 Feb 9;12(1):e03192-20

Jamieson DJ et al. Protecting Pregnant Women and Their Infants From COVID-19: Clues From Maternal Viral Loads, Antibody Responses, and Placentas. *JAMA Netw Open* 2020; 3(12):e2030564

Lesen Sie mehr:

[www.hipp-fachkreise.de/newsletter](http://www.hipp-fachkreise.de/newsletter)

Die im Literaturservice wiedergegebenen Beiträge geben die Meinungen der jeweiligen Autoren wieder. Diese müssen nicht mit der von HiPP vertretenen Auffassung übereinstimmen.

Die vorstehenden Zusammenfassungen können und sollen eine Lektüre der jeweils angegebenen Referenzliteratur nicht ersetzen. Die Zusammenfassungen verstehen sich vielmehr als Hilfestellung für den Kinderarzt. Sie sollen ihm helfen, sich wichtige Informationen schnell zu erschließen.

Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier