



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

FACHINFORMATION

NEUGEBORENENSCHREENING

Dietmar-Hopp-Stoffwechszentrum, Universitätsklinikum Heidelberg



Vorsorgeuntersuchung zur Erkennung angeborener Stoffwechselkrankheiten,
Endokrinopathien und Mukoviszidose bei Neugeborenen

3. Auflage



INHALT

04 	GRUNDLAGEN
10 	ELTERNINFORMATION UND SCHRIFTLICHE EINWILLIGUNG
14 	DURCHFÜHRUNG UND ZEITPUNKT DER BLUTENTNAHME
18 	MITTEILUNG DER TESTERGEBNISSE
19 	VOLLSTÄNDIGKEIT DES SCREENINGS
19 	BEWERTUNG DER TESTERGEBNISSE
20 	FALSCH NEGATIVE BEFUNDE
22 	LABORMETHODEN
24 	LISTE UND BESCHREIBUNG DER UNTERSUCHTEN KRANKHEITEN
	24 Adrenogenitales Syndrom (AGS)
	26 Ahornsirupkrankheit
	27 Biotinidasemangel
	28 Carnitinstoffwechseldefekte
	29 Galaktosämie
	30 Glutarazidurie Typ I
	30 Hypothyreose, primäre
	32 Isovalerianazidurie
	33 LCHAD-Mangel und mTFP-Defizienz
	34 MCAD-Mangel
	35 Phenylketonurie
	36 Tyrosinämie Typ I
	37 VLCAD-Mangel
	38 Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF)
40 	KONTAKT
41 	IMPRESSUM

FACHINFORMATION NEUGEBORENENSCHREIBUNG

Vorsorgeuntersuchung zur Erkennung angeborener Stoffwechselkrankheiten,
Endokrinopathien und Mukoviszidose bei Neugeborenen

3. Auflage

GRUNDLAGEN

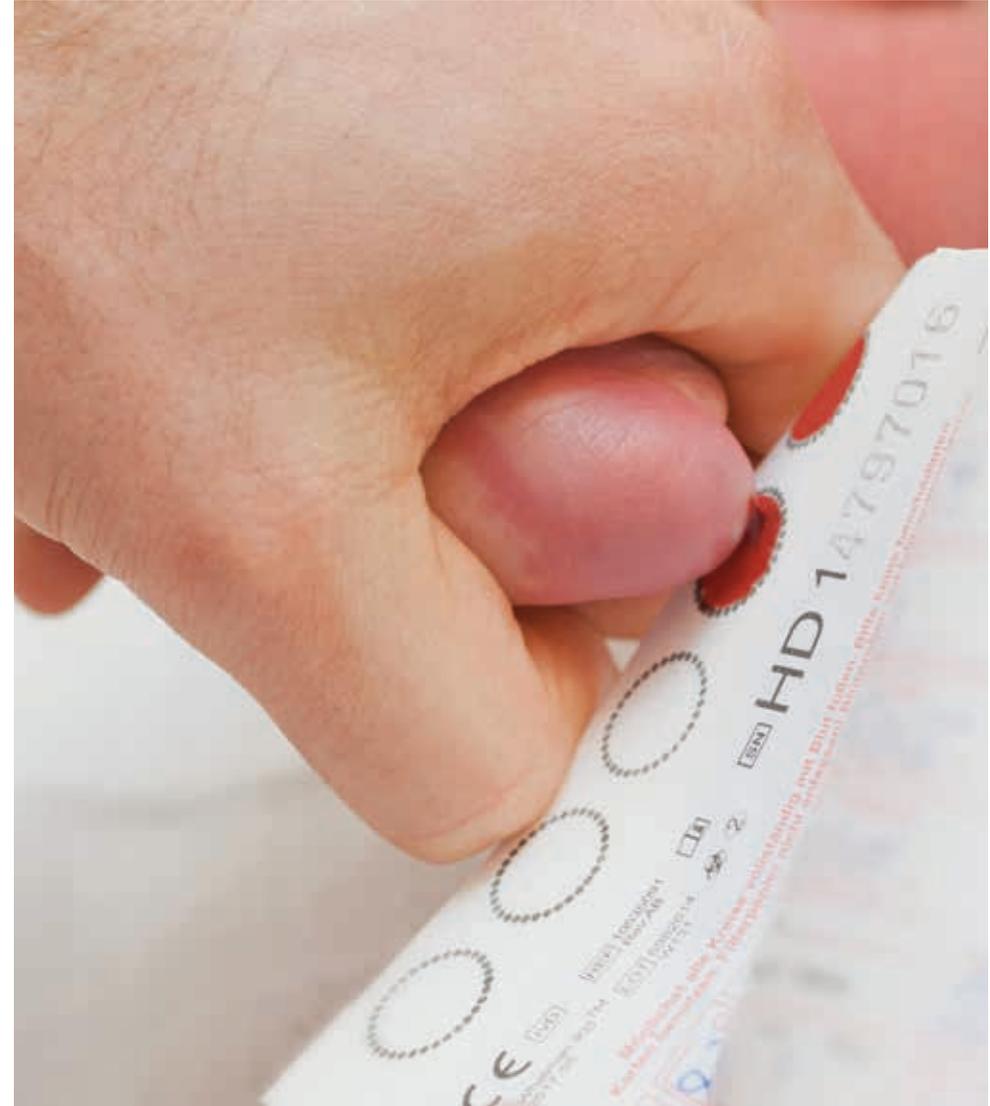
GESCHICHTE DES NEUGEBORENEENSCHREENINGS UND MEDIZINISCHE GRUNDLAGEN

Ein flächendeckendes Neugeborenen-screening wurde in der Bundesrepublik Deutschland erstmals zwischen 1964 und 1969 mit dem Screening auf Phenylketonurie (PKU) etabliert. Die erste Voraussetzung für die Einführung war der durch Horst Bickel 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 war (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 als Voraussetzungen für alle weiteren Krankheiten, die in das Screeningprogramm aufgenommen werden sollten, definiert (Lit: WHO, Wilson & Jungner 1968).

Im Jahr 1997 wurde durch die neu gegründete *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 spezieller 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, Hannover und München eingeführt worden war, für alle Neugeborenen empfohlen (Monatsschrift Kinderheilkunde 2002, 150, S. 1424–1440). Mit dieser Methode werden seit 2005 zusätzlich zu den o.g. Krankheiten Störungen der mitochondrialen Fettsäureoxidation (β -Oxidations- und Carnitinzyklusdefekte), Aminoazidopathien und Organoazidurien entdeckt.

Die „Ausbeute“ von im Neugeborenen-screening präsymptomatisch diagnostizierten und therapierten Krankheitsfällen hat sich damit auf ca. 1 in 1.300 erhöht (siehe Tabelle 1). Unbehandelt führen alle 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 sollen daher wenige Tage nach der Geburt auf solche Krankheiten untersucht werden (Neugeborenen-screening).



ZIELKRANKHEITEN DES NEUGEBORENENSCHREIBUNG IN DEUTSCHLAND UND DEREN HÄUFIGKEITEN

(N = 6.112.987 Geburten, 2004–2012)

TABELLE 1

Krankheiten	Prävalenzen
Hormonkrankheiten	
Angeborene Hypothyreose	1:3.499
Adrenogenitales Syndrom	1:13.676
Stoffwechselkrankheiten	
Biotinidasemangel	1:22.895
Galaktosämie (klassisch)	1:69.466
Aminosäurestoffwechselstörungen	
Phenylketonurie/Hyperphenylalaninämie	1:5.316
Ahornsirupkrankheit	1:152.825
Tyrosinämie Typ I*	
Organoazidurien	
Glutarazidurie Typ I	1:132.891
Isovalerianazidurie	1:97.032
Fettsäureoxidationsstörungen	
Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel	1:10.222
Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel	1:169.805
Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel	1:84.903
Carnitinstoffwechselstörungen	
Carnitin-Palmitoyl-Transferase-I-Mangel	1:873.284
Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II-Mangel	1:1.528.247
Carnitin-Acylcarnitin-Translocase-Mangel	nur 1 Patient identifiziert
Gesamt	1:1.339

Aus Gramer G, Hoffmann GF, Nennstiel-Ratzel U (2015)
Das erweiterte Neugeborenen-Screening – Erfolge und neue Herausforderungen.
Springer Fachmedien Wiesbaden



Die Mukoviszidose (Cystische Fibrose) wird seit 9/2016 gescreent und es liegen noch keine Zahlen zu Prävalenz aus dem Regelscreening vor. Die Prävalenz in Pilotstudien betrug in Deutschland 1:4.826 (aus Sommerburg et al., Pediatric Pulmonology 2015; 50: 655-664).

Die Tyrosinämie Typ I* wird seit dem 16.3.2018 im Regelscreening erfasst und es liegen noch keine Zahlen zur Prävalenz aus dem Regelscreening vor. Angenommen wird eine Prävalenz von ca. 1:135.000.



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 Stoffwech-

selzentrums Heidelberg durchzuführen. In Heidelberg bestehen durch die Kombination aus Neugeborenen-Screening und Stoffwechselforschung 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 Behandlung die Abläufe im Neugeborenen-Screening und die wohnortnahe Versorgung Betroffener optimiert werden.

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 (G-BA) 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.

Das zu untersuchende Krankheitsspektrum ist verbindlich festgelegt (vgl. Tabelle 1). Seit 2005 umfasst dies 12 Stoffwechselerkrankungen und 2 Störungen des Hormonstoffwechsels, seit 2016 zusätzlich die Mukoviszidose (Cystische Fibrose) und seit

16. März 2018 die Tyrosinämie Typ I. Parameter zur Diagnostik anderer als der genannten Krankheiten sollen nicht erfasst oder verwendet werden. Allerdings lässt es sich nicht vermeiden, dass Nicht-Screening-Krankheiten detektiert werden, da einzelne Metaboliten bei unterschiedlichen Krankheiten auffällig werden. Obwohl nach der Richtlinie keine Mitteilung dieser Verdachtsdiagnosen erfolgen soll, werden diese „unvermeidbaren“ Verdachtsdiagnosen in begründeten Einzelfällen aus ethischen und übergeordneten medizinrechtlichen Erwägungen mitgeteilt.

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 ebenfalls in der Kinderrichtlinie festgeschrieben. Den Wortlaut der Richtlinie finden Sie auch über unsere Webseite www.neugeborenen-screening.uni-hd.de.

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 in modifizierter Form zur Verfügung stellen und die ebenfalls über unsere Webseite abrufbar ist.

Dieses Informationsblatt soll den Eltern vor oder möglichst bald nach der Geburt des Kindes ausgehändigt werden. Das durch Unterschrift zu dokumentierende Einverständnis der Eltern (mindestens eines Sorgeberechtigten) muss in den Krankenunterlagen der Mutter aufbewahrt werden. Lehnen die Eltern die Durchführung des Neugeborenen Screenings 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 dieser wichtigen Vorsorgeuntersuchung geben.

ERLÄUTERUNG ZUR EINWILLIGUNGSKLÄRUNG

Die Aufklärungsformulare für das Neugeborenen Screening beinhalten seit Oktober 2016 zusätzlich zum Neugeborenen Screening auf angeborene Stoffwechselkrankheiten/Hor-

monstörungen auch die Aufklärung über das Screening auf Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF). Für das Neugeborenen Screening auf Mukoviszidose gilt gemäß Kinderrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses/Gendiagnostikgesetz der Arztvorbehalt. Wird die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger geleitet, muss diese/dieser die Eltern über den Anspruch ihres Kindes auf ein Mukoviszidose-Screening informieren. Das Screening auf Mukoviszidose kann bis zum Alter von vier Lebenswochen bei einer Ärztin oder einem Arzt, (beispielsweise bei der U2) nachgeholt werden.

Die Aufklärung für das Screening auf angeborene Stoffwechselkrankheiten/Hormonstörungen kann hingegen bei Geburten, die durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger geleitet werden, auch durch die Hebamme/den Entbindungspfleger erfolgen, sofern die Rückfragemöglichkeit an einen Arzt besteht. Im Gegensatz zum Screening auf Mukoviszidose sollte das Screening auf angeborene Stoffwechselkrankheiten/Hormonstörungen unbedingt innerhalb der ersten 37–72 Lebensstunden erfolgen, da es sonst zu einer Gefährdung betroffener Kinder durch ggf. lebensbedrohliche Stoffwechselentgleisungen oder das Salzverlustsyndrom kommen kann.

Die entsprechende neue Elterninformation und Einverständniserklärung finden Sie auch auf unserer Webseite. Auf der zweiten Seite der Elterninformation haben die



Eltern die Möglichkeit, mit einer Unterschrift dem gesamten Regelscreening (Neugeborenen Screening auf angeborene Stoffwechselkrankheiten/Hormonstörungen und Mukoviszidose) zuzustimmen. Ebenfalls besteht für den Fall eines abklärungsbedürftigen Befundes die Möglichkeit, der Datenübermittlung durch die weiterbetreuende Einrichtung an das Screeningzentrum Heidelberg bis zur Abklärung der Befunde zuzustimmen (Ankreuzen des entsprechenden Feldes zur Datenübermittlung Tracking). Nur für den Fall, dass die Sorgeberechtigten dem Screeningprogramm nicht

vollständig zustimmen möchten, gibt es eine differenzierte Einverständniserklärung auf der Folgeseite, auf der die Sorgeberechtigten für einzelne gewünschte Teilaspekte unterschreiben können. Die Einverständniserklärung verbleibt nach Unterschrift durch Sorgeberechtigte und aufklärenden Arzt wie bisher beim Einsender der Probe. Die Zustimmung zum Neugeborenen Screening bzw. Ablehnung einzelner Teilbereiche des Screeningprogrammes muss auf der Filterpapierkarte für das Neugeborenen Screening in den vorgesehenen Feldern vermerkt werden.



Auf den Filterpapierkarten, die wir seit Januar 2017 in entsprechend angepasstem Layout zur Verfügung stellen, kann durch Ankreuzen eines Feldes die Zustimmung zum kompletten Neugeborenen-Screening (Stoffwechselscreening + CF-Screening + Datenübermittlung Tracking) vermerkt werden. Wird dem Programm nicht vollständig zugestimmt, muss das Feld „Ablehnung folgender Teilaspekte“ markiert werden und die abgelehnten Aspekte (Stoffwechselscreening (Stoffw.), CF-Screening (CF), Datenübermittlung Tracking (Tracking)) per Freitext eingetragen werden. Mit dem Ankreuzen der Felder bestätigt der Einsender gegenüber dem Screeninglabor, dass eine Aufklärung der Sorgeberechtigten gemäß Gendiagnostikgesetz erfolgt ist.

Die frühere Version unserer Filterpapierkarten kann bis zum Verbrauch der beim Einsender vorhandenen Bestände problemlos weiterverwendet werden. Mit dem Kreuz bei „Gen DG“ gehen wir seit dem 1.10.2016 davon aus, dass auch die Beratung für das CF-Screening erfolgt ist und das komplette Programm des Regelscreenings incl. CF-Screening und Tracking von uns durchgeführt werden soll. Die Ablehnung einzelner Teilaspekte des Screenings durch die Personensorgeberechtigten sollte bei Verwendung der bisherigen Filterpapierkarten bitte mit einem Vermerk im Bemerkungsfeld der Karte kenntlich gemacht werden.

KOSTEN DES NEUGEBORENENSCHREIBUNG

Für alle gesetzlich versicherten Neugeborenen werden die Kosten für das Screening durch die gesetzlichen Krankenkassen/Erstkrankenkassen getragen. Alle anderen erhalten eine Rechnung entsprechend der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ).

DURCHFÜHRUNG UND ZEITPUNKT DER BLUTENTNAHME

Zeitpunkt der Blutentnahme:

Die Blutprobe soll am 3. Lebenstag (49.–72. Lebensstunde) abgenommen werden. Das Neugeborenen-Screening aus einer ab der 37. Lebensstunde entnommenen Blutprobe gilt bereits als regelrecht durchgeführt und muss nicht wiederholt werden, wenn alle Ergebnisse im Normbereich lagen. Wurde die Blutprobe früher entnommen, erhalten Sie mit dem Erstbefund automatisch eine Erinnerung zur Einsendung einer 2. Testkarte. Versuchen Sie daher bei Frühentlassung das Ende der 36. Lebensstunde abzuwarten!

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, da dies die Analytik stören kann!

Möglichst alle, jedoch mindestens vier Kreise, müssen vollständig mit Blut durchtränkt sein (siehe auch Anweisungen auf der Karte). Die luftgetrockneten Filterpapierkarten müssen am Tag der Blutentnahme in unser Labor versandt werden. Das Sammeln der Kärtchen über mehrere Tage ist nicht statthaft. Die Filterpapierkarten dürfen keinesfalls starker Hitzeeinwirkung ausgesetzt werden, da dadurch En-

zyme zerstört werden und falsch positive Ergebnisse entstehen können.

Frühentlassungen:

Bei ambulanter Geburt, bei Entlassung oder bei Verlegung in eine andere Klinik innerhalb der ersten 36 Lebensstunden muss die erste Blutentnahme für das Screening vor der Entlassung/Verlegung durchgeführt werden. Die Eltern müssen von Ihnen darüber informiert werden, dass ein Zweitscreening durchgeführt werden muss. Dies kann beispielsweise im Rahmen der U₂ erfolgen. Nur so kann eine vollständig aussagekräftige Untersuchung aller Neugeborenen sichergestellt werden.

Frühgeborene:

Bei Frühgeborenen < 32. SSW wird das erste Screening im Alter von (37) 48–72 Lebensstunden und eine zweite Untersuchung bei Erreichen eines Gestationsalters von 32 SSW durchgeführt.

Bluttransfusionen, Plasmatransfusionen, Medikamentengaben:

Vor Bluttransfusionen oder Plasmagaben muss unabhängig vom Lebensalter eine erste Blutprobe für das Neugeborenen-Screening abgenommen werden. Erfolgt eine Probenabnahme erst nach Transfusion, muss auf der Testkarte unbedingt angegeben werden, dass eine Transfusion erfolgte (Ankreuzfeld) und

das Datum der Transfusion eingetragen werden. Ein Zweitscreening muss dann 5 Tage nach der Transfusion entnommen werden. Wurde die Abnahme einer ersten Probe vor Transfusion versäumt, empfehlen wir abhängig von den Angaben zur Ernährung des Kindes evtl. ein Drittscreening auf Galaktosämie und nach Blutaustauschtransfusionen ein Kontrollscreening auf Biotinidasemangel.

Medikamentengaben:

Bei Medikamentengabe an die Mutter während der Schwangerschaft oder an das Kind um den Zeitpunkt der Blutentnahme müssen der Wirkstoff und die Dosierung angegeben werden, da einige Medikamente die Testergebnisse beeinflussen (siehe Tabelle 2). Bitte geben Sie deutlich an, ob das Kind oder die Mutter das Medikament erhalten hat.

Ernährung:

Hat das Kind bis zum Zeitpunkt der Blutentnahme keine Muttermilch (nicht regelmäßig angelegt) oder keine gängige Industrienernährung in altersentsprechender Menge erhalten, ist dies auf der Testkarte anzugeben. In der Regel sind trotzdem alle metabolischen Zielkrankheiten des Neugeborenen-Screenings zu diagnostizieren, da gerade der postnatale Katabolismus zu einem deutlichen Anstieg pathologischer Metabolite führt. Die Galaktosämie wird über die Bestimmung der Enzymaktivität in Erythrozyten gefunden und kann daher ebenfalls von der Nahrungszufuhr un-

abhängig diagnostiziert werden – sofern vor der Blutentnahme keine Transfusion erfolgte (siehe Seite 14).

Parenterale Ernährung:

Auch wenn die Blutprobe für das Neugeborenen-Screening unter total parenteraler Ernährung (TPN: Aminosäuren, Fette, Kohlenhydrate) entnommen wurde, sollten die Störungen des Aminosäureabbaus (Phenylketonurie, Ahornsirupkrankheit, Organosäuridurien) sicher erkannt werden. Galaktosämie und Biotinidasemangel werden durch die Bestimmung der Enzymaktivitäten sicher erkannt. Ein Fall wurde berichtet, in dem unter sehr hoch dosierter Glukoseinfusion eine Ahornsirupkrankheit nicht gefunden wurde.

Es gibt bisher keine wissenschaftlichen Daten, die begründen, dass die TPN oder die Infusion von Glukose systematisch zur „Verschleierung“ von Diagnosen führt. Nach dem derzeitigen Stand des Wissens empfehlen wir daher nicht die generelle Wiederholung des Neugeborenen-Screenings, wenn die Erstprobe unter parenteraler Ernährung ein unauffälliges Ergebnis zeigte.

DOKUMENTATION UND BARCODESYSTEM

Durch ein Barcodesystem wird die Dokumentation der Durchführung des Screenings verbessert und die Datensicherheit 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 Etiketten 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. Dann muss auch auf der Karte das Feld „Folgekarte“ angekreuzt werden. Bitte geben Sie außerdem, wenn möglich, die Barcodenummer der Erstkarte im Feld „Besonderes“ an.

Geben Sie nie eigene Barcodes an andere Einsender weiter und verwenden Sie nur die eigenen Barcodes. Prüfen Sie bitte nach Neubestellung der Barcodebögen, ob Sie von unserem Sekretariat tatsächlich die richtigen Bögen mit Ihrer unveränderlichen Einsendernummer (die ersten 4 Ziffern des Barcodes) erhalten haben.

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 unauffälliger und auffälliger Testergebnisse erfolgt an den Einsender. Der Einsender ist gemäß Regelung in der Kinderrichtlinie 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 nennt Ihnen die geographisch dem Wohnort des Kindes nächstgelegenen qualifizierten Behandlungszentren.

Im Falle eines hochgradigen Erkrankungsverdachts und/oder akuter Bedrohung des Neugeborenen informieren wir Sie unmittelbar telefonisch, um die sofortige Folgediagnostik und ggf. die stationäre Behandlung im nächstgelegenen Behandlungszentrum zu veranlassen. Dieses Vorgehen hat sich bewährt, da die sehr seltenen Erkrankungen eine hoch spezialisierte 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. Sollte der Einsender der Probe nicht erreichbar sein, so darf bei dringendem Krankheitsverdacht und akuter Bedrohung des Kindes das Screeninglabor auch direkt die Eltern kontaktieren. Daher ist die Angabe einer gültigen Telefonnummer der Eltern auf der Testkarte von entscheidender Bedeutung.



VOLLSTÄNDIGKEIT DES SCREENINGS

Kein Neugeborenes darf vom Neugeborenencreeningprogramm ausgeschlossen werden. Dennoch werden immer wieder durch organisatorische Mängel (Versäumnis der Blutentnahme vor Verlegung, Verweigerung des Frühscreenings durch die Eltern, Verlust der Testkarte in der Post, etc.) Neugeborene nicht untersucht. Die Sicherung der Vollständigkeit des Screenings kann bisher aufgrund der geltenden datenschutzrechtlichen Bestimmungen nicht zentral im Labor erfolgen, da kein Abgleich mit dem Geburtenregister möglich ist. 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 Geburtenbuchnummern für Ihre Klinik zu registrieren und auf dem Befund anzugeben. Hierüber kann eine Vollständigkeitskontrolle dann leichter erfolgen.

Der 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 veranlassen.

BEWERTUNG DER TESTERGEBNISSE

Prinzipiell sollte durch das Neugeborenencreening das Vorliegen der genannten angeborenen Krankheiten ausgeschlossen sein. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgt durch spezialisierte Ärzte, die seit vielen Jahren in der Diagnostik und Behandlung angeborener Stoffwechselkrankheiten und Endokrinopathien arbeiten. Von diesen erhalten Sie bei jedem auffälligen Befund eine valide Interpretation. Unabhängig von der Verdachtsdiagnose gibt es unterschiedliche Stufen der Empfehlung, von der Anforderung einer zweiten Testkarte bis zur sofortigen Einweisung in ein spezialisiertes Zentrum.

FALSCH NEGATIVE BEFUNDE

Falsch negative Befunde, das heißt „übersehene Patienten“, sind selten, aber wegen der bei später Diagnosestellung oft bereits eingetretenen irreversiblen Schädigung des betroffenen Kindes tragisch und versicherungsrechtlich relevant.

Die weltweiten Erfahrungen der letzten Jahre zeigen, dass Fehler selten im Labor, häufiger prä- (Verwechslung von Kindern bei der Blutentnahme) und postanalytisch auftreten (auffälliger Befund wird nicht oder zu spät kommuniziert).

Für einige der sehr seltenen Krankheiten können noch keine Angaben zur Sensitivität der Screeninguntersuchung gemacht werden. Sicher ist aber z. B. für die Glutarazidurie Typ I, dass aus „biochemischen Gründen“ einzelne Betroffene nicht im Neugeborenen-Screening identifiziert werden.

Auch eine medikamentöse Behandlung oder andere Umgebungsbedingungen können bei verschiedenen Analysen zu falsch negativen oder falsch positiven Befunden führen (siehe Tabelle 2).

Wegen der Möglichkeit falsch negativer Befunde muss der betreuende Kinderarzt daher bei entsprechenden Symptomen gezielt durch geeignete Laboruntersuchungen auch Krankheiten ausschließen, die im Neugeborenen-Screening mit unauffälligem Ergebnis

untersucht wurden. 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 auf regionalen Veranstaltungen oder Fortbildungsveranstaltungen Ihrer Klinik vorzustellen und mit Ihnen zu diskutieren.

Tabelle 2:

Häufige Störfaktoren, die im Neugeborenen-Screening zu falsch positiven (überflüssige Kontrolle) und falsch negativen Befunden (übersehene Krankheit) führen können. Die genannten „Störfaktoren“ müssen auf der Testkarte unbedingt angegeben werden. Eine Wiederholung des Neugeborenen-Screenings muss dann nach Wegfall des „Störfaktors“ (letzte Transfusion, Medikamentengabe, etc.) erfolgen. Der empfohlene Abstand für die Kontrolle hängt von der Art des „Störfaktors“ ab und wird im Befund angegeben. Für die Befundkontrolle bei älteren Säuglingen/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	Primäre Hypothyreose	Blutentnahme (BE) < 36 Lebensstunden, Jodkontakt des Kindes (Desinfektion, Kontrastmittel, Medikamente), Thyreostatika (Mutter)	Intensivtherapie/Operationen, (Austausch)transfusion, Dopamin, Steroide, EDTA-Blut
17-OH-Progesteron	Adrenogenitales Syndrom	BE < 36 Lebensstunden, Stress, Frühgeburtlichkeit, EDTA-Blut	Steroidtherapie der Mutter (Dexamethason) oder des Kindes, FFP oder (Austausch)transfusion
Isovalerylcarnitin	Isovalerialazidurie	Pivalinsäure (Antibiotikum v.a. in Skandinavien, USA), 2-Methylbutyryl-CoA-Dehydrogenasemangel	
Glutarylarnitin	Glutarazidurie Typ I	Glutarazidurie Typ II	BE > 72 Lebensstunden (?)
Octanoylcarnitin	MCAD-Mangel	Ernährung mit MCT-Fetten? Valproat	BE > 72 Lebensstunden
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
Leuzin/Isoleuzin	Ahornsirupkrankheit	Hydroxyprolinerhöhung, Aminosäureninfusion	BE < 36 Lebensstunden
Gal-1-P-Uridyltransferase	Klassische Galaktosämie	Hitzeinwirkung	(Austausch)transfusion
Gesamtgalaktose	Klassische Galaktosämie	Transiente Formen oder Varianten, Leberbypass (D. venosus arantii), UDP-Gal-4-Epimerasemangel, Galaktokinasemangel	Laktosefreie Ernährung bzw. noch keine ausreichende Milchezufuhr
Biotinidase	Biotinidasemangel	Katecholamintherapie, Hitzeinwirkung	FFP oder (Austausch)transfusion
Immunreaktives Trypsin (IRT)	Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF)	Hypoxische Organschädigung, Stress, BE < 36 Lebensstunden, Kontamination der Probe mit Stuhl	Mekoniumileus, Pankreassuffizienz, (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.
- Die Messung der Galaktose-1-P-Uridyltransferaseaktivität erfolgt ebenfalls mit einem kommerziellen Testkit, mit dem der Nachweis der Aktivität der Galaktose-1-P-Uridyltransferase durch die Messung der Bildung von NADPH⁺ erbracht werden kann. Fehlerquellen: Enzyme werden inaktiviert, wenn die (feuchten) Proben zu großer Hitze ausgesetzt werden. Dies kann bei der Trocknung, im Sommer auch auf dem Postweg, passieren. Es entstehen falsch auffällige Ergebnisse.
- 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.
- 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 (feuchten) 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 Tandem-Massenspektrometrie werden mit Hilfe von mit stabilen Isotopen markierten Standardsubstanzen nach einer chemischen Derivatisierung eine Vielzahl von Metaboliten quantifiziert. Die Identifikation der Substanzen erfolgt über eine Kombination aus der Messung des Gewichts und des Gewichts spezifischer Bruchstücke mit der Hilfe von zwei hintereinandergeschalteten Massenspektrometern.
- Für das Neugeborenen Screening auf Mukoviszidose erfolgt in allen Proben eine Bestimmung des immunreaktiven Trypsins (IRT). Die Bestimmung erfolgt analog zu TSH und 17-Hydroxyprogesteron mit einem kommerziellen Testkit der Firma PerkinElmer Life Sciences (Finnland) auf der Basis von Antigen-Antikörperreaktionen mit zeitverzögerter Fluoreszenzmessung von Europiumatomen. Liegt die Konzentration des IRT im ersten Test oberhalb der 99,9. Perzentile, wird der Befund, ohne weitere Tests und ohne die Durchführung einer molekulargenetischen Untersuchung, als „auffällig“ herausgegeben. Liegt die gemessene Konzentration des IRT oberhalb der 99. Perzentile, aber unterhalb der 99,9. Perzentile, wird ein weiterer Test, der sog. PAP-Test, durchgeführt (PAP = Pankreatitis-assoziiertes Protein). Ist auch dieser Test auffällig, erfolgt eine molekulargenetische Untersuchung der 31 häufigsten Mutationen für Mukoviszidose. Werden hier eine oder zwei Mutationen gefunden, wird der Befund als „auffällig“ herausgegeben. Nach auffälligem Neugeborenen Screening ist zum Ausschluss/Bestätigung einer Mukoviszidose die zeitnahe Durchführung eines Schweißtests erforderlich.
- Die Qualität aller Untersuchungsverfahren (Präzision, Richtigkeit, korrekte Diagnosestellung) wird durch interne Qualitätskontrollen und die Teilnahme an externen Ringversuchen (z. B. des Referenzinstituts für Bioanalytik (RfB), Bonn und der CDC, Atlanta, USA) überprüft und gesichert.
- Das Neugeborenen Screening Heidelberg ist nach DIN EN ISO 15189 akkreditiert (D-ML-13060-06).



LISTE UND BESCHREIBUNG DER UNTERSUCHTEN KRANKHEITEN



ADRENOGENITALES SYNDROM (AGS)

Prävalenz ca. 1:14.000

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 und Exsikkose auf. Laborchemisch entwickeln sich aufgrund des Mineralocorticoidmangels eine Hyponatriämie mit Hyperkaliämie und eine hypochlorämische Azidose. Der Glucocorticoidmangel ver-

ursacht Hypoglykämien, eine arterielle und muskuläre Hypotonie bis hin zum Kreislaufschock. 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 Enzymdefekte (3- β -Hydroxysteroiddehydrogenase, 11- β -Hydroxylase) hervorgerufen werden, werden durch das Neugeborenen-schreibe 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 (Mineralocortikoid) zu gewährleisten. Es erfolgen Schulungen in der Adaptation der Dosierung des Hydrocortisons in Notfallsituationen und alle Patienten erhalten einen Notfallausweis. 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.

Neugeborenen-schreibe: Das Screening erfolgt durch die quantitative Bestimmung des 17-Hydroxy-Progestérons (17-OHP)

im Trockenblut mit einem Ligandenbindungsassay. Das Ergebnis des Neugeborenen-schreibe innerhalb der ersten 24 Lebensstunden ist aufgrund der im Test kreuzreagierenden placentaren Steroide nicht gut verwertbar. Deshalb interpretieren wir erhöhte Konzentrationen in diesem Zeitraum nicht als pathologisch, sondern warten auf die zweite Probe des Kindes. Falsch positive Befunde finden sich häufiger bei Frühgeborenen oder Kindern auf Intensivstationen (Stress). Der Verdacht auf ein Adrenogenitales Syndrom stellt eine klinische Notfallsituation dar. Das Neugeborene muss sofort nach Mitteilung eines auffälligen Befundes in einer Kinderklinik vorgestellt werden.

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

AHORNSIRUPKRANKHEIT

Prävalenz ca. 1:150.000

Enzymdefekt und Pathophysiologie: Ein Defekt im Abbau der „Verzweigt-kettigen Ketosäuredehydrogenase“ (BCKAD) führt zur Störung im Abbau der verzweigt-kettigen Aminosäuren Leuzin, Isoleuzin und Valin. Dem Leuzin und seinem Abbauprodukt, der Ketoisocaproinsäure (KIC), werden die toxischen Wirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS) 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. 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 Entwicklungsstörung führen. Es ist noch unklar, ob sie im Neugeborenen-schreeing sicher entdeckt werden.

Therapie: In der Akuttherapie im Stoffwechselzentrum wurde früher häufig die Hämodialyse zur schnellen Senkung der Leuzin- und KIC-Konzentrationen

verwendet. Heute werden die meisten Kinder bei rechtzeitiger Diagnosestellung in den ersten Lebenstagen durch Gabe einer Leuzin-, Isoleuzin- und Valin-freien Aminosäuremischung per os behandelt, ggf. ergänzt durch eine intravenöse Therapie mit Glukose und Insulin. Die lebenslang einzuhaltende diätetische Therapie umfasst die Beschränkung der Leuzinzufuhr und die Substitution der erwähnten Aminosäuremischung. Immer wieder muss im Rahmen von Infekten eine Notfalltherapie angewandt werden, um Stoffwechselkrisen zu verhindern. Die Betreuung muss in einem spezialisierten Stoffwechselzentrum erfolgen.

Neugeborenen-schreeing: Im Neugeborenen-schreeing 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. Falsch positive Ergebnisse ergeben sich selten auch bei Kindern mit einer sogenannten „Hydroxyprolinämie“, einer Stoffwechselbesonderheit ohne

Krankheitswert, da Hydroxyprolin in der ESI/MS-MS nicht von Leuzin und Isoleuzin zu unterscheiden ist. Bei diesen Kindern ist dann zusätzlich noch die Untersuchung einer venösen Blutprobe erforderlich, die das Neugeborenen-schreeing dann aber abschließt.

Bei Verdacht auf eine Ahornsirupkrankheit handelt es sich um eine klinische Notfallsituation. Das Neugeborene muss sofort nach Mitteilung eines auffälligen Befundes in eine Kinderklinik eingewiesen werden.

BIOTINIDASEMANGEL

Prävalenz ca. 1:30.000

Enzymdefekt und Pathophysiologie: Der Defekt in der Freisetzung von Biotin aus der Proteinbindung führt im Körper zum gestörten Recycling von Biotin. Biotin ist ein Vitamin und essentieller Co-Faktor verschiedener Carboxylasen (Propionyl-CoA-, Methylcrotonyl-CoA-, Pyruvat- und Acetyl-CoA-Carboxylase).

Klinik und Labor: Die Symptomatik kann sich akut wie bei Organoazidurien mit Erbrechen und Lethargie bis zum Koma manifestieren. Meist entwickeln sich im Verlauf von Wochen bis Jahren schleichende Symptome, im Mittel mit 3 Monaten. Oft dominieren unspezi-

fische neurologische Symptome wie Muskelhypotonie, Lethargie, (myoklonische) Anfälle, Entwicklungsretardierung und Sprachstörungen. Später können sich Ataxie und ein irreversibler sensorineuraler Hörverlust, Optikusatrophie 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 Stoffwechselzentrum erfolgen.

Neugeborenen-schreeing: Die Verdachtsdiagnose wird durch die Bestimmung der Biotinidaseaktivität in einem photometrischen Test gestellt. Wurde die Blutprobe unter Katecholamintherapie entnommen, muss bei einem auffälligen Befund die Bestimmung 5 Tage nach Beendigung dieser Behandlung wiederholt werden. Ein auffälliger Screeningbefund auf Biotinidase-mangel stellt keine klinische Notfallsituation dar. Eine Abklärung ist am nächsten Werktag erforderlich.

CARNITINSTOFFWECHSEL- DEFEKTE

Prävalenz ca. 1:500.000

Enzymdefekte und Pathophysiologie:

Im Neugeborenen-Screening werden drei Carnitinstoffwechseldefekte erfasst: der Carnitin-Palmitoyl-Transferase-I-Mangel (CPT I), der Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II-Mangel (CPT II) und 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). Defekte der beteiligten Enzyme führen dazu, dass die mitochondriale β -Oxidation aufgrund eines Substratmangels nicht stattfinden kann. Daneben führen die akkumulierenden Metaboliten 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 mit 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 kardialer Arrhythmien.

Therapie: Akut- und Langzeittherapie bestehen in einer regelmäßigen Kohlenhydratzufuhr, Reduktion der Zufuhr langkettiger Fette und Zugabe von mittelkettigen Triglyceriden. 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. Die Betreuung muss in einem Stoffwechselzentrum erfolgen.

Neugeborenen-Screening: Im Neugeborenen-Screening werden die spezifischen Veränderungen des Acylcarnitinprofils mit der ESI/MS-MS erfasst. Ein auffälliger Screeningbefund auf Carnitinstoffwechselerkrankungen stellt teilweise eine klinische Notfallsituation dar. Bei positivem Screeningbefund wird das Screeninglabor je nach Befund eine Empfehlung für das weitere Vorgehen geben. Ob alle spätmanifesten Formen erkannt werden, ist unklar.

GALAKTOSÄMIE, KLASSISCHE

Prävalenz ca. 1:70.000

Enzymdefekt und Pathophysiologie:

Ziel des Neugeborenen-Screenings 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 Metaboliten führt zu Leberausfall und in der Augenlinse zu evtl. bereits neonatal vorhandener Katarakt.

Klinik und Labor: In den ersten Lebensstagen 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 Milchnahrung kein Leberversagen aufgetreten ist und die Diagnose später wegen einer Katarakt gestellt wurde.

Therapie: Die Akuttherapie besteht in sofortiger Beendigung jeder Milchzuckerzufuhr (Ernährung mit Sojamilch oder, wenn nicht verfügbar, laktosefreier Hydrolysatnahrung). In der Langzeittherapie wird eine galaktosearme Diät durchgeführt. Die Betreuung muss in einem Stoffwechselzentrum erfolgen.

Neugeborenen-Screening: Die Verdachtsdiagnose wird durch Einschränkung der GALT-Aktivität im Trockenblut und einer Erhöhung der Gesamtgalaktose gestellt. Die Bestätigung erfolgt durch Bestimmung der GALT-Aktivität in Erythrozyten und/oder durch den molekulargenetischen Mutationsnachweis. Bei Verdacht auf eine klassische Galaktosämie handelt es sich um eine klinische Notfallsituation und das Neugeborene muss sofort nach Mitteilung eines auffälligen Befundes in einer Kinderklinik vorgestellt werden.

GLUTARAZIDURIE TYP I

Prävalenz ca. 1:120.000

Enzymdefekt und Pathophysiologie:

Ein Defekt der Glutaryl-CoA-Dehydrogenase führt zu einer Akkumulation von Glutarsäure und 3-Hydroxy-Glutarsäure, die aus dem Abbau der Aminosäuren Lysin, Hydroxylysin 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 muskuläre Hypotonie. 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 den Nachweis erhöhter Konzentrationen von 3-Hydroxy-Glutarsäure im Urin sowie durch molekulargenetische und/oder enzymatische Methoden bestätigt. Ein auffälliger Screeningbefund auf Glutarazidurie Typ I stellt keine klinische Notfallsituation dar. Eine Abklärung ist am nächsten Werktag erforderlich.

HYPOTHYREOSE, PRIMÄRE

Prävalenz ca. 1:3.500

Pathophysiologie: Die ungenügende Synthese der Schilddrüsenhormone (T₄, T₃) basiert in aller Regel auf einer Fehlanlage der Schilddrüse (80 – 90 % Dysgenese; ca 5 % genetisch erklärt oder ektop/Zungenrund). In 10 – 20 % aller Fälle finden sich Dysmorphogenesen (Enzymdefekte der Synthese) mit und

ohne Struma, die meist genetisch zuzuordnen sind. 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 meist spezifische Symptome. Ein Ikterus 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, T₃ und T₄ und FT₄ im Plasma. Außerdem erfolgt eine Bestimmung des Thyreoglobulins. 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 standardisierten Behandlungsplan 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 T₃/T₄ 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. Bei hochgradigem Verdacht auf eine konnatale Hypothyreose wird die Vorstellung in einer Kinderklinik noch am selben Tag und die unmittelbare Behandlung mit L-Thyroxin nach Abnahme der Kontrollproben empfohlen. Bei milderer Auffälligkeit erfolgt zunächst eine erneute Kontrolle im Trockenblut oder Serum nach Maßgabe des Screeninglabors.

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

ISOVALERIANAZIDURIE

Prävalenz ca. 1:100.000

Enzymdefekt und Pathophysiologie: Der Defekt der Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase führt zur Störung im Abbau der Aminosäure Leuzin. Die Anhäufung der Isovaleriansäure beeinträchtigt sekundär den Energiestoffwechsel, führt zu Carnitinmangel und unter Umständen auch zu einer Einschränkung der Harnstoffzyklusaktivität.

Klinik und Labor: Häufig treten bereits in den ersten Lebenstagen 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/Pfleger die Kinder häufiger waschen. Es entwickeln sich eine schwere metabolische Azidose, Laktat-, und evtl. Ammoniakserhöhungen. Neben den neonatalen Formen sind intermediäre und intermittierende Formen beschrieben, bei denen rezidivierend im Rahmen von Infekten mildere Krisen auftreten oder ohne Krisen eine mentale Retardierung eintritt.

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

L-Carnitin und/oder Glyzin. Bei milderen Formen erfolgt nur die Substitution von L-Carnitin. In Infektsituationen kann eine stationäre Aufnahme zur intravenösen Gabe von Glucose und Carnitin erforderlich sein. Bei konsequenter Behandlung, die im jugendlichen- bzw. Erwachsenenalter meist erheblich gelockert werden kann, ist die Prognose ausgezeichnet. Die Betreuung muss in einem Stoffwechsellabor erfolgen.

Neugeborenen-Screening: 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 zwingend notwendig. Bei nur milden biochemischen Auffälligkeiten kann die Mutationsanalytik („milde Mutation“) hilfreich sein, um über die Notwendigkeit einer diätetischen Behandlung zu entscheiden. Bei Verdacht auf eine Isovalerianazidurie handelt es sich um eine klinische Notfallsituation. Das Neugeborene muss sofort nach Mitteilung eines auffälligen Befundes in einer Kinderklinik vorgestellt werden.

LCHAD-MANGEL UND MTFP-DEFIZIENZ

Prävalenz ca. 1:170.000

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 Metaboliten zu vielfältigen Beeinträchtigungen mitochondrialer Funktionen. Es resultieren hypoketotische Hypoglykämien, Kardiomyopathie, Myopathien, Rhabdomyolysen und Leberfunktionsstörungen mit erhöhten Transaminasen und Hyperammonämie bis zum Leberausfall.

Klinik und Labor: Es sind schwere neonatale Verläufe mit hypertropher Kardiomyopathie und Arrhythmien beschrieben, ebenso Leberausfall, hypoketotische Hypoglykämien und früher Tod. Insbesondere der mTFP-Mangel, also die Einschränkung bzw. das Fehlen aller drei Enzymfunktionen, führt häufiger zu den schweren Verläufen. Alle Patienten tragen das Risiko für das Auftreten von Rhabdomyolysen, kardiomyopathischer Symptome oder der Entwicklung kardialer Arrhythmien auch unter Therapie. Im Verlauf entwickeln die Überlebenden oft eine Retinopathia pigmentosa und u. U. eine periphere Neuropathie.

Therapie: Akut- und Langzeittherapie basieren auf einer regelmäßigen Kohlenhydratzufuhr, Reduktion der Zufuhr langkettiger Fette 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.

Neugeborenen-Screening: Im Neugeborenen-Screening 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. Es existiert eine häufige europäische Mutation E510Q im *HADHA*-Gen. Bei Verdacht auf LCHAD/mTFP-Mangel handelt es sich um eine klinische Notfallsituation. Das Neugeborene muss sofort nach Mitteilung eines auffälligen Befundes in eine Kinderklinik eingewiesen werden.

MCAD-MANGEL

Prävalenz ca. 1:10.000

Enzymdefekt und Pathophysiologie: Die Defizienz der Mittelkettigen Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD) ist der häufigste Defekt in der β -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 kann ein Carnitinmangel entstehen.

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. Ohne präsymptomatische Diagnose und prophylaktische Behandlung verstarben vor Einführung des Neugeborenen Screenings 25 % der Betroffenen in dieser ersten Episode. Andere überlebten mit z. T. schweren neurologischen Schäden.

Therapie: Die Therapie erfordert keine spezielle Diät. Es muss aber darauf geachtet werden, dass unphysiologisch

lange Nahrungspausen vermieden werden. Bei fieberhaften Infekten, insbesondere Brechdurchfall, muss eine ausreichende Kohlenhydratzufuhr, notfalls intravenös, sichergestellt werden. Die Gabe von L-Carnitin ist nicht erforderlich. Die Betreuung muss in einem Stoffwechsellabor erfolgen.

Neugeborenen Screening: 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 sollte durch eine molekulargenetische Untersuchung (es existiert eine häufige europäische Mutation K329E im *ACADM*-Gen) oder Enzymaktivitätsbestimmung ergänzt werden. Ein auffälliger Screeningbefund auf MCAD-Mangel stellt keine klinische Notfallsituation dar. Die Familie muss aber umgehend über den Befund informiert werden. Bei gutem klinischen Zustand und gutem Trinkverhalten des Kindes ist eine Abklärung am nächsten Werktag ausreichend.

PHENYLKETONURIE

Prävalenz ca. 1:10.000

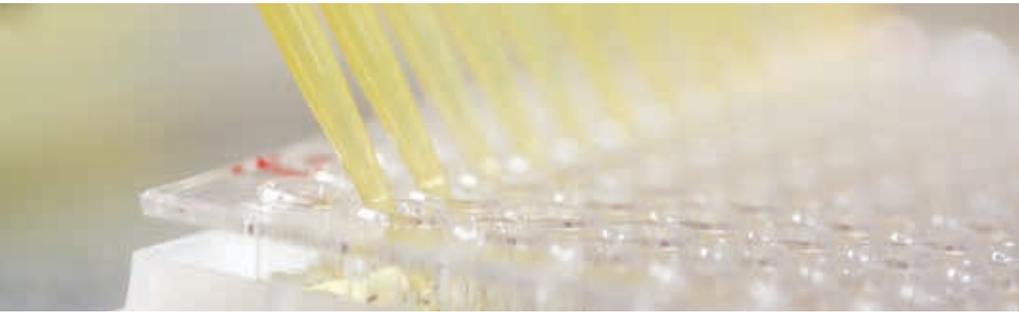
Enzymdefekt und Pathophysiologie: Die klassische Phenylketonurie (PKU) wird durch einen Defekt der Phenylalaninhydroxylase (PAH) verursacht. Phenylalanin wirkt toxisch auf das sich entwickelnde Gehirn.

Klinik und Labor: Bei Geburt sind die Kinder klinisch unauffällig. Unbehandelt entsteht eine schwere zerebrale 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 bestätigte erhöhte Phenylalaninkonzentrationen. Zum Ausschluss eines Defekts im Tetrahydrobiopterinstoffwechsel (Tetrahydrobiopterin (BH₄) ist obligater Kofaktor der PAH) müssen die Pterine sowie die DHPR-Aktivität im Trockenblut bestimmt werden. Die meisten Zentren führen einen BH₄-Belastungstest durch. Ergänzend sollte eine molekulargenetische Bestätigung erfolgen.

Therapie: Die Therapie besteht in einer lebenslangen phenylalaninreduzierten Spezialdiät, die bei Einhaltung eine normale geistige Entwicklung ermög-

licht. Die sehr viel selteneren BH₄-Kofaktordefekte (ca. 1: 500.000) bedürfen einer gänzlich anderen Therapie und sind prognostisch ungünstiger zu bewerten. Die Betreuung muss in einem Stoffwechsellabor erfolgen. Milde Hyperphenylalaninämien (Häufigkeit ebenfalls ca. 1:10 000) bedürfen nach Ausschluss der BH₄-Kofaktordefekte keiner diätetischen Behandlung.

Neugeborenen Screening: Die Verdachtsdiagnose wird durch erhöhte Konzentrationen von Phenylalanin im Trockenblut gestellt. Ein auffälliger Screeningbefund auf Phenylketonurie stellt keine klinische Notfallsituation dar. Eine Abklärung ist am nächsten Werktag erforderlich.



TYROSINÄMIE TYP I

Prävalenz ca. 1:135.000

Pathophysiologie: Störung im Abbau der Aminosäure Tyrosin aufgrund eines Defektes des Enzyms Fumarylacetoacetat-Hydrolase (FAH). Das aus Fumarylacetoacetat entstehende Succinylaceton ist hepatotoxisch. Sekundär kommt es zur Hemmung der Delta-Aminolävulinsäure-Dehydratase, einem Schlüsselenzym in der Synthese der Porphobilinogene.

Klinik: Neugeborene sind in der Regel zunächst asymptomatisch. Ohne Behandlung kommt es ab den ersten Lebenswochen zu einer schweren Leberfunktionsstörung mit Gelbsucht und Blutungsneigung oder einem chronischen Verlauf mit Hepatopathie, Störung der Nierenfunktion, Rachitis und rezidivierenden neurologischen Krisen.

Therapie: Behandlung mittels eines Medikaments (Nitisonon) und eiweißarmer Diät. Die

Betreuung muss in einem Stoffwechsellabor erfolgen. Bei früher Therapie gute Prognose.

Neugeborenen-Screening: Das Neugeborenen-Screening erfolgt durch Messung des Parameters Succinylaceton, der hochspezifisch für die Tyrosinämie Typ I ist. Sehr selten kann ein Defekt der Maleylacetoacetalisomerase zu erhöhter Konzentration von Succinylaceton führen. Die bisher beschriebenen Patienten mit Maleylacetoacetalisomerase-Mangel zeigten bislang ohne Therapie keine klinischen Symptome.

Bei hochgradigem Verdacht auf Tyrosinämie Typ I handelt es sich um eine klinische Notfallsituation. Das Neugeborene muss sofort nach Mitteilung eines auffälligen Befundes in eine Kinderklinik eingewiesen werden. Bei milder Erhöhung von Succinylaceton ist eine ambulante Abklärung ausreichend. Das Screeninglabor gibt entsprechende Empfehlungen.

VLCAD-MANGEL

Prävalenz ca. 1:85.000

Enzymdefekt und Pathophysiologie: Die Defizienz der Very-Long-Chain Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD), des ersten Enzyms in der β -Oxidation langkettiger Fettsäuren, führt dazu, dass langkettige Fettsäuren nicht oder nicht ausreichend für die Ketonkörperbildung und damit für die Energiegewinnung verwendet werden können. Daneben führen die akkumulierenden Metaboliten zu vielfältigen Beeinträchtigungen mitochondrialer Funktionen. Es resultieren hypoketotische Hypoglykämien, Kardiomyopathie, Rhabdomyolysen und Leberfunktionsstörungen mit erhöhten Transaminasen und Hyperammonämie bis zum Leberausfall.

Klinik und Labor: Es sind schwere neonatale Verläufe mit hypertropher Kardiomyopathie und Arrhythmien, hypoketotischen Hypoglykämien und frühem Tod beschrieben. Mildere Formen verlaufen ähnlich dem MCAD-Mangel und werden erst später krisenhaft manifest (siehe oben). Alle Patienten tragen das Risiko kardiomyopathischer Symptome oder der Entwicklung von chronischen Myopathien und/oder kardialen Arrhythmien auch unter Therapie.

Therapie: Akut- und Langzeittherapie basieren auf einer regelmäßigen Kohlenhydratzufuhr, Reduktion der Zufuhr langkettiger Fette 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.

Neugeborenen-Screening: Im Neugeborenen-Screening werden die spezifischen Veränderungen des Acylcarnitinprofils (erhöhte Konzentration von Tetradeceoylcarnitin und anderen) mit der ESI/MS-MS erfasst. Die Bestätigung der Diagnose erfolgt durch Bestimmung der Enzymaktivität und molekulargenetische Untersuchungen. Bei hochgradigem Verdacht auf VLCAD-Mangel handelt es sich um eine klinische Notfallsituation. Das Neugeborene muss sofort nach Mitteilung eines auffälligen Befundes in eine Kinderklinik eingewiesen werden.

MUKOVISZIDOSE (CYSTISCHE FIBROSE, CF)

Prävalenz ca. 1:4.800

Pathophysiologie: Mukoviszidose (auch Cystische Fibrose genannt) ist eine erbliche Krankheit, die ungefähr 1 von 4.800 Kindern betrifft. Genveränderungen im sogenannten *CFTR*-Gen führen zu einer Störung des Salzaustausches in Drüsenzellen. Dies wiederum ist Ursache für die Bildung von zähflüssigem Schleim in den Atemwegen und anderen Organen, die sich dadurch dauerhaft entzünden.

Klinik: Die Schwere der Krankheitszeichen kann aufgrund unterschiedlicher Genveränderungen variieren. Häufig ist die Funktion der Bauchspeicheldrüse eingeschränkt. Dadurch sind betroffene Kinder oft untergewichtig und gedeihen schlecht. Bei klassischen Verläufen wird die Lungenfunktion infolge von gehäuften Infektionen und Entzündungen der Atemwege sowie von Bronchiektasen fortschreitend eingeschränkt.

Therapie: Zurzeit gibt es keine heilende Therapie bei Mukoviszidose. Allerdings können Krankheitszeichen durch verschiedene Therapieansätze verbessert oder gelindert werden, so dass die Lebenserwartung von

Mukoviszidose-Patienten kontinuierlich gestiegen ist. Die Behandlung der Mukoviszidose besteht aus Inhalationen und Physiotherapie, einer besonders kalorienreichen Ernährung und Medikamenten. Außerdem ist die Durchführung von regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in spezialisierten Mukoviszidose-Einrichtungen notwendig, um bereits frühe Veränderungen rechtzeitig behandeln zu können. Das Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose ermöglicht eine frühe Diagnosestellung. Mit einem frühen Behandlungsbeginn kann die körperliche Entwicklung der betroffenen Kinder deutlich verbessert werden. Damit erhöht sich auch die Chance auf ein längeres und gesünderes Leben.

Aufklärung über das Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose: Das Screening auf Mukoviszidose ist, ebenso wie das Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselkrankheiten und Hormonstörungen, eine freiwillige Vorsorgeleistung. Die Sorgeberechtigten müssen der Durchführung explizit durch Unterschrift (mindestens eines Sorgeberechtigten) zustimmen und können die Leistung auch ablehnen. Über das Screening auf Mukoviszidose muss der einsendende Arzt die Sorgeberechtigten gesondert aufklären. Die Leistung kann separat vom

übrigen Neugeborenen-Screening abgelehnt werden. Die Aufklärung ist eine ärztliche Tätigkeit und muss durch den aufklärenden Arzt schriftlich dokumentiert werden.

Ablauf des Screenings auf Mukoviszidose: Zunächst wird in allen Proben ein Test auf das immunreaktive Trypsin (IRT) durchgeführt. Liegt die Konzentration des IRT im ersten Test oberhalb der 99,9. Perzentile, wird der Befund, ohne weitere Tests und ohne die Durchführung einer molekulargenetischen Untersuchung, als „auffällig“ herausgegeben. Liegt die gemessene Konzentration des IRT unterhalb der 99,9. aber oberhalb der 99. Perzentile, wird ein weiterer Test, der sog. PAP-Test, durchgeführt (PAP = Pankreatitis-assoziiertes Protein). Ist auch dieser Test auffällig, erfolgt eine molekulargenetische Untersuchung der 31 häufigsten Mutationen für Mukoviszidose. Werden hier ein oder zwei Mutation gefunden, wird der Befund als „auffällig“ herausgegeben. Die Angabe der gefundenen Mutation(en) erfolgt generell nicht. Diese Information kann aber, sollte sich der Verdacht in der weiteren Diagnostik bestätigen und sofern die Einwilligung der Eltern dafür vorliegt, durch das Screeninglabor an den einsendenden Arzt übermittelt werden.

Das Labor teilt dem Einsender der Blutprobe innerhalb von 14 Tagen mit, ob der Befund auffällig oder unauffällig ist. Ein auffälliger Screeningbefund bedeutet noch nicht, dass ein Kind Mukoviszidose hat. Nur eines von fünf Kindern mit einem auffälligen/kontrollbedürftigen Ergebnis hat tatsächlich Mukoviszidose. Zum Ausschluss/Bestätigung einer Mukoviszidose nach auffälligem Neugeborenen-Screening ist die zeitnahe Durchführung eines Schweißtests (Chloridbestimmung mittels Pilocarpin-Iontophorese) erforderlich. Hierzu sollte das Kind in einer auf Diagnostik und Therapie der Mukoviszidose spezialisierten Einrichtung mit Erfahrung in der funktionellen CF-Diagnostik bei Säuglingen vorgestellt werden.

IMPRESSUM

Herausgeber

Prof. Dr. med. Gwendolyn Gramer

Prof. Dr. med. Markus Bettendorf

Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann

Universitätsklinikum Heidelberg
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Dietmar-Hopp-Stoffwechszentrum
Neugeborenen Screening
Im Neuenheimer Feld 669
69120 Heidelberg

Gestaltung und Layout

Unternehmenskommunikation

Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Heidelberg

Leiterin Doris Rübsam-Brodkorb

www.klinikum.uni-heidelberg.de

Grafik | Dorothea Mews-Zeides

Fotos | Medienzentrum, photocase.com, sxc.hu, istockphoto

Stand

Oktober 2018

WWW.KLINIKUM.UNI-HEIDELBERG.DE

Das Neugeborenencreening Heidelberg wird seit Jahren großzügig unterstützt durch die Dietmar Hopp Stiftung, St. Leon-Rot

Weitere Informationen finden Sie auf unserer Webseite

WWW.NEUGEBORENENSCHRENING.UNI-HD.DE