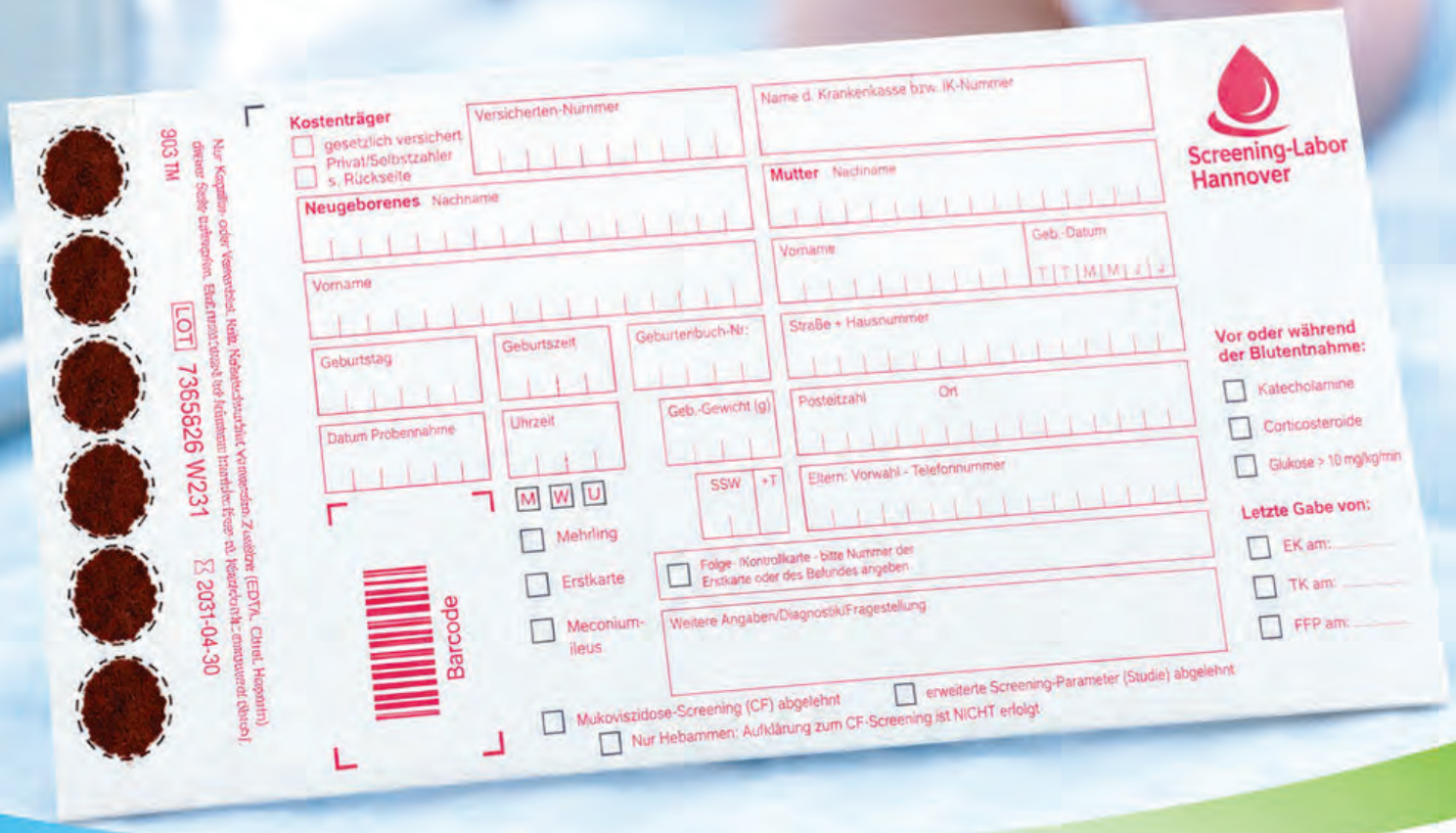
Screening-Labor
Hannover

Informationen für Einsender

Laboruntersuchungen zum **erweiterten Neugeborenen-Screening**



Stand 2026

Impressum
Dr. med. Dr. rer. nat. Nils Janzen
Facharzt für Laboratoriumsmedizin, Diplom-Biochemiker

Dr. med. Thomas Neiße
Facharzt für Laboratoriumsmedizin, Facharzt für Dermatologie und Venerologie, Sexualmedizin

Aktualisierte Ausgabe 2026

Hausanschrift: Am Steinweg 11A/13B
30952 Ronnenberg/Benthe

Postanschrift: Postfach 91 10 09
30430 Hannover
Telefon: +49 5108 92163-0 (Zentrale)
Telefax: +49 5108 92163-19
E-Mail: labor@metabscreen.de

Webseiten: www.metabscreen.de, www.screening-labor.de

Titelbild: KI generiert am 30.10.2026

Wichtige Hinweise

Screening-Untersuchungen dienen der Feststellung von Verdachtsfällen. Sie ersetzen weder andere klinisch-chemische Analysen noch die klinische Diagnostik bei symptomatischen Patienten. Brauchbare Ergebnisse setzen die in diesem Heft beschriebene Qualität der Blutproben voraus.

Nach bestem Wissen entsprechen die Angaben in diesem Heft dem aktuellen Stand von Medizin und Wissenschaft (Oktober 2026). Sie entbinden die Benutzer nicht von der Pflicht, die Richtigkeit im Einzelfall selbst zu prüfen und diagnostische und therapeutische Maßnahmen für jedes Kind sorgfältig abzuwägen; bei Medikamenten sind stets die Herstellerinformationen zu beachten. Das Screening-Labor Hannover übernimmt keine Haftung für Irrtümer und Übertragungsfehler. Die Nennung von Produkten oder Verfahren ist keine Empfehlung und keine Aussage zu deren Qualität; eine diesbezügliche Haftung wird ausgeschlossen.

Das Neugeborenen-Screening erfolgt nach der Kinder-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) auf der Grundlage des Gendiagnostikgesetzes (GenDG).

Die in diesem Heft verwendeten Berufs- und Funktionsbezeichnungen gelten ohne besondere Kennzeichnung für weibliche, diverse und männliche Personen.

© Copyright-Hinweis (2026): Alle Inhalte dieses Werkes, insbesondere Texte, Fotografien und Grafiken, sind urheberrechtlich geschützt. Das Urheberrecht liegt, soweit nicht ausdrücklich anders gekennzeichnet, beim **Screening-Labor Hannover**. Für eine Verwendung bitten wir um vorherige schriftliche Zustimmung.

Inhalt

Gesetzliche Grundlagen, Richtlinien und Empfehlungen 1
Allgemeine Informationen zum Screening-Labor Hannover 2
Aufgaben des Screening-Labors Hannover 4
Neugeborenen-Screening – prä- und postanalytischer Teil 7
Einwilligungserklärung 7
Zeitpunkt der Blutentnahme 8
Technik der Blutabnahme 8
Testkarte 9
Vorgedrucktes Einsendeformular 11
Versand der Testkarten an das Labor 13
Dokumentation des Neugeborenen-Screenings und Verantwortlichkeit 14
Befundübermittlung an die Einsender/Anforderung von Kontrollen 15
Abrechnung 16
Datenschutz 17
Störungen / Fehlerquellen des Neugeborenen-Screenings 18
Allgemeines zu den Labormethoden 20
Zielkrankheiten des Screenings 23
Angeborene (konnatale) Hypothyreose 23
Adrenogenitales Syndrom vom Typ des 21-Hydroxylase-Mangels 25
Biotinidase-Mangel 26
Galaktosämie 28
Phenylketonurie (PKU) und Hyperphenylalaninämie (HPA) 31
Ahornsirupkrankheit (*Maple sirup urine disease, MSUD*) 32
Störungen der β-Oxidation der Fettsäuren 34
Glutarazidurie Typ 1 35
Isovalerianazidämie 36
Tyrosinämie Typ I 37
Schwere kombinierte Immundefekte (SCID) 38
Sichelzellkrankheit (SCD) 40
5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) 41
Vitamin-B12-Mangel 41
Homocystinurie 42
Propionazidämie (PA) und Methylmalonazidurie (MMA) 43
Screening auf Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) 44
Weitere selektive bzw. das Neugeborenen-Screening ergänzende Untersuchungen 47
Carnitin/Acylcarnitine 47
Aminosäuren / Verlaufskontrollen bei PKU und MSUD 47
Succinylaceton-Verlaufsbestimmung / Nitisinon (NTBC) 47
Vitamin D aus Trockenblut 48
Steroide aus Speichel 48
Organoazidopathien 48
Defekte des Harnstoffzyklus 48
Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G6PD) 49
Studien 52
Ausblick 53

Gesetzliche Grundlagen, Richtlinien und Empfehlungen

Analytik und Interpretation der Früherkennungsuntersuchungen auf angeborene Stoffwechseldefekte, endokrine Störungen und Defekte des Blut-, immun- und neuromuskulären Systems werden ständig weiterentwickelt und erweitert. Nicht jede Erwartung, die mit der Aufnahme einer Screening-Untersuchung verbunden ist, erfüllt sich jedoch.

Um eine an wissenschaftlichen Ergebnissen ausgerichtete Einheitlichkeit zu erreichen, haben Fachgesellschaften, Krankenkassen und Gesetzgeber in vielen Industrieländern Richt- oder Leitlinien veröffentlicht.

In Deutschland unterliegt das Neugeborenen-Screening dem Gendiagnostikgesetz (GenDG, Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen vom 31. Juli 2009 in der jeweils geltenden Fassung). Nach § 3 GenDG handelt es sich um eine genetische Reihenuntersuchung, näher geregelt in § 16.

Maßgeblich ist außerdem die Kinder-Richtlinie des G-BA über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Abschnitt „Erweitertes Neugeborenen-Screening“). Wesentliche neuere Änderungen: Beschluss vom 21.03.2024 (u. a. Befundmitteilung durch das Labor und Tracking, gültig seit 13.01.2025) und Beschluss vom 15.05.2025 (vier zusätzliche Zielkrankheiten, anzuwenden seit 15.05.2026). Die Richtlinie legt den Anspruch der Neugeborenen auf Früherkennung von derzeit 21 Zielkrankheiten fest und formuliert gemeinsam mit dem GenDG Qualitätsanforderungen an Ärzte und Labore. In anderen Ländern sind teilweise andere Zielkrankheiten definiert.

Die frühere Richtlinie der Fachgesellschaften zur Organisation und Durchführung des Neugeborenen-Screenings (Monatsschr Kinderheilkd 150 [2002]: 1424 ff.) und die S2k-Leitlinie „Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien“ (AWMF 024/012 vom 15.01.2025) geben weiterhin wichtige Hinweise zum Gesamtprozess und zur Abklärung positiver Befunde (Tracking).

Zielkrankheiten des Neugeborenen-Screenings entsprechend der „Kinder-Richtlinie“ (seit 15.05.2026: 20 Krankheiten)

1. Primäre Hypothyreose
2. Adrenogenitales Syndrom (AGS)
3. Biotinidasemangel
4. Galaktosämie
5. Phenylketonurie (PKU) und Hyperphenylalaninämie (HPA)
6. Ahornsirupkrankheit (MSUD)
7. Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (MCAD)
8. Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (LCHAD)
9. Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (VLCAD)
10. Carnitinzyklusdefekte
    a) Carnitin-Palmitoyl-Transferase-I-Mangel (CPT-I)
    b) Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II-mangel (CPT-II)
    c) Carnitin-Acylcarnitin-Translokase-Mangel
11. Glutarazidurie Typ I (GA I)
12. Isovalerianazidämie (IVA)

13. Tyrosinämie Typ I
14. Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)
15. Sichelzellkrankheit
16. 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)
17. Vitamin-B12-Mangel
18. Homocystinurie
19. Propionazidämie (PA)
20. Methylmalonazidurie (MMA)
21. Mukoviscidose (cystische Fibrose, CF)

Die Nr. 17–20 sind seit dem 15.05.2026 Bestandteil des erweiterten Neugeborenen-Screenings (G-BA-Beschluss vom 15.05.2025). Die Kinder-Richtlinie unterscheidet zwischen dem „erweiterten Neugeborenen-Screening“ (Nr. 1–20) und dem gesondert geregelten Screening auf Mukoviszidose. Das hat Auswirkungen auf die Durchführung durch Hebammen (s. „Regelung für Hebammen“) und auf die dem Labor zugestandene Untersuchungszeit.

Weitere, ggf. erfassbare, aber in der Kinder-Richtlinie nicht aufgeführte angeborene Krankheiten sind u. a.:

- Weitere Störungen des Cobalamin-Stoffwechsels (Remethylierungsstörungen)
- Multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (Glutarazidurie Typ II)
- *β*-Ketothiolase-Mangel
- HMG-CoA-Lyase-Mangel
- Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase-Mangel
- Malonazidurie
- Isobutyrylglycinurie
- Citrullinämie, Argininosuccinatlyase-Mangel
- Carnitintransporter-Defekt
- Glucose-6-P-Dehydrogenase-Mangel
- Hämoglobinopathien

Diese Untersuchungen erfolgen teils im Rahmen eines selektiven Screenings bei symptomatischen Neugeborenen und Säuglingen, teils für internationale Auftraggeber und in Studien (s. Kapitel „Studien“) oder auf spezielle Anforderung. Die Aufnahme neuer Zielkrankheiten in das allgemeine Neugeborenen-Screening erfordert nach § 16 Abs. 2 GenDG die Zustimmung der Gendiagnostik-Kommission am Robert Koch-Institut; eine gezielte Untersuchung bei individuellem Bedarf ist davon jedoch unabhängig möglich.

Allgemeine Informationen zum Screening-Labor Hannover

Das Screening-Labor Hannover ist ein auf die Erkennung angeborener Krankheiten, insbesondere pädiatrischer Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien, spezialisiertes ärztliches Laboratorium. Es ist eine unabhängige, private Laborärztliche Berufsausübungsgemeinschaft (GbR) ohne formelle Einbindung in eine Organisation oder Einrichtung. Der Einzugsbereich liegt in mehreren Bundesländern mit Schwerpunkt Niedersachsen; es werden auch Proben aus dem Ausland bearbeitet. Untersuchungen werden nur zu den regulären Dienstzeiten durchgeführt; Notfalluntersuchungen werden nicht angeboten.

Praxisbetreiber und Praxissitz
Dr. med. Dr. rer. nat Nils Janzen,
Facharzt für Laboratoriumsmedizin, Dipl.-Biochemiker
Dr. med. Thomas Neiße
Facharzt für Laboratoriumsmedizin, Facharzt für Dermatologie und Venerologie, Sexualmedizin
Aktualisierte Ausgabe 2026

Postfach-Anschrift: Postfach 91 10 09, 30430 Hannover
Haus- und Lieferanschrift: Am Steinweg 11A/13B, 30952 Ronnenberg/Benthe
Email: labor@metabscreen.de (weitere auf der Webseite)
Webseite: www.metabscreen.de; www.screening-labor.de

Zuständige Ärztekammer: Ärztekammer Niedersachsen, Bezirksstelle Hannover
Berufsordnung der Ärztekammer Niedersachsen (www.aekn.de)
Sämtliche Arztbezeichnungen wurden in der Bundesrepublik Deutschland verliehen.
Zuständige Kassenärztliche Vereinigung: KV Niedersachsen, Bezirksstelle Hannover www.kvn.de

Akkreditierung: Das Screening-Labor Hannover ist akkreditiert durch:

Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkkS) GmbH D-ML-19642-02-00
Die regelmäßige Überwachung erfolgt durch die Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH (DAkkS).

Aufgaben des Screening-Labors Hannover

Das Screening-Labor Hannover untersucht überwiegend Blutproben, die Neugeborenen in den ersten Lebenstagen entnommen und auf Filterpapier angetrocknet eingeschickt werden. Das Screeningprogramm umfasst alle in der Kinder-Richtlinie genannten Zielkrankheiten; darüber hinaus werden individuelle Untersuchungen angeboten. Bestimmt werden Hormone, Stoffwechselprodukte, Enzymaktivitäten und mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) vervielfältigte DNA-Abschnitte.

Das Screening-Labor Hannover analysiert Blutproben, die in Kliniken und Arztpraxen oder von freiberuflichen Hebammen im Auftrag von Ärzten entnommen wurden. Die verantwortlichen Ärzte klären die Sorgeberechtigten auf und dokumentieren deren Einwilligung vor der Untersuchung; ein Informationsblatt stellt das Labor zur Verfügung. Die Einsender erhalten die Befunde und sind für die notwendigen Maßnahmen beim Kind zuständig. Bei einem auffälligen Befund mit Krankheitsverdacht informiert seit 13.01.2025 das Labor die Eltern unmittelbar (s. „Befundübermittlung“) und benennt bei Bedarf geeignete ärztliche Spezialisten. Da sich einige Störungen schon in den ersten Lebenstagen schwer manifestieren, messen wir der Logistik des Probentransportes und der Geschwindigkeit der Analyse besondere Bedeutung bei.

Durch die Entwicklung neuer Methoden und die wissenschaftliche Auswertung der Screeningdaten trägt das Labor gemeinsam mit nationalen und internationalen Partnern zur Evaluation und Weiterentwicklung der Screening-Programme bei. Eine enge Zusammenarbeit besteht mit der Abteilung für Stoffwechselmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover (Leiter: Prof. Dr. med. A. Das).

Struktur des Labors

Nach § 5 GenDG setzt die Erlaubnis zu gendiagnostischen Analysen die Akkreditierung des Labors voraus (angemessene Ausstattung, qualifiziertes Personal, Untersuchung nach dem Stand von Wissenschaft und Technik, interne und externe Qualitätssicherung). Das Screening-Labor Hannover ist ein fachärztlich geleitetes, akkreditiertes Labor und erfüllt die Anforderungen des GenDG und der Kinder-Richtlinie.

Nach § 25 der Kinder-Richtlinie müssen Labore u. a. eine Mindestzahl untersuchter Erstscreeningproben pro Jahr erreichen, über geeignete Ausstattung und qualifiziertes Personal verfügen (belegt durch die DAkkS-Akkreditierung), die Filterpapierkarten an die Einsender versenden und vierteljährlich ein Verzeichnis der nächsterreichbaren Stoffwechselzentren und Endokrinologen mit 24-Stunden-Erreichbarkeit aktualisieren.

Der Laborbereich gliedert sich in ein Routinelabor für die Screeningproben, ein Entwicklungslabor für Methodenentwicklung, -evaluierung und individuelle Analysen und en Labor für genetische Analysen (Screening und selektive Untersuchungen), jeweils mit wissenschaftlicher Laborleitung. Beurteilung der Analysen und Befunderstellung erfolgen durch die in der Praxis tätigen Laborärzte und werden im Hinblick auf die Literatur ärztlich evaluiert. Eine akademische Fachkraft ist regelmäßig mit dem Tracking befasst, dem Nachverfolgen auffälliger Befunde bis zur gesicherten Diagnose mit Therapieeinleitung oder bis zum Ausschluss des Verdachts. Das Tracking dient der Optimierung der Laboranalytik; es entbindet weder die „verantwortliche ärztliche Person“ von ihren Pflichten nach GenDG noch den Einsender von der Durchführungsverantwortung nach § 19 der Kinder-Richtlinie.

Die Verwaltung umfasst Datenerfassung, Abrechnung und Buchführung. Das EDV-System wird von einem IT-Mitarbeiter, freien Mitarbeitern und einer Softwarefirma betreut. Bestellt sind ein betrieblicher Datenschutzbeauftragter und ein Qualitätsmanagement-Beauftragter (QMB).

Qualitätsmanagement-System

Die Kinder-Richtlinie (§ 26) fordert u. a. die eindeutige Zuordnung von Proben und Ergebnissen, die Beachtung der berufsrechtlichen Anforderungen an die persönliche Leistungserbringung, die zeitnahe Untersuchung nach Probeneingang mit Befund spätestens 24 Stunden nach Eingang und eine Laborleistung zumindest von Montag bis Samstag. Das Screening-Labor Hannover erfüllt diese Kriterien; sein Qualitätsmanagement-System entspricht der DIN EN ISO 15189.

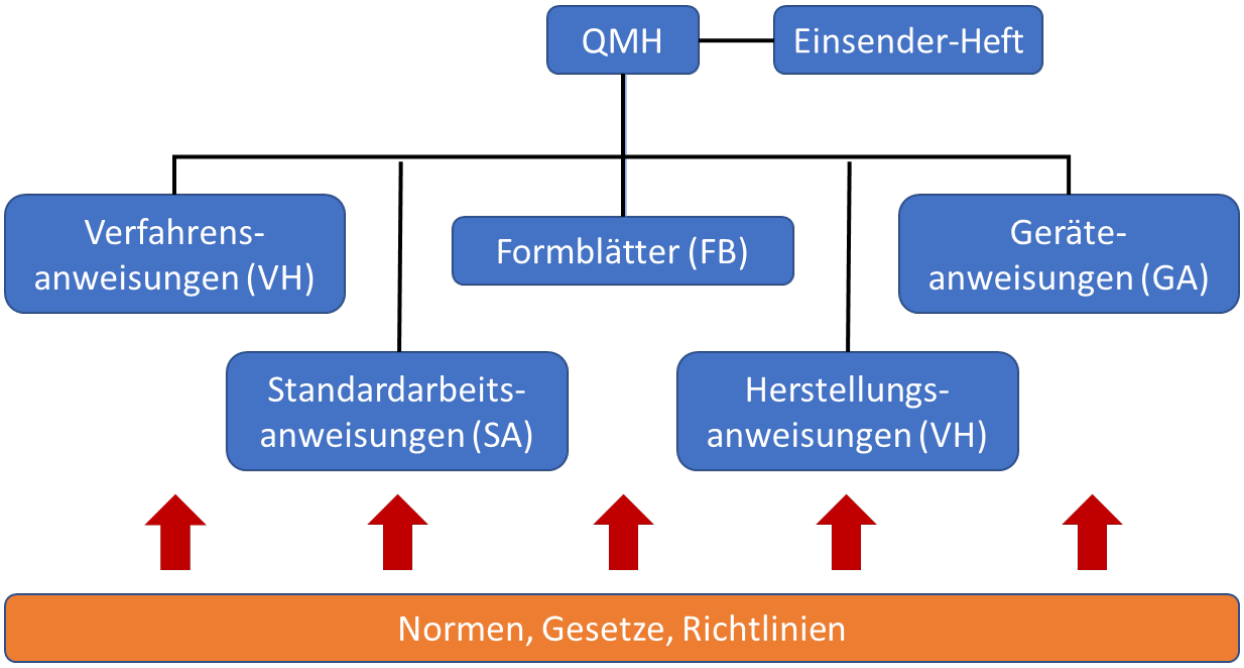


Abb.: Qualitätsmanagement-System

Die Praxisleitung trägt die Gesamtverantwortung für die Qualität. Die Leitung des Routinelabors ist für den praktischen Teil zuständig. Die Qualitätssicherung umfasst interne und externe Qualitätskontrollen, Ringversuche und Interlabor-Vergleiche; die Leistung wird anhand messbarer Qualitätsziele und statistischer Auswertungen bewertet. Alle betroffenen Mitarbeiter wirken an der Umsetzung mit; ein Qualitätsmanagement-Handbuch (QMH) liegt vor.

Grundsätze der Qualitätspolitik:

- Optimale Qualität auf allen Stufen der Analytik, einschließlich Beratung und Einflussnahme auf die präanalytischen Bedingungen bei den Einsendern.
- Kurze Bearbeitungszeiten (in mehr als 90 % der Fälle höchstens 12 Stunden), beste verfügbare Methodik und klare Befunde.
- Nur Geräte mit regelmäßig überprüfter Funktionstüchtigkeit (Wartungsverträge, Kalibrierung, Referenzmaterial).
- Qualifiziertes, regelmäßig fortgebildetes Personal; die Fortbildungen werden dokumentiert.

- Interne Audits durch qualifizierte, von den auditierten Prozessen unabhängige Mitarbeiter.
- Umgehende, vollständige Bearbeitung von Anfragen und Beschwerden der Einsender mit systematischer Auswertung.
- Regelmäßige interne Fortbildungen und Überprüfung der Qualitätskontrollen, um Fehler in der Auftragsbearbeitung zu vermeiden.

Inhaber und Mitarbeiter der Laborpraxis sind verpflichtet, die im Labor allgemein üblichen Verhaltensregeln und die Forderungen des Qualitätssicherungs-Systems einzuhalten.

Neugeborenen-Screening – prä- und postanalytischer Teil

Einwilligungserklärung

Das GenDG verlangt für genetische Untersuchungen, zu denen das Screening zählt, eine umfassende ärztliche Aufklärung der Sorgeberechtigten (§ 9), eine ausdrückliche schriftliche Einwilligung (§ 8) und eine angemessene Bedenkzeit.

Nach § 16 der Kinder-Richtlinie sind die Eltern vor dem Screening eingehend und mit Unterstützung des Informationsblattes (Anlage 3) durch den verantwortlichen Arzt aufzuklären; bei hebammengeleiteten Geburten kann die Hebamme aufklären, wenn eine ärztliche Rückfrage möglich ist. Die Aufklärung ist vor der Untersuchung zu dokumentieren. Nach angemessener Bedenkzeit (auf die verzichtet werden kann) willigt mindestens ein Elternteil durch Unterschrift ein. Die Einwilligung umfasst den Umfang der genetischen Untersuchung, die Übermittlung personenbezogener Daten an das Labor und – bei auffälligem Befund – die unmittelbare Kontaktaufnahme durch das Labor. Sie kann jederzeit mit Wirkung für die Zukunft widerrufen werden.

Die Aufklärung ist nach § 7 GenDG eine ärztliche Aufgabe. Sie erfolgt mündlich; das Informationsblatt hat unterstützenden Charakter. Aus Beweisgründen ist zu dokumentieren, dass ein persönliches Gespräch stattgefunden hat. Es umfasst Nutzen und mögliche Risiken des Screenings für das Neugeborene sowie einen Überblick über die Zielkrankheiten und ihre Behandlungsmöglichkeiten. Für das Screening auf Mukoviszidose sind eine gesonderte Aufklärung und Einwilligung erforderlich.

Elterninformationen stehen auf unserer Homepage in deutscher und weiteren Sprachen zur Verfügung. Die aktuellen Fassungen berücksichtigen die seit 15.05.2026 hinzugekommenen Zielkrankheiten; vorhandene Exemplare bleiben gültig, da sie diese Krankheiten bereits einschließen.

Das zur Dokumentation verwendete Exemplar verbleibt bei den Entbindungs- oder Patientenunterlagen; den Eltern sollte eine Kopie ausgehändigt werden.

Zeitpunkt der Blutentnahme

Optimal ist die Blutentnahme zwischen der 48. und 72. Lebensstunde; sie soll nicht vor der vollendeten 36. und nicht nach der 72. Lebensstunde erfolgen (§ 20 Kinder-Richtlinie). Versäumte Entnahmen sind unverzüglich nachzuholen. Das gilt auch für Entnahmen zu Hause oder in der Arztpraxis. Eine Punktion möglichst kurz nach der 48. Stunde ist sinnvoll, weil bei AGS, Fettsäureoxidationsstörungen, Ahornsirupkrankheit und Galaktosämie schwere Stoffwechselentgleisungen schon vor Ende der ersten Lebenswoche auftreten können; auch bei Hypothyreose und PKU ist ein früher Therapiebeginn erwünscht.

Sonderfälle:

- Entlassung oder Verlegung vor der 36. Lebensstunde: Es sind zwei Proben erforderlich – die erste in der Entbindungsklinik, die zweite zwischen der 36. und 72. Lebensstunde ambulant oder in der weiterbehandelnden Klinik. Eine frühere Entnahme erhöht das Risiko falsch positiver und falsch negativer Befunde; die Eltern sind über die Notwendigkeit der zweiten Untersuchung zu informieren. Verweigern die Eltern die empfohlene Untersuchung, besteht auch bei schriftlicher Dokumentation ein hohes Haftungsrisiko für die verantwortliche Entbindungseinrichtung, die verantwortliche ärztliche Person oder eine eigenverantwortlich entbindende Hebamme.
- Frühgeborene: Das Screening erfolgt zum allgemein empfohlenen Zeitpunkt; bei Geburt vor der 32. Schwangerschaftswoche ist zusätzlich ein Zweitscreening im korrigierten Alter von 32 Schwangerschaftswochen erforderlich.
- Therapie: Die erste Probe ist unabhängig vom Alter vor einer Transfusion (auch Frischplasma), Kortikosteroid- oder Dopamintherapie zu entnehmen. Bei Erstscreening vor der 36. Lebensstunde ist eine spätere Wiederholung erforderlich.
- Wochenende, Feiertage: Nach der Kinder-Richtlinie soll die Probe innerhalb von 24 Stunden nach Entnahme versandt werden. Bitte die Entnahme so planen, dass der Versand nicht unmittelbar vor Doppelfeiertagen oder langen Wochenenden erfolgt (Instabilität einiger Bestandteile). Freitags versandte Proben erreichen das Labor meist am Samstag und werden dort bearbeitet. Für die Wahl eines schnellen Post-Dienstleisters (meist Deutsche Post) ist der Einsender/Veranlasser verantwortlich.

Technik der Blutabnahme

Es wird natives Venen- oder Fersenblut entnommen, auf die vom Labor bereitgestellte Filterpapierkarte aufgetropft und bei Raumtemperatur getrocknet (§ 21 Kinder-Richtlinie). Die Berechtigung zur Blutentnahme richtet sich nach dem Berufsrecht. Entnahme, Angaben zum Neugeborenen und Versanddatum sind auf der Karte und im Kinderuntersuchungsheft zu dokumentieren (Überprüfung bei der U2); die eindeutige Zuordnung der Probe zum Kind ist sicherzustellen. Die Probe soll innerhalb von 24 Stunden nach Entnahme an das Labor gesandt werden. Ablehnung des Screenings oder Tod des Neugeborenen vor der ersten Entnahme sind auf einer Leerkarte zu dokumentieren und an das Labor zu senden.

Die so genannte „Leerkarte“

„Leerkarten“ (nicht betropfte, jedoch ausgefüllte Trockenblutkarten) dienen der vollständigen Erfassung aller Neugeborenen im Screeningprozess; sie ersetzen die rechtzeitige Blutentnahme nicht. Eltern lassen das Screening nach anfänglicher Ablehnung häufig doch noch durchführen.

Das Labor gleicht Leerkarten mit später eintreffenden Einsendungen ab und schreibt den Einsender nach einigen Tagen an, wenn keine Probe eintrifft, ohne damit die Verantwortung für das Screening zu übernehmen.

Qualität der Blutprobe

Die Qualität der Blutprobe ist entscheidend für die Qualität der Ergebnisse (aktuelle Hinweise: www.metabscreen.de).

Geeignet sind:	**Nicht geeignet sind:**
- Kapillarblut	- Nabelschnurblut
- Venenblut	- EDTA- und Citratblut

Praktische Durchführung der Fersenpunktion

- Erhöhung der Hauttemperatur einfach und wirkungsvoll: Fuß mit einem 40 bis 42°C warmen feuchten Tuch für 5 Minuten umwickeln. Nicht empfohlen werden hyperämisierende Salben.
- Kind möglichst aufrecht im Arm halten. Das erhöht die Blutfülle in der herabhängenden Ferse.
- Desinfektion der Haut. Die Ferse mit einem sterilen Tupfer abwischen, der mit 70 bis 80-prozentigem Alkohol getränkt ist. Vor der Punktion sorgfältig trocknen lassen. Nicht geeignet sind Händedesinfektionsmittel. Sie enthalten Substanzen, die die Analysen stören könnten.
- Punktieren: Nur innerer oder äußerer Fersenrand sind zur Punktion geeignet. Ferse gut mit der Hand fixieren. Punktieren der Ferse mit einer Sicherheitslanzette, die auf Grund ihrer Konstruktion ein zu tiefes Einstechen verhindert, um die Gefahr der Verletzung des Fersenbeinknochens zu minimieren.

Geeignet sind Sicherheitslanzetten mit breiter Schnittfläche (Einmalgeräte mit schneidender Bewegung, „Miniskalpell“): Sie verursachen weniger Schmerzen und eröffnen mehr Kapillaren. Auf Nachfrage nennt das Labor geeignete Produkte.



Abb.: Für die Punktion geeignete Bereiche am Fuß des Neugeborenen sind markiert.

Entsorgungshinweis

Spitze und scharfe Gegenstände sind so zu entsorgen, dass eine Verletzung Dritter ausgeschlossen ist. Abfälle der Blutgewinnung für das Neugeborenen-Screening gelten in der Regel nicht als infektiös.

Testkarte

Es dürfen nur die vom Screening-Labor bereitgestellten Karten verwendet werden. Seit 2024 erhalten alle Einsender neue Trockenblutkarten aus Filterpapierstreifen und Einsendeschein sowie personalisierte Etikettenbögen (auch zur Dokumentation, z. B. im Geburtenbuch). Die Felder bitte nur mit blauem oder schwarzem Stift ausfüllen; rote Stifte werden bei der automatischen Erkennung ausgeblendet. Der Einsendeschein passt in gewöhnliche

Briefumschläge (mit oder ohne Fenster); die Adresse steht auf der Rückseite. Die Karte ist vollständig auszufüllen: Name und Geburtsdatum des Neugeborenen, Tag der Probennahme und Angaben zum Einsender.
Die Karte besteht aus Baumwollfasern standardisierter Dicke und Saugfähigkeit (CE-gekennzeichnet). Bei korrektem Auftragen enthält jeder markierte Kreis eine definierte Blutmenge – nur so lassen sich die Inhaltsstoffe mit ausreichender Genauigkeit bestimmen.
Bitte alle markierten Kreise mit jeweils einem dicken Tropfen füllen, der auf die Vorderseite aufgegeben wird und so viel Blut enthält, dass Vorder- und Rückseite vollständig getränkt sind. Blut nicht mehrfach auf dieselbe Stelle auftragen (falsche Ergebnisse). Ist Blut schwer zu gewinnen, lieber weniger Kreise füllen (mindestens 5!), diese aber vollständig. Bei zu wenig getränkten Kreisen kann das Labor positive oder zweifelhafte Ergebnisse nicht sofort wiederholen.



Abb.: Korrekt mit Blut betropfte Testkarte

Vom korrekten Auftragen hängt die Zuverlässigkeit der Ergebnisse ab. Am besten berührt man die Bluttropfen an der Ferse vorsichtig mit der Karte. Kapillaren mit EDTA, Citrat oder Heparin sind ungeeignet, da diese Zusätze die Analytik stören. Venöses Blut darf aufgetropft (nicht gegossen) werden, jedoch kein Citrat-, Heparin- oder EDTA-Blut, kein Blut aus Serumröhrchen nach Eintritt der Gerinnung und kein Blut aus liegenden intravasalen Zugängen (Vermischung mit Infusionslösung). Das Blut darf vor dem Auftropfen weder gerinnen noch sich in zelluläre und flüssige Bestandteile trennen, da Vollblut benötigt wird. Danach die Karte bei Raumtemperatur mindestens 2–3 Stunden gut trocknen lassen, am besten senkrecht angelehnt; die durchtränkten Areale dürfen keine Gegenstände berühren. Jede zusätzliche Wärmeeinwirkung ist zu vermeiden.

Frisch mit Blut betropfte Karten:

- nicht auf die Heizung
- nicht direkt unter eine Schreibtischlampe
- nicht direkt in die Sonne legen
- nicht mit Warmluft behandeln

Karten dürfen auch im Auto nicht der Sonne und Wärme ausgesetzt werden. Der Transport in einem sehr warmen Auto ist eine wesentliche Ursache für kontrollbedürftige Ergebnisse (falsch niedrige Enzymaktivitäten) bei ambulanter Blutentnahme. Die Karten müssen vor dem Transport trocken sein (s. oben).



Abb.: Testkarte mit vor dem Auftragen geronnener Blutprobe. Folge: unzuverlässige Ergebnisse. Für das Screening nicht geeignet.

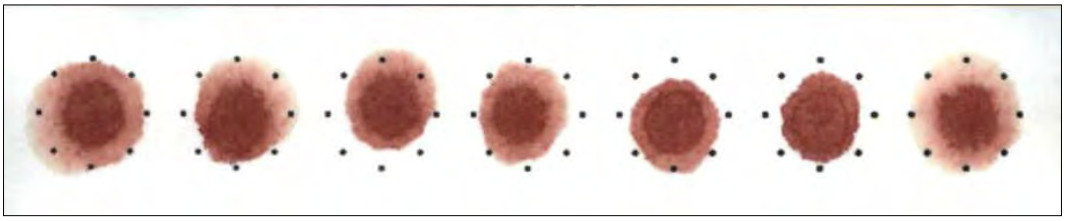


Abb.: Testkarte mit Trennung von Erythrozyten und Plasma. Folge: inhomogene Verteilung. Für das Screening nicht geeignet.

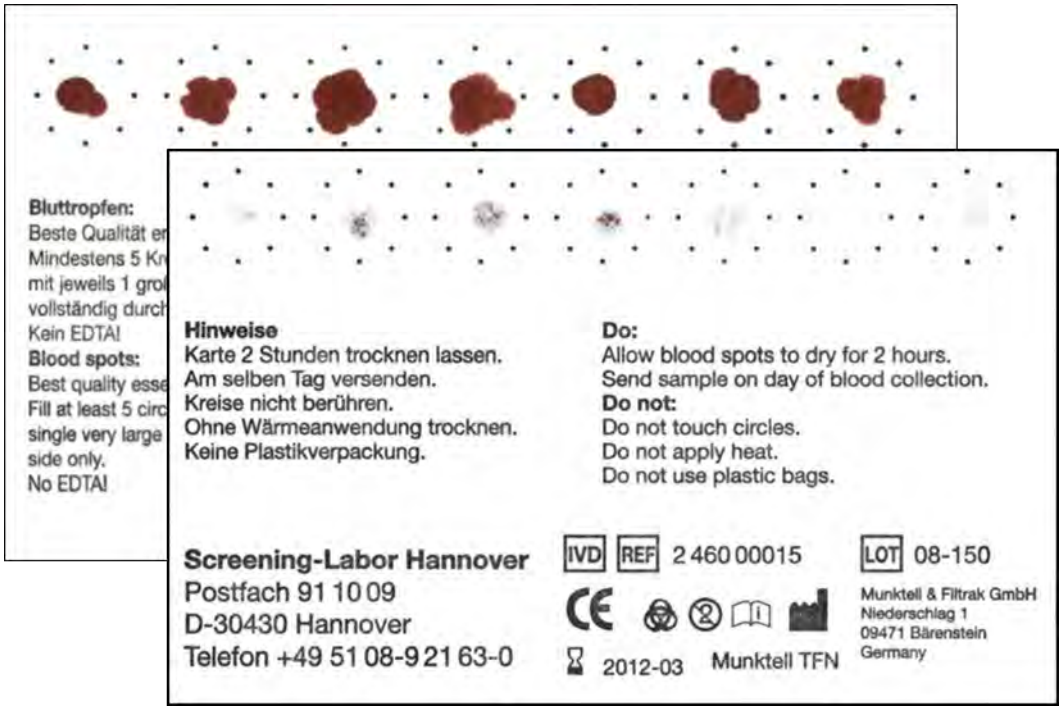


Abb.: Vorder- und Rückseite einer Testkarte, die nicht vollständig durchtränkt wurde. Folge: Quantifizierung sämtlicher Stoffwechselparameter und Hormone nicht möglich.

Vorgedrucktes Einsendeformular

Für Analyse, Befundübermittlung und Abrechnung benötigt das Labor einige Angaben; bitte verwenden Sie die bereitgestellten Einsendescheine. Die Einsendernummer über dem Adressfeld stellt sicher, dass hinterlegte Profile berücksichtigt werden und der Befund den Einsender ohne Verzögerung erreicht. Voradressierte Einsendescheine dürfen nicht an andere Einsender weitergegeben werden – auch nicht innerhalb eines Krankenhauses, wenn Stationen als getrennte Einsender erfasst sind. Beauftragen Krankenhäuser oder Ärzte Hebammen mit der Blutentnahme, ist der Einsendeschein des Auftraggebers zu verwenden; nur dieser erhält nach GenDG den ausführlichen Befund, die ausführende Hebamme einen Kurzbericht. Bei ambulanter Entnahme erfolgt die Abrechnung über die KV, bei Privatpatienten und Selbstzahlern über Rechnung.

Benötigte Angaben

Vom Kind: Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum und -uhrzeit, Tag und Uhrzeit der Blutentnahme, Geburtsgewicht, Gestationsalter, für das Screening relevante Therapiemaßnahmen, Anschrift sowie Krankenkasse (Name und Kassen-Nummer/IK). Die Versichertennummer ist nur anzugeben, wenn sie bereits vorliegt (s. „Überweisungsschein“).

Bei Privatversicherten und Selbstzahlern: die Privat-(Rechnungs-)Anschrift, Unterschrift des privat versicherten Elternteils.

Von den Eltern/Sorgeberechtigten: Name der Mutter (falls vom Namen des Kindes abweichend), Geburtsdatum der Mutter (zum Auffinden von Krankenunterlagen und in schwierigen Fällen von Kinderdaten), gültige Telefonnummer(n) und Adresse – das Labor kontaktiert die Eltern bei einem auffälligen Befund unmittelbar. Die Daten der Mutter dienen nicht der Abrechnung.
Die krankenhausüblichen Aufkleber mit den Patienten-Daten sind geeignet, sofern fehlende Angaben ergänzt werden.

Untersuchungsauftrag

- Bei Erstuntersuchungen wird in der Regel das gesamte Testspektrum angefordert; Sondervereinbarungen (z. B. bei Frühgeborenen und Testwiederholungen) sind bei den Einsenderdaten hinterlegt.
- Bei angeforderten Kontrolluntersuchungen soll nur der zu kontrollierende Parameter in Auftrag gegeben werden. Bei ambulanter Veranlassung der Kontrolluntersuchung und Blutentnahme ist ein Laborüberweisungsschein Muster 10 zusätzlich erforderlich.
- Bitte den Untersuchungsauftrag durch Ankreuzen des entsprechenden Feldes bestätigen. Die Unterschrift macht den Auftrag rechtskräftig und bestätigt, dass die Sorgeberechtigten nach Aufklärung eingewilligt haben – auch in die Weitergabe von Befundkopien an weiter- oder mitbehandelnde Ärzte oder Hebammen und an das Screening-Labor (Tracking). Die Unterschrift einer freiberuflichen Hebamme bestätigt zudem die Einhaltung des GenDG.
- Bei Privatversicherten, Selbstzahlern und gewünschten Zusatzuntersuchungen (z.B. IGeL-Leistungen) bitten wir im Hinblick auf die Abrechnung um eine Unterschrift zumindest eines Sorgeberechtigten zur Einwilligung in den Untersuchungsvertrag.

Überweisungsschein

- Bei ambulanter oder belegärztlicher Blutentnahme wird ein Laborüberweisungsschein (Muster 10) benötigt; zusätzlich ist der Einsendeschein auszufüllen.
- Die Abrechnung erfolgt im Ersatzverfahren mit den Personendaten des Säuglings; seit 2020 darf nicht mehr über die Daten der Mutter abgerechnet werden. Bitte auf dem Überweisungsschein angeben:
  - für die Abrechnung zuständige Krankenkasse (genaue Bezeichnung und Ort)
  - Krankenkassen-Nummer
  - bei Sozialhilfeempfängern und Asylbewerbern benötigen wir eine Kostenübernahmebestätigung des Kostenträgers, sofern keine Versicherten-Karte der Mutter oder des Kindes vorliegt
  - Name, Vorname, Geburtsdatum und vollständige Anschrift des Kindes
  - Versichertennummer des Kindes nur, wenn bereits vorhanden: Bei Säuglingen bis 3 Monate ist sie im Ersatzverfahren kein Pflichtfeld, die Angabe der eGK-ID entfällt (Bundesmantelvertrag-Ärzte, Anlage 4a).

Der Auftrag auf dem Überweisungsschein soll für die Vorsorgeuntersuchung lauten: **„Erweitertes Neugeborenen-Screening“, EBM 01724.** Anzukreuzen ist das Feld **„präventiv“**. Dies gilt auch in Fällen von sog. Zweitscreenings, z.B. bei Frühgeborenen oder für die Zweituntersuchung nach Entlassung vor der 36. Lebensstunde. Als Zweitscreening gilt auch die Wiederholung der gesamten Untersuchung, wenn diese wegen schlechter Bluttropfenqualität erforderlich sein sollte.

Bei Kontrolluntersuchungen sind auf dem Überweisungsschein die jeweils notwendigen Untersuchungen spezifiziert aufzuführen. Die Anforderung von Kontrollen kommt abrechnungstechnisch der Abklärung eines Krankheitsverdachtes gleich. Anzukreuzen ist das Feld **„kurativ“**. Kontrolluntersuchungen sind bei ambulanten Patienten von Ärzten zu veranlassen, sie belasten das kassenärztliche Laborbudget.
Regelmäßige Verlaufskontrollen, z. B. in der Betreuung eines PKU-Kindes, sind kurative Leistungen. Sie belasten das Laborbudget der Praxis nicht, wenn zusätzlich die **EBM-Ausnahmekennziffer 32017** (manifeste angeborene Stoffwechsel- und/oder endokrinologische Erkrankung(en) bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr) angegeben wird.

Regelung für Hebammen
Nach dem GenDG können Hebammen das Neugeborenen-Screening nur ausnahmsweise selbständig veranlassen, wenn sie die Geburt eigenständig geleitet haben (Hausgeburt) und ein Arzt für Rückfragen zur Verfügung steht – nach Absprache auch der Laborfacharzt des Screening-Labors. Bei durch Hebammen veranlassten Untersuchungen wird kein Überweisungsschein benötigt; für die Abrechnung sind dann die Personendaten des Kindes (Ersatzverfahren) sowie die zuständige Krankenkasse mit Ortsangabe und Kassennummer bzw. das zuständige Sozialamt mit Aktenzeichen des Neugeborenen anzugeben.
Die Kinder-Richtlinie unterscheidet das Neugeborenen-Screening vom Screening auf Mukoviszidose. Letzteres darf eine Hebamme weder anfordern noch durchführen lassen; sie muss die Eltern über die Möglichkeit informieren. Es darf erst nach Aufklärung der Eltern durch einen Arzt an- oder nachgefordert werden (s. Kapitel Mukoviszidose).
Bei allen ärztlich veranlassten ambulanten Screening-Untersuchungen wird der Überweisungsschein des Arztes benötigt. Erforderlich ist zusätzlich das genaue Ausfüllen unseres Auftragsscheines.
Bitte bei der Kontrolleinsendung (positive Vorprobe) beachten: Einsendung der Probe nur mit Überweisungsschein von niedergelassenen oder ermächtigten Ärzten. Nach geltendem Recht handelt es sich bei der Kontrolluntersuchung um eine kurative Leistung, die nicht von einer Hebamme veranlasst werden darf.
Weitergehende Laboruntersuchungen sind in der Regel über den betreuenden Haus- oder Kinderarzt zu veranlassen. Sie gehören nicht zu den Aufgaben einer Hebamme. Dies gilt auch für zusätzliche Untersuchungen aus der vorliegenden Testkarte.

Versand der Testkarten an das Labor

Die gut durchgetrockneten Testkarten (ohne Wärmeanwendung) zusammen mit dem Einsendeschein und ggf. Überweisungsschein im Umschlag an das Labor senden. Keine zusätzlichen Verpackungen, insbesondere keine Plastikbeutel: Sie bilden eine feuchte Kammer, in der Wärme bestimmte Stoffe zerstören kann.

Versenden:

- spätestens innerhalb von 24 Stunden nach der Entnahme (Kinder-Richtlinie), in der Regel am Tag der Probengewinnung per Deutsche Post Brief
- ausreichend frankiert; nicht mit privaten Postdienstleistern (erfahrungsgemäß deutliche Zustellverzögerungen)
- nicht als Eilbrief

- ein Einschreiben ist nicht notwendig; wird ein Einwurf-Einschreiben gewählt, können niedergelassene Ärzte die Mehrkosten über die EBM-Nr. 40102 abrechnen
- bei Versand über die Deutsche Post nur an unsere Postfachadresse, da bedeutend schneller als Hausadresse
- Kurierdienste benutzen die Hausadresse (Am Steinweg 11 A/13 B, 30952 Ronnenberg, OT Benthe). Die Proben müssen das Labor vor 9 Uhr erreichen, um noch am selben Tag vollständig analysiert werden zu können.

Sehr wichtig: Erreicht der Brief das regionale Briefzentrum der Deutschen Post vor Annahmeschluss (meist 19.30 Uhr), liegt er in der Regel am nächsten Morgen in unserem Postfach und kann sofort bearbeitet werden. Bitte bei der Poststelle erfragen, wann der nächste Transport zum Briefzentrum geht; die Leerungszeit eines Briefkastens genügt nicht. Der reguläre Versand an das Postfach ist bei rechtzeitiger Absendung erfahrungsgemäß zuverlässiger und schneller als Eilpost, Einschreiben und die meisten Kurierdienste – auch freitags. Proben können samstags untersucht werden, wichtige Ergebnisse erhalten Sie noch am selben Tag.

Dokumentation des Neugeborenen-Screenings und Verantwortlichkeit

Nach GenDG trägt die ärztliche Person, die die Eltern aufgeklärt und die Untersuchung veranlasst hat (häufig der geburtsleitende Arzt), die Gesamtverantwortung für alle Teilschritte des Screenings. Die Verantwortung für die Durchführung des Screenings liegt nach der Kinder-Richtlinie (§ 19) beim Leistungserbringer, der die Geburt verantwortlich geleitet hat – bei einer Hausgeburt ggf. bei einer Hebamme, die im Hinblick auf das GenDG einen Arzt einbeziehen muss. Mit der Probenübermittlung an einen berechtigten Laborarzt geht die Verantwortung für die Laboruntersuchungen und die Befundübermittlung auf diesen über.

Unbehandelt führen angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, Immundefekte und Hämoglobinopathien zu lebenslangen Beeinträchtigungen. Die Kinder-Richtlinie überträgt dem Einsender die entscheidende Verantwortung dafür, dass bei jedem Kind alle notwendigen Tests durchgeführt und aus positiven Ergebnissen die Konsequenzen gezogen werden; dennoch sind alle am Screening Beteiligten gefordert.

Erste Pflicht ist die exakte Buchführung über jede Blutentnahme sowie die schriftliche Dokumentation jedes Ergebnisses, der Aufklärung und der Einwilligung. Der Eingang der Untersuchungsergebnisse ist regelmäßig zu überprüfen und zu dokumentieren, damit kein Kind vergessen wird und keine Probe verloren geht. Fehlt eine Woche nach der Blutentnahme das Ergebnis, ist eine Rückfrage im Labor unbedingt erforderlich (am besten per Fax 05108-92163-19); den Probeneingang können Sie auch über die Abfrage „Probe eingegangen?“ auf der Webseite www.metabscreen.de prüfen.

Die Durchführung ist im Kinderuntersuchungsheft („Gelbes Heft“) in geeigneter Weise zu dokumentieren; das Screening-Labor stellt dafür Aufkleber zur Verfügung.

Der die U2 durchführende Arzt hat sich zu vergewissern, dass das Screening dokumentiert wurde; andernfalls hat er es nach der Kinder-Richtlinie durchzuführen. Er kann sich auch im Labor nach der Durchführung erkundigen und – bei Einverständnis der Eltern und sofern er (weiter-) behandelnder Arzt ist – eine Befundkopie anfordern, im Hinblick auf die DSGVO am besten per Faxabfrage.

Befundübermittlung an die Einsender/Anforderung von Kontrollen

Seit dem 13.01.2025 gilt nach der Kinder-Richtlinie: Ergibt die Untersuchung einen auffälligen Befund mit Krankheitsverdacht, informiert das Labor die Eltern (Personensorgeberechtigten) unmittelbar und nicht mehr den Einsender. Es weist auf die Notwendigkeit einer schnellen, fachkompetenten Abklärung hin und vermittelt Kontakt zu einer spezialisierten pädiatrischen Einrichtung (bei Einwilligung der Eltern wird diese informiert). Telefonnummern und Adressen der Eltern und des Einsenders sind dafür auf dem abtrennbaren Einsendeschein anzugeben. Der schriftliche Befund geht weiterhin an den Einsender; unauffällige Befunde erhält er schriftlich, die Eltern erfahren sie nur auf ausdrückliche Nachfrage beim Einsender.

Fehlen erwartete Folgeproben (Kontroll- oder Zweitscreeningkarte), erinnert das Labor die Eltern. Bei stationär versorgten Kindern und bei Kontrollbedarf wegen schlechter Blutqualität, bei Frühabnahmen und bei Frühchen wendet sich das Labor weiterhin an den Einsender. Nach Abschluss von Diagnostik, Befundübermittlung und Abrechnung werden die Kontaktdaten gelöscht und die übrigen personenbezogenen Daten pseudonymisiert.

Die Untersuchungen sind in der Mehrzahl der Fälle am Abend des Probeneingangs abgeschlossen. Befunde werden täglich versandt – per Fax, Brief, elektronisch (LDT) oder als PDF über KIM (bitte KIM-Adresse an das Labor senden). Negative Ergebnisse erhalten Sie auf Wunsch als Einzel- oder Listenbefund; auffällige Befunde werden stets einzeln gedruckt und gefaxt sowie zusätzlich per Post verschickt. Rückfragen zu Befunden richten Sie bitte schriftlich per Fax (05108-92163-19) an das Labor.

Bei dringlichem Krankheitsverdacht muss schnell gehandelt werden: Die Eltern werden vom Labor unmittelbar informiert, der Einsender erhält den Befund per Fax und zusätzlich per Post.

Viele der gefundenen Erkrankungen sind sehr selten; niedergelassene Kinder- und Jugendärzte sowie Pädiater und Gynäkologen regionaler Krankenhäuser haben damit meist keine eigene Erfahrung. Die Ärzte des Labors liefern daher neben der Befundmitteilung Informationen zu den nächsten Schritten (Kontrolluntersuchungen, Klinikeinweisung, Vorstellung beim (Kinder-)Arzt) und auf Wunsch die Empfehlung von Stoffwechselzentren.

Zur weiteren Diagnostik der tandem-massenspektrometrisch entdeckten Erkrankungen verweisen wir auf die AWMF-Leitlinien und die Fachliteratur. Entscheidend ist die umgehende Einbeziehung erfahrener Stoffwechselexperten, pädiatrischer Endokrinologen und Immunologen sowie von Neuropädiatern.

Auch (noch) symptomfreie Kinder dürfen nicht warten: Die Gefahr einer Stoffwechselentgleisung ist in den ersten Lebenstagen besonders groß.

Leicht abweichende Ergebnisse begründen keinen Verdacht auf eine akute Gefährdung; der Einsender erhält dann nur einen schriftlichen Bericht. Die empfohlene Kontrolle (oder ein Zweitscreening) muss ohne Verzögerung veranlasst werden und sollte laut Richtlinie im ursprünglichen Screening-Labor erfolgen.

Proben mit schlechter oder ungenügender Blutstropfenqualität erfordern eine umgehende Wiederholung (Zweitscreening) und gelten wie ein fehlendes Screening. Das Labor versucht dennoch, auch aus unzureichendem Material eine möglicherweise lebensgefährliche Erkrankung zu erkennen.

Ein Zweitscreening ist erforderlich – unabhängig vom Ergebnis der ersten Probe – bei: Entnahme vor Vollendung der 36. Lebensstunde (Wiederholung möglichst zwischen der 48. und 72. Lebensstunde); Katecholamin- oder Kortikosteroidgabe zum Zeitpunkt der Entnahme (nach Absetzen

der Therapie); Frühgeborenen unter 32 Schwangerschaftswochen (bei errechnetem Gestationsalter von 32 SSW); vorangegangener Transfusion (Metaboliten und Hormone ca. eine Woche, Enzymaktivitäten wie GALT frühestens sechs Wochen nach der letzten Transfusion).

Abrechnung

Die Richtlinie gilt auf Grundlage von § 26 des SGB V für alle zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung durchgeführten Neugeborenen-Screenings, unabhängig davon, welcher Leistungserbringer sie einleitet oder erbringt (§ 14 der Kinder-Richtlinie) . Für ambulant versorgte Neugeborene wird über den Laborüberweisungsschein (Muster 10) abgerechnet, und zwar im Ersatzverfahren mit den Personendaten des Säuglings. Seit 2020 darf das Neugeborenen-Screening nicht mehr über die Daten der Mutter abgerechnet werden. Bei Säuglingen bis 3 Monate ist die Versichertennummer im Ersatzverfahren kein Pflichtfeld; die Angabe der eGK-ID entfällt (Bundesmantelvertrag-Ärzte, Anlage 4a; Auskunft der KV Niedersachsen).

Obligater Leistungsinhalt GOP 01724:

- Screening-Untersuchungen der Zielkrankheiten mittels verschiedener Laboruntersuchungsverfahren bzw. mittels der Tandem-Massenspektrometrie
- Befundübermittlung an den verantwortlichen Einsender

Zusätzlich abrechenbar durch das Labor: GOP 01728 (Zuschlag für die telefonische Information der Eltern über einen auffälligen Befund, seit 01.01.2025).

Der verantwortliche Einsender kann die Leistungsposition 01707 EBM abrechnen. Die GOP 01707 ist nur einmal pro Kind innerhalb von 10 Tagen p.p. abrechenbar. Obligater Leistungsinhalt:

- Eingehende Aufklärung der Eltern bzw. den (der, des) Personenberechtigten des Neugeborenen zu Sinn, Zweck und Ziel des erweiterten Neugeborenen-Screenings
- Aushändigung des Informationsblattes entsprechend Anlage 3 der Kinder-Richtlinie

Fakultativer Leistungsinhalt:

- Probenentnahme von nativem Venen- oder Fersenblut als erste Blutprobe oder Kontrollprobe mit Probenaufbereitung im Rahmen des erweiterten Neugeborenen-Screenings
- Versendung an das Screening-Labor
- Kostenpauschalen des Kapitels 40 für die Versendung von Untersuchungsmaterial; seit 01.01.2025 zusätzlich die Nr. 40102 (Zuschlag zur Nr. 40110 für den Einwurf-Einschreiben-Versand, tatsächlich entstandene Mehrkosten)

Für stationäre Patienten vereinbaren Krankenhäuser in der Regel einen Pauschalpreis für das Standard-Untersuchungsprogramm; Sonderuntersuchungen und die Abklärung von Verdachtsfällen sind nicht enthalten. Voraussetzung ist die korrekte Kostenträgerangabe - nachträgliche Änderungen verursachen hohe Kosten und führen zur Abrechnung nach Einzelpositionen.

Klinik-Patienten mit Wahlleistung („Chefarztbehandlung“), ambulante Privatpatienten und Selbstzahler erhalten eine Rechnung nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ); Versicherungen und Beihilfestellen erstatten die Kosten meist zumindest teilweise.

Datenschutz

Das Labor gewährleistet die Einhaltung der Datenschutzbestimmungen (§ 27 Kinder-Richtlinie): Es gelten die ärztlichen Grundsätze und die DSGVO; die Mitarbeiter werden bei Einstellung schriftlich zur Einhaltung verpflichtet, ein Datenschutzbeauftragter nach Art. 37 DSGVO und § 38 BDSG ist bestellt. Für die Aufbewahrung patientenbezogener Daten gelten die berufsrechtlichen Fristen (§ 10 Abs. 3 MBO-Ä) und das GenDG.

Restblutproben

Nach § 13 GenDG ist Probenmaterial zu vernichten, sobald es für den Untersuchungsauftrag nicht mehr benötigt wird; die Kinder-Richtlinie (§ 27) verlangt die Vernichtung von Restblutproben unverzüglich nach Abschluss der Ringversuche, spätestens nach 3 Monaten. Bis dahin werden die Proben unter Verschluss gelagert, soweit dies für die Bearbeitung des Auftrags erforderlich ist. Sind Wiederholungsuntersuchungen aus der Trockenblutkarte nicht mehr notwendig, werden die Karten verbrannt; das beauftragte Unternehmen versichert die datenschutzkonforme Vernichtung.

Störungen / Fehlerquellen des Neugeborenen-Screenings

Es gibt eine Vielzahl von Faktoren, die das Ergebnis des Neugeborenen-Screening beeinflussen können. Einige wichtige sind hier aufgeführt. Die Einhaltung der prä-analytischen Faktoren ist eine essenzielle Voraussetzung, dass das Neugeborenen-Screening entsprechend der Kinderlinie durchgeführt werden kann und die Anzahl kontrollbedürftiger Proben so gering als möglich ist.

Testparameter	Falsch-positives Ergebnis	Falsch-negatives Ergebnis
TSH	Blutentnahme vor der 36. Lebensstunde Jodhaltige Medikamente Jodkontamination des Kindes Thyreostatika bei der Mutter	Frühgeburt < 32. SSW, Katecholamine, EDTA, Transfusion/fresh frozen plasma, „spät-manifeste Hypothyreose "
17-OHP (17-alpha-Hydroxy-Progesteron)	Nabelschnurblut/Blutentnahme vor der 36. Lebensstunde Frühgeburt Stress EDTA	Kortikoid-Therapie (Mutter/Kind) 17-alpha-Hydroxylase-Mangel Austauschtransfusion/fresh frozen plasma milde Varianten des AGS
Biotinidase	Frühgeborene (Enzymunreife), Hitze & Desinfektionsmittel auf Trockenblutprobe	Transfusion/fresh frozen plasma
GALT (Galaktose-1-P-Uridyl-Transferase)	Hitze & Desinfektionsmittel auf Trockenblutprobe, lange Transportzeit	Transfusion von Erythrozyten
Galaktose	Verunreinigung der Testkarte mit Milch	anhaltendes Erbrechen keine Gabe von Mutter-/Säuglingsmilch (Galaktose-freie Kost)
Phenylalanin	Parenterale Ernährung Gabe von Trimethoprim Verunreinigung der Testkarte mit Aspartam Frühgeborene (Ratio Phe/Tyr)	< 36 Lebensstunden
Leucin/ Isoleucin	Aminosäuren-Infusion hohe Proteinzufuhr Hyperhydroxyprolinämie	< 36 Lebensstunden intermediäre und milde Verlaufsvarianten der Ahornsirup-Krankheit
Glutaryl-Carnitin C5DC	Niereninsuffizienz	biochemisch milde Phänotypen *Low Excreter*
Isovaleryl-Carnitin C5	Pivalinsäure-haltige Medikamente (Antibiotika), Methylbutyrylglycinurie	
mittellangkettige Acylcarnitine	Gabe von Valproat Gabe von MCT-haltiger Nahrung	hoch-kalorische Ernährung/Glukose-Infusion
Langkettige Acylcarnitine	Katabolismus Sonnenblumen-/Olivenöl längere Fastenperioden	Glukose-Infusion BE > 72 Lebensstunden, kompensierte Stoffwechsellage
Mukoviszidose (CF)	BE < 12 Lebensstunden, Verunreinigung der Testkarte mit Stuhl, Frühgeburt bzw. Geburtsgewicht < 1500 g, perinataler Stress, Sepsis, Hypoxie, Hypoglykämie, intensivmedizinische Behandlung, Trisomie 13, 18 und 21, Fehlbildungen und Tumore, CF-Heterozygotenstatus	Mekoniumileus, normale Pankreasfunktion trotz Mukoviszidose, bestimmte CFTR-Mutationen
SCID	Frühgeburtlichkeit < 32. SSW, T-Lymphozytopenien, Infektionen	

Tabelle: modifiziert nach: Steuerwald U (2011): Pädiatrie hautnah 23(3) 244-50 (mit freundlicher Genehmigung des Springer Medizin-Verlages) und der AWMF Leitlinie 024/012 Klasse S2K "Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien"

Transfusion/fresh frozen Plasma (FFP)

Das Neugeborenen-Screening sollte möglichst vor Gabe einer Transfusion bzw. von Frischplasma (FFP) abgenommen werden, auch wenn das Kind jünger als 36 Stunden ist. Transfusionen beeinflussen die Ergebnisse nachhaltig und können zu falsch negativen Resultaten (s. Tabelle) führen; zudem sind Verdünnungseffekte mit falsch negativen oder falsch positiven Ergebnissen möglich.

Sollte es doch einmal notwendig sein, das Neugeborenen-Screening nach Gabe von Blut- oder Blutersatzprodukten abzunehmen, sollte die Untersuchung nach einer Woche (Serum-Parameter) und 6-8 Wochen (erythrozytäre Parameter) wiederholt werden.[1] [2]

[1] Dtsch Arztebl 2011; 108(1–2): 11–22. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0011

[2] AWMF Leitlinie 024/012 Klasse S2K "Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien"

Allgemeines zu den Labormethoden

Screening-Untersuchungen teilen die Probanden in eine kleine Gruppe „mit Verdacht“ und eine große Gruppe „ohne Verdacht“ auf eine angeborene Stoffwechselstörung, Endokrinopathie oder Immunopathie ein. Die Analysen liefern semiquantitative Ergebnisse; Zahlenwerte dienen der Festlegung von Grenzwerten. **Ergebnisse des Neugeborenen-Screenings sind keine endgültigen Diagnosen!**

Die Untersuchung von Trockenblut auf Filterpapier unterscheidet sich grundsätzlich von der Analyse flüssiger Proben: Das Papier zeigt wechselnde Absorptionseigenschaften, und Herstellungsprozess und Luftfeuchtigkeit beeinflussen die pro Fläche absorbierte Blutmenge. Enzymaktivitäten lassen sich nicht quantitativ nach Substratumsatz/Proteinmenge bestimmen; Acylcarnitine und Aminosäuren lassen sich tandem-massenspektrometrisch ohne vorgeschaltete Chromatographie nicht absolut quantifizieren. International werden daher in der externen Qualitätskontrolle qualitative und semiquantitative Ergebnisse bewertet; eine Ausnahme sind die Ringversuche des Referenzinstituts für Bioanalytik (RfB).

Die Kinder-Richtlinie hat die in den AWMF-Leitlinien enthaltenen Angaben zur zulässigen Unpräzision des TSH- und des 17-OHP-Tests nicht übernommen. Gefordert werden die eindeutige Probenzuordnung, die Beachtung berufsrechtlicher Anforderungen, Bearbeitungsgeschwindigkeit, ein jährlicher Bericht an die KV und die sofortige Kontrolluntersuchung bei erstem auffälligem Befund. In die Rili-BÄK sind vier Parameter des Neugeborenen-Screenings aufgenommen (17-OHP, IRT, PAP, TSH); der Nachweis ist gegenüber der KV zu erbringen.

Zur sicheren Abgrenzung „verdächtiger“ von „unverdächtigen“ Ergebnissen liegen die Cut-offs für Metaboliten deutlich niedriger als im pathologischen Fall zu erwarten, die für Enzymaktivitäten relativ hoch; im internationalen Vergleich sind unsere Grenzwerte vorsichtig gewählt. Die Qualität wird durch interne und externe Qualitätskontrollen sowie Interlabor-Vergleiche sichergestellt; orientierende Werte für die zulässige Unpräzision legt das Labor intern fest.

Hypothyreose, AGS, Biotinidase-Mangel und Galaktosämie werden nach der Kinder-Richtlinie mit konventionellen Methoden untersucht (Immunoassays für TSH und 17-OHP, Fluorometrie bzw. Photometrie für Galaktosämie und Biotinidase). Der 17-OHP-Immunoassay führt vor allem bei Frühgeborenen vermehrt zu falsch positiven Ergebnissen; es werden positive Resultate des Immunoassays durch ein Steroidspektrum (s. „Ergänzende Zweittests“) tandem-massenspektrometrisch konfirmiert.

Die spinale 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA), der schwere kombinierte Immundefekt (SCID) und die Sichelzellkrankheit werden molekulargenetisch oder kombiniert mit chromatographischen Methoden bestimmt. Auch der letzte Schritt des Mukoviszidose-Screenings erfolgt molekulargenetisch. Es erfolgen jedoch keine Sequenzierungen von Genen, Genabschnitten oder des Genoms.

Die übrigen Stoffwechsel-Zielkrankheiten werden mit der Tandem-Massenspektrometrie (TMS) erfasst, die Acylcarnitine und Aminosäuren quantifiziert; dieselbe Methodik dient gezielten oder ergänzenden Untersuchungen auf Steroide und andere Metabolite. Bei den seit 15.05.2026 untersuchten Krankheiten Vitamin-B12-Mangel, Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie werden in der ersten Stufe Propionylcarnitin, Methionin und der Quotient Methionin/Phenylalanin gemessen; bei Auffälligkeit folgt aus derselben Trockenblutkarte eine zweite Stufe (HPLC-MS/MS). Prinzip der TMS: Die Moleküle der Probe werden ionisiert und im

ersten Quadrupol (MS 1) nach dem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis getrennt, in der Kollisionskammer fragmentiert, im MS 2 erneut getrennt und detektiert; die Kombination der Informationen aus MS 1 und MS 2 liefert das Messergebnis.

Tandem-Massenspektrometer
Schematischer Aufbau:

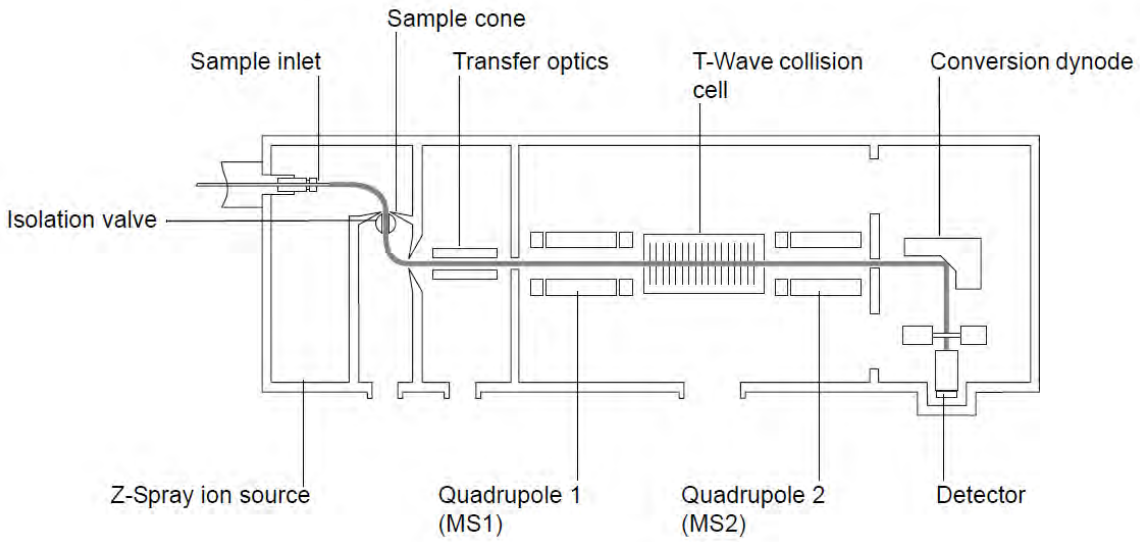


Abb.: Modellzeichnung eines Tandem-Massenspektrometers, aus: Waters TQD IVD Operator's Overview and Maintenance Guide, 715003560IVD / Rev. A (2012), mit freundlicher Genehmigung der Fa. Waters, Eschborn, Deutschland

Die Angaben über die nachgewiesenen Konzentrationen von Acylcarnitinen und Aminosäuren erfolgen in µmol/L. Aminosäure-Konzentrationen werden darüber hinaus in Deutschland meist auch in mg/dL angegeben. Für die Umrechnung siehe nachfolgende Tabelle:

Aminosäure	Molmasse [g/mol]	Umrechnungsfaktor µmol/L → mg/dL
Leucin/Isoleucin	131,17	76,2
Methionin	149,21	67,0
Phenylalanin	165,19	60,5
Tyrosin	181,19	55,2
Valin	117,15	85,4

Qualitätssicherung durch die Bestimmung von Hämoglobin der Trockenblutprobe

Die Messung der Konzentration von Hämoglobin in der Probe wird als zusätzlicher Qualitätsparameter zur Absicherung der Analytik verwendet. Sie ergänzt die visuelle Prüfung der Qualität der eingesandten Blutproben. Die Bestimmung dient dazu, eine Information über die eluierte Blutmenge zu liefern. Ihr kommt keine eigene diagnostische Bedeutung zu. Das im Eluat enthaltene Hämoglobin unterschiedlicher Oxidationsstufen wird durch Zusatz des Detergens Natriumlaurylsulfat (SDS) zu einem photometrisch messbaren Komplex umgesetzt und bei 540 nm bestimmt.

Zielkrankheiten des Screenings

Angeborene (konnatale) Hypothyreose

Biochemische Grundlagen

Die angeborene Hypothyreose tritt weltweit mit gleicher Häufigkeit von etwa 1:4.000 Neugeborenen auf. Unbehandelt führt sie schon nach kurzer Zeit zu irreversiblen schweren geistigen und körperlichen Schäden.

Wichtigste Form im Screening ist die primäre Hypothyreose durch Fehlanlage der Schilddrüse (Aplasie, Hypoplasie oder Ektopie, z. B. Zungengrundschilddrüse). In der Regel besteht kein erhöhtes Wiederholungsrisiko; es besteht bei seltenen genetischen Ursachen (z. B. regulatorische Gene) und bei den autosomal rezessiv vererbten Schilddrüsenhormon-Synthesestörungen.

Sekundäre und tertiäre Hypothyreosen (Hypophyse bzw. Hypothalamus) werden im Screening nicht erkannt, da das TSH nicht erhöht ist. Sie sind deutlich seltener, gehen oft mit weiteren Hormonstörungen oder Symptomen einher und werden im Verlauf der Diagnostik festgestellt.

Transiente Hypothyreose

Ursachen einer transienten Hypothyreose sind Jodbelastung (jodhaltige Desinfektionsmittel, Röntgenkontrastmittel), Thyreostatika in der Schwangerschaft und der diaplazentare Übergang mütterlicher Schilddrüsen-Antikörper (jeweils mit TSH-Anstieg). Nach Wegfall der Ursache normalisiert sich die Funktion; in manchen Fällen ist vorübergehend Thyroxin erforderlich. Ärztlich kontrollierte Jodergänzung in der Schwangerschaft und jodiertes Speisesalz sind unproblematisch.

Screening-Untersuchung

Da die Thyroxinbestimmung in den ersten Lebenstagen weniger verlässlich ist als die Messung des bei Mangel rasch deutlich ansteigenden TSH, erfolgt das Screening in Deutschland in der Regel nur über TSH.

Standard-Testverfahren

In einem Sandwich-Immunoassay bindet das in der Probe enthaltene TSH an immobilisierte monoklonale Antikörper. Gleichzeitig erfolgt die Bindung eines weiteren Europium-markierten monoklonalen Antikörpers, der in der Tracer-Lösung zugesetzt wird. Nach Inkubation und Beseitigung des Überschusses an zweitem Antikörper wird das Europium aus dem Komplex freigesetzt und mittels zeitverzögerter Fluoreszenzmessung bestimmt.

Beurteilung der Ergebnisse des TSH-Screenings

- Bei Neugeborenen, die zwischen 36 Stunden und 5 Tagen alt sind, sind TSH-Werte bis 15 mU/L normal. Mit zunehmendem Alter der Kinder werden niedrigere Werte gemessen.
- Der Geburtsstress (z. B. Kältereiz) führt zu einem vorübergehenden TSH-Anstieg. Deshalb kann bei einer Blutabnahme in den ersten 36 Lebensstunden der TSH-Wert noch oberhalb des Grenzwertes von 15 mU/L liegen und damit zu einem falsch positiven Ergebnis führen. Danach liegt der TSH-Wert bei der Mehrzahl der gesunden Neugeborenen unter 5 mU/L.
- Bluttransfusionen und die Therapie mit Dopamin können zu falsch negativen Ergebnissen führen. Eine Kontrolle des Screenings ist wenige Tage nach Absetzen der Dopamintherapie bzw. circa 10 Tage nach letzter Transfusion erforderlich.

- Werte von 15 bis 20 mU/L sind kontrollbedürftig, ohne bereits den Verdacht auf Vorliegen einer behandlungsbedürftigen Hypothyreose zu begründen. Konsequenz: Neueinsendung einer Testkarte.
- TSH-Blutspiegel zwischen 20 und 40 mU/L rechtfertigen den Verdacht auf Vorliegen einer Schilddrüsenunterfunktion. In diesem Bereich liegen bei zeitgerechter Blutentnahme häufig die Fälle von transienter Hypothyreose. Neben der Neueinsendung einer Testkarte empfiehlt sich die Kontrolle der Schilddrüsenparameter (freies Thyroxin (fT4), TSH) im Serum.
- Ab 40 mU/L besteht ein zunehmender Verdacht auf eine umgehend behandlungsbedürftige Schilddrüsenunterfunktion. Die vor Therapiebeginn erforderlichen diagnostischen Schritte umfassen eine Kontrolleinsendung an das Neugeborenen-Screeninglabor und die Blutentnahme für die Bestimmung von TSH, Thyroxin und ggf. weiteren Parametern aus Serum im klinisch-chemischen Routine-Labor.
- Bei sehr unreifen Frühgeborenen bestehen einige Besonderheiten hinsichtlich der Regulation der Schilddrüsenhormone. Es besteht eine Unreife des hypothalamo-hypophysären Systems. Bei circa 90% der Frühgeborenen (<32 SSW Gestationsalter) tritt innerhalb der ersten Wochen postnatal eine Hypothyroxinämie auf. Eine wiederholte Messung von TSH und auch fT_4 im Abstand von ca. 14 Tagen[3] wird empfohlen.
- Ein negatives Screening-Ergebnis schließt eine sich verspätet manifestierende Hypothyreose nicht aus. Bei Symptomen, die für eine Hypothyreose sprechen, ist immer eine Bestimmung der Schilddrüsenhormone notwendig. Kinder mit Down-Syndrom entwickeln eine Hypothyreose u.U. erst verzögert.

Bestätigungsdiagnostik

Der Verdacht auf Vorliegen einer Schilddrüsenunterfunktion im Neugeborenen-Screening erfordert in jedem Fall eine weitergehende klinische Abklärung und Laboranalyse. Eine Behandlung nur auf Grund der Screeningdiagnose ist nicht gerechtfertigt. Die Basisdiagnostik besteht in klinischen und apparativen Untersuchungen: Sonographie der Schilddrüse u. a. und der Messung von TSH, peripheren Schilddrüsenhormonen (fT_3 und fT_4) und weiteren Parametern (z. B. Schilddrüsen-Antikörper) im Serum. (Vergl. Leitlinie Angeborene Hypothyreose, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.[4])

Die klinischen Symptome sind in den ersten Lebenstagen meist gering ausgeprägt; Zeichen wie vergrößerte Zunge, Hypotonie oder Obstipation fehlen in der Regel. Ein normales äußeres Erscheinungsbild rechtfertigt nie, die Abklärung eines positiven Befundes oder die Behandlung aufzuschieben: Thyroxin ist für die Entwicklung des zentralen Nervensystems unerlässlich, ein Mangel später nicht mehr kompensierbar. Ein pädiatrischer Endokrinologe sollte von Beginn an hinzugezogen werden.

---

[3] Siehe Stellungnahme der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI): „TSH-Screening bei sehr unreifen Frühgeborenen (< 32 SSW)“; https://www.gnpi.de/cms2/images/attachments/stellungnahmen/TSH-Screening-Fruehgeborene-2.pdf (Stand 12.01.2020)

[4] Siehe AWMF-Leitlinie 027/017; https://www.awmf.org

Therapie
Die Therapie besteht in der lebenslangen Substitution von Schilddrüsenhormon mit möglichst frühem Beginn unter kontinuierlicher endokrinologischer Überwachung und regelmäßiger Dosisanpassung; Entwicklungstests dokumentieren die normale Entwicklung.

Bei positiven Fällen bitten wir um einen abschließenden Bericht (z. B. Arztbrief), um unseren Tracking-Verpflichtungen nachkommen zu können.

Adrenogenitales Syndrom vom Typ des 21-Hydroxylase-Mangels

Biochemische Grundlagen
Das Adrenogenitale Syndrom (AGS) ist eine Gruppe autosomal-rezessiv vererbter Störungen der Nebennierenrindenhormon-Synthese; Zielkrankheit des Screenings ist der 21-Hydroxylase-Mangel (Häufigkeit in Mitteleuropa etwa 1:14.000). Je nach Restaktivität kommt es zu Cortisol- und Aldosteronmangel und zum Anstau von 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP), das zu Testosteron metabolisiert werden kann; zusätzlich steigt 21-Desoxycortisol.

Klinische Erscheinungsformen
Folgen sind verminderte Stresstoleranz, Salzverlust und beim weiblichen Neugeborenen ein intersexuelles Genitale unterschiedlicher Ausprägung; männliche Neugeborene haben ein unauffälliges äußeres Genitale (ggf. verstärkte Pigmentierung des Skrotums). Je geringer die Restaktivität, desto ausgeprägter die Symptome. Ab der zweiten Lebenswoche kann eine lebensbedrohliche Salzverlustkrise (Erbrechen, Exsikkose, hyperkaliämische Azidose) auftreten; sie bei äußerlich unauffälligen Jungen zu verhindern ist die wichtigste Aufgabe des AGS-Screenings.

AGS-Screening
Das Screening beruht nach der Kinder-Richtlinie auf der quantitativen Bestimmung von 17-OHP im Immunoassay. Um nicht zu viele Kontrollanforderungen zu erzeugen, bleiben mildere Formen unentdeckt. Erhöhtes 17-OHP findet sich gelegentlich auch beim 11-Hydroxylase-Mangel; andere Ursachen einer Salzverlustkrise werden nicht erfasst. Bei auffälligem Ergebnis wird als Zweitstufe aus derselben Probe ein Steroidprofil mittels LC-MS/MS erstellt (s. „Ergänzende Zweittests“).

Testprinzip
Das Screening erfolgt mit dem z. Zt. in der Kinder-Richtlinie geforderten Testverfahren. In einem kompetitiven indirekten Immunoassay bindet das in der Probe enthaltene 17-OHP an spezifische lösliche Kaninchen-Antikörper und konkurriert dabei mit zugesetztem Europium-markiertem 17-OHP. Die Antigen-Antikörperkomplexe binden an immobilisierte Anti-Kaninchen-Antikörper. Nach Inkubation und einem Waschschritt wird Europium aus dem Komplex freigesetzt und mittels zeitverzögerter Fluoreszenzmessung bestimmt.
In Deutschland ist die Angabe der Konzentration von 17-OHP in zwei verschiedenen Maßeinheiten gebräuchlich (ng/mL oder nmol/L). Dadurch kann es leider zu Missverständnissen kommen. Unser Labor verwendet die Einheit nmol/L. Die Einheiten lassen sich leicht umrechnen: der Umrechnungsfaktor von ng/mL in nmol/L ist x 3,026.
Unabhängig von genetisch bedingten Krankheiten wird das Ergebnis einer 17-OHP-Bestimmung bei Kindern von verschiedenen Faktoren z. T. sehr stark beeinflusst:

- Alter bei der Blutabnahme
- Reife des Kindes (Gestationsalter, Geburtsgewicht)
- Stressfaktoren wie z. B. schwere Erkrankungen

Zur Befundung wurden aus diesem Grunde verschiedene Referenzbereiche in Abhängigkeit vom Lebensalter und der Reife des Neugeborenen festgelegt. Die Angabe dieser Daten auf dem Einsendeschein ist dementsprechend unbedingt erforderlich.

Gestationsalter [Wochen]	Geburtsgewicht [g]	Grenzwert für 17-OHP [nmol/L]
≤ 27	< 1000	140
28-29	1001-1200	120
30-31	1201-1500	100
32-34	1501-2000	80
35-36	2001-2500	60
≥ 37	>2500	40

Tab.: Zum Zeitpunkt der Drucklegung für unser Labor gültige Grenzwerte für 17-OH-Progesteron in Abhängigkeit vom Gestationsalter bzw. Geburtsgewicht für Neugeborene im Alter von >36 Stunden bis zu 7 Tage

Der Immunoassay erfasst in begrenztem Umfang kreuzreagierende Steroide mit; falsch positive Resultate treten deshalb besonders häufig bei Frühgeborenen auf. Um den Eltern unnötige Beunruhigung zu ersparen, wird bei positivem Ergebnis aus der vorhandenen Probe ein Steroidspektrum mittels Tandem-Massenspektrometrie erstellt, das zur Beurteilung herangezogen wird.

Bestätigungsdiagnostik

Mit der Steroidanalytik mittels Chromatographie und Immunoassay, Gaschromatographie/Massenspektrometrie in Plasma oder Urin oder (in unserem Labor) HPLC/Tandem-Massenspektrometrie im Trockenblut auf Filterkarte, lässt sich die Verdachtsdiagnose beweisen. Mit HPLC/Tandem-Massenspektrometrie lässt sich ein 21-Hydroxylasemangel von dem selteneren 11-Hydroxylasemangel abgrenzen, letzterer kann im Gegensatz zum Immunoassay ebenfalls erfasst werden. Zur Diagnostik des Salzverlustes gehört neben der Elektrolytbestimmung im Serum und/oder Sammelurin die Messung von Renin oder der Plasma-Renin-Aktivität. Mittels verschiedener Techniken der Molekulargenetik kann eine Analyse des verantwortlichen Gens die Mutationen nachweisen, die die Krankheit verursachen.

Therapie

Die lebenslange Behandlung ist eine interdisziplinäre Aufgabe unter Leitung eines pädiatrischen Endokrinologen: Substitution von Cortisol und Aldosteron, besonderes Augenmerk auf das Stressmanagement (vorübergehende Dosisanpassung bei schwerer Krankheit) und regelmäßige Kontrollen in enger Zusammenarbeit mit der Familie; bei Mädchen ist eine frühzeitige operative Korrektur der Genitalfehlbildung erforderlich.

Bei positiven Fällen bitten wir um einen abschließenden Bericht (z. B. Arztbrief), um unseren Tracking-Verpflichtungen nachkommen zu können.

Biotinidase-Mangel

Biochemische Grundlagen

Biotin (Vitamin H) ist als Coenzym biotinabhängiger Carboxylasen (Acetyl-CoA-, Pyruvat-, Propionyl-CoA- und Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase) am Fettsäuren-, Kohlenhydrat- und

Proteinstoffwechsel beteiligt. Die Biotinidase wird für die enterale Aufbereitung proteingebundenen Biotins und für die Rückgewinnung von Biotin aus Biotinylpeptiden und Biocytin benötigt. Fehlt sie, wird Biocytin mit dem Urin ausgeschieden und gebundenes Nahrungsbiotin nicht genutzt; es kommt zum Biotinmangel, sofern die Nahrung nicht genügend freies Biotin enthält oder Biotin als Medikament gegeben wird.

Screening

Biotinidase spaltet Biotinyl-p-Aminobenzoesäure in Biotin und Aminobenzoesäure. Letzteres reagiert in weiteren Schritten mit Nitrit und Naphthyl-Ethylendiammoniumchlorid unter Bildung eines purpurfarbenen Azofarbstoffes, der photometrisch bestimmt wird. Eine Probe ohne oder mit stark verminderter Biotinidaseaktivität wird als positiv bezeichnet.

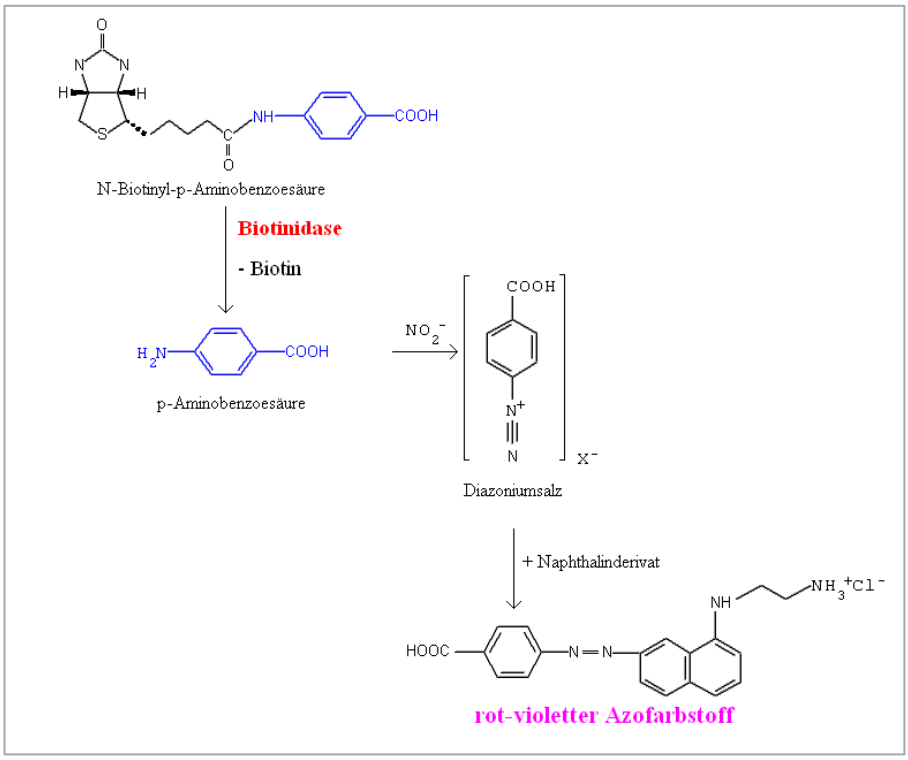


Abb.: Reaktionen des Biotinidase-Nachweises

Klinisches Bild

Das Neugeborene wird vor der Geburt von seiner Mutter mit einem gewissen Vorrat an Biotin ausgestattet. Betroffene Kinder erscheinen deshalb in den ersten Lebenstagen oft unauffällig. Je nach Ernährungsgewohnheit der Mutter können aber, wenn das Kind gestillt wird, Stoffwechselentgleisungen des Kindes schon in den ersten Lebenswochen beobachtet werden. Künstliche Milchprodukte enthalten meist mehr Biotin als Muttermilch.

Der Biotinidase-Mangel tritt in unterschiedlichen Schweregraden auf:

- schwerer Defekt (klassischer Biotinidase-Defekt), Restaktivität des Enzyms unter 10%
- partieller Defekt mit Restaktivitäten von 10% bis 30%
- partieller Defekt durch verminderte Bindefähigkeit des in ausreichender Menge produzierten Enzyms an Biocytin (sog. Km-Varianten)
- passagerer Defekt (bei Frühgeborenen, so genannte Enzymunreife)

Die Gefahr einer schweren Stoffwechselentgleisung ist bei Enzymaktivitäten unter 10% hoch. Eine Behandlung mit Biotin ist erforderlich. Bei Restaktivitäten bis 30% kann in Einzelfällen die Ausscheidung charakteristischer Metabolite im Urin beobachtet werden. Die Notwendigkeit

einer Behandlung muss dann im Einzelfall, u. a. durch quantitative Bestimmung der Biotinidase-aktivität im Serum, in einem Speziallabor festgestellt werden.
Beim schweren Defekt hängt der Symptombeginn von der Menge freien Biotins in der Nahrung ab (Wochen bis Jahre). Gefürchtet sind zentralnervöse Störungen mit schweren Krampfanfällen und bleibenden zerebralen Schäden, Hör- und Sehverlust, Intelligenzminderung, Ataxie, Hauterscheinungen und Haarausfall. Unter Biotintherapie bilden sich die Stoffwechselveränderungen rasch zurück, eine Nervenzelldegeneration bleibt bestehen.
Der schwere Biotinidasedefekt findet sich etwa 1:60.000 - 1:100.000 Neugeborenen. Der partielle Defekt kommt häufiger vor. Es handelt sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Störung. Bei einer Folgeschwangerschaft besteht ein Risiko von 25%, dass wieder ein Kind mit Biotinidase-mangel geboren wird.

Bestätigungsdiagnostik

- organische Säuren im Urin
- Biotinidase-Aktivität im Serum in einem Speziallabor (Einsendung von Serum auf Trocken-eis erforderlich)
- Mutationsanalyse

Therapie
Die Substitutionstherapie mit Biotin (5-10 mg/Tag oral) muss früh einsetzen und ist lebenslang erforderlich. Nach bisheriger Kenntnis ist sie sehr wirksam und frei von Nebenwirkungen.

Bei positiven Fällen bitten wir um einen abschließenden Bericht (z. B. Arztbrief), um unseren Tracking-Verpflichtungen nachkommen zu können.

Galaktosämie

Biochemische und klinische Grundlagen
Laktose wird im Darm in Glucose und Galaktose gespalten; Galaktose wird über drei Enzyme (Galaktokinase GALK, Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase GALT, Uridindiphosphat-Galaktose-4-Epimerase GALE) in Glucose umgewandelt. Angeborene Defekte eines dieser Enzyme (autosomal rezessiv) führen zu unterschiedlichen Krankheitsbildern im Neugeborenen- und frühen Säuglingsalter.

Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase-Mangel (klassische Galaktosämie)
Die klassische Galaktosämie tritt in der deutschen Bevölkerung mit einer Häufigkeit von 1 zu 40.000 auf. Sie kommt durch den (fast) völligen Ausfall der Funktion der GALT zustande. Es handelt sich um eine nach kurzem symptomfreiem Intervall schwer verlaufende, akut lebensbedrohliche Krankheit, die typischerweise Zeichen eines Leber- und Nierenschadens aufweist und unter dem Bild einer Sepsis verlaufen kann. Verstärkter Ikterus und Störung der Blutgerinnung sind oft die ersten Symptome. Seit die Blutentnahme für das Neugeborenen-Screening ab der 36. Lebensstunde erfolgt, sind die Krankheitszeichen bis zur telefonischen Mitteilung des pathologischen Befundes oft noch nicht deutlich ausgeprägt.

Kinase- und Epimerase-Mangel
Während der seltene Galakto-Epimerasemangel (Häufigkeit 1:300.000) ähnlich wie der Transferasemangel verläuft, zeigt der ebenso seltene Galakto-Kinasemangel in der Neugeborenen-Periode weniger eindrucksvolle Symptome. Er wird deshalb oft zu spät entdeckt. Hauptmerkmal

des Galakto-Kinasemangels ist die beidseitige Trübung der Augenlinse (Katarakt), die schon nach ziemlich kurzem Bestehen irreversibel sein kann. Sie lässt sich durch laktosefreie Ernährung meist verhüten.

Screening-Untersuchung

Das Screening auf Galaktosämie basiert auf einer Kombination von drei Testen, auf der enzymatisch-photometrischen Bestimmung der Gesamtgalaktose, im positiven Fall auch der Bestimmung von freier Galaktose sowie der Messung der Transferaseaktivität. Die Konstellation bei einem Normalbefund besteht in einem Galaktosespiegel unter 30 mg/dL und nachweisbarer Aktivität der GALT. Die klassische Galaktosämie kann durch Bestimmung der GALT-Aktivität auch ohne Milchfütterung diagnostiziert werden. Epimerase- und Kinasemangel, können nur nach ausreichender Gabe von Milch entdeckt werden (mindestens eine volle Mahlzeit, Blutentnahme zwei Stunden nach der Nahrungsaufnahme), da ihr Nachweis auf der Messung der Galaktosekonzentration beruht.

Messung von Galaktose+Galaktose-1-Phosphat

Als ein Marker für eine Galaktosämie dient der Gesamtgehalt an Galaktose und Galaktose-1-Phosphat. Nach einer Fixierung der Proteinanteile der Probe werden Galaktose-1-Phosphat und Galaktose wässrig eluiert. Aus Galaktose-1-Phosphat wird durch Phosphatase freie Galaktose abgespalten. Diese wird durch zugesetzte Galaktose-Dehydrogenase zum Lacton oxidiert unter Reduktion von ebenfalls zugesetztem NAD^+ zu NADH. Letzteres reagiert mit einem anschließend zugesetzten Mix aus Diaphorase und farblosem INT-Substrat unter Bildung eines gefärbten reduzierten Produktes, das photometrisch bestimmt wird. Der Gehalt des Blutes an freier Galaktose wird durch entsprechenden Reaktionsansatz ohne Phosphatase gemessen.

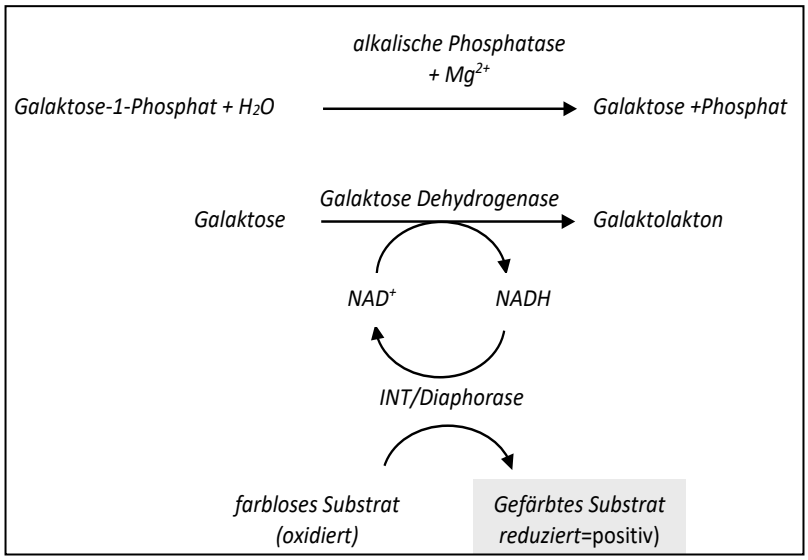


Abb.: Reaktionen des Galaktose- und Galaktose-1-Phosphat-Nachweises

Aktivitäts-Bestimmung der Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase

Der zu untersuchenden Probe werden Galaktose-1-Phosphat und UDP-Glucose zugesetzt, die durch die zu bestimmende Transferase zu UDP-Galaktose und Glucose-1-Phosphat umgesetzt werden. Letzteres wird durch weitere in der Probe enthaltene Enzyme umgesetzt und oxidiert, wobei ebenfalls der Probe zugesetztes $NADP^+$ zu NADPH reduziert wird. NADPH wird fluorimetrisch bestimmt.

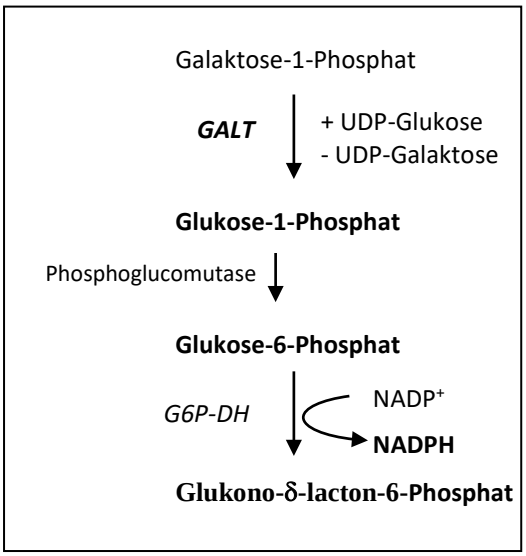


Abb.: Reaktionen des GALT-Nachweises

Bestätigungsdiagnostik

- Konzentration von Galaktose + Galaktose-1-Phosphat im Vollblut
- Enzymaktivität der Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase in Erythrozyten
- Mutationsanalyse der GALT auf Chromosom 9p13

Mögliche Ursachen für falsch positive Ergebnisse im Screening

- erniedrigte Aktivität der GALT durch Zerstörung des Enzyms auf der Testkarte (Hitzeeinwirkung, Desinfektionsmittel)
- erhöhte Galaktose-Konzentration durch Kontamination der Testkarte mit Milch

Mögliche Ursachen für falsch negative Ergebnisse im Screening

- Bluttransfusion vor Blutgewinnung

Therapie

Die Therapie der Galaktosämie besteht in der sofortigen Umstellung auf eine Diät, die in den ersten 6 Lebensmonaten laktosefrei sein muss. Für das Säuglingsalter gibt es spezielle Milchzubereitungen auf Sojabasis. Eine Einschränkung der Galaktosezufuhr durch laktosefreie und galaktosearme Ernährung ist lebenslang erforderlich. Ein prinzipielles Problem besteht darin, dass die endogene Galaktoseproduktion im intermediären Stoffwechsel therapeutisch nicht beeinflusst werden kann. Therapie und Langzeitbetreuung müssen in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Stoffwechselzentrum erfolgen.

Trotz frühzeitigem Therapiebeginn und konsequenter Diät ist die Prognose der klassischen Galaktosämie nicht so gut wie erhofft. Mögliche Langzeitfolgen bestehen in neuropsychologischen und neurologischen Störungen, Beeinträchtigung der Funktionen von Leber und Nieren, Katarakt und bei Mädchen gestörter Pubertätsentwicklung (hypergonadotroper Hypogonadismus).

Bei positiven Fällen bitten wir um einen abschließenden Bericht (z. B. Arztbrief), um unseren Tracking-Verpflichtungen nachkommen zu können.

Phenylketonurie (PKU) und Hyperphenylalaninämie (HPA)

Biochemie

Phenylalanin wird durch die Phenylalaninhydroxylase (Cofaktor Tetrahydrobiopterin) zu Tyrosin abgebaut. Bei Enzymdefekt oder gestörter Cofaktor-Bereitstellung kommt es zur Hyperphenylalaninämie; angestautes Phenylalanin wird über Nebenwege zu Phenylessigsäure und Phenylbrenztraubensäure abgebaut, gleichzeitig entsteht ein Tyrosinmangel. Auch Funktionsstörungen der Leber können eine passagere Hyperphenylalaninämie verursachen.

Die Phenylketonurie (PKU) ist die häufigste angeborene, autosomal-rezessiv vererbte Störung im Stoffwechsel der Aminosäuren. Die Häufigkeit beträgt in der deutschstämmigen Bevölkerung ca. 1:10.000, bei Kindern von Migranten kann sie häufiger sein.

Klinisches Erscheinungsbild

Die Schwere des Krankheitsbildes richtet sich nach dem Grad des Aktivitätsverlustes der Phenylalaninhydroxylase und der daraus resultierenden Erhöhung der Phenylalanin-Konzentration im Blut. Man unterscheidet:

- klassische Phenylketonurie mit Phenylalanin von >1200 µmol/L
- milde Phenylketonurie mit Phenylalanin von 600-1200 µmol/L
- Hyperphenylalaninämie 150-600 µmol/L

Bei unbehandelter Phenylketonurie schädigen die erhöhten Konzentrationen von Phenylalanin und dessen Stoffwechselprodukte das sich entwickelnde Gehirn. Eine schwere geistige Behinderung sowie Anfallsleiden und psychomentale Störungen sind die Folge.

Screening-Untersuchung

Die Aminosäure Phenylalanin findet sich im Blut von Neugeborenen sowohl aufgrund der Freisetzung aus der Nahrung als auch durch den Abbau von körpereigenem Eiweiß. Bei Funktionsstörungen der Phenylalaninhydroxylase kommt es auch ohne Milchfütterung zu einem Anstieg der Konzentration des Phenylalanins in einen pathologischen Bereich. Mit genügend empfindlichen Labortests kann die klassische Phenylketonurie deshalb unabhängig von der Ernährung nach der 36. Lebensstunde sicher diagnostiziert werden.

Mit der Tandem-Massenspektrometrie werden die Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin aus einer Trockenblutprobe bestimmt. Die Berechnung des Verhältnisses Phenylalanin zu Tyrosin ist ein weiteres Beurteilungskriterium. Bei Gesunden, d.h. Personen mit ausreichend funktionstüchtiger Phenylalaninhydroxylase, bildet sich ein Konzentrationsverhältnis von Phenylalanin zu Tyrosin von 2:1 bis 1:2 aus. Der entsprechende Quotient liegt also für Gesunde bei 0,5 bis 2,0. Bei behandlungsbedürftiger Hyperphenylalaninämie/Phenylketonurie ergibt sich beim nicht therapierten Neugeborenen in der Regel ein Wert von deutlich über 2,5.

Bestätigungsdiagnostik

Bei Krankheitsverdacht ist eine rasche stationäre Einweisung (innerhalb von 1-2 Tagen) zur weiteren Diagnostik in einem Stoffwechselzentrum zu veranlassen. Zur Diagnostik gehören:

- quantitative Aminosäureanalyse im Plasma zum Nachweis einer erhöhten Phenylalanin- und verminderten Tyrosinkonzentration

Zum Ausschluss eines Tetrahydrobiopterin-Cofaktor-Mangels Durchführung eines BH_4-Tests (Messung von Phenylalanin im Plasma nach Gabe von Tetrahydrobiopterin)

- Messung der Pterine im Urin
- Bestimmung der Aktivität der Dihydropteridin-Reduktase

- Mutationsanalyse des Gens für die Phenylalaninhydroxylase

Therapie
In der Regel ist eine Therapie erst bei Phenylalanin-Werten von >600 µmol/L (10 mg/dL) erforderlich. Diese sollte in einem Stoffwechselzentrum eingeleitet und langfristig in Kooperation von örtlichem (Kinder-)arzt und Stoffwechselexperten unter Einbeziehung von diätetischer und psychosozialer Beratung durchgeführt werden.
Die Aufnahme von Phenylalanin mit der Nahrung wird so weit reduziert, dass der Phenylalaninspiegel im angestrebten therapeutischen Bereich liegt:
Säuglingsalter bis 10 Jahre 40-240 µmol/L (0,7-4 mg/dL)
10-16 Jahre 40-900 µmol/L (0,7-15 mg/dL)
ab 16 Jahre 40-1200 µmol/L (0,7-20 mg/dL)
Wenn auch mit zunehmendem Alter das Behandlungsregime gelockert werden kann, so wird doch zu einer lebenslangen moderaten Diättherapie geraten, um der Entwicklung von Spätschäden vorzubeugen.
Bei positiven Fällen bitten wir um einen abschließenden Bericht (z. B. Arztbrief), um unseren Tracking-Verpflichtungen nachkommen zu können.

Sonderproblem: Maternale PKU
Erhöhte Phenylalaninkonzentrationen im Blut von Schwangeren, die an einer Phenylketonurie leiden, können beim Feten und Embryo schwere Gesundheitsstörungen und Fehlbildungen hervorrufen. Bei mütterlicher (maternaler) Phenylketonurie werden im Fetalblut, selbst wenn das Kind nicht an Phenylketonurie leidet, noch höhere Phenylalanin-Konzentrationen gefunden als bei der Mutter. Eine Frau mit Phenylketonurie muss vor einer geplanten Schwangerschaft mit einer strengen Diät beginnen. Beginnt sie damit erst nachdem die Schwangerschaft festgestellt worden ist, kann schon eine schwere Schädigung des Feten eingetreten sein.
Mädchen und deren Eltern müssen frühzeitig auf das besondere Risiko der maternalen PKU hingewiesen werden. Der angestrebte Bereich der Phenylalanin-Konzentration für Schwangere liegt bei 120 bis 360 µmol/L (2-6 mg/dL).

Ahornsirupkrankheit (*Maple sirup urine disease, MSUD*)

Biochemie
Die Ahornsirupkrankheit (engl. Maple syrup urine disease, MSUD; benannt nach dem Geruch des Urins) beruht auf verschiedenen autosomal-rezessiv vererbten Störungen im Multienzymkomplex der verzweigtkettigen 2-Ketosäure-Dehydrogenase (BCKA-DH; Untereinheiten E1α, E1β, E2, E3; Coenzym Thiaminpyrophosphat). Der Abbau von Leucin, Isoleucin und Valin ist auf der Stufe der Ketosäuren blockiert; die Konzentrationen der Aminosäuren, von Allo-Isoleucin und der zugehörigen Ketosäuren steigen in allen Geweben und Körperflüssigkeiten.
Die Ahornsirupkrankheit ist mit einer Häufigkeit von ca. 1:200.000 eine seltene Stoffwechselerkrankung.

Klinisches Erscheinungsbild
In Abhängigkeit vom Ausmaß des Enzymmangels erreicht die Krankheit unterschiedliche Schweregrade. Bei der schwersten Form fehlt die Enzymaktivität nahezu vollständig (<2% Aktivität in Fibroblastenkulturen). Bei den verschiedenen leichter verlaufenden Formen sind die Enzymaktivitäten höher (bis zu 30% Restaktivität).

Das Neugeborene mit schwerer Ahornsirupkrankheit wird auffällig, wenn die Konzentrationen von Leucin und 2-Ketoisocapronsäure bestimme Grenzwerte im Blut und den Geweben übersteigen. Das geschieht typischerweise schon innerhalb der ersten Lebenswoche. Das Neugeborene zeigt Trinkschwäche und entwickelt Symptome einer metabolischen Enzephalopathie bis hin zum Koma. Es tritt der typische süßliche, Ahornsirup-artige oder Maggi-ähnliche Geruch auf. Unbehandelt führt die Erkrankung unter den Zeichen einer progredienten Enzephalopathie zum Tod.
Neben der klassischen, schweren Form werden mildere Verlaufsformen (intermediäre und intermittierende Form) beobachtet. Die Kinder fallen durch Entwicklungsverzögerung, neurologische Störungen und rezidivierende ketoazidotische Entgleisungen auf.

Screening-Untersuchung
Mit der Tandem-Massenspektrometrie werden die Aminosäuren Leucin/Isoleucin (Xle) und Valin (Val) aus einer Trockenblutprobe bestimmt. Da Leucin und Isoleucin die gleiche Molekülmasse haben, kann das Neugeborenen-Screening zwischen den beiden Parametern nicht differenzieren. Das Vorhandensein großer Mengen von Hydroxyprolin (HPro) kann die Messergebnisse beeinflussen, da dieses Massenfragmente der gleichen Masse bildet. Zusätzlich zu den absoluten Konzentrationen der Aminosäuren können verschiedene Quotienten berechnet werden, um die diagnostische Sicherheit zu erhöhen. Da erkrankte Kinder ab dem 4. Lebenstag auffällig werden, kommt einer frühen Abnahme der Blutprobe (36.-72. Lebensstunde) und dem Probenversand ohne Zeitverlust eine besondere Bedeutung zu.
Bei starkem Krankheitsverdacht ist eine sofortige stationäre Einweisung zur weiteren Diagnostik und Therapie-Einleitung in einem Stoffwechselzentrum zu veranlassen. Gleichzeitig sollte eine zweite Trockenblutprobe in das Screening-Labor geschickt werden.
Zurzeit ist noch unklar, ob auch alle milderen Formen der Ahornsirupkrankheit im Neugeborenen-Screening erfasst werden können. Die intermittierende Form zeigt nur episodisch erhöhte Konzentrationen der verzweigtkettigen Aminosäuren im Blut.

Bestätigungsdiagnostik
- quantitative Aminosäureanalyse im Plasma zum Nachweis erhöhter Konzentrationen der verzweigtkettigen Aminosäuren, Allo-Isoleucin ist beweisend
- organische Säuren im Urin (verzweigtkettige Oxo- und Hydroxysäuren)
- ggf. sofortige Bestimmung von Allo-Isoleucin in der Screeningprobe nach Rücksprache und Auftrag mit dem Einsender
- Bestimmung der Enzymaktivität in Fibroblasten
- Mutationsanalyse der Gene der einzelnen Enzymuntereinheiten

Therapie
Die Behandlung und weitergehende Diagnostik erfordern die Einweisung in ein entsprechend spezialisiertes pädiatrisches Stoffwechselzentrum.
Unmittelbar nach der Diagnosestellung muss meist eine Entgiftung erfolgen. In Abhängigkeit von der Plasma-Leucin-Konzentration werden extrakorporale Verfahren zur Entgiftung und/oder eine Infusionsbehandlung mit Normalinsulin/Glucose eingesetzt. So schnell als möglich wird mit einer Säuglingsmilch begonnen, die frei von verzweigtkettigen Aminosäuren ist. Manche Patienten sprechen auf die hochdosierte Gabe des Cofaktors Thiamin an. Der lebenslang notwendigen

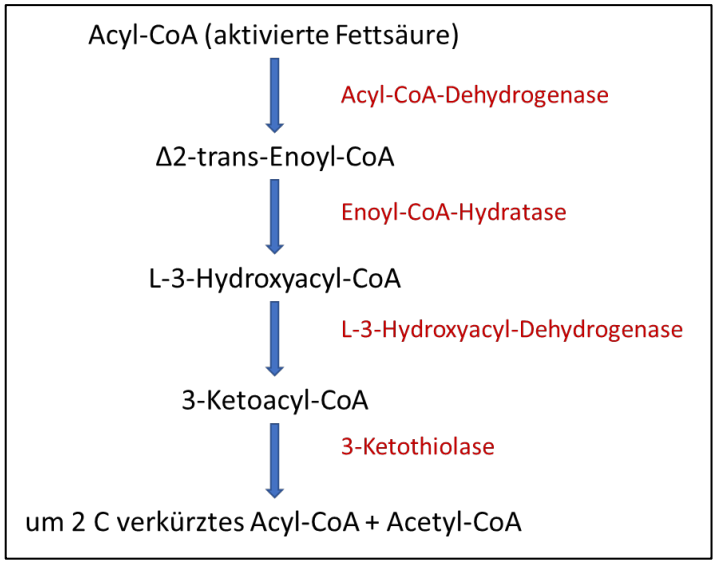


Abb.: Die vier Schritte der ß-Oxidation der Fettsäuren mit den entsprechenden Enzymen

Behandlung dient eine eiweißarme Diät mit Supplementierung eines Aminosäuren-Gemisches ohne Leucin, Isoleucin und Valin.

Bei positiven Fällen bitten wir um einen abschließenden Bericht (z. B. Arztbrief), um unseren Tracking-Verpflichtungen nachkommen zu können.

Störungen der β-Oxidation der Fettsäuren

Biochemische Grundlagen

Diese Störungen werden durch mitochondriale Enzymdefekte verursacht und meist autosomal rezessiv vererbt. Sie schränken die Energiegewinnung ein und führen häufig schon im Neugeborenen- oder Kleinkindalter zu schweren Stoffwechselentgleisungen: Die Fettsäureoxidation kann bei Katabolie bis zu 80 % der Energie liefern, Herz- und Skelettmuskulatur sind auf sie angewiesen, und bei Defekten wird vermehrt Glukose verwertet – nach etwa zwölfstündigem Fasten drohen schwere Hypoglykämien bis zum Koma.

Langkettige Fettsäuren (C16–C20) werden nach Aktivierung zu Acyl-CoA als Carnitinester über den Carnitin-Shuttle (Carnitin-Palmitoyl-Transferase I, Carnitin-Acylcarnitin-Translokase, Carnitin-Palmitoyl-Transferase II) in die Mitochondrien transportiert; Voraussetzung ist ausreichend freies Carnitin über den Carnitintransporter. Kurz- und mittellangkettige Fettsäuren passieren die Membran frei. In der Matrix werden sie durch die β-Oxidation schrittweise um C2-Einheiten zu Acetyl-CoA (bzw. Propionyl-CoA) verkürzt. Beteiligt sind kettenlängenspezifische Acyl-CoA-Dehydrogenasen (VLCAD, MCAD, SCAD), Enoyl-CoA-Hydratase, L-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenasen (LCHAD, SCHAD) und β-Ketothiolase; die entstehenden Reduktionsäquivalente speisen die Atmungskette, Acetyl-CoA den Citratzyklus.

Klinische Merkmale

Am Fettsäuremetabolismus ist eine Vielzahl von Enzymen beteiligt; fällt eines aus, kommt es zum Rückstau von Metaboliten und in Hungerphasen zum Energiemangel. Typisch ist eine hypoketotische Hypoglykämie, ggf. mit Hyperammonämie. Die Defekte manifestieren sich wenige Tage p. p. oder im Verlauf der Kindheit mit lebensbedrohlichen metabolischen Krisen, teils mit chronischer Muskelschwäche, belastungsabhängiger Rhabdomyolyse oder Kardiomyopathie. Vor der ersten Krise erscheinen die Kinder oft völlig unauffällig.

Screening-Untersuchungen

Mit der Tandem-Massenspektrometrie werden aus einer Trockenblutprobe das freie Carnitin und ein breites Spektrum von Acylcarnitinen quantifiziert. Für die Diagnostik der Störungen der

β-Oxidation der Fettsäuren und des Carnitinzyklus wird das Acylcarnitin-Spektrum der kurz-, mittel- und langkettigen Fettsäuren gemessen. Zusätzlich werden Quotienten zwischen verschiedenen Acylcarnitinen berechnet, um damit die diagnostische Sicherheit zu erhöhen.

- Carnitin-Palmitoyl-Transferase-Mangel Typ I (CPT I): normale bis erhöhte Werte für freies Carnitin, langkettige Acylcarnitine erniedrigt (Palmitoylcarnitin C16 u.a.)
- Carnitin-Palmitoyl-Transferase-Mangel Typ II (CPT II): niedriges freies Carnitin, langkettige Acylcarnitine erhöht (Palmitoylcarnitin C16, Stearylcarnitin C18, Oleylcarnitin C18:1 u. a.)
- Carnitin-Acylcarnitin-Translokase-Mangel: Werte der langkettigen Acylcarnitine erhöht (Palmitoylcarnitin C16, Stearylcarnitin C18, Oleylcarnitin C18:1 u. a.), Konzentration des freien Carnitins erniedrigt
- MCAD-Mangel: Octanoylcarnitin (C_8) erhöht, zusätzlich Hexanoylcarnitin (C_6), Decanoylcarnitin (C_{10}) und Decenoylcarnitin ($C_{10:1}$) erhöht, C_8/C_2 und C_8/C_{10} erhöht
- VLCAD-Mangel: Tetradecenoylcarnitin ($C_{14:1}$) erhöht, Tetradecadienoylcarnitin ($C_{14:2}$) und Tetradecanoylcarnitin (C_{14}) erhöht
- LCHAD-Mangel: Hydroxy-Hexadecanoylcarnitin (C16OH) und Hydroxy-Lineoylcarnitin ($C_{18:1}$OH) erhöht

Bestätigungsdiagnostik

- Quantifizierung des freien Carnitins, des Gesamtcarnitins (Carnitin-Status) und der Acylcarnitine im Serum
- Nachweis organischer Säuren im Urin
- Untersuchungen der Enzymkinetik in Fibroblasten oder Lymphozyten
- molekulargenetische Diagnostik zum Mutationsnachweis

Therapie

Das erste Ziel der Therapie besteht in der Vermeidung kataboler Zustände. Weitere Therapiemaßnahmen richten sich nach der zugrunde liegenden Störung und dem aktuellen klinischen Zustand des Patienten. Behandlung und Differentialdiagnose erfordert die Einbeziehung eines erfahrenen Stoffwechselzentrums.

- Vermeiden von katabolen Phasen bei akuten Erkrankungen und in Fastenperioden
- bei akuten Stoffwechselentgleisungen Glukoseinfusion, evtl. mit Insulin
- bei Defekten im Abbau langkettiger Fettsäuren Gabe niedermolekularer Fettsäuren
- bei Carnitinmangel Supplementation von Carnitin (besondere Vorsicht bei Abbaustörung der langkettigen Fettsäuren, da es zu vermehrter Bildung toxischer Metabolite kommen kann)

Bei positiven Fällen bitten wir um einen abschließenden Bericht (z. B. Arztbrief), um unseren Tracking-Verpflichtungen nachkommen zu können.

Glutarazidurie Typ 1

Biochemie

Bei der Glutarazidurie Typ 1 ist der Abbau von Lysin, Hydroxylysin und Tryptophan durch einen Defekt der Glutaryl-CoA-Dehydrogenase gestört; Glutarsäure und 3-Hydroxyglutarsäure häufen sich an, und durch die Ausscheidung als Glutaryl-Carnitin kann ein Carnitinmangel entstehen. In

katabolen Situationen droht eine schwere Stoffwechselkrise. Die autosomal rezessive Erkrankung tritt mit einer Häufigkeit von ca. 1:100.000 Neugeborenen auf.
Man unterscheidet sog. *„low excreter“* (Glutarsäure ≤ 100 mmol/mol Kreatinin) und *„high excreter“* (Glutarsäure > 100 mmol/mol Kreatinin) im Urin[5]. *Low excreter* werden im Neugeborenen-Screening nur zu ca. 84% gefunden, während *high excreter* zu 95,6% entdeckt werden[6].

Klinisches Erscheinungsbild
Ein früher klinischer Hinweis auf Glutarazidurie Typ 1 kann eine Makrozephalie sein. Ansonsten entwickeln sich betroffene Kinder in den ersten Lebensmonaten oft unauffällig. Unbehandelt kommt es in der Mehrzahl der Fälle nach dem ersten Lebensjahr zu einer ersten enzephalopathischen Krise. Auslöser sind meist interkurrente Erkrankungen. Bereits die erste Krise kann ein schweres irreversibles neurologisches Krankheitsbild verursachen. Bei einem kleineren Teil der Fälle verläuft die Erkrankung schleichend.

Screening-Untersuchung
Mit der Tandem-Massenspektrometrie wird Glutaryl-Carnitin (C5-DC) in der Trockenblutprobe bestimmt.

Bestätigungsdiagnostik
- organische Säuren im Urin (Glutar-, 3-Hydroxyglutarsäure)
- Carnitin und Acylcarnitine im Plasma/Serum
- Enzymkinetik in Fibroblasten
- Mutationsnachweis

Therapie
Lysin- und Tryptophan-arme Diät, weitere Therapie in einem Stoffwechselzentrum, Carnitinsubstitution (Vergl. AWMF Leitlinie Glutarazidurie Typ I), vorausgeplantes Notfallmanagement, besonders in den ersten Lebensjahren.

Isovalerianazidämie

Biochemie
Ein Defekt im Stoffwechsel des Leucins ist die Ursache der Isovalerianazidämie. Der Funktionsverlust betrifft das Enzym Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase. Isovaleryl-CoA, Isovalerylcarnitin, Isovalerylglycin und 3-Hydroxyisovaleriansäure häufen sich an. Durch den erhöhten Verbrauch von Carnitin und Glycin kann die Notwendigkeit einer Substitution entstehen. Die autosomal rezessiv vererbte Erkrankung kommt mit einer Häufigkeit von ca. 1:100.000 Neugeborenen vor.

Klinisches Erscheinungsbild
Es werden zwei Verlaufsformen der Isovalerianazidämie unterschieden. Bei der akuten neonatalen Form erkranken die Neugeborenen schon in der ersten Lebenswoche an einer Enzephalopathie. Unbehandelt verstirbt ein großer Teil der Kinder schon in der ersten Krise. Die andere Verlaufsform ist chronisch-intermittierend. Episoden von Erbrechen, Lethargie und Koma

[5] Siehe AWMF S3 Leitlinie 027 – 018 "Glutarazidurie Typ I, Diagnostik, Therapie und Management“

[6] Boy N et al. in Ann Neurol. 2018 May;83(5):970-979. doi: 10.1002/ana.25233

wechseln mit relativ symptomarmen Stadien ab. Unterschiedliche Grade einer psychomotorischen Retardierung werden beobachtet. Kinder, die initial an der akuten neonatalen Form erkrankt waren, zeigen im weiteren Verlauf auch chronisch-intermittierend Symptome.

Screening-Untersuchung
Isovalerylcarnitin (C5) ist die Indikatorsubstanz im Trockenblut. Die Berechnung des Verhältnisses von Isovalerylcarnitin zu Acetylcarnitin ergibt ein weiteres Beurteilungskriterium. Deutlich über dem Referenzbereich liegende Werte begründen den Verdacht auf Vorliegen einer Isovalerianazidämie. Der Verdacht ist durch weitere Untersuchungen zu bestätigen oder auszuräumen. Das Screening-Labor kann zum Ausschluss falsch positiver Resultate, die z. B. durch Pivalinsäure-haltige Medikamente verursacht werden können, direkt aus der Trockenblutprobe einen unabhängigen Zweittest vornehmen. Schon bei Krankheitsverdacht ist eine stationäre Überwachung in einem Stoffwechselzentrum zu veranlassen, da erkrankte Neugeborene sehr schnell dekompensieren können.

Bestätigungsdiagnostik

- Nachweis organischer Säuren im Urin
- Bestimmung von Carnitin und Acylcarnitinen im Plasma
- Enzymkinetik in Fibroblasten
- Mutationsnachweis

Therapie

- an einem Stoffwechselzentrum: Diät (eiweißarm oder Leucin berechnet)
- Carnitin- und Glycingabe
- wichtig ist ein gutes Notfallmanagement, besonders in den ersten Lebensjahren.

Bei positiven Fällen bitten wir um einen abschließenden Bericht (z. B. Arztbrief), um unseren Tracking-Verpflichtungen nachkommen zu können.

Tyrosinämie Typ I

Das Screening auf hepatorenale Tyrosinämie ist in vielen Ländern Teil des Vorsorge-Grundprogramms und wird seit 2018 auch in Deutschland durchgeführt.

Biochemie
Tyrosin wird über mehrere enzymatischen Schritte zu Fumarat und Acetoacetat abgebaut. Die Ursache der Tyrosinämie Typ 1 ist eine Mutation im FAH-Gen, durch die es zu einem funktionellen oder kompletten Mangel des Enzyms der Fumarylacetacetat-Hydrolase kommt. Es kommt zu einem Anstieg des Succinylacetons, das in erhöhten Konzentrationen auf Nieren und Leber toxisch wirkt, die klinischen Symptome sind ähnlich einer Porphyrie.
Die Tyrosinämie Typ I lässt sich über das Tyrosin selbst nicht sicher finden, häufig ist während der frühen Blutentnahme zum Neugeborenen-Screening der Anstieg der Aminosäure nicht signifikant. Es wird über das Succinylaceton, das beim Vorliegen der Erkrankung in erhöhter Konzentration vorliegt, bestimmt.

Klinisches Erscheinungsbild
Klinische Symptome sind Erbrechen, Diarrhoe, Ikterus, Hypoglykämie, Ödem, Aszites und Magen-darm-Blutungen als Folge eines akuten Leberversagens oder einer Leberzirrhose und Ausbildung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC); eine schwere Sepsis kann als eine zusätzliche Komplikation auftreten. Die Tyrosinämie ist in der ursprünglich deutschen Bevölkerung selten, findet

sich aber in bestimmten Gegenden Kanadas, in Indien und einigen Mittelmeerländern relativ häufig. Die Inzidenz in Europa liegt bei ca. 1:250.000, die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt.

Analytik
Succinylaceton wird in der Blutprobe zu einem Hydrazon derivatisiert und extrahiert. Dies kann dann tandem-massenspektrometrisch bestimmt werden.

Bestätigungsdiagnostik
Nachweis von Succinylaceton im Urin, ggf. molekulargenetische Identifizierung der Mutation.

Therapie
Die Behandlung erfolgt durch diätetische Eiweißreduktion und medikamentöse Beeinflussung des Tyrosin-Metabolismus mit Nitisinon (NTBC, 2-(2-Nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-zyklohexandion, Orfadin®). Im Verlauf der Erkrankung kann das Succinylaceton, die „Leber"-Aminosäuren Phenylalanin, Tyrosin und Methionin und das Medikament Nitisinon, aus Serum oder Trockenblut bestimmt werden. Bei suffizienter Therapie sollte das Succinylaceton niedrig bzw. nicht nachweisbar sein.

Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)

Unter dem Begriff SCID (schwere kombinierte Immundefekte) werden eine Vielzahl unterschiedlicher Krankheiten zusammengefasst. In den meisten Fällen handelt es sich um eine erbliche Erkrankung. Sie alle zeichnen sich durch ein schwach ausgeprägtes bzw. geschwächtes Immunsystem aus. Betroffene Kinder leiden bereits im Säuglingsalter an einer hohen Infektanfälligkeit gepaart mit schweren Immunkomplikationen. SCID tritt mit einer Häufigkeit von ca. 1:32.500 auf. Unbehandelt versterben die meisten betroffenen Kinder bereits innerhalb der ersten 1-2 Lebensjahre.

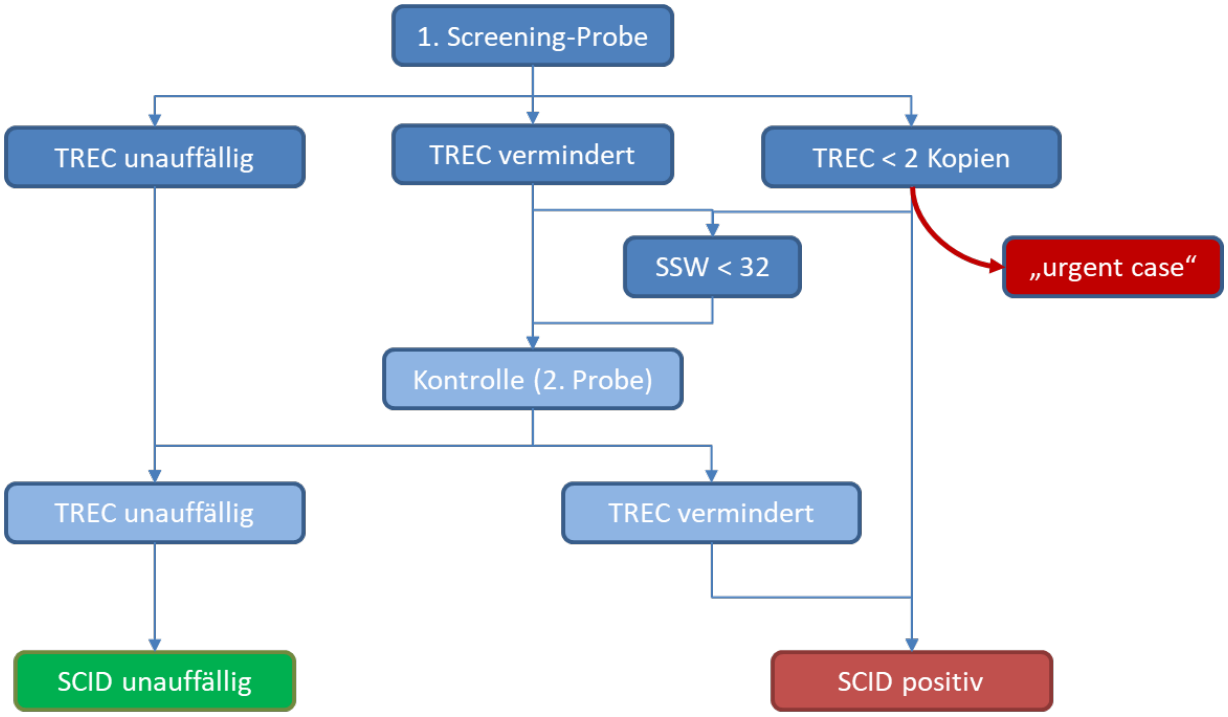


Abb.: Ablauf des SCID-Screenings

Biochemie

Schwere kombinierte Immundefekte treten aufgrund von Störungen in der Entwicklung von T- und B-Lymphozyten auf, welche für die Abwehr von Infektionen verantwortlich sind. Je nach vorliegender genetischer Störung kommt es neben der gestörten Reifung von T-Lymphozyten zur Abwesenheit von B- und/oder NK-Lymphozyten. Während der Lymphozyten-Reifung im Thymus werden aus der Keimbahn-DNA der Immunglobulin-Gene Anteile herausgeschnitten, die nicht am Rekombinationsprozess der Antigenrezeptoren teilnehmen. Es entstehen die Nebenprodukte TREC (*T-cell receptor excision circle*s) und KREC (*kappa-deleting recombination excision circles*). Sie stellen episomale Exzisionsprodukte der Lymphozytenrezeptoren basiert auf der natürlich stattfindenden Rekombination und Affinitätsreifung des T-Zell- und B-Zell-Rezeptors dar. Die TREC- und KREC-Fragmente können mittels PCR detektiert und quantifiziert werden, aus Ihrer Anzahl ist somit ein direkter Rückschluss auf die stattgefundene Reifung von T- und B-Lymphozyten möglich.

Klinisches Bild

Erste Symptome treten meist nach einigen Lebensmonaten auf, wenn der mütterliche „Nestschutz“ nachlässt: Gedeihstörung, chronische Diarrhö, schwere Infektionen (Magen-Darm-Trakt, Sepsis, Pneumonie), rezidivierender Soor, fehlende Lymphknoten und Anfälligkeit für opportunistische Infektionen (u. a. Cytomegalie-, Adenoviren, Pilze). Selten fallen Kinder schon in den ersten Lebenswochen durch ein morbilliformes Exanthem oder eine ekzematoide Dermatitis auf (Graft-versus-Host-Reaktion, Omenn-Syndrom). SCID kann auch mit syndromalen Erkrankungen assoziiert sein (z. B. DiGeorge-, Wiskott-Aldrich-Syndrom).
Weder nach einer Impfung noch nach einer natürlichen Infektion bilden betroffene Kinder spezifische Antikörper; extra-immune Symptome wie neurologische Entwicklungsanomalien, sensorineurale Schwerhörigkeit oder Leberfunktionsstörungen sind möglich.

Analytik

Im Neugeborenen-Screening wird nur auf T-lymphozytäre Immundefizienz (TREC) untersucht. Beim SCID-Screening handelt es sich um einen molekulargenetischen Test. Aus der Trockenblutkarte wird ein Stanzling (1,5-3,2 mm Durchmesser) entnommen und die DNA extrahiert. Bei der anschließend durchgeführten Polymerase-Kettenreaktion (PCR) werden Primer eingesetzt, die das TREC-Fragment amplifizieren. Mit einer verzögerten Fluoreszenzmessung wird das TREC Signal detektiert. Da betroffene Patienten kein oder nur wenig TREC aufweisen, kommt es während der PCR nicht, oder nur im geringen Maße, zur Amplifikation dieses Fragments. Als interne Kontrolle wird in jeder Probe das *β*-Aktin mitbestimmt. Hierbei handelt es sich um ein „*Housekeeping-Gen*“ welches in jedem Fall amplifiziert wird, sofern die PCR erfolgreich verlaufen ist. Liegt der Anzahl der TREC-Kopien pro µL unterhalb der Cutoffs so besteht der dringende Verdacht auf das Vorliegen eines schweren kombinierten Immundefekts. Das Screening-Labor wird dann entweder eine Kontrolle des Screenings anfordern oder sofort eine weitere Abklärung in einer CID-Klinik, bei einem schweren Mangel in einem CID-Zentrum, empfehlen.

Bestätigungsdiagnostik

- Durchführung eines Fluoreszenz-assoziierten-Cell-Sortings (FACS) zur Überprüfung des Vorhandenseins von T-Lymphozyten
- Abklärung weiterer klinischer Anzeichen
- Mutationsanalyse

Therapie

Die Minimierung des Infektionsrisikos und das Einhalten strikter Hygienemaßnahmen sind von großer Wichtigkeit für die betroffenen Patienten. Bei einem schweren Mangel sollten die Kinder sofort isoliert werden. Ein sofortiges Abstillen bzw. eine Stillpause bis zur endgültigen Abklärung der Diagnose ist empfohlen (G-BA, zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Screening von Neugeborenen zur Früherkennung von SCID). Eine allogene Transplantation mit Blutstammzellen, Knochenmark oder Nabelschnurblut ist derzeit die einzige kurative Therapie für SCID.

Sichelzellkrankheit (SCD)

Ursache der Sichelzellkrankheit ist eine Strukturveränderung der β-Globinkette des Hämoglobins (HbS statt HbA); die Vererbung ist autosomal rezessiv. Heterozygote Merkmalsträger (HbAS) sind gesund; Compound-Heterozygote (z. B. HbSC, HbS/β-Thalassämie) zeigen ein ähnliches Krankheitsbild. Eine β-Thalassaemia major kann im Screening gefunden werden, mildere Formen werden meist nicht erkannt.

Die verminderte Verformbarkeit der Erythrozyten führt zu Gefäßverschlüssen und Infarkten (besonders der Milz), verstärktem Abbau mit chronischer Anämie, starken Schmerzen und Gewebenekrosen. Durch den Funktionsverlust der Milz sind junge Patienten durch Pneumokokken und Hämophilus stark gefährdet.

Neugeborene erscheinen in den ersten Wochen gesund, solange fetales Hämoglobin überwiegt. Bereits nach zwei Monaten besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko, das eine Penicillinprophylaxe und Impfungen gegen Pneumokokken und Hämophilus erfordert; Schmerzattacken treten meist erst nach Monaten bis Jahren auf. Die Krankheit ist in den Mittelmeerländern und Südasien häufiger als in Mitteleuropa; in Deutschland sind bevorzugt Kinder betroffen, deren Familien aus diesen Ländern stammen.

In Deutschland ist das Screening auf Sichelzellkrankheit seit 01.10.2021 Bestandteil der Kinder-Richtlinie; in anderen Industriestaaten (z. B. USA, Großbritannien) gehört es schon länger zum Standardprogramm. Eine Beschränkung auf Risikogruppen hat sich nicht bewährt (unsichere Angaben, zu viele übersehene Fälle, keine geringeren Kosten).

Analytik

Zum Nachweis der veränderten Hämoglobine stehen verschiedene Verfahren wie die isoelektrische Fokussierung oder Gelelektrophorese zur Verfügung. Das Screening-Labor Hannover setzt eine Kombination aus molekulargenetischer Untersuchung und der sensitiven Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) oder Tandem-Massenspektrometrie ein.

Bestätigungsdiagnostik

Ein positives Screening-Ergebnis erfordert die sofortige Vorstellung in einem hämatologischen Zentrum, das auf dem Befund beispielhaft empfohlen wird. Dort erfolgt die weitere Differenzierung durch erfahrene Hämatologen; die Bestätigung aus Vollblut sollte innerhalb des ersten Lebensmonats erfolgen. Eine zweite Karte wird in der Regel nicht angefordert, es sei denn, das Labor weist auf einen präanalytischen Fehler hin.

Therapie

Von Sichelzellkrankheit betroffene Kinder entwickeln unbehandelt eine viele Organe schädigende Erkrankung, die durch akute Schübe lebensbedrohlich verlaufen kann . Die Therapie soll sich an den Richtlinien von Fachgruppen orientieren. Sie erfordert die Einbeziehung speziell

erfahrener pädiatrischer Experten. Das Ziel der Frühbehandlung ist eine Verminderung der Sterblichkeit durch Pneumokokken-Sepsis und durch Milzsequestrierung sowie die Vermeidung oder mindestens Verminderung weiterer schwerwiegender Komplikationen.

5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)

Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) macht etwa 90–95 % aller spinalen Muskelatrophien aus und geht mit fortschreitenden Lähmungen durch Degeneration motorischer Vorderhornzellen einher. Man unterscheidet Typ I (M. Werdnig-Hoffmann; Beginn im frühen Säuglingsalter, Sitzfähigkeit wird nicht erreicht, unbehandelt meist vor dem ersten Lebensjahr letal), Typ II (Intermediärform; Beginn im Säuglingsalter, keine Gehfähigkeit, Lebenserwartung bis zu mehreren Jahrzehnten) und Typ III (M. Kugelberg-Welander; Beginn nach dem ersten Lebensjahr, Gehfähigkeit, fast normale Lebenserwartung). Das SMN-Protein ist für Axonwachstum und -transport sowie nukleäre Reparaturprozesse wichtig; zwei funktionelle SMN-Gene (SMN1, SMN2) liegen auf Chromosom 5.
Im Screening wird die homozygote Deletion des „survival motor neuron“ SMN1-Gens erfasst (seit 01.10.2021 Bestandteil der Kinder-Richtlinie). Die Schwere der Erkrankung korreliert mit der Kopienzahl des SMN2-Gens, jedoch nicht immer mit dem Phänotyp.

Analytik
Die homozygote Deletion im SMN1-Gen wird molekulargenetisch bestimmt. Die Ermittlung der Kopienzahl des SMN2-Gens ist nicht Bestandteil des Neugeborenen-Screenings, kann jedoch in unserem Labor bei auffälligem Befund aus bereits vorliegender Trockenblutprobe nachgefordert werden.

Bestätigungsdiagnostik
Eine Kontrolle aus neuer Probe erfolgt i.d.R. nicht, es sei denn, das Labor teilt mit, dass die Analytik gestört ist. Dies kann an einem Ausfall des Kontroll-Gens erkannt werden. Bei auffälligem Befund wird das Labor Sie unmittelbar telefonisch informieren und auf dem Befund ein nahe gelegenes Muskelzentrum empfehlen. Auf https://dgm-behandlungszentren.org/ kann ein aktuelles Behandlungszentrum online abgefragt werden.

Therapie
Es stehen mehrere krankheitsmodifizierende Therapieoptionen zur Verfügung, die möglichst früh – idealerweise präsymptomatisch – in einem Behandlungszentrum eingeleitet werden sollten; Informationen unter https://dgm-behandlungszentren.org/.

Vitamin-B12-Mangel

Biochemie
Vitamin B12 (Cobalamin) ist Cofaktor der Methionin-Synthase (Remethylierung von Homocystein zu Methionin) und der Methylmalonyl-CoA-Mutase. Bei Mangel steigen Homocystein und Methylmalonsäure, Methionin sinkt. Ursache beim Neugeborenen ist meist ein mütterlicher Mangel (z. B. vegane Ernährung, perniziöse Anämie, Zustand nach bariatrischer Operation); seltener liegen angeborene Störungen der Cobalaminaufnahme oder des Cobalamin-Stoffwechsels vor.

Klinisches Erscheinungsbild
Betroffene Säuglinge fallen in den ersten Lebensmonaten durch Trinkschwäche, Gedeihstörung, Muskelhypotonie, Apathie, Entwicklungsverzögerung und megaloblastäre Anämie auf; unbehandelt drohen bleibende neurologische Schäden. Neugeborene sind anfangs oft noch unauffällig.

Screening-Untersuchung
Das Screening erfolgt zweistufig aus derselben Trockenblutkarte: In der ersten Stufe werden mittels Tandem-Massenspektrometrie Propionylcarnitin, Methionin und der Quotient Methionin/Phenylalanin bestimmt. Bei Auffälligkeit folgt eine zweite Stufe (HPLC-MS/MS) mit Methylmalonsäure, Methylcitrat, 3-Hydroxypropionsäure und Homocystein; sie erlaubt die Abgrenzung zwischen Vitamin-B12-Mangel und den Organoazidopathien bzw. der Homocystinurie.

Bestätigungsdiagnostik
Vitamin B12 bzw. Holotranscobalamin, Methylmalonsäure und Homocystein im Plasma, Blutbild; Abklärung des Vitamin-B12-Status der Mutter und der zugrunde liegenden Ursache.

Therapie
Substitution von Vitamin B12 (Hydroxo-/Cyanocobalamin) nach Rücksprache mit einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum; bei mütterlichem Mangel Mitbehandlung der Mutter, insbesondere bei gestillten Kindern.

Bei positiven Fällen bitten wir um einen abschließenden Bericht (z. B. Arztbrief), um unseren Tracking-Verpflichtungen nachkommen zu können.

Homocystinurie

Biochemie
Die klassische Homocystinurie beruht auf einem autosomal-rezessiv vererbten Mangel der Cystathionin-β-Synthase. Homocystein und Methionin im Blut steigen, Cystein sinkt. Seltener sind Remethylierungsstörungen (s. Vitamin-B12-Mangel).

Klinisches Erscheinungsbild
Neugeborene sind meist unauffällig. Unbehandelt entwickeln sich u. a. Ectopia lentis mit Myopie, marfanoider Habitus, thromboembolische Ereignisse, Entwicklungsverzögerung und Krampfanfälle.

Screening-Untersuchung
Erste Stufe: Methionin und Quotient Methionin/Phenylalanin mittels Tandem-Massenspektrometrie; bei Auffälligkeit zweite Stufe aus derselben Karte (HPLC-MS/MS) mit Homocystein (zusammen mit Methylmalonsäure, Methylcitrat und 3-Hydroxypropionsäure). Milde, pyridoxinresponsive Formen können im Screening unentdeckt bleiben.

Bestätigungsdiagnostik
Gesamt-Homocystein und Aminosäuren im Plasma (Methionin erhöht, Cystein erniedrigt), ggf. Enzym- und Mutationsanalyse.

Therapie
Behandlung in einem Stoffwechselzentrum: Pyridoxin-Test bzw. -Gabe, methioninarme Diät, Betain, Folsäure und Vitamin B12; Ziel ist die Senkung des Homocysteins, um Spätschäden zu vermeiden.

Bei positiven Fällen bitten wir um einen abschließenden Bericht (z. B. Arztbrief), um unseren Tracking-Verpflichtungen nachkommen zu können.

Propionazidämie (PA) und Methylmalonazidurie (MMA)

Biochemie
Beide Krankheiten sind autosomal-rezessiv vererbte Organoazidopathien des Abbaus u. a. von Isoleucin, Valin, Methionin, Threonin und ungeradzahligen Fettsäuren. Bei der PA fehlt die Propionyl-CoA-Carboxylase, bei der MMA die Methylmalonyl-CoA-Mutase oder ihr Cofaktor Adenosylcobalamin (z. B. bei Störungen des Cobalamin-Stoffwechsels). Es häufen sich Propionylcarnitin, 3-Hydroxypropionsäure und Methylcitrat an, bei der MMA zusätzlich Methylmalonsäure. Beide Krankheiten sind selten.

Klinisches Erscheinungsbild
Die schwere neonatale Form manifestiert sich nach einem symptomfreien Intervall in den ersten Lebenstagen bis -wochen mit Trinkschwäche, Erbrechen, Lethargie, metabolischer Azidose, Hyperammonämie und Koma. Später beginnende Formen führen zu rezidivierenden Krisen, Gedeihstörung und neurologischen Folgen (bei PA auch Kardiomyopathie, bei MMA Nierenfunktionsstörung).

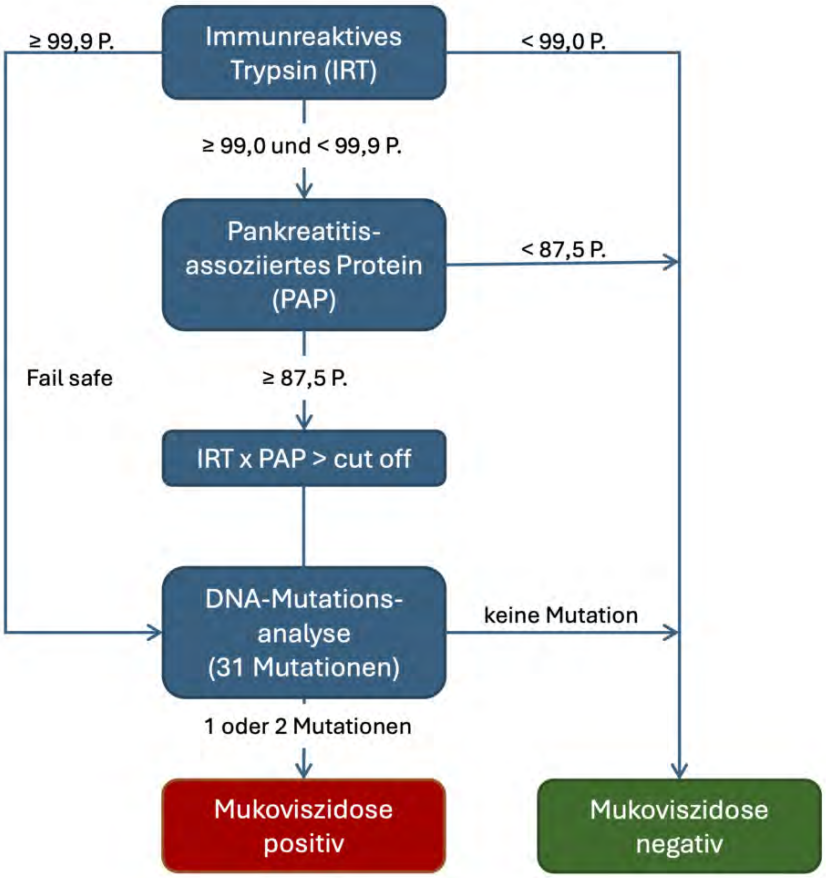
Screening-Untersuchung
Erste Stufe: Propionylcarnitin (C3), Methionin und Quotient Methionin/Phenylalanin mittels Tandem-Massenspektrometrie. Bei Auffälligkeit zweite Stufe aus derselben Trockenblutkarte (HPLC-MS/MS): Methylmalonsäure, Methylcitrat, 3-Hydroxypropionsäure und Homocystein. Ein erhöhtes Propionylcarnitin kann auch durch einen Vitamin-B12-Mangel bedingt sein.

Bestätigungsdiagnostik
Organische Säuren im Urin, Acylcarnitine und Aminosäuren im Plasma, Ammoniak und Säure-Basen-Status; ggf. Enzymaktivität und Mutationsanalyse, bei MMA Abklärung des Cobalamin-Stoffwechsels.

Therapie
Behandlung im Stoffwechselzentrum mit Notfallmanagement (Vermeiden kataboler Phasen, Hyperammonämie-Therapie), eiweißreduzierter Diät, Carnitin und – bei Vitamin-B12-responsiver MMA – Hydroxocobalamin.

Bei positiven Fällen bitten wir um einen abschließenden Bericht (z. B. Arztbrief), um unseren Tracking-Verpflichtungen nachkommen zu können.

Screening auf Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF)



Die Mukoviszidose, auch Cystische Fibrose (engl. cystic fibrosis, CF) genannt, ist eine der häufigsten erblichen Krankheiten in Mitteleuropa. Das Screening auf Mukoviszidose ist seit 01.09.2016 Bestandteil der Kinder-Richtlinie, ambulant seit 01.01.2017 (Leistung der gesetzlichen Krankenkassen). Es erfolgt auf derselben Trockenblutkarte in einem bis drei Testschritten; Voraussetzung sind ausreichende Blutmenge und -qualität der Bluttropfen.

Biochemie

Ursache sind genetische Veränderungen des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR), der als Chloridkanal fungiert. Die gestörte Chlorid- und Wassersekretion führt im Respirationstrakt zu zähem Bronchialsekret, Sekretstau, chronischer Obstruktion und rezidivierenden Infektionen mit Entzündung (Elastase neutrophiler Granulozyten, DNA aus abgestorbenen Leukozyten) – ein Circulus vitiosus mit Bronchiektasen und Neigung zum Bronchialkollaps. Am Darmepithel verursacht die Funktionsstörung Obstipation, bei Neugeborenen ggf. einen Mekoniumileus; die eingeschränkte Sekretion von Pankreasenzymen führt zu schweren Verdauungsstörungen.

Klinisches Bild

Das Erscheinungsbild der Mukoviszidose ist vielfältig. Bei circa 10% der betroffenen Neugeborenen kommt es zum Mekoniumileus. Schon im Säuglingsalter beginnend beobachtet man chronischen Husten und eine Gedeihstörung mit massigen übelriechenden fettglänzenden Stühlen. Weitere Symptome (je nach Krankheitsdauer und Behandlung): vorgewölbtes Abdomen,

Rectumprolaps, rezidivierende abdominelle Beschwerden, Gerinnungsstörung, Hepatopathie, Ösophagus-Varizenblutung, Cholelithiasis, Diabetes mellitus, Elektrolytentgleisungen, rezidivierende bronchopulmonale Beschwerden, Pneumothorax, Hämoptoe, Zyanose, schwer therapierbares Asthma, allergische bronchopulmonale Aspergillose, Pansinusitis, Polyposis nasi.
Bei von cystischer Fibrose Betroffenen beginnt eine chronische Entzündung der Bauchspeicheldrüse schon in der Embryonalzeit. Diese Entzündung führt zu einem Rückstau von Trypsin, dem Hauptenzym der Eiweißverdauung. Dadurch kommt es zu hohen Konzentrationen von IRT im Blut. Ein erhöhter Trypsinspiegel im Blut ist somit als Nachweis einer Bauchspeicheldrüsenentzündung und nicht direkt als ein Nachweis der Mukoviszidose anzusehen.

Analytik
Die Untersuchung wird in bis zu drei Stufen an derselben Trockenblutkarte durchgeführt (Algorithmus nach Kinder-Richtlinie, Beschluss vom 17.07.2025, in Kraft seit 20.09.2025, anzuwenden seit 20.03.2026; Ablauf s. Abbildung).
In einem homogenen Sandwich-Immunoassay bindet das in der Probe enthaltene IRT an immobilisierte monoklonale Antikörper. Gleichzeitig erfolgt die Bindung eines zweiten Europium-markierten monoklonalen Antikörpers an eine weitere Bindungsstelle des IRT-Moleküls. Nach Inkubation und dem Entfernen nicht gebundenen markierten Antikörpers wird das Europium aus dem Komplex freigesetzt und mittels zeitverzögerter Fluoreszenzmessung bestimmt.
Auswertung: Ein IRT-Wert unter dem 99. Perzentil ist unauffällig. Bei einem IRT-Wert ab dem 99,9. Perzentil entfällt Stufe 2, es folgt direkt Stufe 3. Bei einem IRT-Wert ab dem 99. und unter dem 99,9. Perzentil folgt Stufe 2, die Bestimmung des Pankreatitis-assoziierten Proteins (PAP), sofern die Probe nach 36 Lebensstunden und nach der 32. Schwangerschaftswoche abgenommen wurde. Maßgeblich ist das Produkt aus IRT und PAP; liegt es unter dem laborspezifischen Cut-off (orientiert am 85. Perzentil), ist der Befund unauffällig. Andernfalls folgt Stufe 3, die molekulargenetische Untersuchung der häufigsten CFTR-Varianten nach Anlage 4a der Kinder-Richtlinie. Der Befund ist auffällig, wenn mindestens eine Variante nachgewiesen wird; die Eltern sind vor dem Screening über die DNA-Analyse aufzuklären. Bei auffälligem Befund soll eine genetische Beratung angeboten werden; die Abklärung erfolgt durch einen Schweißtest in einem CF-Zentrum, das das Screening-Labor auf Wunsch empfiehlt.
Es gibt eine durch die Kinderrichtline bedingte Besonderheit im Befund: Dieser wird keine Details zur Untersuchung aufweisen. Der G-BA hat festgelegt, dass das Screening-Labor die Details der durchgeführten Teilschritte nur von einer Mukoviszidose-Ambulanz abgefragt werden darf, wenn der empfohlene Schweißtest auffällig ist oder es Probleme in der Durchführung des Schweißtests gibt und wenn die Eltern die Abfrage der Untersuchungsdetails durch Unterschrift eingewilligt haben.

Bestätigungsdiagnostik
- Durchführung einer Schweißanalyse in einem zertifizieren Zentrum
- Feststellung einer Pankreasinsuffizienz, Bestimmung der Pankreas-Enzyme im Stuhl (besonders Pankreas-Elastase) und des Fettes im Stuhl
- Genanalyse (inzwischen mehr als 1000 verschiedene Mutationen bekannt, Verlässlichkeit abhängig vom Umfang der geprüften Varianten)

Therapie
Sekretelimination, Physiotherapie

Inhalationstherapie
Antiobstruktive/antientzündliche Therapie
Behandlung mit Antibiotika: Die Therapie richtet sich vor allem gegen das CF-typische Erregerspektrum. Neben Staphylococcus aureus gehören insbesondere Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae, Burkholderia cepacia-Komplex und Stenotrophomonas maltophilia dazu. Bei der Langzeittherapie und Prophylaxe ist immer auf Wirksamkeit gegen Staphylokokken zu achten.
Bei Pankreasinsuffizienz: fettreiche Kost, evtl. hochkalorische Zusatznahrung, ausreichende Enzym- und Vitamin-Substitution
Eine früh einsetzende Therapie verbessert die gesundheitliche Entwicklung der Patienten vor allem in den ersten Lebensjahren deutlich und führt zu einem Gewinn an Lebenszeit und -Qualität. Sie ist jedoch bisher nicht in der Lage, den Progress der Erkrankung völlig zu unterbinden.

Bei positiven Fällen bitten wir um einen abschließenden Bericht (z. B. Arztbrief), um unseren Tracking-Verpflichtungen nachkommen zu können.

Weitere selektive bzw. das Neugeborenen-Screening ergänzende Untersuchungen

Wir sind bestrebt, das Neugeborenen-Screening mit weiteren Untersuchungen abzusichern und die Einsender in der Diagnostik zu unterstützen, und entwickeln dazu fortlaufend neue Tests. Den aktuellen Stand finden Sie auf www.metabscreen.de.

Carnitin/Acylcarnitine

Die Notwendigkeit Carnitin und/oder Acylcarnitine zu quantifizieren, ergibt sich ggf. unabhängig von den etablierten Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung angeborener Stoffwechselstörungen. Die Analytik eignet sich für Plasma, Serum oder Trockenblutproben.
Carnitin wird in Leber und Niere aus Lysin und Methionin synthetisiert. Es wird vor allem als Transportvehikel für langkettige Fettsäuren über die Membran der Mitochondrien benötigt. Fehlt es, können in katabolen Stoffwechsellagen akute Energiemangelzustände mit unter Umständen fataler Folge auftreten. Bei Neugeborenen und Kleinkindern ist die endogene Synthese noch begrenzt, bei parenteraler Ernährung wird oft zu wenig Carnitin zugeführt. Carnitinmangel kann durch Carnitin-bindende Medikamente hervorgerufen werden. In bestimmten Bevölkerungen verhindert ein angeborener Carnitintransporterdefekt die enterale Resorption und die tubuläre Rückresorption von Carnitin und wird so zur Ursache eines Carnitinmangels.

Aminosäuren / Verlaufskontrollen bei PKU und MSUD

Die Bestimmung von Aminosäuren im Trockenblut auf Filterkarten spielt eine gewisse Rolle in der Überwachung der Therapie einiger Stoffwechselkrankheiten. Der Vorteil der Trockenblutmethode besteht darin, dass das Material leicht per Post verschickt und das Blut zu Hause entnommen werden kann. Angewandt wird das Verfahren zur Überwachung von

- Tyrosinämie Typ I (Tyrosin, Methionin zusätzlich zu Succinylaceton und Nitisinon (NTBC))
- Phenylketonurie (Phenylalanin, Tyrosin)
- Ahornsirupkrankheit (Leucin, Isoleucin, Alloisoleucin)

Succinylaceton-Verlaufsbestimmung / Nitisinon (NTBC)

Die Bestimmungen von Succinylaceton und Nitisinon (NTBC), ggf. zusätzlich die Aminosäuren Phenylalanin, Tyrosin und Methionin, dienen der Überwachung der Therapie der hepatorenalen Tyrosinämie. In der Regel werden, wie im Neugeborenen-Screening, Blutproben, die auf Filterpapier angetrocknet sind, an das Labor geschickt. Zusätzlich ist die Bestimmung aus Serum und Plasma möglich.

Biochemische Grundlagen

NTBC (Nitisinon) hemmt die 4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase und wandelt die Tyrosinämie Typ I biochemisch in die mildere Form des Typs III um; dadurch entsteht weniger Fumarylacetoessigsäure und damit weniger toxisches Succinylaceton. Bei erfolgreicher Therapie ist Succinylaceton nur in Spuren messbar, NTBC muss in therapeutischer Konzentration nachweisbar sein – der Test dokumentiert Dosierung und Compliance. Die Dosis ist individuell zu optimieren.

Laboruntersuchung
Zur optimalen Einstellung und Überwachung der NTBC-Dosis werden mittels LC-MS/MS die Nitisinon- und Succinylaceton-Konzentrationen bestimmt, zusätzlich Phenylalanin, Tyrosin und Methionin. Material: Trockenblut auf Filterkarten, Serum oder Plasma.

Vitamin D aus Trockenblut

Vitamin D kann aus Trockenblut allein oder zusammen mit G6PD bestimmt werden (individuelle Gesundheitsleistung, IGeL).

Steroide aus Speichel

Aus Speichel können sieben Steroide quantitativ bestimmt werden; Einzelheiten finden Sie auf www.metabscreen.de.

Organoazidopathien

Mit der Kombination von HPLC und Tandem-Massenspektrometrie können aus Trockenblut weitere Organoazidopathien erkannt werden, die nicht zu den Zielkrankheiten der Kinder-Richtlinie gehören (z. B. Malonazidurie, β-Ketothiolase-Mangel, HMG-CoA-Lyase-Mangel). Propionazidämie und Methylmalonazidurie sind seit 15.05.2026 Zielkrankheiten des erweiterten Neugeborenen-Screenings.

Biochemie
Bei Anwendung der Methode des Neugeborenen-Screenings fallen als charakteristische Stoffwechselprodukte u. a. Propionylcarnitin und Butyrylcarnitin auf. Sie stammen aus dem Abbau der verzweigtkettigen Aminosäuren oder der ß-Oxidation der Fettsäuren. Der verstärkte Eiweißabbau der ersten Lebenstage vergrößert die Gefahr einer Anreicherung toxischer Stoffwechselprodukte. Ist es zu einer Stoffwechselentgleisung gekommen, so treten bevorzugt neurologische Symptome auf, die nicht in allen Fällen voll reversibel sind. Im Verdachtsfall ist eine möglichst frühe Abklärung in einem Stoffwechselzentrum erforderlich.

Defekte des Harnstoffzyklus

Defekte der Harnstoffsynthese finden sich bislang nicht unter den Zielkrankheiten der Kinder-Richtlinie. Mit der zur Verfügung stehenden Technik des Neugeborenen-Screenings lassen sich in begründeten Fällen die Citrullinämie, der Arginase-Mangel und die Argininbernsteinsäure-Krankheit erfassen. Der Nachweis des Ornithintranscarbamylase-Mangels (OTC-Mangel) durch die Bestimmung der Orotsäure aus Trockenblut erfordert einen getrennten Analysenlauf.

Biochemie
Die Störungen verursachen einen Rückstau stickstoffhaltiger Metaboliten mit Anreicherung von Ammoniak. Beim OTC-Mangel (Block der Citrullinsynthese aus Ornithin und Carbamylphosphat) fällt Orotsäure an, die im Urin ausgeschieden und auch im Trockenblut nachweisbar ist. Die Citrullinämie beruht auf einem Defekt der Argininosuccinat-Synthetase, die Argininbernsteinsäure-Krankheit auf einem Defekt der Argininosuccinat-Lyase.

Analytik
Für die Untersuchung von Neugeborenen kommen die Quantifizierung von Citrullin und Argininosuccinat und neuerdings Orotsäure im Trockenblut mit Hilfe der tandem-massenspektrometrischen Analyse in Betracht.

Bestätigungsdiagnostik
Orotsäure im Urin, Aminosäuren im Plasma, ggf. molekulargenetische Identifizierung der Mutationen.

Klinisches Erscheinungsbild
Auf Grund der postpartalen Katabolie mit erhöhtem Eiweißumsatz treten Symptome wie Trinkschwäche, Lethargie, Koma, Epilepsie und Hyperventilation schon in den ersten Lebenstagen auf. Besteht ein hoher Ammoniakspiegel für mehr als 24 Stunden, ist mit schweren bleibenden zentralnervösen Defekten zu rechnen. Neben der akut neonatalen sind allerdings auch milde, ggf. spätmanifeste Formen bekannt.

Therapie
Die Behandlung muss so früh wie möglich einsetzen, ggf. ist eine Dialyse erforderlich. Durch Applikation von Arginin, Reduktion von Protein und die Verabreichung von Substanzen wie Benzoat oder Phenylacetat, die über einen zusätzlichen Weg Stickstoff eliminieren, erfolgt eine Senkung des Ammoniakspiegels. Die Konzentration des Citrullins, das nicht toxisch ist, bleibt unter der Therapie der Citrullinämie hoch.

Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G6PD)

Der Mangel an Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase ist nicht Bestandteil des Neugeborenen-Screening, kann jedoch zeitgleich auf gesonderte Anforderung hin mitbestimmt werden.

Der G6PD-Mangel ist der häufigste bekannte angeborene Enzymdefekt. In Deutschland liegt die Häufigkeit bei ca. 1:300. Klinische Symptome sind vor allem ein verstärkter Neugeborenen-Ikterus und eine akute hämolytische Anämie durch hauptsächlich intravasale Hämolyse. Die meisten Menschen mit G6PD-Mangel sind allerdings, abgesehen von den erwähnten exogen bedingten Hämolysen und der daraus folgenden Anämie, symptomfrei. Deshalb muss man den angeborenen Enzymmangel auch nicht als Krankheit ansehen, sondern als ein besonderes Merkmal, das allerdings unter bestimmten Voraussetzungen zur Krankheits-Ausprägung führen kann. In den Katalog der Zielkrankheiten der Kinder-Richtlinien ist der G6PD-Mangel nicht aufgenommen worden. Screening-Untersuchungen sind in einigen Ländern Südasiens und des Mittelmeerraumes etabliert. Der G6PD-Mangel wird allen Einsendern als zusätzliche, ergänzende Untersuchung angeboten, da durch Zuzug anderer Bevölkerungsgruppen mit mglw. gehäuften Fällen gerechnet werden kann.

Biochemische und klinische Grundlagen
Die G6PD kommt in allen Zellen vor. In den Erythrozyten liefert sie NADPH als Substrat der Glutathionperoxidase, die oxidative Stressoren neutralisiert; bei Mangel greifen Peroxide oder bestimmte Medikamente Zellproteine an, und es kommt zur Hämolyse.
Die in Frage kommenden exogenen Noxen finden sich vor allem unter den Medikamenten. Eine Karenzprophylaxe ist in den meisten Fällen möglich. Unter den Nahrungsmitteln ist die Favabohne (Saubohne) als Auslöser der Hämolyse bekannt. Daher wird die Störung auch Favismus genannt.
Das Gen für die G6PD liegt auf dem X-Chromosom. Dementsprechend sind vom Vollbild des G6PD-Mangels vor allem Jungen betroffen. Mädchen sind ebenfalls gefährdet, wenn sie homozygote Merkmalsträger sind. Aber auch heterozygote Mädchen können eine erhebliche Unterfunktion des Enzyms aufweisen. Der genetische Hintergrund der Störung ist komplex. Mehr als 400 Varianten sind beschrieben. Die klinischen Erscheinungen sind bei der auch in Deutschland

vorkommenden so genannten Mittelmeer-Variante besonders schwer. Diese findet sich naturgemäß häufig bei Kindern, deren Familien aus dem Mittelmeerraum stammen.

Analytik

Durch G6PD wird zugesetztes Glucose-6-Phosphat zum 6-Phosphogluconolacton oxidiert. Damit ist eine Umsetzung von ebenfalls zugesetztem $NADP^+$ zu NADPH verbunden. Letzteres wird fluorimetrisch zur Berechnung der enzymatischen Aktivität bestimmt.

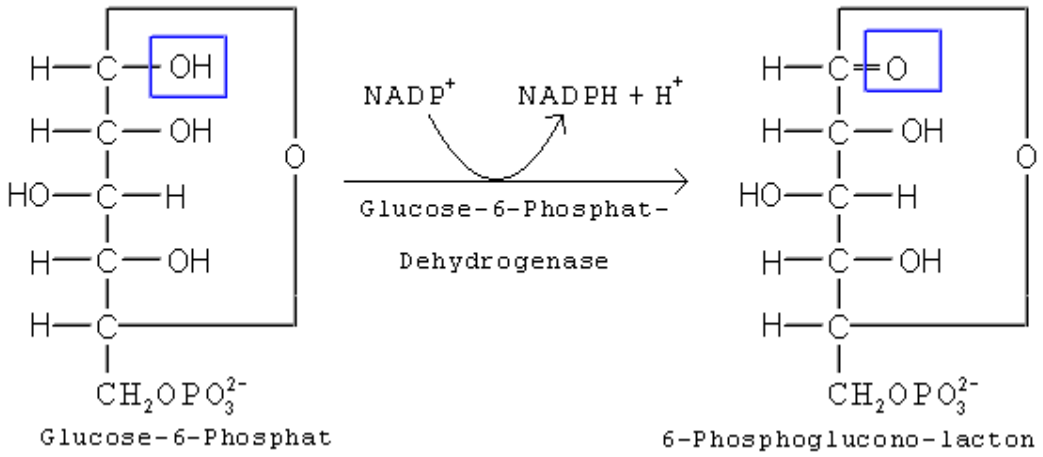


Abb.: Reaktionen des G6PD-Nachweises

Für die Praxis des Neugeborenen-Screenings ist es wichtig zu wissen, dass die G6PD thermolabil ist, also leichter als andere Testparameter durch Einwirkung von Wärme auf der Testkarte zerstört wird. Wärmeeinwirkung kann zu falsch positiven Ergebnissen führen.

Es ist sehr schwierig, einen Grenzwert für die Beurteilung der Enzymaktivität festzulegen. Gegenwärtig gehen wir davon aus, dass eine Enzymleistung von weniger als 25% der durchschnittlichen Aktivität weitere Maßnahmen auslösen sollte.

Die Enzymaktivität der G6PD ist im Blut nicht konstant. Sie hängt vom Alter der Erythrozytenpopulation ab. Nach einer hämolytischen Krise findet man im Blut wegen der überwiegend jungen Erythrozyten eine höhere Enzymaktivität. Dies kann diagnostische Komplikationen verursachen. Aus einer Trockenblutprobe kann bis ca. 4 Wochen nach Blutentnahme die enzymatische Aktivität bestimmt werden, wenn die Karte nicht zu warm verschickt und gelagert worden ist.

Bestätigungsdiagnostik

Quantitative Bestimmung der Enzymaktivität in flüssigem EDTA-Blut in einem hämatologischen Labor. Zur Analyse werden meist 0,4 mL EDTA-Blut benötigt. Empfohlen wird die Verwendung eines EDTA-Mikrocontainers mit 0,4 bis 0,6 mL Aufnahmemenge. Bei Verwendung eines üblichen EDTA-Röhrchens mit 5 mL Volumen kann eine nur geringe Menge Blut zu stark angesäuert und damit hämolytisch werden. Bei Verwendung solcher Röhrchen müssen deshalb mindestens 2 mL Blut abgenommen werden. Der Versand muss ohne Verzögerung erfolgen. Die Probe sollte das Labor schnell erreichen und nicht über das Wochenende versandt werden.

Risikoreiche Medikamente

Menschen mit geringer oder fehlender G6PD-Aktivität können eine hämolytische Anämie entwickeln, vor allem bei Verabreichung von bspw.:

- Acetazolamid
- Co-trimoxazol
- Metamizol
- Methylenblau
- Nitrofurantoin
- Sulfacetamid
- Sulfaethidol
- Sulfamerazin
- Sulfamethozol/Sulfamethoxazol

Vor Gabe von Medikamenten sind immer die Fachinformationen der pharmazeutischen Hersteller die „Rote Liste ©“, die „Gelbe Liste ©“ oder entsprechende Informationen zu beachten!

Bei Neugeborenen ist der mögliche Übergang solcher Substanzen von der Mutter über die Plazenta oder die Milch zu berücksichtigen.

Studien

Unser Labor führt mit Kooperationspartnern verschiedene Studien durch, u. a. eine Machbarkeitsstudie zu weiteren möglichen Zielkrankheiten (z. B. AADC-Mangel, Arginase-Mangel, X-ALD) sowie Studien zu CLN2 und zur metachromatischen Leukodystrophie (MLD) mit kombiniertem Studienschein. Informationen zu den Studien, die allen Neugeborenen angeboten werden, finden Sie auf www.metabscreen.de.

Ausblick

Das Neugeborenen-Screening wird sich weiter verändern: Neue Techniken werden etabliert, und der G-BA kann das Krankheitsspektrum erweitern – zuletzt um Vitamin-B12-Mangel, Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie (15.05.2026). Aus Trockenblutkarten sind bereits heute viele Untersuchungen möglich, z. B. Infektionsmarker, molekulargenetische Analysen sowie quantitative Bestimmungen von Medikamenten und essentiellen Vitaminen. Wir bemühen uns, Ihnen dies in hoher Qualität und Geschwindigkeit anzubieten, und bleiben gerne Ihr Ansprechpartner.