



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

FACHINFORMATION

NEUGEBORENENSCHREIBUNG

Dietmar-Hopp-Stoffwechszentrum, Universitätsklinikum Heidelberg



Vorsorgeuntersuchung zur Erkennung angeborener Stoffwechselkrankheiten, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellerkrankheit (SCD), 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose

4. 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
40	KONTAKT
41	IMPRESSUM



FACHINFORMATION NEUGEBORENENSCHREIBUNG

Vorsorgeuntersuchung zur Erkennung angeborener Stoffwechselkrankheiten, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellerkrankheit (SCD), 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose

4. Auflage

GRUNDLAGEN

GESCHICHTE DES NEUGEBORENENSCHREIBUNG UND MEDIZINISCHE GRUNDLAGEN

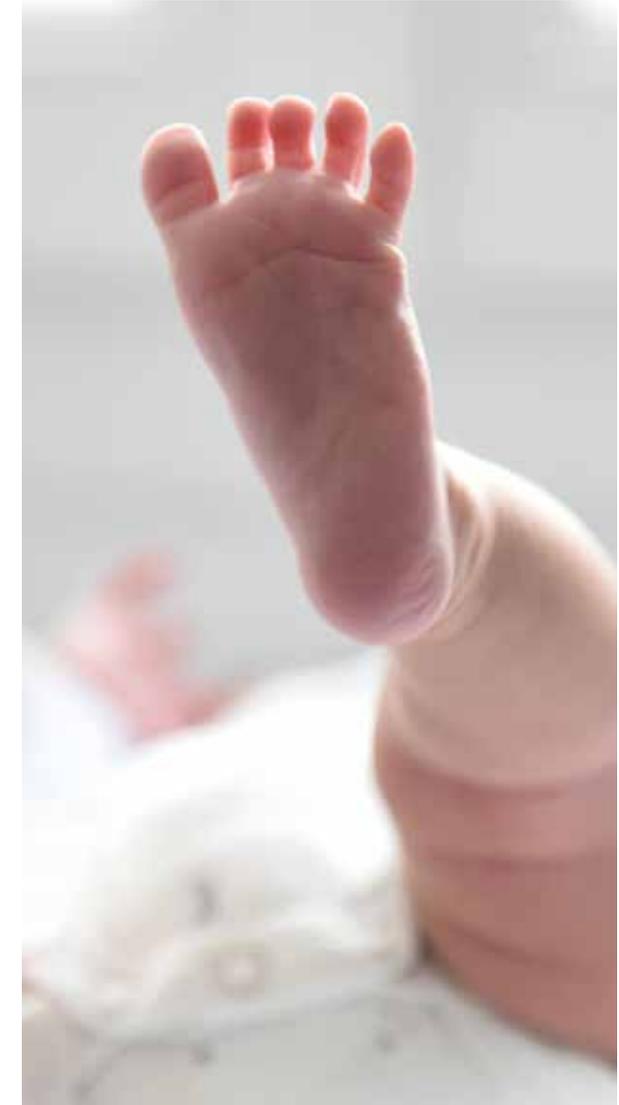
Ein flächendeckendes Neugeborenen-schreibung wurde in der Bundesrepublik Deutschland erstmals zwischen 1964 und 1969 mit dem Screening auf Phenylketonurie (PKU) etabliert. Die erste Voraussetzung für die Einführung war der durch Horst Bickel erbrachte Beweis, dass die Folgen dieser Krankheit (schwere 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). Der analytische Test sollte einfach, zuverlässig und möglichst aus einer Trockenblutkarte durchführbar sein. Voraussetzung für die Aufnahme weiterer Krankheiten in das Screeningprogramm sollte der nachgewiesene Nutzen einer frühzeitig begonnenen Behandlung sein. (Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 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 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, Hannover und München eingeführt worden war, für alle Neugeborenen empfohlen. 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-schreibung 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-schreibung).

Nach vielen Jahren ohne Änderung der Richtlinie, kam 2016 die Erweiterung des Neugeborenen-schreibungs um Mukoviszidose unter Berücksichtigung des im Jahr 2010 in Kraft getretenen Gendiagnostikgesetzes. Als weitere Zielerkrankungen wurden 2018 die Tyrosinämie Typ I und 2019 das Screening auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID) eingeführt. Im Jahr 2021 erfolgte die Aufnahme der Sichelzellerkrankheit (SCD) und der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) Über die Aufnahme weiterer Zielerkrankungen in das Neugeborenen-schreibung muss der G-BA (gemeinsamer Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen) unter Berücksichtigung der jeweils aktuellen wissenschaftlichen Evidenzen entscheiden.



ZIELKRANKHEITEN DES NEUGEBORENENSCHREIBUNG IN DEUTSCHLAND UND DEREN HÄUFIGKEITEN

TABELLE 1

Krankheiten	Prävalenzen
Endokrinopathien	
Angeborene Hypothyreose	1:3.400
Adrenogenitales Syndrom (AGS)	1:14.700
Stoffwechselkrankheiten	
Biotinidasemangel	1:25.000
Galaktosämie (klassisch)	1:75.000
Aminosäurestoffwechselstörungen	
Phenylketonurie (PKU)/Hyperphenylalaninämie (HPA)	1:10.000
Ahornsirupkrankheit (MSUD)	1:160.000
Tyrosinämie Typ I	1:135.000
Organoazidurien	
Glutarazidurie Typ I	1:130.000
Isovalerialanazidurie	1:95.000
Fettsäureoxidationsstörung	
Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel	1:10.000
Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel	1:170.000
Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel	1:76.000
Carnitinstoffwechselstörungen	
Carnitin-Palmitoyl-Transferase-I-Mangel	sehr selten
Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II-Mangel	sehr selten
Carnitin-Acylcarnitin-Translocase-Mangel	sehr selten
Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)	1:60.000
Sichelzellerkrankheit (SCD)	1:5.000-10.000
5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)	1:7.000
Mukoviszidose (Cystische Fibrose)	1:4.500

*Quelle: AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) Leitlinie „Neugeborenen-Screening für angeborene Stoffwechselerkrankungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellerkrankheit, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose“ Version 4.2



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.

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 Stoffwechselkrankheiten und 2 Störungen des Hormonstoffwechsels, seit 2016 zusätzlich die Mukoviszidose (Cystische Fibrose) und seit 16. März 2018 die Tyrosinämie Typ I. Im August 2019 wurde das Neugeborenen-Screening um schwere kombinierte Immundefekte (SCID) ergänzt. Im März und April 2021 traten weitere Änderungen der Kinderrichtlinie in Kraft, mit denen zusätzlich ein Screening auf Sichelzellerkrankheit (SCD) und spinale Muskelatrophie (SMA) eingeführt wurde. 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 (Leerkarte).

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 Regelscreening (Stoffwechselkrankheiten, Hormonstörungen, SCID, SCD, SMA) 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 ausschließlich bei einer Ärztin oder einem Arzt (z.B. bei der U2) nachgeholt werden.

Die Aufklärung für das Regelscreening 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 Regelscreening unbedingt innerhalb der ersten 36–72 Lebensstunden erfolgen, da es sonst zu einer Gefährdung betroffener Kinder durch z.B. lebensbedrohliche Stoffwechselentgleisungen oder das Salzverlustsyndrom kommen kann.

Die entsprechende Elterninformation und Einverständniserklärung finden Sie auch auf unserer Webseite. Auf der zweiten Seite der Elterninformation haben die Eltern die Möglichkeit, mit einer Unterschrift dem Regelscreening (Stoffwechselkrankheiten, Hormonstörungen, SCID, SCD, SMA) inkl. Mukoviszidose zuzustimmen. Ebenfalls besteht für den Fall eines abklärungsbedürftigen Befundes die Möglichkeit, der Datenübermittlung durch die weiterbetreuende Einrichtung an das Screeningzentrum Heidelberg zuzustimmen (Ankreuzen 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 gewünschten Teilaspekte unterschreiben können. Die Einverständniserklärung verbleibt nach Unterschrift durch Sorgeberechtigte und aufklärenden Arzt wie bisher beim Einsender der Probe.



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 (Regelscreening + CF-Screening + Datenübermittlung Tracking) vermerkt werden. Wird dem Programm nicht vollständig zugestimmt, muss das Feld „Ablehnung folgender Teilaspekte“ markiert werden und die abgelehnten Aspekte Studie (Stoffw.), CF Screening (CF) oder Datenübermittlung (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 „GenDG“ 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/Ersatzkassen getragen. Alle anderen erhalten eine Rechnung entsprechend der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ).

DURCHFÜHRUNG UND ZEITPUNKT DER BLUTENTNAHME

Zeitpunkt der Blutentnahme:

Die Blutprobe soll am 2.–3. Lebenstag (36.–72. Lebensstunde) abgenommen werden. Das Neugeborenen-Screening aus einer ab der 36. Lebensstunde entnommenen Blutprobe gilt bereits als regelrecht durchgeführt und muss nicht wiederholt werden, wenn alle Ergebnisse im Normbereich lagen. Wurde die Blutprobe vor Ende der 36. Lebensstunde 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- oder Lithium-Heparinat Blut verwendet werden, da diese Zusätze die Analytiken stören könnten.

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 Enzyme zerstört werden und falsch auffällige 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 vollständige, aussagekräftige Untersuchung aller Neugeborenen sichergestellt werden.

Frühgeborene:

Bei Frühgeborenen < 32. SSW wird das erste Screening im Alter von 36–72 Lebensstunden und eine zweite Untersuchung bei Erreichen eines Gestationsalters von 32 SSW durchgeführt.

Bluttransfusionen, Plasmatransfusionen, Medikamentengaben:

Vor Bluttransfusionen (Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate) oder Plasmatransfusionen 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 ein Kontrollscreening auf Galaktosämie bzw. SCD und nach Blutaustauschtransfusion 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 unabhängig diagnostiziert werden – sofern vor der Blutentnahme keine Transfusion erfolgte.

Parenterale Ernährung:

Auch wenn die Blutprobe für das Neugeborenen-Screening unter total parenteraler Ernährung (TPN: Aminosäuren, Fette, Kohlenhydrate) entnommen wurde, sollten die Störungen des Aminosäurenabbaus (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.

QUALITÄT DER BLUTPROBE AUF DER TROCKENBLUTKARTE

Korrekte Probe



Vorgehen

Kapillar- oder Venenblut, kein EDTA- oder Heparin-Blut! Fersenhaut desinfizieren und sorgfältig trocknen. Ferse zwischen Daumen und Zeigefinger fixieren. Einstich am inneren oder äußeren Fersenrand. Einstichtiefe von 2 mm nicht überschreiten. Ersten Blutropfen abwischen, danach die Kreise auf dem Filterpapier nur von einer Seite her vollständig durchtränken, so dass sie auch auf der Rückseite vollständig ausgefüllt sind. Blutflecken nicht berühren oder verwischen. Karte 3-4 Stunden bei Zimmertemperatur trocknen lassen und anschließend versenden. Karten nicht sammeln!

Fehlerhafte Proben	Mögliche Ursachen
<p>1. Zu wenig Material</p>	Filterpapier wurde entfernt, bevor das Blut den Kreis vollständig durchtränkt hat
<p>2. Blutprobe noch feucht</p>	Versand der Probe vor Ablauf der 3-4 stündigen Trocknungszeit. Unvollständig getrocknete Guthrie-Karte in einer Plastiktüte versendet
<p>3. Übersättigte Guthrie-Karte</p>	Zuviel Blut wurde auf das Filterpapier aufgetragen; Blut wurde von beiden Seiten des Filterpapiers aufgetragen; Blut wurde in mehreren Schichten aufgetropft
<p>4. Kontaminierte / verwaschene Blutprobe</p>	Filterpapier kam in Kontakt mit Desinfektionsmittel, Urin, Stuhl, Wasser, Milch, Infusionslösung (aus Zugang), Handcreme etc.; übermäßiges Drücken der Haut um die Einstichstelle; Probe wurde nicht korrekt getrocknet
<p>5. Mechanisch beschädigte Blutprobe</p>	Blut wurde unsachgemäß mit einem Kapillarröhrchen oder anderem Gerät aufgetragen und dabei das Filterpapier beschädigt

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 5 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 Erkrankungsverdacht 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, darf das Screeninglabor bei dringendem Krankheitsverdacht und akuter Bedrohung des Kindes die Eltern auch direkt kontaktieren. Daher ist die Angabe einer gültigen und gut lesbaren Telefonnummer (Mobilfunknummer) 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. 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.

Auf unserer Homepage finden Sie die Links der entsprechenden Fachgesellschaften.

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 präanalytisch (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. Für einzelne Krankheiten z.B. die Glutarazidurie Typ I sind Unterformen beschrieben, die im Neugeborenen-Screening nicht oder nur schwer identifiziert werden können.

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

Zielkrankheit	Mögliche Ursachen für falsch positive Befunde	Mögliche Ursachen für falsch negative Befunde ¹
Hypothyreose (persistierend)	BE < 36 Lebensstunden, Jodkontakt des Kindes (Desinfektion, Kontrastmittel, Medikamente), Thyreostatika (Mutter) ²	Frühgeburt < 32 SSW, Intensivtherapie, nach Operationen, Blut- oder Plasmaprodukte, Dopamin, Steroide, EDTA-Blut
AGS (Adrenogenitales Syndrom)	BE < 36 Lebensstunden, Stress, Frühgeburt, EDTA-Blut	Steroidtherapie der Mutter oder des Kindes, Blut- / Plasmaprodukte (Kind), milde oder seltene Varianten des AGS (in Einzelfällen auch mit Salzverlust!)
Biotinidase-Mangel	Hitze- oder Desinfektionsmittel- Einwirkung auf die Probe, Frühgeburt, Ikterus	Blut- oder Plasmaprodukte
Galaktosämie	Enzym Galaktose-Uridyl-Transferase (GALT): Hitze- oder Desinfektionsmittel- Einwirkung auf die Probe, G-6-PDH- Mangel (selten), lange Transportzeit; Gesamtgalaktose: Leberbypass, Verunreinigung der Testkarte mit Milch	Enzym GALT: Bluttransfusion (Erythrozyten) Gesamtgalaktose: Laktosefreie Ernährung bzw. noch keine ausreichende Milchzufuhr, anhaltendes Erbrechen
PKU (Phenylketonurie)	Parenterale Ernährung mit Aminosäuren, Leberschaden, maternale PKU, Gabe von Trimethoprim	BE < 36 Lebensstunden
MSUD (Ahornsirupkrankheit)	Parenterale Ernährung mit Aminosäuren, hohe Proteinzufuhr, Hydroxyprolinerhöhung	BE < 36 Lebensstunden
GA-I (Glutarazidurie Typ I)	Niereninsuffizienz	<i>low excretor Phänotyp</i>
IVA (Isovalerialazidurie)	Gabe von Pivalinsäure-haltigen Medikamenten (Pivmecillinam) auch an die Mutter	
MCAD-Mangel	Gabe von Valproat, Gabe von MCT-haltiger Nahrung	BE > 72 Lebensstunden, kompensierte Stoffwechsellage, hochdosierte i.v. Glukosezufuhr

Zielkrankheit	Mögliche Ursachen für falsch positive Befunde	Mögliche Ursachen für falsch negative Befunde ¹
VLCAD-Mangel LCHAD-Mangel	Ausgeprägter Katabolismus, längere Fastenperioden	BE > 72 Lebensstunden, kompensierte Stoffwechsellage hochdosierte i.v. Glukosezufuhr
Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)	Heparinisiertes Blut	Kontamination mit fremder DNA
Sichelzellkrankheit	HbS-Überträgerstatus (sehr selten), möglicherweise Frühgeburt	Bluttransfusion (Erythrozyten)
5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)		Seltene genetische Variante (Compound-Heterozygotie)
Mukoviszidose (CF)	BE < 12 Lebensstunden, Verunreinigung der Testkarte mit Stuhl, Frühgeburt bzw. Geburtsgewicht < 1500g, perinataler Stress, Sepsis, Hypoxie, Hypoglykämie, intensivmedizinische Behandlung, Trisomie 13, 18 und 21, Fehlbildungen und Tumore, CF-Heterozygotenstatus	Mekoniumileus, normale Pankreasfunktion trotz Mukoviszidose, bestimmte CFTR-Varianten

BE: Blutentnahme; SSW: Schwangerschaftswoche p.m.

1. Unauffällige Befunde schließen das Vorliegen von seltenen Sonderformen oder sich spät manifestierenden Varianten der gescreenten Erkrankungen nicht aus (z.B. Late-Onset-Hypothyreose, AGS-Varianten, atypische MSUD, SMA mit Compound-Heterozygotie, Mukoviszidose u.a.). Deshalb muss bei entsprechenden klinischen Symptomen auch nach unauffälligem Screening immer eine gezielte Diagnostik erfolgen.
2. Jodkontakt und Thyreostatika können zu passagerer Hypothyreose mit vorübergehendem Behandlungsbedarf führen.

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 der Firma PerkinElmer Life Sciences (Finnland), 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 der Gesamtgalaktose kommt ein kommerzieller Testkit der Firma Zentech (Belgien) 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.
- Die Tandem-Massenspektrometrie erlaubt die Identifikation einer Vielzahl von Metaboliten in einer Messung, die durch den Zusatz von ca. 26 mit stabilen Isotopen markierten Standardsubstanzen quantifiziert werden. Zum Einsatz kommt ein Kit der Firma Chromsystems (München). Zur Identifikation wird im ersten Massenspektrometer das Molekulargewicht der Substanzen und der Standards gemessen. Durch Kollision mit Argon entstehen spezifische Bruchstücke, deren Gewicht mit dem zweiten Massenspektrometer bestimmt wird.
- 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 99,9ten 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 99ten Perzentile, aber unterhalb der 99,9ten 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 pathologische Varianten gefunden, wird der Befund als „auffällig“ herausgegeben. Nach auffälligem Neugeborenen Screening ist zum Ausschluss/Bestätigung einer Mukoviszidose die zeitnahe Durchführung eines Schweißtests erforderlich.
- Das Neugeborenen Screening auf SCID, SCD und SMA erfolgt über Multiplex-PCR. Nach DNA Extraktion aus dem Trockenblut erfolgt der Nachweis bekannter Einzelnukleotid-Austausche oder Punktmutationen mittels qPCR. Fluorochrom - markierte Sonden sind durch Verwendung unterschiedlicher Farbstoffe in der Lage die Targets im selben PCR-Ansatz voneinander zu unterscheiden und optisch messbar zu machen.
- 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. 1:14.700

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-screening 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. Bei oraler Therapie erfolgt zusätzlich die Gabe von Fludrocortison. Die lebenslange Therapie muss von Beginn an in einem spezialisierten kinderendokrinologischen 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 unter Berücksichtigung der fetalen Therapie zur Verhinderung der Virilisierung von Mädchen 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. Die Qualitätssicherung erfolgt über die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie durch Dokumentation im Patientenregister

AQUAPE/AGS nach Indexpatienten Meldung.

Neugeborenen-screening: Das Screening erfolgt durch die quantitative Bestimmung des 17-Hydroxy-Progesterons (17-OHP) im Trockenblut mit einem Ligandenbindungsassay. Das Ergebnis des Neugeborenen-screenings innerhalb der ersten 24 Lebensstunden ist aufgrund der im Test kreuzreagierenden plazentaren 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 idealerweise mit Kinderendokrinologie vorgestellt werden.

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

AHORNSIRUPKRANKHEIT (MSUD)

Prävalenz ca. 1:160.000

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 trink-schwach, 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. erst im Rahmen von Infekten Krisen auftreten oder die zu einer Entwicklungsstörung führen. Es ist noch unklar, ob sie im Neugeborenen-Screening sicher entdeckt werden.

Therapie: Je nach Höhe der Leuzinkonzentration muss eine Hämodialyse zur

Senkung der Leuzin- und KIC-Konzentrationen durchgeführt werden. Bei rechtzeitiger Diagnosestellung können viele Kinder allerdings durch Gabe einer Leuzin-, Isoleuzin- und Valin-freien Aminosäuremischung per os behandelt werden, ggf. ergänzt durch eine intravenöse Therapie mit Glukose und Insulin. Die lebenslang einzuhal-tende diätetische Therapie umfasst die Beschränkung der Leuzinzufuhr und die Substitution der erwähnten Amino-säuremischung. Immer wieder muss im Rahmen von Infekten eine Notfall-therapie angewandt werden, um Stoff-wechselkrisen zu verhindern. Die Betreuung muss in einem spezialisier-ten Stoffwechselzentrum erfolgen.

Neugeborenen-Screening: Im Neuge-borenen-Screening werden erhöhte Konzentrationen von Leuzin/Isoleu-zin mit der ESI/MS-MS nachgewiesen. Die beiden Aminosäuren werden bei dieser Methode nicht getrennt. Falsch positive Befunde entstehen bei Kin-dern unter intravenöser Aminosäuren-gabe. 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 soge-nannten „Hydroxyprolinämie“, einer

Stoffwechselbesonderheit ohne Krank-heitswert, da Hydroxyprolin in der ESI/MS-MS nicht von Leuzin und Isoleu-zin zu unterscheiden ist. Bei diesen Kindern ist dann zusätzlich noch die Untersuchung einer venösen Blutprobe erforderlich, die das Neugeborenen-screening dann aber abschließt.

Bei Verdacht auf eine Ahornsirup-krankheit handelt es sich um eine klinische Notfallsituation. Das Neuge-borene muss sofort nach Mitteilung eines auffälligen Befundes in eine Kin-derklinik eingewiesen werden.

BIOTINIDASEMANGEL

Prävalenz ca. 1:25.000

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, Krampf-anfälle, Entwicklungsretardierung und Sprachstörungen. Später können sich Ataxie und ein irreversibler sensori-neuraler Hörverlust, Optikusatrophy und Amaurose einstellen. Einige Kinder erleiden wiederholt azidotische Krisen. Weniger als die Hälfte der Patienten entwickeln die charakteristischen Haut-veränderungen und Alopezie (auch Ver-lust der Augenbrauen) sowie respira-torische Probleme (Hyperventilation, Stridor, Apnoe).

Therapie: Die lebenslange Therapie be-steht in der Gabe von Biotin. Bei konse-quenter Durchführung ist die Prognose damit exzellent. Die Betreuung muss in einem Stoffwechselzentrum erfolgen.

Neugeborenen-Screening: Die Verdachts-diagnose wird durch die Bestimmung der Biotinidaseaktivität in einem photo-metrischen Test gestellt. Ein auffälliger Screeningbefund auf Biotinidase-mangel stellt keine klinische Notfallsituation dar. Eine Abklärung ist am nächsten Werktag erforderlich.

CARNITINSTOFFWECHSEL- DEFEKTE

Prävalenz: sehr selten

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 beschrieben, die trotz frühzeitiger Behandlung letal verlaufen. 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. 1:75.000

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 Milchernährung 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. 1:130.000

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 Stoffwechselzentrum erfolgen.

Neugeborenen-schreibung: Die Verdachtsdiagnose wird durch Bestimmung der Konzentration von Glutaryl-carnitin 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. 1:3.400

Pathophysiologie: Die ungenügende Synthese der Schilddrüsenhormone (T₄, T₃) basiert in aller Regel auf einer Fehlanlage der Schilddrüse (80 – 90 % Aplasie/Hypoplasie; ca 5 % genetisch erklärt oder ektop/Zungengrund). In 10 – 20 % aller Fälle finden sich Dyschor-

monogenesen (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 und Myelinisierung des zentralen Nervensystems im reifenden Gehirn.

Klinik und Labor: Im Neugeborenenalter fehlen meist spezifische Symptome. Ein Ikterus prolongatus, Nabelhernie, muskuläre Hypotonie, 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. Die Bestätigung der Diagnose erfolgt durch die Bestimmung von TSH, T₃ und T₄ und FT₄ im Plasma. Außerdem erfolgt eine Bestimmung des Thyreoglobulins und inhibierenden TSH-Rezeptor Antikörper (auch bei der Mutter). 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.

Neugeborenen-schreibung: Im Neugeborenen-schreibung wird das TSH mit Hilfe eines Ligandenbindungsassays bestimmt. TSH ist bei der primären Hypothyreose (Mangel an T₃/T₄ durch mangelnde Hormonsynthese auf Schilddrüsen-ebene) als Hypophysenhormon sekundär erhöht. Am ersten Lebenstag ist die TSH-Konzentration im Blut als Folge des Geburtsvorgangs höher als an späteren Lebenstagen. 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 Neugeborenen-schreibung 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 Auffälligkeiten erfolgt zunächst eine erneute Kontrolle im Trockenblut oder Serum nach Maßgabe des Screeninglabors. Die Qualitätssicherung erfolgt über die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie durch Dokumentation im Patientenregister AQUAPE/Hypothyreose nach Indexpatienten Meldung.

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

ISOVALERIANAZIDURIE (IVA)

Prävalenz ca. 1:95.000

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. Ammoniak erhöhungen. 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. Eine molekulargenetische Diagnostik ist sinnvoll, um milde Varianten zu erkennen, die eventuell keine Dauertherapie benötigen. 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. 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.

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, not-

falls 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 ggf. 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 (PKU)

Prävalenz ca. 1:10.000

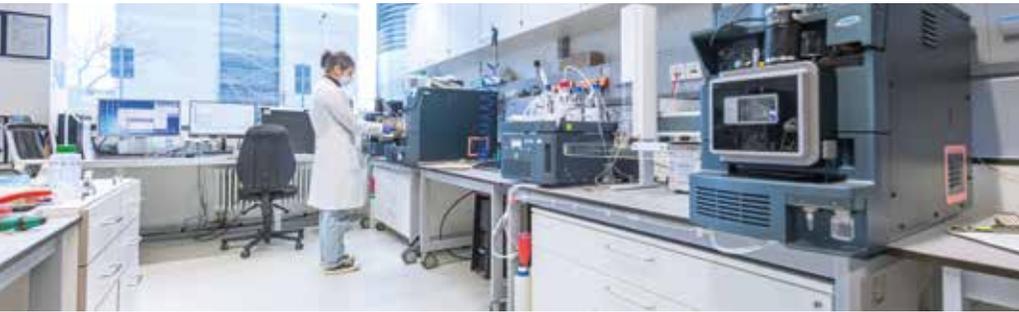
Enzymdefekt und Pathophysiologie: Die klassische Phenylketonurie (PKU) wird durch einen Defekt der Phenylalaninhydroxylase (PAH) verursacht. Phenylalanin wirkt toxisch auf das sich entwickelnde Gehirn.

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 meist lebenslangen phenylalaninreduzierten Spezialdiät, die bei Einhaltung eine normale geistige Entwicklung

ermöglicht. 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 in den ersten Lebenstagen und -wochen 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. 1:76.000

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 Tetradeacylcarnitin 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.

SCHWERE KOMBINIERTE IMMUNDEFEKTE (SCID)*

Prävalenz ca. 1:60.000

Pathophysiologie: SCID sind eine heterogene Gruppe angeborener Immundefekte, bei denen zum Zeitpunkt der Geburt bereits ein schwerer Mangel an T-Zellen inkl. verminderter naiver T-Zellen und deren Biomarker, sog. T-cell receptor excision circles (TREC), besteht. Es liegt immer ein sog. kombinierter Immundefekt vor, d.h. ein Funktionsverlust der T- und B-Zell Immunität. Neben SCID können bei Geburt auch andere angeborene (primäre) und erworbene (sekundäre) Formen von schwerem T-Zell-Mangel vorliegen. Hierzu gehören u.a. besonders schwere Manifestationen sogenannter syndromaler Immundefekte wie z.B. 22q11 Mikrodeletionssyndrom, sekundärer T-Zell-Verlust infolge anderer Organpathologien wie z.B. Hydrops fetalis, oder sehr kleine und ggf. kranke Frühgeborene mit noch nicht vollständig etablierter T-Zell-Entwicklung. Selten kann auch eine Behandlung der Mutter mit Immunsuppressiva in der Schwangerschaft (z.B. Fingolimod) zu einem in der Regel transienten T-Zell-Mangel führen. Das TREC-Screening erkennt nicht alle Varianten von T-Zell-Störungen oder Immundefekten. Ziel des Screenings auf SCID ist die

Einleitung prophylaktischer und therapeutischer Maßnahmen im präsymptomatischen Stadium. Eine langfristig wirksame Behandlung eines SCID ist nur durch Etablierung eines funktionstüchtigen Immunsystems durch eine zelluläre Therapie möglich. Etablierte kurative Therapieoptionen bestehen überwiegend in der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT). Für eine spezielle Gruppe der Patienten (SCID durch ADA-Defizienz) besteht die Möglichkeit einer Enzymersatztherapie sowie einer autologen Gentherapie. Das Erkennen von SCID-Patienten in einem präsymptomatischen Stadium erlaubt einen frühen Beginn prophylaktischer Maßnahmen und eine unverzügliche Vorbereitung einer HSZT. Das Überleben von SCID-Kindern kann so auf ca. 90% gesteigert werden. Das therapeutische Vorgehen bei Kindern ohne SCID, aber mit anderen Ursachen eines angeborenen T-Zell-Mangels, ist variabler. Dennoch bedürfen auch diese Patienten einer dringlichen immunologischen Abklärung und Betreuung in einem erfahrenen Zentrum z.B. zur Einleitung prophylaktischer Maßnahmen inkl. beispielsweise eines Verzichts auf Lebendimpfungen. Die Prävalenz von SCID wird in Deutschland auf 1:60.000 geschätzt, die Prävalenz anderer schwerer Formen von T-Zell-Mangel auf 1:20.000.

Symptomatik: Säuglinge mit kongenitalem schwerem T-Zell-Mangel sind bereits in den ersten Lebenswochen durch lebensbedrohliche Infektionen oder Autoimmunerkrankungen gefährdet. Insbesondere trifft dies für Kinder mit klassischen SCID-Erkrankungen zu. Häufig sind Pneumonien und chronische Durchfälle durch opportunistische Erreger, chronisch persistierende Infektionen durch attenuierte Erreger in Impfstoffen (z.B. Rotaviren) und Wild-Virusinfektionen (z.B. CMV) sowie mukokutane Candida-Infektionen. Vereinzelt präsentieren sich die Patienten auch mit lebensbedrohlicher Immundysregulation durch diaplazentar übertragende maternale T-Zellen (Graft-versus-Host-ähnliche Erkrankung) oder autologe T-Zellen (sog. Omenn-Syndrom). Unerkannt oder unbehandelt versterben SCID-Patienten regelmäßig innerhalb der ersten beiden Lebensjahre. Diagnosestellung und Therapiebeginn nach Auftreten klinischer Symptome sind mit einer Letalität >50% verbunden.

Neugeborenen screening: Kinder mit angeborenem schwerem T-Zell-Mangel oder schwerem T-Zell-Naivitätsverlust zeigen stark verminderte oder fehlende T-cell receptor excision circles (TREC). Während bei klassischen SCID-Fällen die TREC oft vollständig fehlen (urgent positive), zeigen andere Ursachen

eines angeborenen T-Zell-Mangels (z.B. syndromale Immundefekte) häufiger noch residual nachweisbare, aber dennoch stark verminderte TREC.

Maßnahmen: Die Abklärung von Kindern mit positivem SCID-Screening-Befund soll in spezialisierten immunologischen Einrichtungen, den CID-Zentren oder CID-Kliniken, erfolgen. Die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie e.V. (API), DGKI und GPOH haben in einem gemeinsamen Prozess eine Liste mit entsprechenden Einrichtungen erstellt. Diese liegt den Screening Laboren vor und ist auf der Homepage der API einsehbar (www.kinderimmunologie.de). Die API unterhält eine Telefon-Hotline, die bei Fragen zum positiven SCID-Screening und sich daraus ergebenden Konsequenzen kontaktiert werden kann (0800 / 588 7975, Mo - Fr 9⁰⁰ - 17⁰⁰). Bei fehlenden TREC (urgent positive) handelt es sich um einen immunologischen Notfall! Je nach Anamnese, klinischem Phänotyp und Befund-Konstellation wird das nächst gelegene CID-Zentrum das Vorgehen zur zeitnahen Bestätigungsdiagnostik festlegen inkl. hierzu ggf. notwendiger persönlicher Vorstellung/Verlegung des Kindes und umgehend indizierter infektiions-prophylaktischer Maßnahmen.

- Bei fehlendem TREC-Nachweis (urgent positive) soll umgehend Kontakt mit dem nächstgelegenen spezialisierten Immundefektzentrum (CID-Zentrum, Stufe 2), aufgenommen werden (www.kinderimmunologie.de). Während Kinder mit einem Gestationsalter von 32 Schwangerschaftswochen (SSW) oder mehr bei einem ‚urgent positive‘ Befund umgehend ohne Anforderung einer Zweitkarte über ein CID-Zentrum abgeklärt werden, sollte ein fehlender TREC-Nachweis bei Frühgeborenen vor vollendeten 32 SSW zunächst mittels einer Zweitkarte bestätigt werden.
- Bei stark verminderten, aber residual nachweisbaren TREC wird zunächst eine Zweitkarte angefordert. Bei positiv gescreenten Frühgeborenen vor vollendeten 32 SSW erfolgt eine Nachtestung im korrigierten Alter von 32 SSW. Frühgeborene ab 32 SSW werden wie Reifgeborene bewertet. Bestätigt sich der Befund verminderter TREC, sollte umgehend die Bestätigungsdagnostik durch die nächstgelegene Immundefektklinik erfolgen. Neben den CID-Zentren stehen für diese Patientengruppe zusätzlich sog. CID-Kliniken zur Verfügung. Diese Einrichtungen verfügen ebenfalls

über Erfahrung in der Abklärung eines angeborenen T-Zell-Mangels, sind aber keine Schwerpunktzentren für SCID. Ein Verzeichnis dieser Einrichtungen findet sich ebenfalls auf der Internetseite der API (www.kinderimmunologie.de). Die strukturellen, personellen und vorzuzahlenden diagnostischen Methoden werden aktuell unter Führung der API in einer separaten S1-Leitlinie erarbeitet.

Prognose: Die Prognose eines SCID bzw. anderer Ursachen eines schweren angeborenen T-Zell-Mangels ist von vielen Faktoren abhängig und individuell sehr unterschiedlich. 1. Art der zugrundeliegenden primären oder sekundären Ursache. 2. Behandlung und Betreuung in spezialisierten immunologischen Einrichtungen 3. Zeitpunkt der Diagnosestellung und Einleitung prophylaktischer Maßnahmen. Bei klassischen SCID Erkrankungen kann hierdurch das Überleben von 90% verbessert werden.

⊥ **Achtung:** Heparin stört die Analyse und führt zu nicht auswertbaren Ergebnissen. Deshalb darf für das Neugeborenen-Screening immer nur Nativ-Blut verwendet werden! ⊥

*Zitiert aus: AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) Leitlinie „Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechsellörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellerkrankheit, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose“ Version 4.2

SICHELZELLKRANKHEIT (SICKLE CELL DISEASE, SCD)*

Prävalenz ca. 1:5.000 – 10.000

Pathophysiologie: Die Sichelzellerkrankheit (sickle cell disease, SCD) ist eine durch eine autosomal-rezessiv vererbte Hämoglobin-Anomalie verursachte chronisch-progressive Multiorganerkrankung mit intermittierend krisenhaft auftretender schwerer Akutsymptomatik. Sie ist unerkannt mit einem erheblichen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bereits im Säuglings- und Kleinkindesalter verbunden. Insbesondere Infektionen und plötzliche Hämoglobin-Abfälle sind für die Betroffenen ab dem Alter von 3 Monaten bedrohlich. Ziel des Screenings ist die präsymptomatische Initiierung prophylaktischer Maßnahmen zur Reduktion von Frühmortalität und -mortalität. Bei der SCD hat die pathologische Hämoglobin-Variante S (HbS) einen Anteil von über 50% am Gesamt-Hämoglobin. Die strukturellen Eigenschaften des HbS führen zu Verformung der Erythrozyten („Sichelzellen“). Sichelzell-Erythrozyten verschlechtern die Fließeigenschaften des Blutes und haben eine verkürzte Lebensdauer. Durch Verschlüsse kleiner und großer Blutgefäße und chronische Hämolyse kommt es zu episodenhaft auftre-

tenden Schmerzen („Schmerzkrisen“) und akuten und chronischen Organschäden, u.a. an Milz, Nieren, Gehirn, Lunge, Leber, Haut und Knochen. Manifestationszeitpunkt und Schweregrad der Erkrankung sind variabel. Dehydratation, Hypoxie, Fieber und Infektionen können auslösende Faktoren für Symptome und Komplikationen sein. Neben der homozygoten SCD gibt es kombinierte heterozygote Formen (compound-heterozygot), die ebenfalls zum klinischen Bild der SCD führen. Häufig liegt eine Kombination mit einer β -Thalassämie oder einer Mutation für die Hämoglobinvariante HbC vor. Daneben sind weitere, seltene Kombinationen bekannt. Der Überträgerstatus (Heterozygotie) für die SCD hat im Allgemeinen keinen Krankheitswert; die Lebenserwartung von Überträgern ist normal. Die SCD tritt in Deutschland bislang ausschließlich bei Menschen mit eigenem oder familiärem Migrationshintergrund auf. Besonders häufig betroffen sind Menschen mit einer Herkunft aus Afrika, dem östlichen Mittelmeerraum und Indien.

Symptomatik: Die ersten drei Lebensmonate verlaufen in der Regel asymptomatisch, da das im Fötus überwiegend gebildete fetale Hämoglobin F (HbF) von der Anomalie nicht betroffen ist.

Die Bildung von HbS beginnt erst einige Wochen vor der Geburt. Die Umstellung von HbF auf das definitive Hämoglobin (bei Gesunden HbA, bei Menschen mit Sichelzellerkrankung HbS) ist erst am Ende des ersten Lebensjahres, manchmal erst im Laufe des zweiten Lebensjahres abgeschlossen. Symptome und Komplikationen der SCD sind, erst dann zu erwarten, wenn diese Umstellung weit fortgeschritten ist, was frühestens ab dem 4. Lebensmonat der Fall ist. Symptome sind dann:

- akute, teilweise lebensbedrohliche Anämie-Episoden durch :
 - Milzsequestration (plötzlich auftretende Anämie mit rascher Vergrößerung der Milz bis zur Milzruptur)
 - akute Hämolyse (häufig aggraviert durch Infekte)
 - plastische Krise bei Parvovirus-B19-Infektion
- Funktionsverlust der Milz (funktionelle Asplenie) mit konsekutivem Risiko fulminanter Infektionen mit bekapselten Bakterien, insbesondere Pneumokokken
- schmerzhafte Gefäßverschlusskrisen der Finger- und Zehenknochen (Hand-Fuß-Syndrom) oder auch des Stammskeletts und der langen Röhrenknochen
- zerebrovaskuläre Komplikationen, insbesondere Schlaganfälle.

Neugeborenen-Screening: Das pathognomonische Hämoglobin-Muster der SCD im Neugeborenen-Screening ist der Nachweis von HbS und HbF bei gleichzeitigem Fehlen des normalen adulten HbA. Bei Compound-Heterozygotie kann ggf. noch ein weiteres Hämoglobin (z.B. HbC) oder manchmal eine HbA-Restproduktion nachweisbar sein. Das Screening auf SCD ist sehr verlässlich. Falsch-negative und falsch-positive Befunde sind ausgesprochen selten. Das für den HbS-Trägerstatus typische Muster wird wegen des fehlenden Krankheitswertes im Screening-Befund nicht berichtet. Sehr selten kommen bei Neugeborenen mit einem HbS-Trägerstatus falsch-positive Befunde vor. Dies wird dann im Rahmen der Bestätigungsdiagnostik korrigiert. Sollten vor der Abnahme der Trockenblutprobe Erythrozyten transfundiert worden sein, ist das Screening auf SCD nicht aussagekräftig. Es muss dann zwei Monate nach der letzten Transfusion wiederholt werden.

Maßnahmen bei positivem Screeningbefund: Eine klinische Notfallsituation besteht nicht! Information der Eltern und Vermittlung an ein kinderhämatologisches Zentrum am nächsten Werktag. Die Bestätigungsdiagnostik soll nur in einem ausgewiesenen kinderhämatologischen Zentrum erfolgen.

Eine entsprechende von der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) ausgearbeitete Klinikliste liegt den Screeninglaboren vor. Zur Validierung eines positiven Screeningbefundes wird im kinderhämatologischen Zentrum eine neue Blutprobe abgenommen (0,5-1ml EDTA-Blut), in der als Bestätigungsdiagnostik entweder die Hämoglobin-Zusammensetzung erneut untersucht oder eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt wird. Das Ergebnis sollte innerhalb einer Woche, spätestens aber am 30. Lebenstag vorliegen. Die weitere Betreuung soll sich an der AWMF-Leitlinie 025-016 Sichelzellerkrankung orientieren.

Prognose: Die Prognose ist abhängig vom Genotyp, von weiteren erbten Faktoren sowie von Lebensbedingungen und Versorgung. Durch verbesserte Supportivtherapie und die Einführung des Medikaments Hydroxycarbamid haben sich Morbidität und Mortalität bei Patienten mit SCD speziell im frühen Kindesalter in den letzten Jahren deutlich verringert und fast alle Patienten erreichen das Erwachsenenalter. Die Lebenserwartung ist jedoch bisher auch unter den Bedingungen westlicher

Gesundheitssysteme um zwei bis drei Jahrzehnte reduziert und die Lebensqualität ist häufig beeinträchtigt. Die allogene Stammzelltransplantation, derzeit einzige verfügbare kurative Therapie, kommt nicht für alle Patienten in Frage und wird bislang relativ selten eingesetzt. Mit weiteren medizinischen Fortschritten, neuen Medikamenten und gentherapeutischen Konzepten kann sich die Prognose vermutlich künftig weiter verbessern.

+ **Achtung:** Heparin stört die Analyse und führt zu nicht auswertbaren Ergebnissen. Deshalb darf für das Neugeborenen-Screening immer nur Nativ-Blut verwendet werden! +

5Q-ASSOZIIERTE SPINALE MUSKELATROPHIE (SMA)*

Prävalenz ca. 1:7.000

Hintergrund: Die 5q-assozierte spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessiv vererbte neuromuskuläre Erkrankung mit zunehmender Muskelschwäche unterschiedlicher Schweregrade. Bei schwerer infantiler SMA ist die Mortalität in den ersten Lebensjahren unbehandelt sehr hoch. Ursache für die Erkrankung sind Gendefekte am SMN1-Gen auf Chromosom 5, die einen Mangel an „Survival-motor-neuron“ (SMN)-Protein und damit den fortschreitenden Untergang von Motoneuronen im Rückenmark verursachen. Dies führt klinisch zu progredienter Muskelschwäche und -atrophie. Den meisten SMA-Fällen liegt eine homozygote Deletion des SMN1-Gens zugrunde. Der Überträgerstatus (Heterozygotie) für SMA hat keinen Krankheitswert. Traditionell wird die SMA klinisch nach den erreichten motorischen Fähigkeiten in fünf Typen eingeteilt (schwerste Form Typ 0, mildeste Formen Typ IV). Inzwischen wird zunehmend eine pragmatische Einteilung in „non-sitter“, „sitter“ und „walker“ verwendet. Der Schweregrad wird beeinflusst von der individuell vorhandenen Anzahl an Kopien des sogenannten SMN2-Gens. Dieses dem SMN1-Gen benachbarte

und sehr ähnliche Gen kann ebenfalls SMN-Protein produzieren, allerdings nur in geringerer Menge (etwa 10%). Je mehr SMN2-Kopien vorhanden sind, desto wahrscheinlicher ist ein späterer Krankheitsbeginn und milderer Verlauf. Die Anzahl vorhandener SMN2-Kopien wird nach auffälligem Screening bei der Bestätigungsdiagnostik ermittelt und ist maßgeblich für die Entscheidung über ein Therapie- oder Beobachtungs-Regime. Eine eindeutige Prognose des Krankheitsverlaufs lässt sich aus der Anzahl der SMN 2 Kopien jedoch nicht ableiten. Nachdem lange Zeit ausschließlich eine supportive Therapie möglich war, stehen inzwischen als kausale Therapieansätze Medikamente für die SMN2-Genmodifikation oder den Ersatz des SMN1 Gens mit einem viralen Genvektor zur Verfügung. Wiederholte Nachweise der deutlichen Verbesserung des motorischen und respiratorischen Outcomes bei präsymptomatischem Therapiebeginn unterstützten die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf SMA.

Klinische Symptomatik: Die infantile Form SMA I (meist mit zwei SMN2-Kopien) betrifft etwa 50 % der Patienten und wird unbehandelt in den ersten Lebenswochen symptomatisch. Ohne Therapie erlernen Kinder mit SMA nie das freie Sitzen. Durch eine zuneh-

mende Schwäche der Atemmuskulatur versterben ca. 90% dieser Kinder innerhalb der ersten beiden Lebensjahre oder überleben mit der Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung. In seltenen Fällen einer SMA Typ 0 (<1%), meist mit nur einer SMN2-Kopie, liegt bereits zum Zeitpunkt der Geburt eine massive Muskelschwäche, einschließlich der Atemmuskulatur mit Notwendigkeit der Beatmung vor. Die nicht ganz so schweren Verlaufsformen der spinalen Muskelatrophie zeigen erste Symptome nach dem 6. Lebensmonat. Je später die Erkrankung ausbricht, desto mehr motorische Fähigkeiten kann ein Kind entwickeln und um so höher ist die Lebenserwartung.

Neugeborenencreening: Nachweis einer homozygoten Deletion von Exon 7 des SMN1-Gens mittels quantitativer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) in aus der Trockenblutkarte extrahierter DNA. Falsch negative Befunde sind zu erwarten bei etwa 5% der Fälle, in denen die SMA durch eine andere Genveränderung als die homozygote Deletion verursacht wird (heterozygote Deletion von Exon 7 im SMN1-Gen auf einem Allel und Punktmutation auf dem anderen Allel). Falsch positive Befunde wurden bei dieser Screeningmethode bisher nicht gefunden. Das Screening ist jedoch bei SMA aller Schweregrade,

auch bei den mildesten Formen, zunächst gleichermaßen positiv. Eine Einschätzung des Schweregrads ist erst im Rahmen der Bestätigungsdiagnostik mit zusätzlicher Bestimmung der Anzahl der SMN2-Kopien möglich.

Maßnahmen bei positivem Screeningbefund: Eine klinische Notfallsituation besteht nicht. Vorstellung in einem neuropädiatrischen Zentrum mit Erfahrung in der Betreuung von Kindern mit SMA innerhalb von zwei Werktagen. Bei einem positiven Screeningbefund muss bei dieser Erkrankung keine zweite Screeningkarte abgenommen werden, sondern die Kinder sollen unmittelbar zur Bestätigungsdiagnostik und weiteren Betreuung in einer neuropädiatrischen Ambulanz mit Erfahrung in der Betreuung von Kindern mit SMA vorgestellt werden. Eine Liste der neuromuskulären Zentren, die als Ansprechpartner für Patienten aus dem Neugeborenencreening zur Verfügung stehen und welche alle momentan möglichen Therapieoptionen anbieten, liegt den Screeninglaboren vor und ist einsehbar auf den Internetseiten der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM) unter www.dgm-behandlungszentren.org. Zur Bestätigungsdiagnostik wird eine zweite Blutprobe in einem humangenetischen Labor analysiert. Diese Analyse um-

fasst auch die Bestimmung der SMN2-Kopien-Zahl, an der sich die weitere Behandlung orientiert. Bei Kindern mit 2 oder 3 SMN2-Kopien wird den Eltern dringend geraten, schnellstmöglich eine Behandlung mit einer der zugelassenen Substanzen zu beginnen. Bei 4 SMN2-Kopien wird die Indikation einer präsymptomatischen Therapie derzeit diskutiert; in Absprache mit den Eltern kann entweder eine Behandlung innerhalb des ersten Lebensjahrs oder eine engmaschige Überwachung mit Therapiebeginn bei Auftreten erster klinischer Hinweise auf die Erkrankung durchgeführt werden. In den seltenen sehr schweren Fällen mit bereits zum Zeitpunkt der Geburt bestehender Notwendigkeit einer Beatmung kann je nach klinischem Befund auch ein rein palliativer Ansatz erwogen werden. Die Bestätigungsdiagnostik sollte in spätestens 10 Werktagen abgeschlossen und der Befund mitgeteilt sein, um einen frühen Therapiebeginn zu ermöglichen.

Prognose: Durch die inzwischen verfügbaren Therapieansätze hat sich die Prognose der SMA für die allermeisten betroffenen Kinder durchgreifend verbessert: Früher unvorstellbare motorische Entwicklungsschritte können erreicht werden, motorische Rückschritte und frühe Mortalität werden verhindert. Aufgrund der Neuartigkeit der

Therapien lässt sich jedoch ihr Einfluss auf den Langzeitverlauf derzeit noch nicht beurteilen.

⊕ **Achtung:** Heparin stört die Analyse und führt zu nicht auswertbaren Ergebnissen. Deshalb darf für das Neugeborenen-Screening immer nur Nativ-Blut verwendet werden! ⊕

Zitiert aus: AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) Leitlinie „Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellerkrankheit, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose“ Version 4.2

MUKOVISZIDOSE (CYSTISCHE FIBROSE, CF)

Prävalenz ca. 1:4.500

Pathophysiologie: Mukoviszidose (auch Cystische Fibrose genannt) ist eine erbliche Krankheit, die ungefähr 1 von 4.500 Kindern betrifft. Pathogene Varianten im *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 Regelscreening, 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 99,9ten 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 99,9ten aber oberhalb der 99ten 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 Mutationen 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.

KONTAKT

Über diese Nummer können Sie uns telefonisch erreichen. Testkarten und Elterninformationen können Sie über das Kontaktformular auf unserer Webseite bestellen. Auch Anregungen oder Kritik nehmen wir gerne entgegen.

Neugeborenen-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: neugeborenen-screening@uni-hd.de

Webseite: www.neugeborenen-screening.uni-hd.de

Außerhalb der angegebenen Zeiten erreichen Sie uns in Notfällen (bitte keine Ergebnisabfrage bei gesunden Kindern!) über die Pforte der Kinderklinik unter **06221 56-4002** (Stoffwechselhintergrunddienst).

Weitere Informationen finden Sie auf unserer Webseite



IMPRESSUM

Herausgeber

PD Dr. med. Friederike Hörster
Prof. Dr. phil. nat. Jürgen G. Okun
Prof. Dr. med. Markus Bettendorf
Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann

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

Gestaltung und Layout

Unternehmenskommunikation
Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Heidelberg
Leiterin Doris Rübsam-Brodtkorb
www.klinikum.uni-heidelberg.de
Grafik | Andreas Hafner
Fotos | Medienzentrum, photocase.com, sxc.hu, istockphoto

Stand

Stand gemäß Kinderrichtlinie Oktober 2021

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