



UniversitätsKlinikum Heidelberg

FACHINFORMATION

# NEUGEBORENENSCHREIBUNG



Vorsorgeuntersuchung zur Erkennung angeborener Stoffwechselkrankheiten und Endokrinerkrankungen bei Neugeborenen

# INHALT

GRUNDLAGEN .....	3
ELTERNINFORMATION UND SCHRIFTLICHE EINWILLIGUNG.....	5
DURCHFÜHRUNG UND ZEITPUNKT DER BLUTENTNAHME.....	6
MITTEILUNG DER TESTERGEBNISSE .....	7
BEWERTUNG DER TESTERGEBNISSE .....	8
LABORMETHODEN .....	10
LISTE UND BESCHREIBUNG DER UNTERSUCHTEN KRANKHEITEN .....	12
Adrenogenitales Syndrom (AGS) Prävalenz ca. 1: 10.000.....	12
Ahornsirupkrankheit Prävalenz 1: 200.000 .....	13
Biotinidasemangel Prävalenz 1: 80.000.....	13
Carnitinstoffwechseldefekte Prävalenz 1: 100.000.....	14
Galaktosämie, klassische Prävalenz 1: 40.000 .....	14
Glutarazidurie Typ I Prävalenz 1: 30.000 .....	15
Hypothyreose, primäre Prävalenz 1: 4.000.....	15
Isovalerianazidurie Prävalenz 1: 50.000 .....	16
MCAD-Mangel Prävalenz 1: 10.000.....	16
Phenylketonurie Prävalenz 1: 10.000 .....	16
VLCAD Prävalenz 1: 100.000 .....	17
LCHAD-Mangel und mTFP-Defizienz Prävalenz 1: 100.000 .....	17

# GRUNDLAGEN

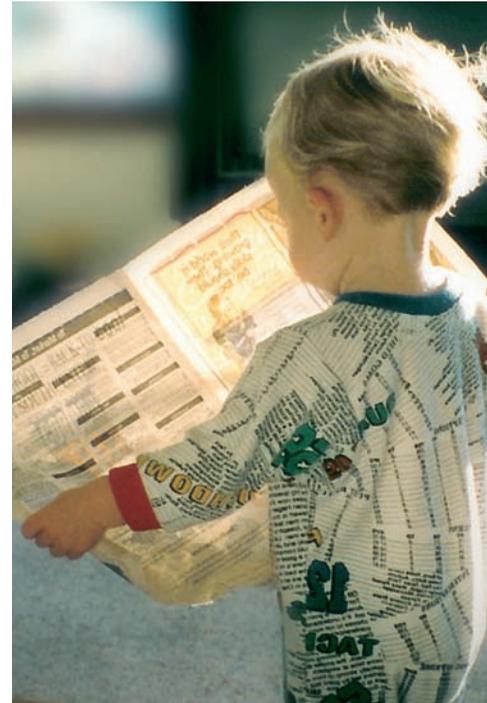
## Geschichte des Neugeborenen Screenings und medizinische Grundlagen

Die flächendeckende Einführung des Neugeborenen Screenings in der Bundesrepublik Deutschland gelang zwischen 1969 und 1970 mit dem Screening auf Phenylketonurie (PKU). Die erste Voraussetzung für die Einführung war der durch Horst Bickel 1953 erbrachte Beweis, dass die Folgen dieser Krankheit (schwere geistige und körperliche Behinderung) verhindert werden, wenn frühzeitig, also vor dem Auftreten klinisch erkennbarer Symptome, diätetisch behandelt wird. Die zweite Voraussetzung war die Entwicklung eines einfachen Tests, der im Massenscreening einsetzbar ist (Guthrietest). Die Verfügbarkeit eines einfachen und zuverlässigen, möglichst aus einer Trockenblutprobe durchzuführenden analytischen Tests, der eine Krankheit im asymptomatischen Stadium erkennt, sowie der nachgewiesene Nutzen einer in diesem frühen Stadium einsetzenden Behandlung wurden in der Folge als Voraussetzungen für alle weiteren Krankheiten, die in das Screeningprogramm aufgenommen werden sollten, definiert (Lit: WHO, Wilson & Jungner).

Im Laufe der Jahre wurden verschiedene Krankheiten in das Neugeborenen Screening aufgenommen und wieder verworfen. Im Jahr 1997 war in der Bundesrepublik Deutschland durch die Ständige Screeningkommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) das Screening auf 5 Krankheiten allgemein empfohlen: Phenylketonurie, Galaktosämie, Biotinidasemangel, Hypothyreose, Adrenogenitales Syndrom. Für jede dieser Krankheiten wurde ein spezifischer Test durchgeführt. Durch die Entwicklung einer neuen Methodik, mit der in einem Untersuchungsgang viele verschiedene Krankheiten gefunden werden können (Elektrosprayionisations-Tandemmassenspektrometrie, ESI-MS-MS) wurde das Spektrum möglicher Zielkrankheiten wesentlich erweitert. Im November 2002 wurde durch die Ständige Screeningkommission die Anwendung dieser Methode, die bereits seit 1998 in Heidelberg und München eingeführt worden war, für alle Neugeborenen

empfohlen (Monatsschrift Kinderheilkunde 2002, 150 S. 1424-1440). Mit dieser Methode werden seither zusätzlich Störungen der mitochondrialen Fettsäureoxidation ( $\beta$ -Oxidations- und Carnitinzyklusdefekte), Aminoazidopathien und Organoazidurien entdeckt.

Die „Ausbeute“ von im Neugeborenen Screening präsymptomatisch diagnostizierten und therapierten Krankheitsfällen hat sich damit von 1 in 2.500 auf ca. 1 in 1.728 erhöht (siehe Tabelle). Unbehandelt führen diese Krankheiten zu Organschäden, körperlicher oder geistiger Behinderung. Einige können einen letalen Ausgang nehmen. Gelingt es dagegen durch frühzeitige Diagnosestellung eine spezifische Behandlung vor dem Auftreten erster Symptome einzuleiten, können Behinderungen und Todesfälle verhindert werden. Alle Neugeborenen müssen daher wenige Tage nach der Geburt auf solche Krankheiten untersucht werden (Neugeborenen Screening).



## Ergebnisse des erweiterten Neugeborenencreenings in Heidelberg 1999 – September 2004

Tabelle 1

Krankheitsgruppe bzw. Einzeldefekt	Anzahl Patienten	Inzidenzen
Angeborene Hypothyreose	85	1 : 4.118
Adrenogenitales Syndrom (AGS)	27	1 : 12.963
Biotinidase-Mangel	4	1 : 133.510
Klassische Galaktosämie (Gal-P-Uridyltransferase Mangel)	12	1 : 44.503
<b>Aminoazidopathien (Tandem-MS)</b>		
Phenylketonurie (PKU)	46	1 : 11.610
Hyperphenylalaninämie (HPA)	51	1 : 10.471
Tetrahydrobiopterin-Synthesedefekt	1	1 : 534.041
Ahornsirupkrankheit (MSUD)	4	1 : 133.510
Tyrosinämie Typ I *	2	1 : 267.021
Zitrullinämie *	9	1 : 59.338
<b>Fettsäureoxidations-Defekte (Tandem-MS)</b>		
Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel	39	1 : 13.693
Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD)- und mTFP-Mangel	3	1 : 178.014
Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel	5	1 : 106.808
<b>Carnitinzyklus-Defekte (Tandem-MS)</b>		
Systemischer Carnitinmangel *	2	1 : 267.021
Carnitin-Palmitoyl-Transferase (CPT)-II-Mangel	1	1 : 534.041
<b>Organoazidurien (Tandem-MS)</b>		
Glutarazidurie Typ I (GA I)	7	1 : 76.292
Isovalerianazidurie (IVA)	6	1 : 89.007
Propionazidurie/Methylmalonazidurie/ Vitamin – B12 - Defekte *	5	1 : 106.808
<b>Gesamt</b>	<b>309</b>	<b>1:1728</b>

\* nach neuer Richtlinie 2005 nicht empfohlen und nicht mehr durchgeführt

Da der apparative Aufwand für die Durchführung der Tandem-MS-Untersuchungen hohe Investitionsanstrengungen bedeutet und die Bewertung der Untersuchungsergebnisse sowie die Behandlung und Beratung betroffener Patienten wegen der Vielzahl der untersuchten Krankheiten spezifische Fachkenntnisse erfordert, haben Vertreter der Sozialministerien, der Pädiatrie und der Geburtshilfe in Rheinland-Pfalz und im Saarland beschlossen, auch für ihre Länder die Untersuchungen in Zusammenarbeit mit dem Neugeborenen-Screeninglabor des Stoffwechselzentrums Heidelberg durchzuführen. In Heidelberg bestehen durch die Kombination aus Neugeborenen-Screening und Stoffwechselzentrum ideale Voraussetzungen für die Diagnostik und Therapie angeborener metabolischer und endokriner Krankheiten. In der südwestdeutschen Arbeitsgemeinschaft Neugeborenen-Screening (SW-ANS) sollen über gemeinsame Weiterbildungsveranstaltungen und Standardisierung der Diagnostik und der Behandlung die wohnortnahe Versorgung Betroffener und die Abläufe im Neugeborenen-Screening optimiert werden (siehe [www.SW-ANS.de](http://www.SW-ANS.de)).

## Rechtliche Grundlagen

Seit dem 01. April 2005 ist das erweiterte Neugeborenen-Screening mit Tandem-Massenspektrometrie durch einen Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen eine Regelleistung der Gesetzlichen Krankenversicherung (Bundesanzeiger Nr. 60; S. 4833 vom 31.03.2005). Dies gilt sowohl für Neugeborene im stationären als auch im ambulanten Bereich der Gesundheitsversorgung. Alle Regelungen zum Neugeborenen-Screening sind seither in der Anlage 3 zu den Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte

und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien) zusammengefasst.

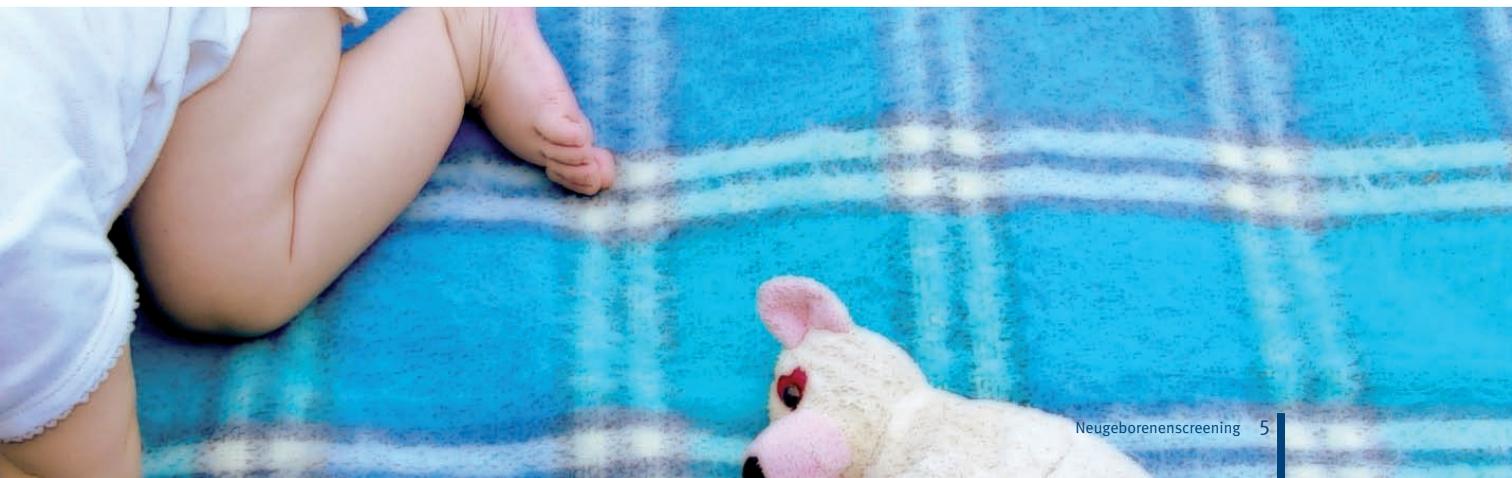
Das zu untersuchende Krankheitsspektrum ist dort verbindlich festgelegt. Parameter zur Diagnostik anderer als der genannten Krankheiten dürfen nicht mehr erfasst oder verwendet werden.

Die organisatorischen und fachlichen Voraussetzungen für die Labore, die das Neugeborenen-Screening durchführen wollen, sind klar definiert. Die Berechtigung zur Durchführung und Abrechnung der Untersuchungen erteilt die Kassenärztliche Vereinigung (KV). Das Neugeborenen-Screening Heidelberg erfüllt diese Voraussetzungen.

Die Pflichten des Einsenders (Hebammen, Krankenhäuser, Ärzte), z.B. zur schriftlichen Information der Eltern und Einholung einer schriftlichen Zustimmung (Unterschriftspflicht), sind dort ebenfalls festgeschrieben. Den Wortlaut der Richtlinie finden Sie über unsere Webseiten [www.neugeborenen-screening.uni-hd.de](http://www.neugeborenen-screening.uni-hd.de) (unter Fachinhalte Screeningrichtlinie).

## ELTERNINFORMATION UND SCHRIFTLICHE EINWILLIGUNG

Die Aufklärung und das Einverständnis der Eltern sind Voraussetzung für die Durchführung des Neugeborenen-Screenings. Der Gemeinsame Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat eine Vorlage für die Information der Eltern erstellt, die wir Ihnen zur Verfügung stellen und die ebenfalls über unsere Webseiten abrufbar ist.



Dieses Informationsblatt soll den Eltern möglichst bald nach der Geburt des Kindes ausgehändigt werden. Das durch Unterschrift zu dokumentierende Einverständnis der Eltern muss in den Krankenunterlagen der Mutter aufbewahrt werden. Lehnen die Eltern die Durchführung des Neugeborenencreenings für ihr Kind ab, soll eine Testkarte mit den Daten des Kindes an das Screeninglabor gesendet werden.

Stärken Sie das Präventionsbewusstsein der Eltern, indem Sie ihnen möglichst umfassende Informationen zu der notwendigen Vorsorgeuntersuchung geben.

## DURCHFÜHRUNG UND ZEITPUNKT DER BLUTENTNAHME

### Zeitpunkt der Blutentnahme:

Die Blutprobe soll möglichst am 3. Lebenstag (49. - 72. Lebensstunde), jedoch nicht später als am 5. Lebenstag, abgenommen werden. Bereits ab der 37. Lebensstunde gilt das Neugeborenencreening als regelrecht durchgeführt und muss nicht mehr wiederholt werden, wenn das Kind altersentsprechend ernährt wurde und alle Ergebnisse im Normbereich lagen.

### Technik der Blutentnahme und Versand der Blutprobe:

Kapilläres Fersenblut oder venöses Blut muss direkt auf die Filterpapierkarte getropft werden. Es darf kein EDTA-Blut verwendet werden! Möglichst alle, jedoch mindestens vier Kreise, müssen vollständig mit Blut durchtränkt sein (siehe auch Anweisungen auf der Karte). Die luftgetrockneten Filterkarten müssen noch am selben Tag in unser Labor versendet werden. Das Sammeln der Kärtchen über mehrere Tage ist nicht statthaft. Die Filterpapierkarten dürfen keinesfalls starker Hitzeeinwirkung ausgesetzt werden, da dadurch Enzyme zerstört werden und falsch positive Ergebnisse entstehen.

### Frühentlassungen:

Bei ambulanter Geburt, bei Entlassung oder bei Verlegung in eine andere Klinik innerhalb der ersten 36 Lebensstunden muss die Blutentnahme für das Screening vor der Entlassung durchgeführt werden. Die Eltern müssen von Ihnen darüber informiert werden, daß ein termingerechtes Zweitscreening durchgeführt werden

muß. Dies kann im Rahmen der U2 erfolgen. Nur so kann eine vollständige Untersuchung aller Neugeborenen sichergestellt werden.

### Frühgeborene:

Bei Frühgeborenen < 32. SSW wird das Screening am 3. – 5. Lebenstag und eine zweite Untersuchung bei Erreichen eines Gestationsalters von 32 SSW durchgeführt.

### Bluttransfusionen, Plasmatransfusionen, Medikamentengaben:

Bei Bluttransfusionen oder Plasmagaben soll die Blutprobe vorher unabhängig vom Lebensalter abgenommen werden. Wurde dies versäumt, muss auf der Testkarte unbedingt angegeben werden, dass eine Transfusion erfolgte und wann sie durchgeführt wurde (Feld Bemerkung). Bei Medikamentengabe an die Mutter während der Schwangerschaft oder an das Kind um den Zeitpunkt der Blutentnahme muss dieses ebenfalls vermerkt werden, da einige Medikamente das Testergebnis beeinflussen.

### Ernährung:

Hat das Kind bis zum Zeitpunkt der Blutentnahme keine Muttermilch oder keine gängige Industrienahrung in altersentsprechender Menge erhalten, ist dies auf der Testkarte anzugeben. Bei parenteraler Ernährung sind Angaben zum Protein- und Fettgehalt sinnvoll, damit wir die Ergebnisse richtig interpretieren können.

### Ausfüllen des Datenteils:

Bitte füllen Sie alle Felder der Testkarte gut lesbar, in großen Druckbuchstaben und möglichst mit einem schwarzen Kugelschreiber oder feinen Filzstift aus. Die Karten werden maschinell eingelesen und Sie erleichtern uns damit die Korrekturarbeiten am Bildschirm erheblich.

## Dokumentation und Barcodesystem

Durch ein Barcodesystem wird die Dokumentation der Durchführung des Screenings verbessert und die Da-



tensicherheit erhöht. Unsere Einsender erhalten von uns einen Block mit jeweils 4 Klebeetiketten für jedes Neugeborene. Auf diesen sind der Einsender, das Screeningzentrum und die Probe des Neugeborenen durch eine Nummer mit zusätzlicher Barcode-Verschlüsselung eindeutig gekennzeichnet. Unmittelbar bei der Probenentnahme muss mit diesen Klebern die Dokumentation auf der Testkarte (Barcodeetikett), in den Krankenhausunterlagen und im gelben Untersuchungsheft des Neugeborenen (Etikett mit unserer Anschrift) erfolgen. Das Etikett im Untersuchungsheft erlaubt dem weiterbetreuenden Arzt eine schnelle Orientierung und, wenn nötig, eine unkomplizierte Befundabfrage im Screeningzentrum. Für jede weitere Probenentnahme (Zweitprobe, Kontrolluntersuchung) muss ein neuer Barcode verwendet werden, da durch den Barcode die Testkarte und nicht das Neugeborene identifiziert wird. Bitte geben Sie außerdem die Barcodenummer der Erstkarte im Feld „Besonderes“ an, wenn Sie weitere Probeentnahmen durchführen. Geben Sie nie eigene Barcodes an andere Einsender weiter und verwenden Sie nur die eigenen Barcodes.

Hebammen, Belegärzte, Arztpraxen: Das 2. Barcode-Etikett muss auf den Laborüberweisungsschein Muster 10 aufgeklebt werden, der bei Einsendungen der Probe aus der Praxis unbedingt beigelegt werden muss.

## MITTEILUNG DER TESTERGEBNISSE

Die Mitteilung normaler wie auffälliger Testergebnisse erfolgt an den Einsender. Wie bisher ist der Einsender bei auffälligem Testergebnis, d.h. bei Krankheitsverdacht, verantwortlich für die Information der Eltern und die Einleitung der notwendigen Folgemaßnahmen. Das Neugeborenencreening Heidelberg berät Sie dabei gerne und stellt eine Liste der geographisch dem Wohnort des Kindes nächstgelegenen qualifizierten Behandlungszentren zur Verfügung.

Im Falle eines hochgradigen Erkrankungsverdachts u./o. akuter Bedrohung des Neugeborenen informieren wir Sie unmittelbar telefonisch, um die sofortige Folgediagnostik und ggf. die stationäre Behandlung im nächst-



gelegenen Behandlungszentrum zu veranlassen.

Dieses Vorgehen hat sich in den letzten Jahren bewährt und gewinnt an Bedeutung, da die sehr seltenen Erkrankungen eine hochspezialisierte Beratung und Betreuung erforderlich machen. Eine unnötige Verunsicherung der Eltern durch Fehlinformationen oder die Unterlassung bzw. Verzögerung von Folgediagnostik und Therapie sind unbedingt zu vermeiden.

Vollständigkeit des Screenings: Kein Neugeborenes darf vom Neugeborenencreeningprogramm ausgeschlossen werden. Dennoch werden immer wieder durch organisatorische Mängel (Versäumnis der Blutentnahme vor Verlegung, Verlust der Testkarte in der Post etc., Verweigerung des Frühscreenings durch die Eltern) Neugeborene nicht untersucht. Die Sicherung der Vollständigkeit des Screenings kann bisher aufgrund der geltenden datenschutzrechtlichen Bestimmungen nicht zentral im Labor erfolgen. So trägt weiterhin jede Geburtseinrichtung, jede Hebamme und jeder betreuende Arzt die Verantwortung dafür, dass alle Neugeborenen zeitgerecht untersucht, der Befundrücklauf kontrolliert und notwendige Folgemaßnahmen eingeleitet werden. Wir bieten an die Geburtsbuchnummern für Ihre Klinik zu registrieren und auf dem Befund anzugeben. Hierüber kann eine Vollständigkeitskontrolle dann leichter erfolgen.

Der durchführende Kinderarzt muss sich bei der U2 davon überzeugen, dass die Abnahme des Neugeborenencreenings im Untersuchungsheft des Kindes dokumentiert ist. Ist dies nicht der Fall, muss er das Neugeborenencreening durchführen, wenn die Eltern dies nicht ablehnen.

## BEWERTUNG DER TESTERGEBNISSE

Prinzipiell sollte durch das Neugeborenen-Screening das Vorliegen einer bestimmten angeborenen Krankheit ausgeschlossen sein. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgt durch spezialisierte Ärzte, die seit vielen Jahren in der Diagnostik und Behandlung angeborener Stoffwechselkrankheiten und Endokrinopathien arbeiten.

Dennoch müssen behandelnde Ärzte bei entsprechenden Symptomen auch Krankheiten in Betracht ziehen, die im

Neugeborenen-Screening untersucht wurden. Bei allen Krankheiten sind Varianten bekannt, die durch die Untersuchung im Neugeborenenalter nicht erfasst werden.

Auch eine medikamentöse Behandlung oder andere Umgebungsbedingungen können zu falsch negativen oder falsch positiven Befunden führen. Die häufigsten sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Die weltweiten Erfahrungen der letzten Jahre zeigen, dass Fehler in allen Phasen des Screeningprozesses, vor allem jedoch prä- und postanalytisch, auftreten können. Außerdem liegen

über einige der sehr seltenen Erkrankungen noch keine ausreichenden Erfahrungen bezüglich einer 100 %igen Erfassbarkeit vor.

Auch deshalb möchten wir Sie noch einmal bitten, bei Unklarheiten oder Fragen jederzeit mit uns telefonisch Kontakt aufzunehmen.

Gerne sind wir bereit, das erweiterte Neugeborenen-Screening mit Tandem-Massenspektrometrie auf regionalen Veranstaltungen oder Fortbildungsveranstaltungen ihrer Klinik vorzustellen.

### Tabelle 2:

Häufige Störfaktoren, die im Neugeborenen-Screening zu falsch positiven (überflüssige Kontrolle) und falsch negativen (übersehene Krankheit!) Befunden führen können.

Die genannten „Störfaktoren“ müssen auf der Testkarte unbedingt angegeben werden.

Eine Wiederholung des Neugeborenen-Screenings muss 5 Tage nach Wegfall des „Störfaktors“ (letzte Transfusion, Medikamentengabe etc.) bzw. nach 2 Monaten (Biotinidase, Gal-1-PUT) erfolgen.

Für die Befundkontrolle bei älteren Neugeborenen/Kindern und/oder klinischem Krankheitsverdacht auf Hypothyreose- oder AGS müssen geeignete Untersuchungen primär aus Plasma, Serum oder Urin veranlaßt werden.

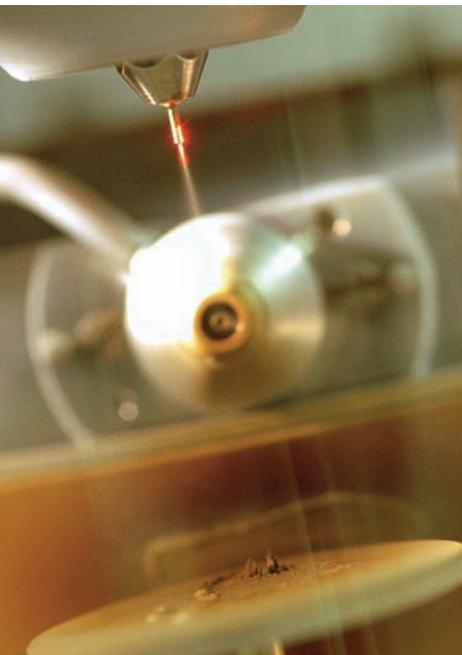


Tabelle 2

Parameter	Zielkrankheit	Falsch positiv durch	Falsch negativ durch
TSH	Hypothyreose	Blutentnahme (BE) < 36 Lebensstunden, Jodkontakt des Kindes (Desinfektion, Kontrastmittel, Medikamente), Thyreostatika (Mutter)	Intensivtherapie/Operationen, FFP (fresh frozen plasma) oder (Austausch)transfusion, Dopamin, Steroide; EDTA-Blut
17-OH-Progesteron	Adrenogenitales Syndrom	Abnahme < 36 Lebensstunden, Stress, Frühgeburtlichkeit; EDTA-Blut	Steroidtherapie der Mutter (Dexamethason) oder des Kindes, FFP oder (Austausch) transfusion
Isovalerylcarnitin	Isovalerianazidurie	Pivalinsäure (Antibiotikum in Skandinavien, USA), 2-Methylbutyryl-CoA-Dehydrogenasemangel	
Glutarylarnitin	Glutarazidurie Typ I		BE > 72 Lebensstunden (?)
Octanoylcarnitin	MCAD-Mangel	Ernährung mit MCT-Fetten? Valproat	BE > 72 Lebensstunden, Valproatmedikation
Decanoylcarnitin	MCAD-Mangel	Ernährung mit MCT-Fetten?	BE > 72 Lebensstunden
Decenoylcarnitin	MCAD-Mangel	Ernährung mit MCT-Fetten?	BE > 72 Lebensstunden
Phenylalanin	Phenylketonurie/HPA	Leberschaden	BE < 36 Lebensstunden, (parenterale) Ernährung ohne Eiweiß
Leuzin/Isoleuzin	Ahornsirupkrankheit	Hydroxyprolinerhöhung	BE < 36 Lebensstunden, (parenterale) Ernährung ohne Eiweiß
Gal-1-P-Uridyltransferase	Klassische Galaktosämie	Hitzeinwirkung, G-6-PDH-Mangel (selten)	(Austausch)transfusion
Gesamtgalaktose	Klassische Galaktosämie	Transiente Formen, oder Varianten Leberbypass (D. venosus arantii) UDP-Gal-4-Epimerasemangel Galalitokinase-mangel	Laktosefreie Ernährung bzw. noch keine ausreichende Milchzufuhr
Biotinidase	Biotinidasemangel	Katecholamintherapie, Hitzeinwirkung	FFP oder (Austausch)transfusion

## LABORMETHODEN

- Zur Bestimmung von TSH und 17-Hydroxyprogesteron kommen kommerzielle Testkits der Firma PerkinElmer Life Sciences (Finnland), sogenannte Fluoroimmunoassays (auf der Basis von Antigen-Antikörperreaktionen) zur Anwendung. Hierbei wird eine der TSH- bzw. 17-Hydroxyprogesteronkonzentration entsprechende Menge an Europiumatomen mit Hilfe zeitverzögerter Fluoreszenz gemessen. Fehlerquellen: Diese Untersuchungen werden durch EDTA gestört, da EDTA mit Europiumatomen reagiert.
- Zur Analyse von Gesamtgalaktose und Galaktose-1-Phosphat kommen kommerzielle Testkits der Firma BioRad (München) zum Einsatz. Hierbei werden Galaktose und Galaktose-1-Phosphat enzymatisch abgebaut, wobei eine der Konzentration proportionale Menge an



Farbstoff gebildet wird. Die Konzentration wird photometrisch aus der optischen Dichte errechnet.

- Die Messung der Galaktoseuridyltransferaseaktivität erfolgt ebenfalls mit einem kommerziellen Testkit der Firma BioRad (München), mit dem der photometrische Nachweis der Aktivität der Galaktoseuridyltransferase durch die Messung der Bildung eines Farbstoffes erbracht werden kann. Fehlerquellen: Enzyme werden

inaktiviert, wenn die Proben zu großer Hitze ausgesetzt werden. Dies kann bei der Trocknung, im Sommer auch auf dem Postweg, passieren. Es entstehen falsch auffällige Ergebnisse.

- Für die Ermittlung der Biotinidaseaktivität wurde ein eigenes Verfahren entwickelt, mit dem die Aktivität der Biotinidase durch Bildung eines Farbstoffes photometrisch bestimmt werden kann. Fehlerquellen: Enzyme werden inaktiviert, wenn die Proben zu großer Hitze ausgesetzt werden. Dies kann bei der Trocknung, im Sommer auch auf dem Postweg, passieren. Es entstehen falsch auffällige Ergebnisse.

- Mit der Tandemmassenspektrometrie werden mit Hilfe von 22, mit stabilen Isotopen markierten Standardsubstanzen, nach einer chemischen Derivatisierung ca. 50 Substanzen quantifiziert. Die Identifikation der Substanzen erfolgt über eine Kombination aus der Messung des Gewichts und des Gewichts spezifischer Bruchstücke der Substanzen mit der Hilfe von zwei hintereinandergeschalteten Massenspektrometern

Die Qualität aller Untersuchungsverfahren (Präzision, Richtigkeit, korrekte Diagnosestellung) wird ständig durch interne und externe Qualitätskontrollen (z.B. bei der DGKL, Bonn und beim CDC, Atlanta) überprüft und gesichert.

Das Neugeborenencreening Heidelberg wurde durch die Deutsche Akkreditierungsstelle Chemie GmbH (DACH) am 31.01.2005 beim Deutschen Akkreditierungsrat (DAR) unter der Registriernummer: DAC-ML-0339-05-00 nach DIN EN ISO 15189 akkreditiert.

## KONTAKT:

Über diese Nummern können Sie Anfragen an uns richten oder Testkarten und Elterninformationen telefonisch, per Fax oder email bestellen. Auch Anregungen oder Kritik nehmen wir gerne entgegen.

Screening-Service Telefon:

06221-56-8278

Mo-Do 8:00 – 16:30 Uhr

Fr 8:00 – 15:00 Uhr

Fax: 06221 / 56 4069

E-mail: [neugeborenencreening@uni-hd.de](mailto:neugeborenencreening@uni-hd.de)

Außerhalb dieser Zeiten können dringende Fragen jederzeit mit unserem Stoffwechselhintergrunddienst abgeklärt werden: 06221-56-2311

Weitere Informationen finden Sie auf unserer Webseite

[www.neugeborenencreening.uni-hd.de](http://www.neugeborenencreening.uni-hd.de)

# LISTE UND BESCHREIBUNG DER UNTERSUCHTEN KRANKHEITEN

## Adrenogenitales Syndrom (AGS)

**Prävalenz ca. 1: 10.000**

**Enzymdefekt und Pathophysiologie:** Defekt in der Produktion von Steroidhormonen, sowohl der Gluko- als auch der Mineralocorticoide. Aus den Vorstufen werden bereits intrauterin vermehrt Steroide mit androgener Wirkung synthetisiert.

**Klinik und Labor:** Beim klassischen, salzverlierenden AGS (meist 21-Hydroxylasemangel) treten in der Regel zwischen dem 7.-14. LT, gelegentlich aber auch erst später, Symptome wie Trinkunlust, Erbrechen, Gewichtsverlust, Exsikkose auf. Laborchemisch entwickeln sich aufgrund des Mineralocorticoidmangels eine Hyponatriämie mit Hyperkaliämie und eine hypochlorämische Azidose, der Glucocorticoidmangel verursacht Hypoglykämien, eine arterielle und muskuläre Hypotonie bis hin zum Kreislaufchock. Das äußere Genitale von Mädchen wird bereits intrauterin virilisiert, während das äußere Genitale von Jungen sich normal entwickelt. Es kann bei Mädchen daher zu einer falschen Geschlechtszuordnung kommen.

Atypische und seltene Formen des AGS, die auch durch andere Enzymdefekt (3- $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase, 11- $\beta$ -Hydroxylase) hervorgerufen werden, werden durch das Neugeborenencreening nicht zuverlässig erfasst. Klinisch sind sowohl das typische als auch das atypische AGS

bei Knaben schwer erkennbar (evtl. vergrößertes, hyperpigmentiertes Genitale). Die atypischen Formen des AGS führen zu einer frühen Pseudo-Pubertät mit den Folgen des Kleinwuchses und allen damit verbundenen psychosozialen Problemen.

**Therapie:** Die akute Therapie des dekompensierten AGS besteht in der intravenösen Verabreichung von Hydrocortison und der NaCl-Substitution sowie Glukosegaben. Die lebenslange Therapie muss von Beginn an in einem spezialisierten endokrinologischen Zentrum erfolgen, um die differenzierte Substitution mit Hydrocortison und Fludrocortison (Mineralocorticoid) zu gewährleisten. Außerdem muss eine umfassende genetische Beratung erfolgen als Hilfestellung bei der individuellen Familienplanung und gegebenenfalls die Untersuchung weiterer Familienmitglieder angeschlossen werden. Dies erfordert der multidisziplinäre Therapieansatz, der evtl. operative Maßnahmen und vor allem auch eine kompetente psychosoziale Betreuung einschließen muss.

**Neugeborenencreening:** Das Screening erfolgt durch die quantitative Bestimmung des 17-Hydroxy-Progesteron (17-OHP) im Trockenblut mit einem Ligandenbindungssassay. Das Ergebnis des Neugeborenencreenings innerhalb der ersten 24 Lebensstunden ist aufgrund der im Test kreuzreagierenden plazentaren Steroide nicht gut verwertbar. Deshalb interpretieren wir erhöhte Konzentrationen nicht als pathologisch sondern warten auf die zweite Probe des Kindes. Falsch positive Befunde finden sich häufiger bei Frühgeborenen oder Kindern auf Intensivstationen (Stress).



Achtung: EDTA stört die Analyse und führt damit zu falsch positiven Befunden. Deshalb darf für das Neugeborenen-screening immer nur Nativblut verwendet werden.

## Ahornsirupkrankheit

### Prävalenz 1: 200.000

**Enzymdefekt und Pathophysiologie:** Ein Defekt im Abbau der „Verzweigtkettigen Ketosäuredehydrogenase“ (BCKAD) führt zur Störung im Abbau der verzweigtkettigen Aminosäuren Leuzin, Isoleuzin und Valin. Dem Leuzin und seinem Abbauprodukt, der Ketoisocapronsäure (KIC), werden die ZNS-toxischen Wirkungen zugeschrieben.

**Klinik und Labor:** Es können bereits in den ersten Lebenstagen Symptome auftreten. Die Kinder werden trinkschwach, lethargisch bis komatös und erleiden Krampfanfälle. Charakteristisch ist ein meist als „seltsam“ beschriebener Geruch nach „Maggi“ (Ahornsirup), der nicht von allen Menschen gut wahrgenommen wird. Häufig wird berichtet, dass die Schwestern die Kinder ständig waschen.

Neben den neonatal manifesten Formen sind intermediäre und intermittierende Formen beschrieben, bei denen z.B. im Rahmen von Infekten mildere Krisen auftreten oder die zu einer Retardierung führen. Es ist noch unklar, ob sie im Neugeborenen-Screening sicher entdeckt werden.

**Therapie:** In der Akuttherapie im Stoffwechsellabor wurde bisher die Hämodialyse zur schnellen Senkung der Leuzin- und KIC-Konzentrationen verwendet. Heute werden die Kinder durch Gabe einer Leuzin-, Isoleuzin- und Valin-freien Aminosäurenmischung per os, intravenöser Glukose und Insulingabe therapiert. Die lebenslange diätetische Therapie umfasst die Beschränkung der Leuzinzufuhr und die Substitution der erwähnten Aminosäurenmischung. Immer wieder müssen „Krisen“ im Rahmen von Infekten gemeistert werden. Die Betreuung muss in einem spezialisierten Stoffwechsellabor erfolgen.

**Neugeborenen-Screening:** Im Neugeborenen-Screening werden erhöhte Konzentrationen von Leuzin/Isoleuzin mit

der ESI-MS-MS nachgewiesen. Die beiden Aminosäuren werden bei dieser Methode nicht getrennt. Falsch positive Befunde entstehen bei Kindern unter intravenöser Aminosäurengabe. Dabei sind in der Regel aber auch andere Aminosäuren erhöht. Wir empfehlen dann dennoch eine Wiederholung der Untersuchung nach Beendigung der intravenösen Zufuhr.

## Biotinidase-mangel

### Prävalenz 1: 80.000

**Enzymdefekt und Pathophysiologie:** Der Defekt in der Freisetzung von Biotin aus der Proteinbindung führt im Darm zu einer verminderten Biotinresorption, im Körper zum gestörten Recycling von Biotin. Biotin ist Coenzym verschiedener Carboxylasen (Propionyl-CoA-, Methylcrotonyl-CoA-, Pyruvat- und Acetyl-CoA-carboxylase).

**Klinik und Labor:** Die Symptomatik kann sich akut wie bei Organoazidurien mit Erbrechen, Lethargie bis zum Koma etc. manifestieren. Meist entwickeln sich im Verlauf von Wochen bis Jahren schleichende Symptome, im Mittel mit 3 Monaten. Oft dominieren unspezifische neurologische Symptome wie Muskelhypotonie, Lethargie, (myoklonische) Anfälle, Entwicklungsretardierung und Sprachstörungen. Später können sich Ataxie und ein irreversibler sensorineuraler Hörverlust, Optikusatrophy und Amaurose einstellen. Einige Kinder erleiden wiederholt azidotische Krisen. Weniger als die Hälfte der Patienten entwickeln die charakteristischen Hautveränderungen und Alopezie (auch Verlust der Augenbrauen) sowie respiratorische Probleme (Hyperventilation, Stridor, Apnoe).

**Therapie:** Die lebenslange Therapie besteht in der Gabe von Biotin. Bei konsequenter Durchführung ist die Prognose damit exzellent. Die Betreuung muss in einem Stoffwechsellabor erfolgen.

**Neugeborenen-Screening:** Die Verdachtsdiagnose wird durch die Bestimmung der Biotinidaseaktivität in einem photometrischen Test gestellt. Wurde die Blutprobe unter Katecholamintherapie entnommen, muss die Bestimmung 5 Tage nach Beendigung dieser Behandlung wiederholt werden.

## Carnitinstoffwechselfekte

### Prävalenz 1: 100.000

**Enzymdefekte und Pathophysiologie:** Im Neugeborenencreening werden drei Carnitinstoffwechselfekte erfasst: der Carnitin-Palmitoyl-Transferase-I Mangel (CPT I), der Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II Mangel (CPT II), der Carnitin-Acylcarnitin-Translokase Mangel (CACT). Langkettige Fettsäuren werden an Carnitin gebunden (CPT I), in die Mitochondrien transportiert (CACT) und dort für die Oxidation aus der Carnitinbindung freigesetzt und an Coenzym A gebunden (CPT II). Die Defekte dieser Enzyme führen daher dazu, dass die mitochondriale  $\beta$ -Oxidation

aufgrund eines Substratmangels nicht stattfinden kann. Daneben führen die akkumulierenden Metabolite bei CPT II und CACT zu vielfältigen Beeinträchtigungen mitochondrialer Funktionen. Es resultieren hypoketotische Hypoglykämien, Kardiomyopathie und Leberfunktionsstörungen mit erhöhten Transaminasen und Hyperammonämie bis zum Leberausfall.

**Klinik und Labor:** Bei allen Störungen sind schwere neonatale Verläufe trotz Behandlung frühem Tod beschrieben. Am anderen Ende des Spektrums stehen myopathische Symptome im Erwachsenenalter, die nur bei Belastung manifest werden. Alle Patienten tragen das Risiko

einer Kardiomyopathie und der Entwicklung von kardialen Arrhythmien.

**Therapie:** Die Akut- und Langzeittherapie fußen auf einer hohen Kohlenhydratzufuhr und Zugabe von mittelkettigen Triglyzeriden. Fastenperioden, in denen der Körper auf die Fettsäureoxidation zur Ketonkörperbildung zurückgreifen muss, sind strikt zu vermeiden. Die Substitution von L-Carnitin ist umstritten. Sie sollte zumindest in der akuten Manifestation niemals als intravenöse Bolusgabe erfolgen, weil

hierunter akute, nicht zu beherrschende kardiale Arrhythmien beschrieben wurden.

**Neugeborenencreening:** Im Neugeborenencreening werden die spezifischen Veränderungen des Acylcarnitinprofils mit der ESI-MSMS erfasst. Ob alle spätmanifesten Formen erfasst werden ist unklar.

## Galaktosämie, klassische

### Prävalenz 1: 40.000

**Enzymdefekt und Pathophysiologie:** Ziel des Neugeborenencreenings ist die Diagnose der klassischen Galaktosämie. Diese ist verursacht durch Defekte der Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase (GALT). Galaktose, die aus dem Milchzucker stammt, akkumuliert als Galaktose-1-Phosphat (Gal-1-P) und wird auf alternativen Stoffwechselwegen u.a. zu Galaktitol umgewandelt. Die intrazelluläre Akkumulation der toxischen Metabolite führt zu Leberausfall, die Akkumulation in der Augenlinse zu evtl. bereits neonatal vorhandener Katarakt.

**Klinik und Labor:** In den ersten Lebenstagen ist meist eine Hyperbilirubinämie, evtl. eine Trinkschwäche und unzureichende Gewichtszunahme bemerkbar. Bereits in diesem Stadium lässt sich laborchemisch eine deutliche Einschränkung der Gerinnung (Quick, PTT) nachweisen. Im weiteren Verlauf entstehen Hämatome. Die betroffenen Kinder sind besonders durch gram-negative (*E. coli*) Septikämien gefährdet. Es wird über mildere klinische Verläufe berichtet, bei denen auch unter Milchernährung kein Leberversagen aufgetreten ist und die Diagnose später wegen einer Katarakt gestellt wurde.

**Therapie:** Die Akuttherapie besteht in sofortiger Beendigung jeder Milchzuckerzufuhr (Sojamilch oder, wenn nicht verfügbar, laktosefreie Hydrolysatnahrungen). In der Langzeittherapie wird eine galaktosearme Diät durchgeführt. Die Betreuung muss in einem Stoffwechselforschungszentrum erfolgen.

**Neugeborenencreening:** Die Verdachtsdiagnose wird durch Einschränkung der GALT-Aktivität im Trockenblut und/oder aus einer Erhöhung der Galaktose und des Gal-1-P gestellt. Die Bestätigung erfolgt durch Bestimmung der GALT-Aktivität in Erythrozyten und evtl. den molekulargenetischen Mutationsnachweis.



## Glutarazidurie Typ I

**Prävalenz 1: 30.000**

**Enzymdefekt und Pathophysiologie:** Ein Defekt der Glutaratdehydrogenase führt zu einer Akkumulation von Glutarsäure und 3-Hydroxy-Glutarsäure, die aus dem Abbau der Aminosäuren Lysin und Tryptophan stammen.

**Klinik und Labor:** In der Neugeborenenperiode sind die Kinder meist klinisch unauffällig. Eine bereits bei Geburt bestehende Makrozephalie kann hinweisend sein. Im Verlauf zeigen die meisten Kinder eine Entwicklungsverzögerung, eine Zunahme der Makrozephalie und diskrete Dystonien. In der Bildgebung des ZNS finden sich Hygrome und eine Atrophie der Frontallappen, evtl. bereits Veränderungen der Basalganglien. Im Alter von 3 Monaten bis zu 3 Jahren treten, oft ausgelöst durch banale Infekte aber auch durch Impfungen oder Operationen, akute enzephalopathische Krisen auf, die zu einer akuten Zerstörung der Basalganglien, bleibenden schweren dystonen Bewegungsstörungen und schwerster Behinderung führen.

**Therapie:** Die Therapie besteht in einer lysinreduzierten Diät mit Einsatz einer speziellen Aminosäuremischung und Substitution von L-Carnitin. Eine rasche und effektive Notfallbehandlung muss bei fieberhaften Episoden und Infekten jeder Art erfolgen. In den ersten Lebensjahren ist bereits bei „banalen“ Symptomen eine stationäre Therapie mit intravenöser Gabe von Glukose und L-Carnitin anzuraten. Die Betreuung muss in einem Stoffwechsellabor erfolgen.

**Neugeborenencreening:** Die Verdachtsdiagnose wird durch Bestimmung der Konzentration von Glutarylarnitin mit ESI-MS-MS gestellt und durch enzymatische und molekulargenetische Methoden sowie durch den Nachweis erhöhter Konzentrationen von Glutarsäure und 3-OH-Glutarsäure bestätigt.

## Hypothyreose, primäre

**Prävalenz 1: 4.000**

**Pathophysiologie:** Die ungenügende Synthese der Schilddrüsenhormone (T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>) basiert in aller Regel auf einer Fehlanlage (Athyreose oder Dysgenese) der Schilddrüse und seltener auf einer gestörten Hormonbildung in der Schilddrüse. Genetische Ursachen hierfür finden sich in 10-20 %

aller Fälle. Da die Schilddrüsenhormone für die Entwicklung des Gehirns von enormer Bedeutung sind, resultiert aus dem Fehlen/dem Mangel eine irreversible Störung der Synapsenbildung im reifenden Gehirn.

**Klinik und Labor:** Im Neugeborenenalter fehlen in der Regel spezifische Symptome. Ein *Icterus prolongatus*, Apathie und Trinkschwäche können auf eine Hypothyreose hindeuten. Bei Nichtbehandlung kommt es zu einer Verzögerung aller Reifungsprozesse mit irreversiblen Intelligenzeinbußen bis zur geistigen Behinderung und zur Wachstumsstörung. Bei Beginn der Therapie nach Ende der 3. Lebenswoche gilt ein späteres Abitur bereits als ausgeschlossen. Die Bestätigung der Diagnose erfolgt durch die Bestimmung von TSH und T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> / FT<sub>4</sub> im Plasma. Die Interpretation der Ergebnisse muss durch einen pädiatrischen Endokrinologen mit Kenntnis der altersspezifischen Referenzwerte erfolgen.

**Therapie:** Die Behandlung erfolgt durch Substitution mit L-Thyroxin. Die Betreuung muss durch einen erfahrenen pädiatrischen Endokrinologen nach einem standardisiertem Betreuungsplan unter Berücksichtigung der Schilddrüsenfunktion, des Wachstums, der psychomotorischen Entwicklung und der Hörfunktion erfolgen.

**Neugeborenencreening:** Im Neugeborenencreening wird das TSH mit Hilfe eines Ligandenbindungsassays bestimmt. TSH ist bei der primären Hypothyreose (Mangel an T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> durch mangelnde Hormonsynthese auf Schilddrüsenebene) als Hypophysenhormon sekundär erhöht. Am ersten Lebenstag ist die TSH-Konzentration im Blut als Folge des Geburtsvorgangs höher als an späteren Lebenstagen.

Bei Schilddrüsendysgenesien ist unter Umständen das TSH in den ersten Lebenstagen, in denen das Screening durchgeführt wird, noch nicht erhöht. Bei ca. 10 % aller Hypothyreosen handelt es sich um sekundäre oder tertiäre Formen, also Störungen auf Ebene der Hypophyse (TSH-Mangel) oder des Hypothalamus (TRH-Mangel). Diese Formen werden im Neugeborenencreening nicht erkannt.

**Achtung:** EDTA stört die Analyse und führt damit zu falsch negativen Befunden. Deshalb darf für das Neugeborenencreening immer nur Nativblut verwendet werden.

## Isovalerianazidurie

**Prävalenz 1: 50.000**

**Enzymdefekt und Pathophysiologie:** Der Defekt der Isovaleryl-CoA-dehydrogenase führt zur Störung im Abbaupfad der Aminosäure Leuzin. Die Anhäufung der Isovaleriansäure führt zu sekundären Störungen des Energiestoffwechsels und zum sekundären Carnitinmangel.

**Klinik und Labor:** Häufig treten bereits in den ersten Lebensstagen Symptome auf. Die Kinder werden trinkschwach, lethargisch bis komatös, erbrechen und erleiden Krampfanfälle.

Charakteristisch ist ein intensiver „schweißfußartiger“ Geruch. Häufig wird berichtet, dass die Schwestern die Kinder ständig waschen. Es entwickeln sich schwere metabolische Azidose, Laktat-, evtl. Ammoniak-erhöhungen.

Neben den neonatalen Formen sind intermediäre und intermittierende Formen beschrieben, bei denen z.B. rezidivierend im Rahmen von Infekten mildere Krisen auftreten oder die zu einer Retardierung führen.

**Therapie:** Die Behandlung erfolgt mit einer eiweißarmen oder leuzinarmen Diät mit oder ohne spezifische Aminosäuremischung und Substitution von

L-Carnitin und/oder Glyzin. Bei konsequenter Behandlung, die im Jugendlichen bzw. Erwachsenenalter meist erheblich gelockert werden kann, ist die Prognose ausgezeichnet. Die Betreuung muss in einem Stoffwechszentrum erfolgen.

**Neugeborenencreening:** Die Verdachtsdiagnose wird durch eine erhöhte Konzentration des Isovalerylcarnitins im Trockenblut gestellt. Die Bestätigung erfolgt durch Analyse der organischen Säuren im Urin, wo Isovalerylglyzin und 3-OH-Isovaleriansäure erhöht gefunden werden. Die molekulargenetische oder enzymatische Bestätigung ist bei eindeutigen Befunden nicht notwendig.

## MCAD-Mangel

**Prävalenz 1: 10.000**

**Enzymdefekt und Pathophysiologie:** Die Defizienz der Mittelkettigen Acyl-CoA Dehydrogenase ist der häufigste Defekt in der  $\beta$ -Oxidation der Fettsäuren. Die Störung in der Ketonkörperproduktion führt in Belastungssituationen wie Fasten oder Infekt zu hypoketotischen Hypoglykämien. Möglicherweise sind auch die sich anhäufenden Zwischenprodukte des Fettsäureabbaus toxisch. Sekundär entsteht ein Carnitinmangel.

**Klinik und Labor:** In der Neugeborenenperiode sind die Kinder meist klinisch unauffällig, einige entwickeln transiente Hypoglykämien. Beim klassischen Verlauf kommt es im Alter von 3-24 Monaten im Rahmen eines Infekts oder nach einer Impfung, meist mit Nahrungsverweigerung, zu einer hypoketotischen Hypoglykämie. 25 % der Betroffenen versterben in dieser ersten Episode. Andere überleben mit schweren neurologischen Schäden.

**Therapie:** Die Therapie erfordert keine spezielle Diät. Es muss aber darauf geachtet werden, dass unphysiologische Nahrungspausen vermieden werden. Bei fieberhaften Infekten, insbesondere Brechdurchfall, etc. muss eine ausreichende Kohlenhydratzufuhr, notfalls intravenös, sicher gestellt werden. Die Dauergabe von L-Carnitin ist umstritten. Die Betreuung muss in einem Stoffwechszentrum erfolgen.

**Neugeborenencreening:** Die Verdachtsdiagnose wird durch erhöhte Konzentrationen von Octanoylcarnitin im Trockenblut gestellt. Bei der Analyse der organischen Säuren im Urin finden sich meist Hexanoylglyzin und manchmal die Dicarbonsäuren erhöht. Die Bestätigung der Diagnose kann durch molekulargenetische Untersuchungen (Für den MCAD-Mangel existiert eine häufige europäische Mutation K329E im ACADM-Gen) oder Enzymaktivitätsbestimmung ergänzt werden.

## Phenylketonurie

**Prävalenz 1: 10.000**

**Enzymdefekt und Pathophysiologie:** Die klassische Phenylketonurie (PKU) wird durch einen Defekt der Phenylalaninhydroxylase (PAH) verursacht. Phenylalanin (Phe) wirkt direkt toxisch auf das sich entwickelnde Gehirn.



**Klinik und Labor:** Bei Geburt sind die Kinder klinisch unauffällig. Unbehandelt entsteht eine schwere cerebrale Schädigung mit mentaler Retardierung, die meist im Alter von 4-6 Monaten deutlich wird, später entwickeln sich Mikrozephalie, Krampfanfälle, Lähmungen und Spastik. Die Bestätigung der Diagnose erfolgt durch wiederholt erhöhte Phenylalaninkonzentrationen. Zum Ausschluss eines Defekts im Tetrahydrobiopterinstoffwechsel (Tetrahydrobiopterin ist obligater Kofaktor der PAH) müssen die Pterine im Urin sowie die DHPR Aktivität im Trockenblut bestimmt werden. Eine molekulargenetische oder enzymatische Bestätigung ist bei eindeutigen Befunden nicht notwendig. Die meisten Zentren führen einen BH<sub>4</sub>-Belastungstest durch.

**Therapie:** Die Therapie besteht in einer lebenslangen Phenylreduzierten speziellen Diät. Bei Einhaltung der Diät ist den Patienten eine völlig normale Entwicklung ermöglicht. Die sehr viel selteneren BH<sub>4</sub>-Kofaktordefekte (1:1.000.000) bedürfen einer anderen Therapie. Die Betreuung muss in einem Stoffwechselzentrum erfolgen.

**Neugeborenencreening:** Die Verdachtsdiagnose wird durch erhöhte Konzentrationen von Phenylalanin im Trockenblut gestellt. Die molekulargenetische Bestätigung ist bei klaren Befunden nicht notwendig, kann aber zur Einschätzung der residualen Enzymaktivität und damit der Behandlungsdauer und -intensität nützlich sein.

## VLCAD

### **Prävalenz 1:100.000**

**Enzymdefekt und Pathophysiologie:** Defekte der Very-Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase, des ersten Enzyms in der  $\beta$ -Oxidation langkettiger Fettsäuren, führen dazu, dass langkettige Fettsäuren nicht oder nicht ausreichend für die Ketonkörperbildung und damit für die Energiegewinnung verwendet werden können. Daneben führen die akkumulierenden Metabolite zu vielfältigen Beeinträchtigungen mitochondrialer Funktionen. Es resultieren hypoketotische Hypoglykämien, Kardiomyopathie und Leberfunktionsstörungen mit erhöhten Transaminasen und Hyperammonämie bis zum Leberausfall.

**Klinik und Labor:** Es sind schwere neonatale Verläufe mit hypertropher Kardiomyopathie und Arrhythmien, hypo-

ketotischen Hypoglykämien und frühem Tod beschrieben. Mildere Formen verlaufen ähnlich dem MCAD-Mangel und werden erst später krisenhaft manifest (siehe auch MCAD-Mangel). Alle Patienten tragen das Risiko kardiomyopathischer Symptome oder der Entwicklung von kardialen Arrhythmien auch unter Therapie.

**Therapie:** Die akute und die Langzeittherapie fußen auf einer hohen Kohlehydratzufuhr und Zugabe von mittelkettigen Triglyzeriden. Fastenperioden, in denen der Körper auf die Fettsäureoxidation zur Ketonkörperbildung zurückgreifen muss, sind zu vermeiden. Die Substitution von L-Carnitin ist umstritten. Sie sollte zumindest in der akuten Manifestation niemals als intravenöse Bolusgabe erfolgen, weil hierunter akute, nicht zu beherrschende kardiale Arrhythmien beschrieben wurden. Die Betreuung muss in einem Stoffwechselzentrum erfolgen.

**Neugeborenencreening:** Im Neugeborenencreening werden die spezifischen Veränderungen des Acylcarnitinprofils (erhöhte Konzentration von Tetradecylcarnitin und anderen) mit der ESI-MS-MS erfasst. Die Bestätigung der Diagnose erfolgt durch enzymatische und molekulargenetische Untersuchungen.

## LCHAD-Mangel und mTFP-Defizienz

### **Prävalenz 1:100.000**

**Enzymdefekte und Pathophysiologie:** Das mitochondriale trifunktionale Protein (mTFP) vermittelt Hydratase- (LCEH), Dehydrogenase- (LCHAD) und Oxothiolaseaktivitäten (LCKAT). Bei der Mehrheit der Patienten ist vor allem die LCHAD-Funktion gestört. Langkettige Fettsäuren können nicht oder nur vermindert zur Energiegewinnung und zur Ketonkörperbildung verwendet werden. Daneben führen die akkumulierenden Metabolite zu vielfältigen Be-

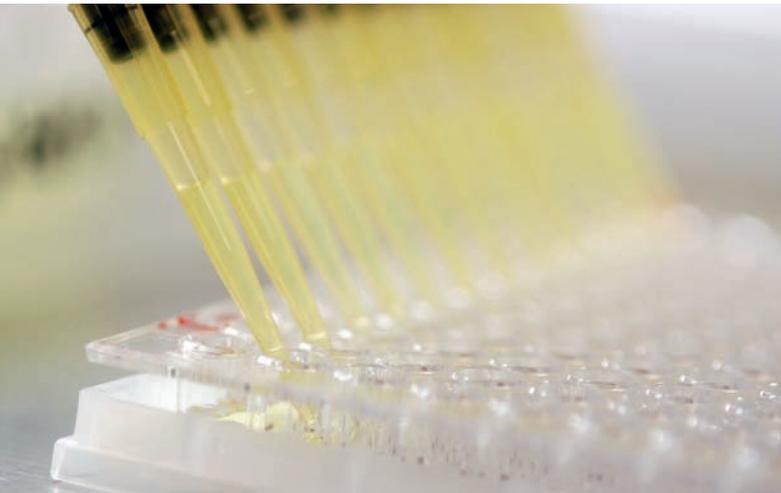


eintrüchtigungen mitochondrialer Funktionen. Es resultieren hypoketotische Hypoglykämien, Kardiomyopathie und Leberfunktionsstörungen mit erhöhten Transaminasen und Hyperammonämie bis zum Leberausfall.

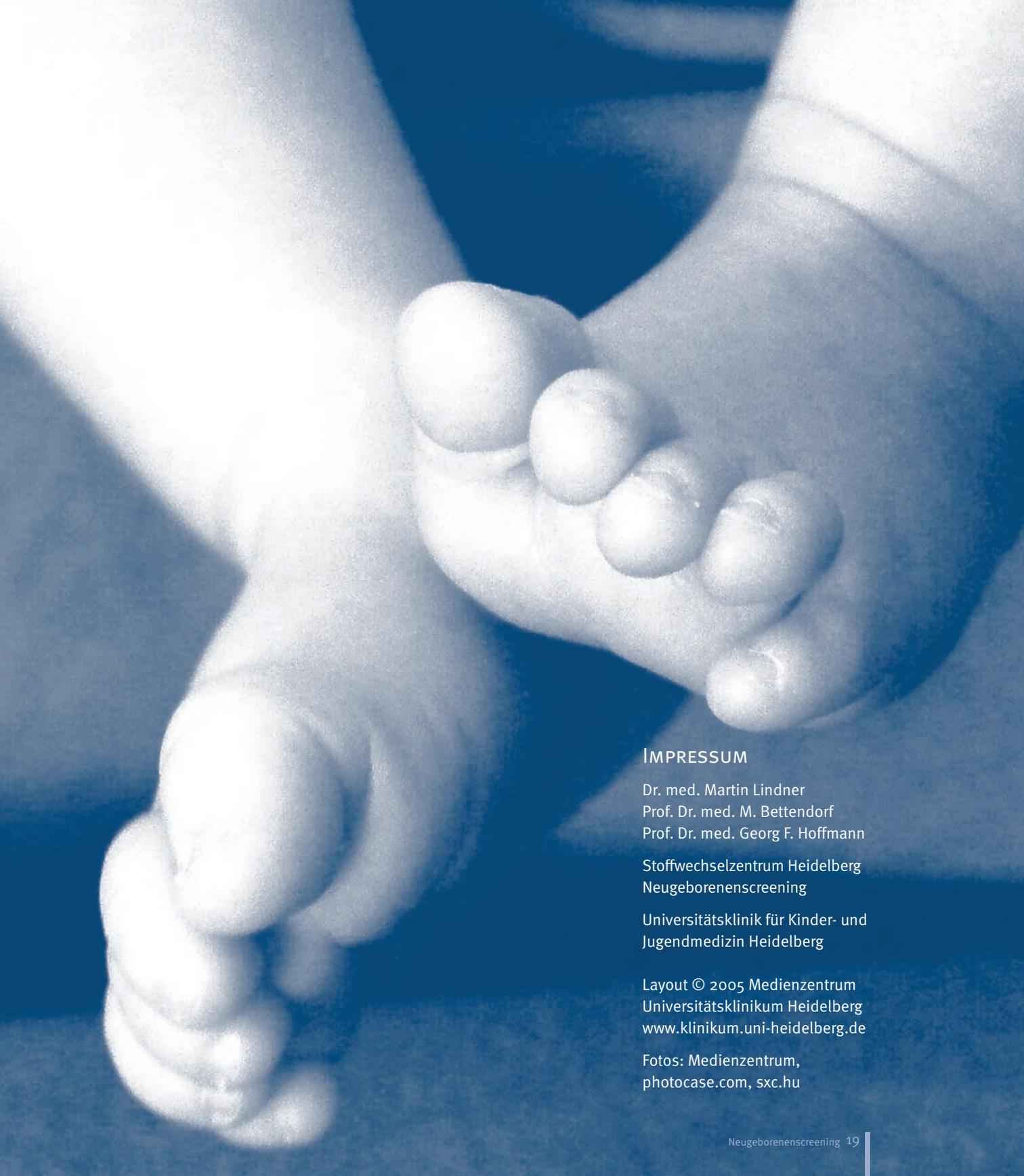
**Klinik und Labor:** Es sind schwere neonatale Verläufe mit hypertropher Kardiomyopathie und Arrhythmien beschrieben, Leberausfall, hypoketotische Hypoglykämien und früher Tod. Insbesondere der mTFP Mangel, also die Einschränkung bzw. das Fehlen aller drei Enzymfunktionen scheint mit dem Überleben nicht vereinbar. Alle Patienten tragen das Risiko kardiomyopathischer Symptome oder der Entwicklung von kardialen Arrhythmien auch unter Therapie. Im Verlauf entwickeln die Überlebenden eine *Retinopathia pigmentosa* und u. U. eine periphere Neuropathie.

**Therapie:** Die akute und die Langzeittherapie fußen auf einer hohen Kohlehydratzufuhr und Zugabe von mittelkettigen Triglyzeriden. Fastenperioden, in denen der Körper

**Neugeborenencreening:** Im Neugeborenencreening werden die spezifischen Veränderungen des Acylcarnitinprofils (erhöhte Konzentration von langkettigen 3-Hydroxyacylcarnitinen) mit ESI-MS-MS erfasst. Die Bestätigung der Diagnose erfolgt durch wiederholten Nachweis des spezifischen Profils, den Nachweis von langkettigen Dicarbonsäuren und Hydroxydicarbonsäuren im Urin, sowie durch enzymatische und molekulargenetische Untersuchungen. Für den LCHAD-Mangel existiert eine häufige europäische Mutation E510Q im HADHA-Gen.



auf die Fettsäureoxidation zur Ketonkörperbildung zurückgreifen muss, sind zu vermeiden. Die Substitution von L-Carnitin ist umstritten. Sie sollte zumindest in der akuten Manifestation niemals als intravenöse Bolusgabe erfolgen, weil hierunter akute, nicht zu beherrschende kardiale Arrhythmien beschrieben wurde. Die Betreuung muss in einem Stoffwechsellzentrum erfolgen.



## IMPRESSUM

Dr. med. Martin Lindner  
Prof. Dr. med. M. Bettendorf  
Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann

Stoffwechszentrum Heidelberg  
Neugeborenencreening

Universitätsklinik für Kinder- und  
Jugendmedizin Heidelberg

Layout © 2005 Medienzentrum  
Universitätsklinikum Heidelberg  
[www.klinikum.uni-heidelberg.de](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de)

Fotos: Medienzentrum,  
[photocase.com](http://photocase.com), [sxc.hu](http://sxc.hu)

Das Neugeborenencreening Heidelberg wird unterstützt durch die  
Dietmar Hopp Stiftung, GmbH

Weitere Informationen finden  
Sie auf unseren Webseiten  
[www.neugeborenencreening.uni-hd.de](http://www.neugeborenencreening.uni-hd.de)

© Neugeborenen Screening Universität Heidelberg II/2006