



LITERATURSERVICE PÄDIATRIE

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

Probiotika vermindern Durchfallhäufigkeit nach Antibiose

Im Verlauf einer antibiotischen Behandlung stellen sich häufig Durchfälle ein. Wässrige Stühle, die binnen 24 Stunden nach Therapiebeginn auftreten, werden speziell als „AAD“ (Antibiotic-Associated Diarrhea) bezeichnet. Bei ihnen geht man davon aus, dass sie direkte Folge der Antibiose sind. Zur Klärung der Frage, ob sich dieser unerwünschte Nebeneffekt der antibiotischen Behandlung durch die gleichzeitige Gabe von Probiotika verhindern lässt, erhielten in einer randomisierten Blindstudie 158 antibiotisch behandelte Kleinkinder ein Probiotikum und 150 gleichermaßen behandelte Kleinkinder ein Placebo [1]. Bei dem verwendeten Probiotikum (Winclove Probiotics) handelt es sich um ein definiertes Gemisch von Laktobazillen, Bifidusbakterien und anderen Bakterien der unbeeinträchtigten Darmflora. Es zeigte sich, dass das Probiotikum den Soforteffekt, also AAD, nicht verhinderte: Das relative Risiko einer AAD sank um lediglich 19 % und konnte statistisch auf Zufall beruhen. Dagegen verminderte das Probiotikum signifikant die Zahl der Patienten, bei denen im Verlauf von 7 Tagen überhaupt dünne Stühle auftraten: Durchfälle bekamen 33 (20,9 %) der mit Probiotika behandelten Kinder verglichen mit 50 Kindern (32,3 %) in der Placebo-Gruppe ($p < 0.05$).

Kommentar: Die Autoren berücksichtigten in ihrer Untersuchung korrekterweise den Einfluss zahlreicher Variablen wie enterale Pathogene, Zahl, Inzidenz und Beschaffenheit der Stühle und vieles mehr. Der empirische Kern der Untersuchung – die Stabilisierung der Darmschleimhaut – ist in der referierten Publikation nur schwer zu erkennen. Für die tägliche Praxis ergibt sich ihre Bedeutung jedoch allein daraus, dass Krankenversicherungen und Beihilfe eine Kostenerstattung mit dem Hinweis auf fehlende Effektivitätsprüfung bislang verweigern. Nebenbei war interessant, von den Stuhlskalen zu erfahren, welche unsere Gastroenterologen zur Digitalisierung der Stuhlbeschaffenheit nutzen [2].

Referenzen: [1] Lukasik J, Dierikx T, Besseling-van der Vaart I, et al. Multispecies probiotic for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *JAMA Pediatrics*. 2022; 176: 860–866. [2] Ghanma A, Puttemans K, Deneyer M, et al. Amsterdam infant stool

scale is more useful for assessing children who have not been toilet trained than Bristol stool scale. *Acta Paediat* 2014; 103: e891–92. JS

Adipöses Kind mit Kopfschmerzen und Sehstörungen: Idiopathische intrakranielle Hypertonie?

Eine englische Untersuchung erinnert an eine schon länger bekannte Komplikation der Adipositas, eine idiopathische intrakranielle Hypertonie [1]. Innerhalb von 2 Jahren wurden in der Universitätskinderklinik Liverpool 12 übergewichtige Kinder im Alter zwischen 7 und 15 Jahren behandelt, die über Kopfschmerzen und Sehstörungen klagten. Sie berichteten über unscharfes Sehen, schwarze Flecken im Auge oder Doppelbilder. Ophthalmoskopisch hatten 10 dieser Kinder ein Papillenödem. Mit einem Mittelwert von 38 cm H₂O war der lumbal gemessene Liquor-Eröffnungsdruck erhöht. 2 weitere Kinder hatten nur Kopfschmerzen. Die Patienten wurden konservativ mit Diuretika und/ oder Analgetika behandelt; 4 Patienten benötigten Kurzzeit- oder länger liegende Liquor-Shunts.

Kommentar: Die Serie enthält über die oben genannten adipösen Kinder hinaus drei als „asymptomatisch“ bezeichnete Patienten. Auch bei ihnen war der lumbale Liquor-Eröffnungsdruck erhöht. Gern hätte man mehr über sie erfahren: Wurden sie diuretisch behandelt? Warum wurden sie überhaupt punktiert? Leitlinien zu Diagnostik und Therapie der kindlichen Adipositas werden diesen Eingriff nicht als Routine-Eingriff vorschlagen, sondern sich auf die Reduktion des Fettgewebes und die daraus folgende Minderung des intra-abdominalen Drucks konzentrieren, mit der daraus zu erwartenden Verbesserung des zerebralen Abflusses in den Bauchraum.

Referenz: [1] Apperley L, Kumar R, Senniappa S. Idiopathic intracranial hypertension in children with obesity. *Acta Paediat* 2022; 111: 1420–1426. JS

Effektive Gewichtsreduktion bei Adipositas durch Tirzepatid

Adipositas ist ein weltweites Problem mit weitreichenden gesundheitlichen Folgen. Umstellung von



Ernährung und Förderung von körperlicher Bewegung haben dauerhaft nur bei wenigen Betroffenen Erfolg. Tirzepatid (Twincretin®) ist ein Agonist des Glukose-abhängigen insulinotropen Peptids (GIP) und des Glucagon-ähnlichen Peptids (GLP-1). Entwickelt und eingesetzt wurde das Medikament zunächst erfolgreich bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes. Dabei wurde festgestellt, dass es im Rahmen der Behandlung auch zu einer deutlichen Gewichtsabnahme der oft adipösen Patienten kam. Jetzt wurde das Ergebnis einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten internationalen Phase-3-Studie mit nicht-diabetischen adipösen Erwachsenen ausschließlich mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion publiziert [1]. 2539 Erwachsene wurden in 4 Gruppen randomisiert, die 1-mal wöchentlich 5, 10 oder 15 mg Tirzepatid s.c. oder Placebo erhielten. Die Studiendauer betrug 72 Wochen. Während der Studie erhielten alle Teilnehmer auch eine Lifestyle-Intervention mit regulären Beratungen, Reduktion der täglichen Nahrungsmenge um 500 kcal und Empfehlung für mindestens 150 Minuten physikalische Aktivität in der Woche. Nach 72 Wochen betrug die Gewichtsabnahme minus 15,0 % für wöchentlich 5 mg Tirzepatid, minus 19,5 % für 10 mg und minus 20,9 % für 15 mg. Für Placebo betrug die Gewichtsabnahme minus 3,1 %. Am Ende der Behandlung mit 5, 10, 15 mg lag die Gewichtsreduktion um ≥ 5 % bei 85 %, 89 %, 91 % der Studienteilnehmer. Als Nebenwirkungen wurden transiente gastrointestinale Beschwerden registriert. Eine genaue Erfassung der Nebenwirkungen war wegen der gleichzeitigen Covid-19-Pandemie nicht möglich.

Kommentar: Die Wirksamkeit von Tirzepatid zur Gewichtsreduktion ist beeindruckend. Eine Adipositas-Anamnese beginnt meistens schon im Kindesalter. Ab dem Grundschulalter sind Programme basierend auf Lifestyle-Interventionen immer weniger wirksam. Es ist daher sicherlich nur eine Frage der Zeit, wann Tirzepatid auch zumindest im Jugendalter eingesetzt werden wird. Dabei kann die medikamentöse Therapie keinesfalls eine Lifestyle-Änderung ersetzen. Auch in dieser Studie erhielten die Teilnehmer eine entsprechende Unterstützung. Ohne Änderung des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens kann eine pharmakologisch induzierte Gewichtsreduktion nicht von Dauer sein.

Referenzen: [1] Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* 2022; 387: 205–216. EH

Pathogenese der Adenovirus-assoziierten Hepatitis von Kleinkindern unklar

Ende 2021 bis Anfang 2022 wurde vor allem in Großbritannien und den USA eine Häufung von

Hepatitisfällen unbekannter Ursache bei Kleinkindern beobachtet, bei denen in den meisten Fällen eine Virämie von Adenoviren nachgewiesen wurde (WHO Disease Outbreak News 12.7.2022). Zwei aktuelle Publikationen aus Großbritannien [1] und den USA [2] beschreiben Details der Krankengeschichten und die Charakterisierung der Adenoviren. Prodromi waren vor allem Erbrechen, Durchfall und Fieber, wie dies für Adenovirus-Infektionen bekannt ist. 5 von 27 [1] bzw. 2 von 9 [2] Patienten konnten wegen eines akuten Leberversagens nur durch eine Lebertransplantation geheilt werden, was die Gefährlichkeit dieser Erkrankung dokumentiert. Die Gabe des Virostatikums Cidofovir und von Immunglobulinen hatte die bei diesen Patienten besonders ausgeprägte Virämie im Leberversagen nicht beeinflussen können [2]. Bei allen Infektionen wurde der Adenovirus-Subtyp 41F nachgewiesen. Interessanterweise fanden sich in der Serie von [2] zumindest 3 unterschiedliche Mutationen, was für unterschiedliche Infektionsquellen spricht.

Kommentar: Erbrechen, Durchfall und Fieber sind gerade im Kleinkindesalter häufig. Wenn aber Ikterus und/oder dunkler Urin hinzukommen, sollte man auf jeden Fall die Adenovirus-assoziierte Hepatitis in Betracht ziehen, auch wenn es in Deutschland bisher (noch) keine Fallberichte gibt. Die Immunpathogenese ist bislang unbekannt. Die nachgewiesenen Adenoviren des Typs 41F kennt man seit Jahrzehnten ohne die Hepatitis-Assoziation. Ursächlich denkbar wären bislang unbekannte Coinfektionen, individuelle immunologische Merkmale oder beides.

Referenzen: [1] Kelgeri C, Couper M, Gupta GL et al. *Clinical Spectrum of Children with Acute Hepatitis of Unknown Cause. N Engl J Med* 2022; 387: 611–9.

[2] Gutierrez Sanchez LH, Shiau M, Baker JM et al. *A Case Series of Children with Acute Hepatitis and Human Adenovirus Infection. N Engl J Med* 2022; 387: 620–30. EH

Abnehmende Wirksamkeit wiederholter Influenza-Impfungen

Nach mehreren Berichten aus Australien über geringere Wirksamkeit einer Influenza-Impfung nach wiederholter Impfung [1] legen Wissenschaftler aus Australien, den USA und England einen umfassenden Review und eine Meta-Analyse zu der Frage vor, ob wiederholte Impfungen gegen Influenza A und B eine schwächere Wirksamkeit zur Folge haben können [2]. 681 Studien zu dieser Fragestellung, publiziert zwischen Januar 2016 und Juni 2021, wurden identifiziert, davon 83 für den systematischen Review und 41 für die Meta-Analyse genutzt. Review und Meta-Analyse enthalten Publikationen, in denen Daten auch von Kinder ab 2 Jahren, meist aber erst ab 9 Jahren einbezogen waren. Mit der Meta-Analyse wurde die Wirksamkeit



einer saisonalen Erstimpfung und einer saisonalen Wiederimpfung nach vorausgehender Impfung in der vorigen Saison verglichen (Δ EV). Diese Differenz betrug -9 % für Influenza A(H1N1)pdm09, -18 % für Influenza A(H3N2) und -7 % für Influenza B. Eine einfache und zweifelsfreie Ursache für dieses Phänomen konnte bisher nicht gefunden werden. Ausdrücklich weisen die Autoren aber darauf hin, dass auch Impfungen in zwei aufeinanderfolgenden Jahren einen weitaus besseren Schutz als gar keine Impfung bieten. Eine Änderung des Impfschemas sei derzeit (noch) nicht indiziert.

Kommentar: Seit langem ist bekannt, dass Impfungen gegen Influenza A keinen vollständigen Schutz vor der Erkrankung bieten, nicht nur wegen der Antigen-Drift. Grundsätzlich führen Impfungen zu einer humoralen und einer zellulären Immunreaktion, wobei sich die humorale Reaktion an der Bildung von Antikörpern viel leichter untersuchen lässt. Für Influenza A ist das Phänomen der immunologischen Prägung (engl. original antigenic sin [3]) bekannt, d.h. bei einem Booster mit veränderten immunogenen Epitopen werden vorwiegend Antikörper gegen enthaltene Antigene des Erstkontakts produziert. Dies könnte z. T. den Wirksamkeitsverlust erklären. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist die regelmäßige saisonale Impfung mit angepasstem Impfstoff ohne Alternative. Kinder und Jugendliche werden heute zum großen Teil mit nasal appliziertem Lebendimpfstoff geimpft, der kein Gegenstand dieser Analyse war.

Referenzen: [1] Leung VKY, Fox A, Carolan LA, et al. Impact of prior vaccination on antibody response and influenza-like illness among Australian healthcare workers after influenza vaccination in 2016. *Vaccine* 2021; 39: 3270–3278.

[2] Jones-Gray E, Robinson E, Kucharski AJ, et al. Does repeated influenza vaccination attenuate effectiveness? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2022; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00266-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00266-1).

[3] Yewdell JW & Santos JJS. Original Antigenic Sin: How Original? How Sinful? *Cold Spring Harb Perspect Med* 2021; 11; a038786. EH

Varizella-Zoster-Hyperimmunglobulin (VZIG) und orales Aciclovir sind beide wirksam als Post-Infektions-Prophylaxe (PEP) gegen Varizellen bei immunkompromittierten Patienten

Nach Kontakt eines Patienten einer pädiatrisch-onkologischen Abteilung zu einem anderen Kind oder Erwachsenen, bei dem innerhalb von 48 Stunden ein Varizellen-Exanthem ausbricht, ist eine umgehende Post-Infektions-Prophylaxe (PEP) zur Vermeidung einer disseminierten Erkrankung notwendig. Die Prophylaxe erfolgte bisher in erster Linie mit Varizella-Zoster-Hyperimmunglobulin (VZIG). Lieferprobleme des VZIG haben in England 2018 den Bemühungen einen Schub gegeben, orales Aciclovir als wirksame Alternative zu prüfen [1]. In 9 pädiatrisch-onkologischen Zentren wurden ins-

gesamt 105 Patienten nach Varizellenkontakt postexpositionell behandelt, 87 mit oralem Aciclovir, 18 mit VZIG. Bei 89 lag ein negativer Serostatus für Varizella vor. 5 Patienten der Aciclovir-Gruppe und 2 Patienten in der VZIG-Gruppe erkrankten mit milden bis moderaten Varizellen. Schwere oder fatale Verläufe wurden nicht beobachtet.

Kommentar: Aciclovir als Post-Infektionsprophylaxe immunkompromittierter Patienten nach Varizellenkontakt ist mindestens gleich wirksam wie VZIG. Dazu kommen aber noch weitere Vorteile: VZIG muss in einem sehr engen Zeitrahmen von 2 Tagen verabreicht sein. Die Daten aus England zeigen, dass die Wirksamkeit von Aciclovir auch bei Therapiebeginn bis zu einer Woche oder sogar länger gegeben ist. VZIG ist extrem teuer und ein Blutprodukt mit den damit verbundenen Risiken. VZIG für einen multiplen Kontakt im Krankenhaus kann das Budget für Medikamente ruinieren! Aciclovir ist preiswert. Alles spricht dafür, dass Aciclovir für die Varizellen-PEP das Mittel der Wahl ist.

Referenzen: [1] Cuerden C, Gower C, Brown K, et al. PEptalk 3: oral aciclovir is equivalent to varicella zoster immunoglobulin as postexposure prophylaxis against chickenpox in children with cancer – results of a multicentre UK evaluation. *Arch Dis Child* 2022; 107: 1029–1033. EH

Der Entwicklungsstillstand von Jugendlichen mit Down-Syndrom ist teilweise reversibel – intravenöse Gabe von Gammaglobulin beschleunigt Reversion

Die körperliche und geistige Entwicklung von Kindern mit Down-Syndrom stagniert häufig in der Adoleszenz. Oft fallen die Jugendlichen auf einen früheren Entwicklungsstand zurück, d. h. sie verlieren soziale, sprachliche, kognitive, körperliche Fertigkeiten, Interaktionen und Interessen, bewegen sich weniger, wirken verkrampt, entwickeln Stereotypen. Die Ursache dieses Rückfalls ist nicht bekannt. Im Bemühen, ihn zu verhindern, wurden bei 51 Adoleszenten mit Down-Syndrom 28 Einzelmerkmale bestimmt [1,2]. Die Patienten wurden in 7 verschiedenen Zentren betreut, die unterschiedliche Förderungsmaßnahmen einzeln oder in Kombination offerierten, ein therapeutisches Spektrum das von Verhaltenstherapie, Bewegungstherapie, polymedikamentöser Beeinflussung bis zur Elektroschockbehandlung reichte. Nach Ablauf von ca. 3 Jahren hatten 10 von 45 der über lange Zeit beobachteten Patienten ihren ursprünglichen Entwicklungsstand wieder erreicht. Ob diese „Heilung“ spontan erfolgte oder ob spezifische Förderungsmaßnahmen hierzu beitrugen, zeigte der Effektivitätsvergleich der Einzelmaßnahmen. Nur eine einzige von ihnen hatte einen signifikanten ($p < 0.001$) Einfluss auf die Wiedergewinnung des ursprüngli-

chen Entwicklungsstands: die wiederholt intravenöse Applikation von Gammaglobulinen.

Kommentar: Individuelle Krankheitsverläufe, unterschiedliche Behandlungszentren und -formen erforderten eine breite Darstellung des Problems. Kernaussagen des daher detaillierten Berichts sind: 1. Stillstand oder Regression der psychomotorischen Entwicklung von Jugendlichen mit Down-Syndrom sind umkehrbar. Etwa ein Viertel der Patienten erreichen ihren früheren Entwicklungsstand wieder. 2. Aus der vergleichenden Statistik der Einzelmaßnahmen verbessert allein die intermittierende Verabreichung von Gammaglobulinen die Aussicht auf Regeneration (Verhütung interkurrierender Infektionen?). Die Lebenserwartung von Down-Patienten hängt entscheidend von der pulmonalen Hypertonie ab, einer gefürchteten Komplikation des Syndroms [3].

Referenzen: [1] Santoro S, Baumer T, Cornacchia M et al. Unexplained regression in Down syndrome: Management of an international patient database. *Am J Med Genet* 2022; 188: 1–14.
[2] Santoro S, Cannon S, Capone G, et al. Unexplained regression in Down syndrome: 35 cases from an International Down syndrome data base. *Genetics in Medicine*. 2020; 22: 767–776.
[3] Hopper RK, Abman SH, Elia EG. Pulmonary Hypertension in Children with Down Syndrome: Results from the Pediatric Pulmonary Hypertension Network Registry. *J Pediatr* 2022; 147: August 23 ahead of print. JS

Das Gleichgewichtsvermögen ändert sich nur wenig vom Kindesalter bis zum mittleren Erwachsenenalter (10 versus 46 Jahre)

In Großbritannien gibt es die „1970 British Cohort Study“, in die ursprünglich 16.000 innerhalb einer Woche in England, Schottland oder Wales geborene Kinder aufgenommen wurden, deren Daten seither in 10 Abständen regelmäßig erfasst worden sind. Die letzte Datenerfassung erfolgte im Alter von 46 Jahren, immer noch mit 8.581 Teilnehmern. Dabei konnten bei 6.024 Teilnehmern Daten für das statische und dynamische Gleichgewichtsvermögen jedes Einzelnen im Alter von 10 und 46 Jahren gewonnen und miteinander verglichen werden [1]. Im Alter von 10 Jahren wurde Einbeinstand (statisch) und Zeh-zu-Hacke-Rückwärtsgehen (dynamisch) geprüft und kategorisiert. Im Alter von 46 Jahren wurde Einbeinstand mit geöffneten und geschlossenen Augen geprüft, mit Differenzierung der Dauer in 5 Kategorien. Schlechtes statisches Gleichgewicht mit 10 Jahren war mit einem bis zu 7-fach erhöhten Risiko für die schlechteste Gleichgewichtsgruppe mit 46 Jahren verbunden. Mit einer graphischen Darstellung, wie wir sie von Wählerwanderungen nach Wahlen kennen, zeigen die Autoren eindrucksvoll, dass die meisten Teilnehmer ihrer Gruppe treu bleiben. Verbessern konnten sich eher männliche Teilnehmer mit höherem sozialem Status, höherer

Bildung, besserer Worterinnerung, hochgewachsen, mit niedrigem BMI, größerer Kraft, häufigerem Training. Die gegenteiligen Eigenschaften fanden sich bei den Teilnehmern, deren Gleichgewichtsvermögen sich verschlechtert hatte.

Kommentar: Mit dem zunehmenden Alter erhöht sich das Sturzrisiko mit allen Folgen. Diese Ergebnisse legen nahe, dass angesichts der Beständigkeit des Gleichgewichtsvermögens eine frühe, gezielte Förderung der Entwicklung des statischen und dynamischen Gleichgewichts im Kindesalter eine präventive Maßnahme für den Erhalt des Gleichgewichts im Alter sein kann.

Referenzen: [1] Blodgett JM, Cooper R, Pinto Pereira SM, et al. Stability of Balance Performance From Childhood to Midlife. *Pediatrics*. 2022; 150(1): e2021055861. EH

Erfolgreicher Einsatz monoklonaler Antikörper bei schwerem Asthma bronchiale

Aus Australien kommt die Nachricht über den erfolgreichen Einsatz monoklonaler Antikörper bei 11 Jugendlichen mit einem Asthma bronchiale, das mit herkömmlichen Methoden einschließlich Inhalationen mit Langzeit- β -Antagonisten/Kortikoiden, teilweise oralen Kortikoiden, nicht beherrschbar war [1]. Nach einer Behandlung mit monoklonalen Antikörpern verbesserten sich binnen 6 Monaten Zahl und Schwere der mit einem standardisierten Fragebogen (ACQ-5) ermittelten Anfälle. Es sank die Zahl der Klinikaufenthalte und oral verabreichten Kortikoide sowie in Lungenfunktionstests das FeNo (d. h. das fraktionierte exhalierete Stickstoffmonoxid). FEV1 und FVC, d. h. Sekundenkapazität und forcierte Vitalkapazität, änderten sich nicht.

Kommentar: Die Arbeit gibt keinen Hinweis, wie oft und bei welchen Patienten welcher Antikörper verabreicht wurde. Von diesen gibt es mittlerweile fünf [2]. Wer den Schweregrad eines Asthmas quantifizieren möchte, kann die Skalierung der 1993 gegründeten GINA (Global Initiative for Asthma) verwenden [3]. Die in der Publikation behandelten Patienten hatten den höchsten Schweregrad (5/5).

Referenzen: [1] Sheppard M, Kevar A, Owens L. GTWS, Gray M. Monoclonal Antibody Treatments for Paediatric severe Asthma-Outcomes, Attitudes and Adherence, *Acta Paediatr* 2022; 111: 1250–1252.

[2] Meßner T. Biologica gegen schweres instabiles Asthma.

[3] CME (Bern) 2021; 18:6–7. (<https://ginasthma.org>). JS

Seltene Kodierungsvarianten erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung im Autismus-Spektrum

Die Bezeichnung „Autismus-Spektrum“ umfasst Störungen insbesondere der sozialen Kontaktfähig-



keit und Interaktion sowie der Sprachentwicklung. Diese Störungen können, wechselnd stark ausgeprägt, miteinander und mit geistiger Behinderung verknüpft sein und sich in verschiedenen Phasen der kindlichen Entwicklung manifestieren. Detaillierte Untersuchungen des Karyotyps dieser Patienten zeigen gehäuft Kodierungs- und damit Protein-Varianten, die auch in der gesunden Allgemeinbevölkerung nicht selten sind. In einer Untersuchung von mehr als 60.000 Personen fanden die Untersucher 72 Kodierungsvarianten, die in der Allgemeinbevölkerung ausgesprochen selten sind [1]. Bei etwa der Hälfte dieser seltenen Varianten handelte es sich um Kettenabbruch-Mutationen, bei einem Fünftel um Missens-Mutationen und bei etwa 10 % um fehlerhafte Insertionen, Deletionen oder Duplikationen von DNA-Segmenten. Bei Kindern mit überwiegend geistiger Behinderung fanden sich die Varianten eher in neuronalen Vorläuferzellen, bei Dominanz autistischer Merkmale eher in reiferen Neuronen.

Kommentar: Die referierten Untersuchungsbefunde einer internationalen Arbeitsgruppe mit mehr als 70 Forschern bestätigen und vertiefen die Bedeutung hereditärer Faktoren in der Genese kindlicher Entwicklungsstörungen mit oder ohne autistische Symptomatik. Die morphologische Zuordnung seltener Varianten zu Vorläuferzellen bei allgemeinen Entwicklungsdefekten und zu reiferen Neuronen bei autistischen Verhaltensanomalien legt nahe, dass sich Letztere aus Ersteren entwickeln können.

Referenz: [1] Fu JM, Satterstrom FK, Peng M, et al. Rare coding variation provides insight into the genetic architecture and phenotypic context of autism. *Nature* 2022; 54: 1320–1331. JS

Zur Abklärung eines Icterus prolongatus mit Zoder ohne erhöhte Leberenzyme gehört immer auch eine Bestimmung des alpha-1-Antitrypsins (AAT)

Dänemark ist ein Land mit hoher Prävalenz der Z-Mutation des alpha-1-Antitrypsin-Gens Serpina1. Eine Studie aus diesem Land untersuchte 183 homozygote und heterozygote Kinder, die in den ersten 6 Lebensmonaten diagnostiziert wurden [1]. Für die Z-Mutation waren 67 homozygot (Pi*ZZ), 104 heterozygot (Pi*MZ). Beide, Heterozygote und Homozygote waren durch einen Icterus prolongatus in vergleichbarer Höhe aufgefallen. Aber nur die Homozygoten hatten bei Diagnose ein erhöhtes konjugiertes Bilirubin und erhöhte Leberwerte GOT, GPT und Gamma-GT. Die Serumkonzentration des alpha-1-Antitrypsins lag bei den Homozygoten bei durchschnittlich 31 mg/dl, bei den Heterozygoten bei 72 mg/dl (Norm ca. 150–300 mg/dl). Der Spiegel des Serumbilirubins normalisierte sich bei Pi*ZZ und Pi*MZ innerhalb von 6 Monaten.

Kommentar: Ein Icterus prolongatus muss immer Veranlassung für eine Bestimmung des Alpha-1-Antitrypsins im Serum sein. Ist der Spiegel erniedrigt, sollte eine Typisierung erfolgen. Für Pi*ZZ-Träger eröffnet sich damit die (beschränkte) Möglichkeit der Prävention hepatischer oder pulmonaler Erkrankungen. Pi*ZZ-Träger, die rauchen, haben ein massiv erhöhtes Risiko für pulmonale Erkrankungen. Aber auch Pi*MZ-Träger sollten nicht rauchen, auch wenn das Risiko deutlich geringer ist. Daneben sollte der Nachweis eines Pi*MZ-Typs des Kindes Anlass sein, den Eltern eine AAT-Typisierung zu empfehlen, um einen Pi*ZZ-Typ bei einem von beiden auszuschließen.

Referenzen: [1] Winther CL, Nyrann S, Nielsen RG et al. Disease Status at Diagnosis in Danish Children with 1-antitrypsin Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 75: 629–634. EH

Vereinfachtes geschlossenes Pumpensystem bei Typ-1-Diabetes

In herkömmlichen hybriden (d. h. über kontinuierliche Glukosemessung gesteuerten) Insulinpumpen muss die für jede Mahlzeit vorgesehene Menge an Kohlenhydraten berechnet und der Pumpe eingegeben werden. In einem neuen System injiziert die Pumpe eine aufgrund des Körpergewichts bestimmte Basisdosis und das zu Mahlzeiten zusätzlich erforderliche Insulin allein aufgrund der Angaben „normal“, „mehr“, „weniger“ essen. Eine Gruppe von 219 Patienten mit Typ-1-Diabetes im Alter zwischen 6 und 79 Jahren nutzte die neue Pumpe [1]. Ihre Blutglukosewerte wurden mit denen von 107 Personen verglichen, die Insulin herkömmlich applizierten. Mit der neuen Pumpe sank innerhalb von 13 Wochen das glykolysierte Hämoglobin (HbA1c) von einem Mittelwert von 7,9 % auf 7,3 %. In der Kontrollgruppe blieb der Wert bei konstant 7,77 %. Der Unterschied ist hoch signifikant ($p < 0,001$). Auch sekundäre Parameter wie „Glukose im Zielbereich“, „Glukose-Mittelwerte“, „Glukose-Schwankungsbreite“ verbesserten sich signifikant. Hypoglykämien traten nicht häufiger auf.

Kommentar: Die laut Publikation erreichte Verbesserung der Blutglukosewerte galt auch für die Untergruppe der Kinder und Jugendlichen. Die Senkung des HbA1c von 7,9 % auf 7,3 % ist beachtlich, wenn auch verbesserungsfähig. Alles in allem ist der Verzicht auf die pingelige Berechnung der zu jeder Mahlzeit verzehrten Kohlenhydrate aus Tabellen und Etiketten attraktiv – wenn man sich überhaupt zu einer Pumpe entschließt.

Referenz: Russell SJ, Beck RW, Damiano ER, et al. Multicenter Randomized Trial of Bionic Pancreas in Type 1 Diabetes. *New Engl J Med.* 2022; 187: 1161–1172. JS

Für mehr als die Hälfte aller Fälle akuter Urtikaria bleibt die Ätiologie unklar

Eine akut aufgetretene Urtikaria ist ein häufiger Grund für eine Vorstellung in einer pädiatrischen Notfallambulanz. Eine türkische Arbeitsgruppe hat sich nun um die ätiologische Abklärung solcher akuten Fälle bemüht und die gefundenen Ursachen mit denen bei chronischer Urtikaria verglichen [1]. Von 462 Fällen wurden 407 als akut (≤ 6 Wochen Dauer) und 55 als chronisch (> 6 Wochen) eingestuft. Von den 407 Fällen akuter Urtikaria konnte nur bei 191 (47 %) ein Trigger identifiziert werden: Infektionen 82 (20 %) – hier besonders Infektionen der oberen Atemwege; Medikamente 43 (11 %) – besonders β -Lactam-Antibiotika und nicht-steroidale antiphlogistische Medikamente; Infektionen und Medikamente 13 (3 %); Nahrungsmittel 27 (7 %); Insektenstiche 13 (3 %) und einzelne andere Ursachen 13 (3 %). Ein IgE-vermittelter allergischer Trigger konnte nur bei 28 von 462 Patienten identifiziert werden. 53 % der Fälle akuter Urtikaria blieben ätiologisch ungeklärt. Bei den 55 Fällen chronischer Urtikaria wurde bei 33 der Trigger nicht identifiziert (60 %). Offensichtlich neigen Medikamenten- oder Nahrungsmittel-getriggerte Urtikariafälle eher zu Chronifizierung.

Kommentar: Diese Ergebnisse sind einerseits etwas desillusionierend, denn nur die Hälfte der Fälle sind auch bei Einsatz allergologischer Diagnostik ätiologisch zu klären. Andererseits zeigt die andere Hälfte aber auch, wie wichtig eine sorgfältige Anamnese (Medikamente, Nahrungsmittel?) und die pädiatrische Untersuchung (Infektion?) bei akuter Urtikaria ist. Eine IgE-vermittelte Urtikaria ist eher die Ausnahme.

Referenzen: [1] Bezirganoglu H, Arik Yilmaz E, Sahiner UM, et al. The common triggers of urticaria in children admitted to the pediatric emergency room. *Pediatr Dermatol* 2022; 39(6): 695–701. Doi: 10.1111/pde.15020. EH

Teleskopnägel bei Epiphyseolyse des Femurkopfs

Je nach Alter des Kindes, Akuität und Grad der Deformität wird der bei einer Epiphyseolysis capitis femoris abgeglittene Femurkopf mit Drähten oder Schrauben operativ fixiert. Moderne teleskopartige Gleitnägel erlauben dabei ein longitudinales Wachstum des Femurhalses. Der Vergleich der 2-Jahres-Ergebnisse nach Anwendung solcher „mitwachsender“ Schrauben bei 16 Patienten mit den Ergebnissen bei 55 herkömmlich versorgten Kindern zeigte unterschiedliche Korrekturen der deformierten Schenkelhälfte [1]. Diese Unterschiede wirken sich möglicherweise auf die Entwicklung späterer Coxarthrosen aus, deren Ausprägung und damit evtl. auch Limitierung durch die Teleskopnägel noch nicht klar ist.

Kommentar: Verdacht auf eine Epiphyseolysis capitis femoris erwächst bei einem Kind, das hinkend und mit Knieschmerzen in die Praxis kommt. Endgültige Diagnose und Behandlung der rupturierten Wachstumsfuge obliegen der Kinderorthopädie. An möglichen Spätfolgen neuer orthopädischer Techniken bleibt die Pädiatrie interessiert.

Referenz: [1] Morash K, Orlik B, El-Hawari R, et al. Femoral neck growth and remodeling with free-gliding screw fixation of slipped capital femoral epiphysis. *J Pediatr Orthop* 2021; 41: e 309–315. JS

Verhärtete Arterienwände bei Kindern mit obstruktiven Schlafapnoen

Aus welchem Grund auch immer haben Erwachsene mit obstruktiven Schlafstörungen verhärtete Arterienwände und ein dadurch erhöhtes kardiovaskuläres Erkrankungsrisiko. Im Bemühen zu ergründen, ob diese Assoziation auch schon bei Kindern mit obstruktiven Schlafstörungen vorliegt, wurden Parameter der arteriellen Elastizität bei 48 Kindern mit obstruktiven Schlafstörungen bestimmt und mit denen von 24 Kontrollkindern verglichen [1]. Den Schlafstörungen zugrunde lagen adenoide Vegetationen und Tonsillen-Hypertrophie. Gemessen vor allem an Pulswellengeschwindigkeit und Augmentationsdruck waren die Arterienwände der Kinder mit obstruktiven Schlafapnoen tatsächlich signifikant weniger elastisch als die der gleichaltrigen Kontrollkinder.

Kommentar: Mit Interesse sieht man dem nächsten Bericht der Arbeitsgruppe entgegen, ob und in welchem Ausmaß eine Adeno-Tonsillektomie die Elastizität der arteriellen Gefäßwände wieder verbessert.

Referenz: [1] Rossi-Monteiro E, Sefair LR, Lima MC, et al. Pediatric obstructive sleep-disordered breathing is associated with arterial stiffness. *Eur J Pediatr* 2022; 181:725–732. JS

In einem Satz

Ein **Down-Syndrom** kann mit 99-prozentiger Sicherheit durch Bestimmung von zellfreier fetoplazentarer DNA im mütterlichen Plasma bereits im ersten Schwangerschaftstrimester diagnostiziert werden. *Norton ME et al. New Engl J Med* 2022; 287:14. JS

Die operative Therapie einer akuten **Mastoiditis** führt zu weniger intra- und extrakraniellen Komplikationen als die konservative Behandlung. *Kaufmann MR et al. Pediatr Infect Dis J* 2022; 41: 297. JS

Eine zweimalige Impfung mit mRNA-Impfstoff gegen **Covid-19** während der **Schwangerschaft** reduziert das Risiko einer Krankenhausbehandlung und schweren Erkrankung des Kindes in den ersten 6 Lebensmonaten. *N.B. Halasa et al. N Engl J Med* 2022; 387: 109–19. EH



LITERATURSERVICE ERNÄHRUNG

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

Die Auswirkungen des Konsums nicht-nutritiver Süßstoffe auf Kinder und Jugendliche

Zur Vermeidung einer überhöhten Glucose-Belastung wurde die Verwendung von **nicht-nutritiven Süßstoffen (NNS)** als Alternative und Ersatz für kalorienhaltige Zucker in Getränken und Lebensmitteln eingeführt. Sie werden als Ersatz für Zucker verwendet, da ihr wahrgenommener Geschmack bis zu 20.000-mal süßer sein kann. Zur **Gruppe der Süßstoffe** gehören: Aspartam, Acesulfame-Kalium, Neotam, Saccharin, Sucralose und Advantam.

Den meisten Eltern dürfte nicht bewusst sein, dass Lebensmittel, die als zuckerreduziert gekennzeichnet sind, häufig durch NNS ergänzt werden. Trotz der allgemeinen Verwendung von NNS gibt es nur sehr wenige Studien, die sich mit den langfristigen gesundheitlichen Folgen bei Kindern und Jugendlichen befassen.

Physiologie von Zucker versus nicht-nutritive Süßstoffe

Der Verzehr von Zucker aktiviert die Rezeptoren für süßen Geschmack auf der Zunge, was dem Gehirn signalisiert, dass Kalorien zu erwarten sind. Dies löst im Gehirn eine Kaskade antizipatorischer hormoneller Signale mit Erhöhung der Insulinsekretion und der Produktion von Magenenzymen aus, die wiederum zu Sättigungssignalen führen.

NNS aktivieren durch den süßen Geschmack die normale physiologische Reaktion. Diese antizipatorische Pawlowsche Konditionierung wird durch den Verzehr von NNS nicht erfüllt, da auf den süßen Geschmacksreiz keine Kalorienaufnahme folgt. Dies mag zu einem **gestörten Gleichgewicht** zwischen der Aktivierung des süßen Signals und der Energieaufnahme führen. Diese Hypothese wurde von Withers und Davidson im Tierversuch getestet. Ratten, die mit Saccharin (300- bis 700-mal süßer als Glucose) gesüßten Joghurt erhielten, wurden dicker und nahmen im Vergleich mehr Futter zu sich als Ratten, die mit Glucose gesüßten Joghurt erhielten.

Studienergebnisse: Die wenigen an Kindern und Jugendlichen durchgeführten Beobachtungsstudien lassen einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und dem Konsum von mit NNS gesüßten, kohlenstoffhaltigen Erfrischungsgetränken vermuten. Kinder, die NNS-Getränke konsumieren,

scheinen im Vergleich zu reinen Wasserkonsumenten eine höhere Kalorien- und Kohlenhydratzufuhr mit entsprechender Gewichtszunahme aufzuweisen. Kinder, die früh mit zuckergesüßten Lebensmitteln in Berührung kommen, zeigen eine höhere Präferenz für süßen Geschmack und zuckerhaltige Lebensmittel.

In einer begrenzten Anzahl von Humanstudien wurde gezeigt, dass NNS die Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms verändern und in die Glukoseregulation und die endokrinen Funktionen der Bauchspeicheldrüse eingreifen. Diese Veränderungen scheinen die Gesundheit und die Entstehung von Krankheiten zu beeinflussen.

Funktionelle MRT-Untersuchungen des Gehirns gesunder Erwachsener haben gezeigt, dass als Reaktion auf NNS andere Teile des Gehirns aktiviert werden als bei normalem Zuckerkonsum. Dies könnte bedeuten, dass NNS Geschmacks- und Belohnungsbahnen verändern. Zuckerersatz scheint das Problem der zunehmenden Adipositas und des zunehmenden Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen nicht zu lösen.

Fazit: Da viele Fragen hinsichtlich der möglichen kurz- und langfristigen Auswirkungen von NNS auf die langfristige Gesundheit im Kindes- und im Erwachsenenalter noch nicht hinreichend geklärt sind, dürfte es klug sein, **Süßstoffe** im Vergleich zu Zucker nicht als gesunde und unbedenkliche Alternative zu betrachten. Nicht nur beim Zucker, sondern auch bei Süßstoffen scheint die Dosis das Gift zu machen.

Referenzen: Shum B, Georgia S. The Effects of Non-Nutritive Sweetener Consumption in the Pediatric Populations: What We Know, What We Don't, and What We Need to Learn. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Apr 1;12:625415. doi: 10.3389/fendo.2021.625415.
Debras C et al. Artificial sweeteners and risk of cardiovascular diseases: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *BMJ* 2022; 378:e071204. doi:10.1136/bmj-2022-071204.

Die Beeinflussung des frühen kindlichen Eisenstatus durch Ernährung, Geschlecht und Wachstum

Eisen ist vor allem im Säuglings- und Kleinkindalter ein wesentlicher Mikronährstoff für die Entwicklung der roten Blutkörperchen, der Immunantwort, des Gehirns und des Energiestoffwechsels. Der Serum-



ferritin-Spiegel ist im Alltag der Kinderarztpraxis neben weiteren ein leicht bestimmbarer Marker für den Eisenstatus. Die Autoren haben mit ihrer Studie die Häufigkeit des **Eisenmangels (EM)**, der **Eisenmangelanämie (EMA)** und die den Eisenstatus beeinflussenden Faktoren bei reifgeborenen und gesunden finnischen Säuglingen und Kleinkindern untersucht.

Gemäß dem Studienprotokoll wurden im Alter von 12 und 24 Monaten der Eisenstatus, das Wachstum und die Nahrungsaufnahme bestimmt.

- **Eisenmangel:** Serumferritin <10 µg/L
- **Eisenmangelanämie:** Kombination der Werte aus Serumferritin <10 µg/L und Hb <112 g/L.

Für die vorliegende Studie konnten Daten von 766 Säuglingen und Kleinkindern ohne Entzündungszeichen (hochsensitives CrP <1µg/ml) eingeschlossen werden.

Ergebnisse:

- Die Häufigkeit des EM stieg bei den Studienteilnehmern von 14 % im Säuglingsalter (12 Monate) auf 20 % im Kleinkindalter (24 Monate). Die Häufigkeit der EMA lag zu beiden Zeitpunkten bei 3 %.
- Bei Jungen traten EM und EMA mit 12 Monaten häufiger auf als bei Mädchen (19 % vs. 9 %, $p = 0,001$, und 5 % vs. 1 %, $p = 0,039$). Dieser Unterschied war mit 24 Monaten nicht mehr nachweisbar. Mit 12 Monaten erhielten alle gestillten Kinder zusätzlich feste Nahrung.
- Alle mit dem Eisenstatus zusammenhängenden Marker (Serumeisen, Transferrin-Sättigung, Hb und MCV) waren in der EM-Gruppe niedriger als in der Nicht-EM-Gruppe
- Bei 30 % der Säuglinge lag die tägliche Eisenaufnahme unter dem empfohlenen durchschnittlichen Bedarf von 5 mg/Tag.

Fazit: Eine **höhere Eisenzufuhr** führte zu einem besseren Eisenstatus. Säuglinge mit einem Eisenmangel oder einer Eisenmangel-Anämie wurde häufiger gestillt als Säuglinge mit einem normalen Eisenstatus. Säuglinge und Kleinkinder ohne EM aßen mehr Fleisch- und Fischgerichte als die Gruppe mit einem EM. Bei gesunden nordeuropäischen Säuglingen und Kleinkindern ist der Eisenmangel weit verbreitet. Die Eisenzufuhr bleibt allgemein unter den Empfehlungen für eine durchschnittlich erforderliche Aufnahmemenge zurück. Die Aufnahme fester Nahrung ist mit einer vermehrten Eisenaufnahme und mit einem besseren Eisenstatus verbunden. Weitere Studien sind erforderlich, um die Bedeutung des EM ohne EMA besser als bisher für die kindliche Entwicklung zu verstehen.

Kommentar: Eisen und Vitamin D spielen wegen ihres hohen Mangelrisikos eine besonders wichti-

ge Rolle für die Gesundheit von Säuglingen und Kleinkindern. Ein frühzeitiger Mangel an diesen beiden Mikronährstoffen kann sich über die gesamte Lebenszeit negativ auswirken. Eisenmangel bei Säuglingen und Kleinkindern wird mit anhaltend schlechten kognitiven, motorischen, sozial-emotionalen und neurophysiologischen Ergebnissen verbunden, die bis ins Erwachsenenalter reichen. Selbst der **Eisenmangel ohne Anämie** scheint bereits zu irreversiblen negativen Auswirkungen in der Entwicklung zu führen.

Bei am Termin geborenen Säuglingen werden die Eisenspeicher hauptsächlich während des dritten Trimesters der Schwangerschaft gefüllt und reichen normalerweise für die neurologische Entwicklung in den ersten sechs Lebensmonaten aus. Danach benötigen Säuglinge **eisenhaltige Beikost**, um einen ausreichenden Eisenstatus aufrechtzuerhalten. Dies gilt insbesondere für gestillte Säuglinge, da die Entwicklung eines EM auch mit der Art und Menge der zugeführten Milch und der Qualität der Beikost zusammenhängt. Trotz der aktuellen Ernährungsempfehlungen sind EM und EMA bei gesunden Kindern weit verbreitet. Zur Vorbeugung von Mangelerscheinungen sollten Gesundheitsprogramme durchgeführt werden, die sich auf eine angemessene Eisenzufuhr in jungen Jahren konzentrieren.

Referenzen: Holmlund-Suila EM et al. Iron status in early childhood is modified by diet, sex and growth: Secondary analysis of a randomized controlled vitamin D trial. *Clin Nutr.* 2022 Feb;41(2):279–287. doi: 10.1016/j.clnu.2021.12.013. Epub 2021 Dec 13.

Lozoff B et al. Functional significance of early-life iron deficiency: outcomes at 25 years. *J Pediatr.* 2013 Nov;163(5):1260–6. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.05.015. Epub 2013 Jul 1.

Georgieff MK et al. Iron assessment to protect the developing brain. *Am J Clin Nutr.* 2017 Dec;106(Suppl 6):1588S–1593S. doi: 10.3945/ajcn.117.155846. Epub 2017 Oct 25.

McCann JC, Ames BN. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am J Clin Nutr.* 2007 Apr;85(4):931–45. doi: 10.1093/ajcn/85.4.931.

Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). *Pediatrics.* 2010 Nov;126(5):1040–50. doi: 10.1542/peds.2010-2576. Epub 2010 Oct 5. Domellöf M et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Jan;58(1):119–29. doi: 10.1097/MPG.0000000000000206.

Akkermans MD et al. Iron and Vitamin D Deficiency in Healthy Young Children in Western Europe Despite Current Nutritional Recommendations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Apr;62(4):635–42. doi: 10.1097/MPG.0000000000001015.

Lesen Sie mehr:

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