



ÖSTERREICHISCHES
AKADEMISCHES
INSTITUT FÜR
ERNÄHRUNGSMEDIZIN

FAMILIÄRE HYPERCHOLESTERINÄMIE (FH)

EINE HEIMTÜCKISCHE UND
GEFÄHRLICHE ERKRANKUNG

Kurt Widhalm, Norbert Hasenöhrl

FAMILIÄRE HYPERCHOLESTERINÄMIE (FH)

EINE HEIMTÜCKISCHE UND GEFÄHRLICHE ERKRANKUNG

Einleitung:

Eine leider typische Geschichte:

Ein junger, gesund aussehender Mann, 33 Jahre alt, erkrankt plötzlich und unerwartet an einem schweren Herzinfarkt und wird sofort auf eine Herzstation eingeliefert.

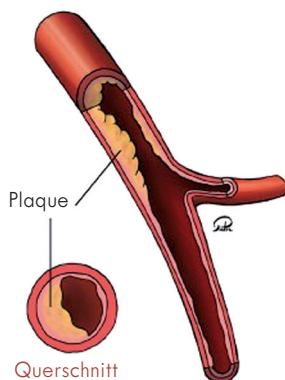
Typische Geschichte?

Nicht für die Allgemeinbevölkerung, sehr wohl aber für die familiäre Hypercholesterinämie (FH), eine heimtückische Krankheit, von der wir im Folgenden erzählen wollen.

Zunächst die Geschichte des besagten Patienten: Er erhält sofort einen Herzkatheter (dies kann heute sowohl Untersuchungs- als auch gleichzeitig Behandlungsmethode sein). Die Ärzte stellen einen fast vollständigen Verschluss eines der Herzkranzgefäße („Koronararterien“) fest. Es wird ein Stent – eine Art Gitternetz, mit dem das Gefäß von innen offen gehalten werden soll – gelegt. Der Patient übersteht den Eingriff gut, ist danach wieder weitgehend gesund und arbeitsfähig.

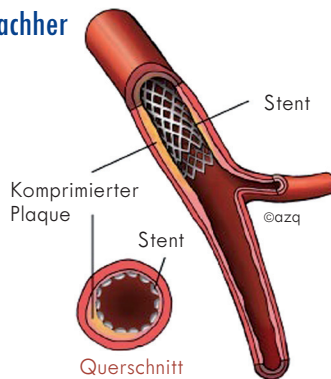
Bei der Erhebung der Familienanamnese – jeder Patient wird nicht nur nach eigenen Krankheiten, sondern auch nach Erkrankungen bei nahen Verwandten befragt – stellt

vorher



Durch die Plaqueablagerungen
wird der Blutfluss verringert

nachher



Durch den Stent wird die
Blutzufuhr wieder normalisiert

sich heraus, dass mehrere seiner Verwandten im Alter zwischen 40 und 55 Jahren einen Herzinfarkt erlitten haben. Einige sind auch daran verstorben.

Die Blutuntersuchung des Patienten zeigt einen Gesamt-Cholesterin-Wert von 400mg/dl (sollte unter 200mg/dl liegen) und einen LDL-Cholesterin-Wert von 300mg/dl (sollte unter 130mg/dl liegen).

Diese Geschichte ist typisch für einen Patienten, der an FH erkrankt ist.

Derartige „Einlagerungen“ finden sich bereits bei Kindern mit FH und können durch Ultraschall-Untersuchung in der Halsschlagader (sog. Intima-Media-Thickness, IMT) festgehalten werden.

Was ist Cholesterin, warum ist es schädlich?

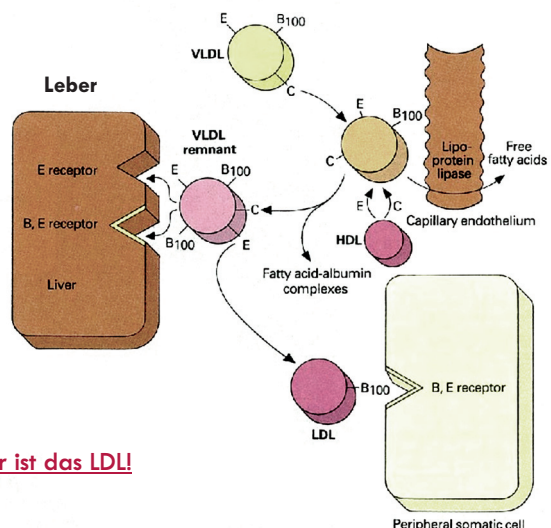
Cholesterin ist ein lebenswichtiger Baustein, aus dem der Körper verschiedene Hormone (wie z.B. die Geschlechtshormone Testosteron und Östrogen u.v.a.) bildet.

Cholesterin an sich ist nicht schädlich. Den Großteil des Cholesterins bildet der Körper selbst in der Leber; ein kleinerer Teil wird über die Nahrung aufgenommen.

Oft wird von „gutem“ und „schlechtem“ Cholesterin gesprochen. Dies soll hier näher erklärt werden. Es gibt de facto nur ein Cholesterin, nicht verschiedene. Der Unterschied liegt in den sogenannten Transportproteinen. Das sind Eiweißstoffe, mit deren Hilfe das Cholesterin im Blut transportiert werden kann. Je nachdem, um welches dieser Transportproteine es sich handelt, entstehen nur unterschiedliche Cholesterin-Fractionen, die man nach ihrer Dichte als LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin usw. bezeichnet.

LDL steht für „Low-Density Lipoprotein“, HDL für „High-Density Lipoprotein“. Dabei ist das LDL-Cholesterin der eigentliche Risikofaktor, da es – stark vereinfacht ausgedrückt – das Cholesterin zu den Gefäßen bringt, während das HDL-Cholesterin quasi den Rücktransport des Cholesterins in die Leber besorgt und somit das „gute Cholesterin“ darstellt.

Abbildung: Fette aus der Nahrung über die Leber



Wichtig: der eigentliche Risikofaktor ist das LDL!

An der Innenhaut der Gefäße („Endothel“) findet der eigentliche Krankheitsprozess statt, nämlich die Bildung von zunächst stark fetthaltigen, später auch zum Teil verkalkten und von Bindegewebe durchzogenen Auflagerungen, den atherosklerotischen Plaques. Diese Plaques sind die Grundlage für das, was man als „kardiovaskuläre“ und „zerebrovaskuläre“ Erkrankungen bezeichnet. Platzt ein solcher Plaque, so kommt sein Inhalt – der u.a. reich an Cholesterin ist – direkt mit dem Blut in Kontakt. Dadurch entsteht ein Signal zur Bildung eines Blutgerinnsels. Je nachdem, wo sich dieses befindet, kann ein Herzinfarkt, ein Schlaganfall oder eine akute Durchblutungsstörung in einem Bein/Fuß entstehen.

Erhöhte Spiegel von LDL-Cholesterin im Blut fördern diesen Prozess.

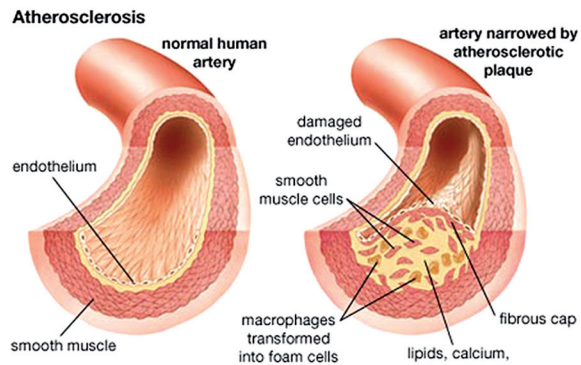
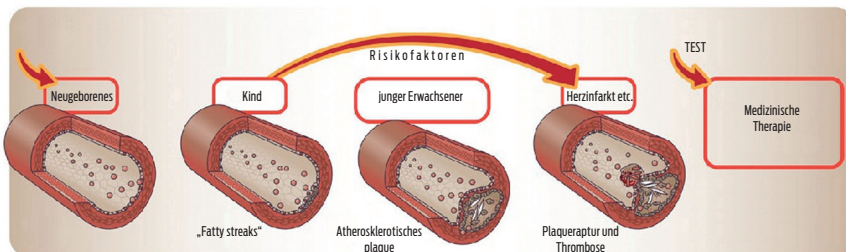
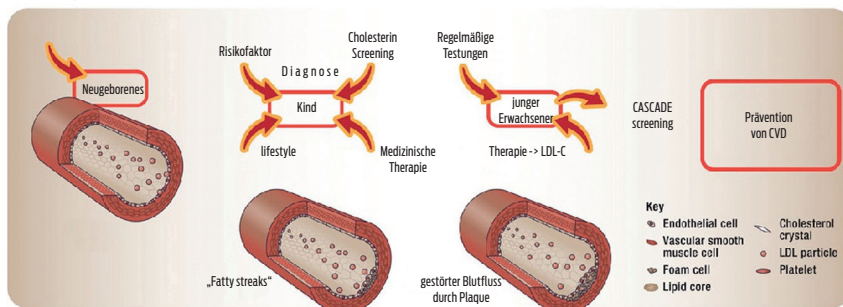


Abbildung: Modifiziert nach: Eur Heart (2015) 36, 2425-2437

A Frühe Entstehung einer Atherosklerose (ohne Therapie) bei einem Menschen mit FH



B Therapeutische Intervention im Kindesalter bei FH



Wie so ein atherosklerotischer Prozess aussieht, ist auf Fig 2. bildlich dargestellt. Man sieht in der oberen Reihe eine Arterie eines betroffenen Patienten mit FH, bei dem schon im Kindesalter „fettige Einlagerungen“ entstehen, die dann im weiteren zu einem Plaque und einer Thrombose führen können. Die Folge ist zum Beispiel der Verschluss eines Heizkranzgefäßes, der zum akuten Herzinfarkt führt. In der unteren Reihe sieht man eine Arterie eines Patienten mit FH, der behandelt wird. Hier kann die Entstehung der Atherosklerose weitgehend verhindert werden.

Häufigkeit der Familiären Hypercholesterinämie (FH)

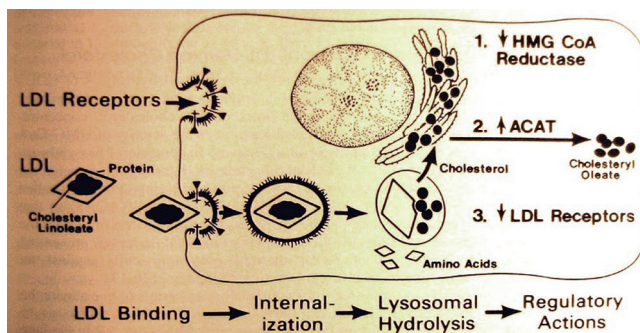
Während bei den meisten Menschen, die mit erhöhten Cholesterinwerten kämpfen, diese erst im höheren Lebensalter zum Problem werden, ist dies bei FH anders. Die Prävalenz liegt bei ca 1:200, d.h. unter 200 Menschen ist einer von dieser Erkrankung betroffen.

Der FH liegt nämlich eine genetische Veränderung zugrunde. Es handelt sich also um eine erbliche Erkrankung. Durch einen Gen-Defekt funktionieren die sogenannten LDL-Rezeptoren („Schlüssellöcher“) in der Leber nur zum Teil:

Dabei gilt es zunächst, zwei Formen zu unterscheiden.

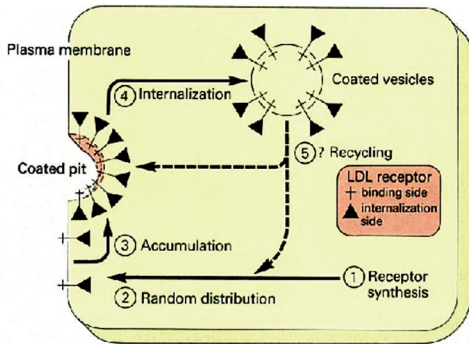
Wird die Erkrankung von einem Elternteil vererbt („heterozygot“), ist das Risiko eines Herzinfarktes im Alter zwischen 40-60 Jahren hoch.

Wird die Erkrankung hingegen von beiden Elternteilen vererbt („homozygot“), so verläuft sie besonders schwer. Die Betroffenen sterben meist schon im Kindesalter an schweren Herzinfarkten. Diese Form ist jedoch sehr selten; die Häufigkeit liegt bei ca. 1:500.000 (genaue Zahlen gibt es dazu bis heute nicht).

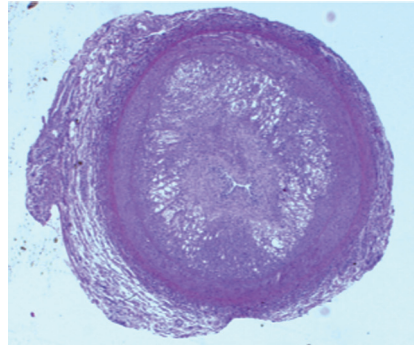


Wichtig: LDL > 130 mg/dl ist bei Kindern und Jugendlichen verdächtig!

LDL receptor metabolism



**Fast verschlossenes Herzkreislaufgefäß
eine 4,5 j. Buben mit homoz. FH, der an
einem akuten Herzinfarkt verstorben ist.**



K. Widhalm et al, Journal Pediatrics 2010 July 24

Insgesamt kann man davon ausgehen, dass in Europa ca. 4,5 Millionen Menschen mit FH (zum allergrößten Teil heterozygot) leben. Davon sind 20 bis 25% Kinder und Jugendliche. Weltweit kommt ca. jede Minute ein Kind mit FH auf die Welt.

Wie funktioniert FH und was ist der LDL-Rezeptor?

Da unsere Körperzellen Cholesterin benötigen, haben sie eine Vorrichtung, mit deren Hilfe sie das an Eiweißstoffe gebundene, im Blut zirkulierende Cholesterin, gewissermaßen einfangen können.

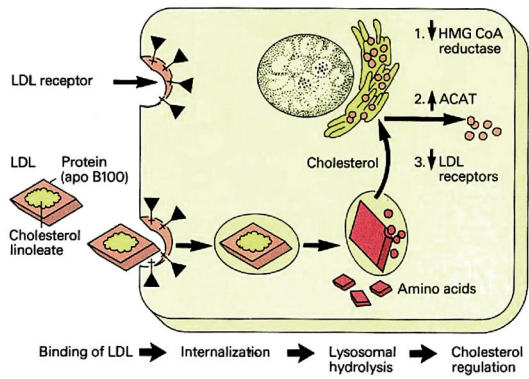
Im Fall des LDL-Cholesterins handelt es sich dabei um den sogenannten LDL-Rezeptor, eine Eiweißstruktur, die außen an der Zellmembran verschiedener Körperzellen liegt. An sie kann, nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip, jener Eiweißstoff andocken, der das LDL-Cholesterin trägt. Dieses gelangt somit in das Zellinnere und kann dort verwertet werden.

Patienten mit FH haben einen genetischen Defekt, der genau diesen LDL-Rezeptor betrifft. Sie können daher an den Oberflächen ihrer Körperzellen (ganz wichtig sind hier die Leberzellen) nur wenige funktionierende LDL-Rezeptoren bilden. Ein Teil der LDL-Rezeptoren ist defekt und ihre Gesamtzahl zu gering. Das hat nun zur Folge, dass viel zu wenig LDL-Cholesterin aus dem Blut in die Zellen gelangt, das LDL-Cholesterin staut sich im Blut. Dies führt zu einer starken Beschleunigung der Bildung von atherosklerotischen Plaques (siehe Kasten 1) und damit zum frühen Eintreten von kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall.

Die Höhe des LDL-Cholesterin-Spiegels im Blut ist mit dem Risiko für solche Erkrankungen assoziiert, d.h. je höher desto früher wird ein potenziell tödliches Ereignis auftreten.

Es sollte hinzugefügt werden, dass es nicht nur eine mögliche Mutation des LDL-Rezeptor-Gens gibt, sondern sehr viele verschiedene. Auch das Gen für Apolipoprotein B (dies ist der Eiweißanteil des LDL-Cholesterins) oder für PCSK-9 kann verändert sein. Und bei bis zu 30% der von FH Betroffenen kann bis heute noch keine genetische Veränderung festgestellt werden – was jedoch keineswegs heißt, dass es sie nicht gibt.

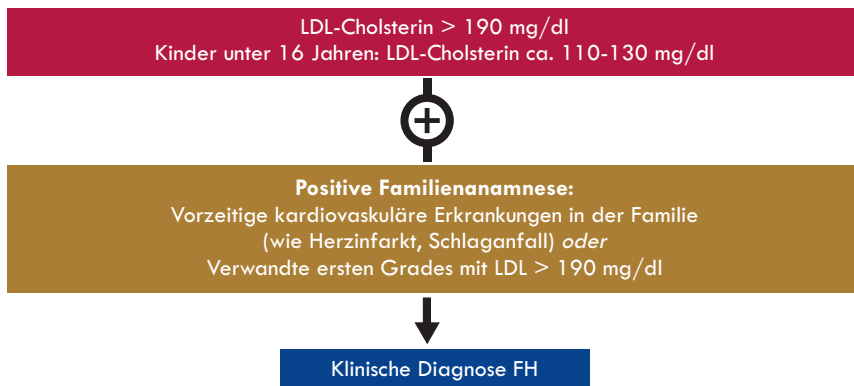
The LDL receptor and cellular cholesterol metabolism



Wie diagnostiziert man Familiäre Hypercholesterinämie?

Der Grund, warum die FH oft zu spät und insgesamt zu selten diagnostiziert wird, liegt einfach darin, dass die Betroffenen Patienten zunächst keine Symptome zeigen. Auch bei einer klinischen Untersuchung, wie sie der praktische Arzt oder Kinderarzt durchführen kann, sind auch bei gründlichstem Vorgehen keine Veränderungen festzustellen.

Es gibt drei Methoden, mittels deren sich eine FH frühzeitig vermuten lässt:



Die Familienanamnese legt den Verdacht auf eine FH nahe, wenn bereits mehrere nahe Verwandte ungewöhnlich früh (zwischen 40 und 65, bei homozygoter FH noch erheblich früher) an einem Herzinfarkt erkrankt oder gestorben sind.

Im Labor lassen sich mit einer einfachen Blutuntersuchung die erhöhten Cholesterin- und LDL-Cholesterinwerte nachweisen. Es gibt allerdings keine klaren Grenzwerte, unterhalb deren eine FH eindeutig ausgeschlossen werden kann. Umgekehrt gibt es auch keinen exakten Cholesterin-Wert, oberhalb dessen eine FH mit Sicherheit diagnostiziert werden kann. Vielmehr handelt es sich um einen Graubereich. In diesem können erhöhte Cholesterin-Werte auch durch andere, nicht FH-bedingte Veränderungen (d.h. durch einen sog. Polygenen Defekt) ausgelöst werden.

Als verdächtig gelten bei Erwachsenen Gesamt-Cholesterin-Werte über 240mg/dl und LDL-Werte über 150mg/dl.

Für Kinder sind Cholesterin-Werte ab 200mg/dl und LDL-Werte über 130mg/dl als verdächtig anzusehen.

Wenn der Verdacht auf FH sich durch eine Laboruntersuchung erhärtet hat, kann man genetische Untersuchungen durchführen, die oft (aber nicht immer) eine entsprechende Mutation zutage fördern. Wird eine solche Mutation gefunden, so können auch andere nahe Angehörige auf das Vorliegen dieser Mutation untersucht und ggf. als Träger eine FH diagnostiziert und frühzeitig behandelt werden. Viele dieser Betroffenen wussten von der vorliegenden Erkrankung nichts.

Wichtig ist: Eine positive genetische Untersuchung kann eine FH beweisen, eine negative Untersuchung schließt sie jedoch nicht aus.

Das Fortschreiten der Wissenschaft ermöglicht es bereits heute, von manchen Genmutationen auf den Schweregrad der FH zu schließen. So gibt es Mutationen, bei denen eher mildere Veränderungen zu erwarten sind (späte Infarkte) und andere, bei denen die Gefäßveränderungen sehr schwer verlaufen (frühe Infarkte). Dies wird in Zukunft mehr Möglichkeiten einer individuellen Behandlung ermöglichen.

Mittels Gefäßultraschall oder mit Katheter-Untersuchungen kann man bereits erfolgte Gefäßveränderungen nachweisen und oft auch gleich behandeln. Eine Möglichkeit, schon sehr frühe Veränderungen in den Gefäßen zu diagnostizieren, ist die Messung der sogenannten Intima-Media-Dicke. Intima und Media sind die innerste und die mittlere Schicht der Gefäße, deren Verdickung auf krankhafte Veränderungen hindeutet, lang bevor diese zu Symptomen führen.

Ein allgemeines Screening (d.h. eine Untersuchung der gesamten Bevölkerung zu einem bestimmten Alter, nämlich bei Kindern im Alter von 6 bis 10 Jahren) auf FH wäre ein guter Weg, um Betroffene frühzeitig finden und behandeln zu können. Dies könnte z.B. im Rahmen von schulärztlichen Untersuchungen gemacht werden. Es ist aus zwei Gründen wichtig:

1. weil sich damit Todesfälle und schwere Erkrankungen bei relativ jungen Menschen verhindern lassen
2. weil durch eine konsequente Behandlung das Fortschreiten der Bildung atherosklerotischer Plaques verhindert und diese Veränderungen teilweise sogar rückgängig gemacht werden können

Natürlich kostet ein solches Screening Geld, es erspart aber auch Geld (und sehr viel Leid). Studien haben ergeben, dass ein FH-Screening „kosteneffektiv“ wäre, d.h. dass eine solche Maßnahme auch aus ökonomischer Sicht sinnvoll und vertretbar erscheint. Eine andere Möglichkeit ist das Kaskaden-Screening. Hier werden nach Feststellung einer Hypercholesterinämie bei einem Patienten alle Verwandten I. und II. Grades aufgefordert, sich auf eine Hypercholesterinämie untersuchen zu lassen. So lassen sich Betroffene erfassen und dann in Behandlung führen, die von ihrer Erkrankung bisher noch gar nichts wissen.

Kurze Geschichte der FH

Schon 1889 veröffentlichen Ärzte der Würzburger Universitätsklinik einen Bericht über ein elfjähriges Mädchen mit einer schweren FH. Sie hatte Fetteinlagerungen („Xanthome“) im Herz und Verengungen der Hauptschlagader (Aorta) und der beiden Halschlagadern (Carotis). Das Mädchen starb mit elf Jahren an einem Herzinfarkt.

1914 wurden bei einer 27-jährigen Frau Xanthome an den Fingern und am Ellbogen beschrieben. Sie wies einen Cholesterinspiegel von 580mg/dl auf.

1937 beschrieb der norwegische Arzt Prof. Carl Müller 14 Familien, bei denen Cholesterinerhöhungen, Gefäßveränderungen und Herzinfarkte aufgetreten waren. Müller prägte den Begriff „familiäre Hypercholesterinämie“.

Für die Entdeckung des LDL-Rezeptors in der Leber erhielten zwei amerikanische Wissenschaftler (Goldstein und Brown) **1985** den Nobelpreis für Medizin.

Behandlung der FH

1. Veränderung des Lebensstils

Der Grundpfeiler jeglicher Behandlung – nicht nur der FH – besteht in einer Änderung des Lebensstils. Grundpfeiler sind eine gesunde Ernährung und regelmäßige körperliche Tätigkeit. Übergewicht sollte vermieden bzw. reduziert werden. Die meisten Träger einer FH sind jedoch normalgewichtig.

Die Fettzufuhr soll auf ca. 30% der zugeführten Energie beschränkt werden. Das ist nicht leicht zu berechnen, heißt aber, dass alle fetten Speisen und fetthaltigen Lebensmittel (siehe Liste) vermieden werden sollten. Zudem ist es sinnvoll, gesättigte (v.a. tierische) Fette durch einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren (z.B. Rapsöl, Olivenöl) zu ersetzen. Damit ist eine Reduktion der Gesamt-Cholesterin-Konzentration in einer Größenordnung von ca. 10 bis 15% möglich.

Eine weitere Reduktion von ca. 10% sowohl der LDL- als auch der Gesamt-Cholesterin-Werte lässt sich durch den Ersatz von tierischem Eiweiß (Fleisch) durch pflanzliches Eiweiß (z.B. Soja) erreichen.

Zahlreiche Studien, die den Nutzen von Omega-3-Fettsäuren (Fischöl) unter Beweis stellen liegen vor. Was den Kohlenhydrat-Anteil der Ernährung angeht, so ist es sinnvoll, Zucker und gezuckerte Lebensmittel (z.B. Soft Drinks) sowie Weißbrot und geschälten

Reis zu reduzieren und stattdessen Vollkornprodukte (Brot, Nudeln, Reis) zu verwenden. Zwar wird die Lebensstilumstellung allein in vielen Fällen nicht ausreichen, vor allem nicht auf lange Sicht. Aber zum einen ist ein gesunder Lebensstil ja nicht nur für FH von Vorteil, sondern er erhöht ganz allgemein das Wohlbefinden und die Lebenserwartung. Und zum anderen kann gerade bei Kindern und Jugendlichen mit FH durch Lebensstilmaßnahmen die Notwendigkeit einer medikamentösen Behandlung in vielen Fällen zumindest einige Jahre hinausgeschoben werden.

2. Medikamentöse Behandlung

Derzeit sind Statine die medikamentöse Standardtherapie bei FH, die auch schon bei Kindern im Alter ab sechs bis acht Jahren eingesetzt werden können. Statine wirken durch die Hemmung der körpereigenen Cholesterinproduktion in der Leber. Es gibt genügend Daten, die zeigen, dass diese Therapie wirksam ist und das Auftreten von Gefäßveränderungen verhindern oder wenigstens hintanhalten kann.

Falls dies allein nicht ausreicht, können zusätzlich zu oder – falls Statine nicht vertragen werden – anstelle von Statinen auch Cholesterin-Resorptionshemmer aus dem Darm (Ezetimib) verwendet werden.

Nebenwirkungen von Statinen (wie Muskelschwäche etc.) treten im Kindes- und Jugendalter sehr selten auf. Auswirkungen auf das Wachstum sowie die hormonelle und sexuelle Entwicklung wurden nicht gefunden.

Die sogenannten PCSK-9-Hemmer, neue stark LDL-Cholesterinsenkende Medikamente, die nur alle paar Wochen injiziert werden müssen, sind für Kinder und Jugendliche derzeit noch nicht zugelassen. Dies könnte sich in Zukunft ändern.

Falls ein Medikament keine ausreichende LDL-Senkung erreicht, können Kombinationen mehrerer Medikamente verwendet werden.

3. LDL-Apherese

Bei schweren Fällen von heterozygoter sowie bei homozygoter FH ist die LDL-Apherese die wichtigste und wirksamste Therapie, die heute zur Verfügung steht. Bei diesem Verfahren wird dem Patienten in einem Kreislauf Blut entnommen und wieder zugeführt. Dabei kann dem Blut durch spezielle Säuren in einem Gerät, durch welches das Blut geleitet wird, LDL-Cholesterin entzogen werden. Diese Behandlung muss alle ein bis zwei Wochen durchgeführt werden. Sie kann jedoch das Fortschreiten der Atherosklerose bei sehr stark erhöhten LDL-Werten hintanhalten.

Andererseits haben Studien auch gezeigt, dass der Einsatz neuer Medikamente wie PCSK-9-Hemmern oder Lomitapid (bei Erwachsenen) das Intervall zwischen den LDL-Apheresen verlängern oder in Einzelfällen die LDL-Apherese sogar unnötig machen kann.

Die Lebenserwartung von Patienten mit homozygoter FH, die zuvor bei 17 Jahren lang, lässt sich mittels LDL-Apherese auf weit über 30 Jahre und (mittels zusätzlicher Medikamentenkombinationen) auch noch deutlich weiter anheben.

Zusammenfassung

- Die FH ist eine gut beschriebene, recht häufige genetische Erkrankung, bei der das LDL-Cholesterin und das Gesamt-Cholesterin im Blut deutlich erhöht sind.
- Die Erkrankung führt zu frühzeitigen Gefäßveränderungen und in der Folge zu Herzinfarkten und anderen Gefäßkomplikationen schon bei jungen Erwachsenen.
- Die Diagnose der FH (Familienanamnese, Cholesterinbestimmungen, Ultraschalluntersuchungen und genetische Untersuchungen) kann und soll frühzeitig erfolgen.
- Ein Screening im Alter von 6–10 Jahren wäre sinnvoll und kosteneffektiv.
- Es gibt genügend Hinweise darauf, dass erste atherosklerotische Veränderungen bei FH bereits im Kindes- und Jugendalter auftreten und dass eine frühe Behandlung die Entwicklung dieser Gefäßveränderung hintanhalten kann.
- Die Tatsache, dass bisher so wenig betroffene Patienten diagnostiziert und behandelt werden, hat mehrere Ursachen:
 - Es gibt keine klinischen Zeichen der FH bei Kindern und Jugendlichen.
 - Es gibt auch bei Ärzten und erst bei Betroffenen viel zu wenig Awareness für diese Erkrankung und für das Risiko früher Herzinfarkte und Gefäßveränderungen.
 - Auch das Bewusstsein, dass Familien, bei denen frühe Infarkte gehäuft vorkommen, sich untersuchen und behandeln lassen sollten, ist noch zu gering ausgeprägt.
 - Es gibt noch zu viele Ängste davor, Kinder und Jugendliche, die keine Symptome zeigen, medikamentös zu behandeln.
- Es ist jedoch ein Faktum, dass eine frühe Behandlung der FH das Auftreten von Gefäßereignissen, inklusive Herzinfarkt, mit großer Wahrscheinlichkeit verhindern kann.

In Österreich können Patienten mit der Diagnose FH in ein sog. FH-Register der österreichischen Atherosklerosegesellschaft eingetragen werden.

Weitere Informationen: www.FH-AAS.at, www.fhchol.at

Zur Verbesserung der Kommunikation und Verteilung des Wissens über die FH hat sich in Österreich eine Patientenorganisation (FH-Chol Austria) etabliert.

Kontakt: info@fhchol.at, www.fhchol.at,

Für den Inhalt verantwortlich:

Univ.-Prof. Dr. Kurt Widhalm

FA für Kinder- und Jugendheilkunde, Zusatzfach Humangenetik

Österreichisches Akademisches Institut für Ernährungsmedizin und

Rudolfinerhaus 1190, Billrothstraße 78, office@oeaie.org



ÖSTERREICHISCHES
AKADEMISCHES
INSTITUT FÜR
ERNÄHRUNGSMEDIZIN

Literatur:

Widhalm K et al: J. Pediatr (2011) 158:167
Miniocci J et al: J Pediatr (2017) 1836, 100
Kusters DM et al: Arch Dis Child. (2012) 97:272
Knowles JW et al: JAMA (2017)318,381
Thompson GR et al: Eur HEart J. (2017)
Stefanutti C et al: J. Clinical Lipidology (2017) 11, 858
Negele L et al: Eur. J. Clin. Nutr. (2017) 1-7
Spinneker A et al: Eur. J. Clin. Nutr (2012) 66, 727
Khera AV et al: J AM. Coll. Cardiol. (2016) 67:2578
Wiegman A et al: Eur. Heart J. (2015) 36,2425
Widhalm K; Atherosclerosis (2017); 257: 86-89
Thompson GR: Eur Heart J. 2018; 39: 1162



Österreichisches Akademisches
Institut für Ernährungsmedizin (ÖAIE)
Alserstraße 14/4a
A-1090 Wien

Tel.: +43 1 4026472
Fax: +43 1 4058876
office@oeaie.org
www.oeaie.org/

Dr. Rudolf Schmitzberger
Österreichische Gesellschaft für
Kinder- und Jugendheilkunde
Referat für Vorsorgemedizin



 facebook.com/oeaie