

Aktuelle Medizin

Zur Fortbildung

Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselkrankheiten

Präventivmedizinisch und sozialpädiatrisch relevante Früherkennungs-Untersuchungen*)

Peter Clemens

Aus der Universitäts-Kinder- und -Poliklinik
(Ärztlicher Direktor der Kinderklinik;
Professor Dr. med. Franz-Josef Schulte;
Leiter der Poliklinik: Professor Dr. med. Rolf Grüttner)
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburg

Bei jedem Neugeborenen werden am fünften Lebenstag einige Tropfen Fersenblut entnommen zur Screening-Untersuchung auf Hypothyreose und angeborene Stoffwechselkrankheiten wie Phenylketonurie, in manchen Bundesländern auch Galaktosämie, Ahornsirupkrankheit und Homozystinurie. Die Früherkennung dieser Erkrankungen ist präventivmedizinisch und sozialpädiatrisch relevant, da nur ein früher Therapiebeginn die Chance einer normalen Entwicklung bietet. Bei einem normabweichenden Screeningergebnis ist das Vorliegen einer der genannten Krankheiten jedoch noch keineswegs sicher, vielmehr ist zunächst eine Reihe von differentialdiagnostischen Überlegungen notwendig.

Zunehmend häufiger kommt es zu früheren Entlassungen aus der Geburtsklinik, und auch die Hausgeburten nehmen ständig zu. Das hat zur Folge, daß sich der niedergelassene Kinderarzt oder auch der praktische Arzt immer mehr den Aufgaben des Neugeborenen-Screenings gegenüberstellt, das normalerweise in der Klinik durchgeführt wird. Auch der niedergelassene Arzt sollte daher mit dem Neugeborenen-Screening vertraut sein, mit der Probenentnahme und der Bewertung der Untersuchungsergebnisse; außerdem sollte er eine Vorstellung von der weiteren Diagnostik haben, die sich aus einem normabweichenden Screeningbefund ergibt.

1. Pathophysiologie und klinische Bedeutung der angeborenen Stoffwechselkrankheiten

Das Ziel des Neugeborenen-Screenings auf angeborene Stoff-

wechselkrankheiten ist die Früherkennung von Phenylketonurie (etwa 1 auf 7000 Kinder [1, 8, 10**]), Galaktosämie (etwa 1 auf 50 000 [8]), Ahornsirupkrankheit (etwa 1 auf 200 000 [8]) sowie von Homozystinurie (etwa 1 auf 200 000 [12]).

1.1 Phenylketonurie

Phenylalanin wird normalerweise durch die Phenylalaninhydroxylase umgewandelt zu Tyrosin. An dieser enzymatischen Reaktion ist Tetrahydrobiopterin als Kofaktor beteiligt. Tyrosin wird teilweise umgebaut zu dem Pigmentstoff Melanin. Bei einem Fehlen der Phenylalaninhydroxylase staut sich das Phenylalanin stark an, teilweise erfolgt eine Metabolisierung zu Phenylbrenztraubensäure – es kommt zur Phenylketonurie.

*) Mit Unterstützung des Bundesministeriums für Forschung und Technologie – PKE 20

***) Die in Klammern stehenden Ziffern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis des Sonderdrucks.

Leitsymptome einer nicht in den ersten zwei Lebensmonaten behandelten Phenylketonurie sind Pigmentarmut und mentale Behinderung. Die psychomotorische Behinderung wird klinisch ab dem zweiten Trimenon deutlich.

1.2 Galaktosämie

Laktose wird abgebaut zu Glukose und Galaktose. Letztere wird durch die Galaktokinase umgewandelt zu Galaktose-1-Phosphat, dieses wird durch die Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase weiter metabolisiert.

Eine Erhöhung des Galaktokinaspiegels kann bedingt sein durch einen Defekt der Galaktokinase oder einen Defekt der Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase. Bei ersterem Defekt ist nur der Galaktoseserumspiegel erhöht, bei letzterem Defekt, der klassischen Galaktosämie, außerdem der Galaktose-1-Phosphat-Spiegel (meßbar in den Erythrozyten).

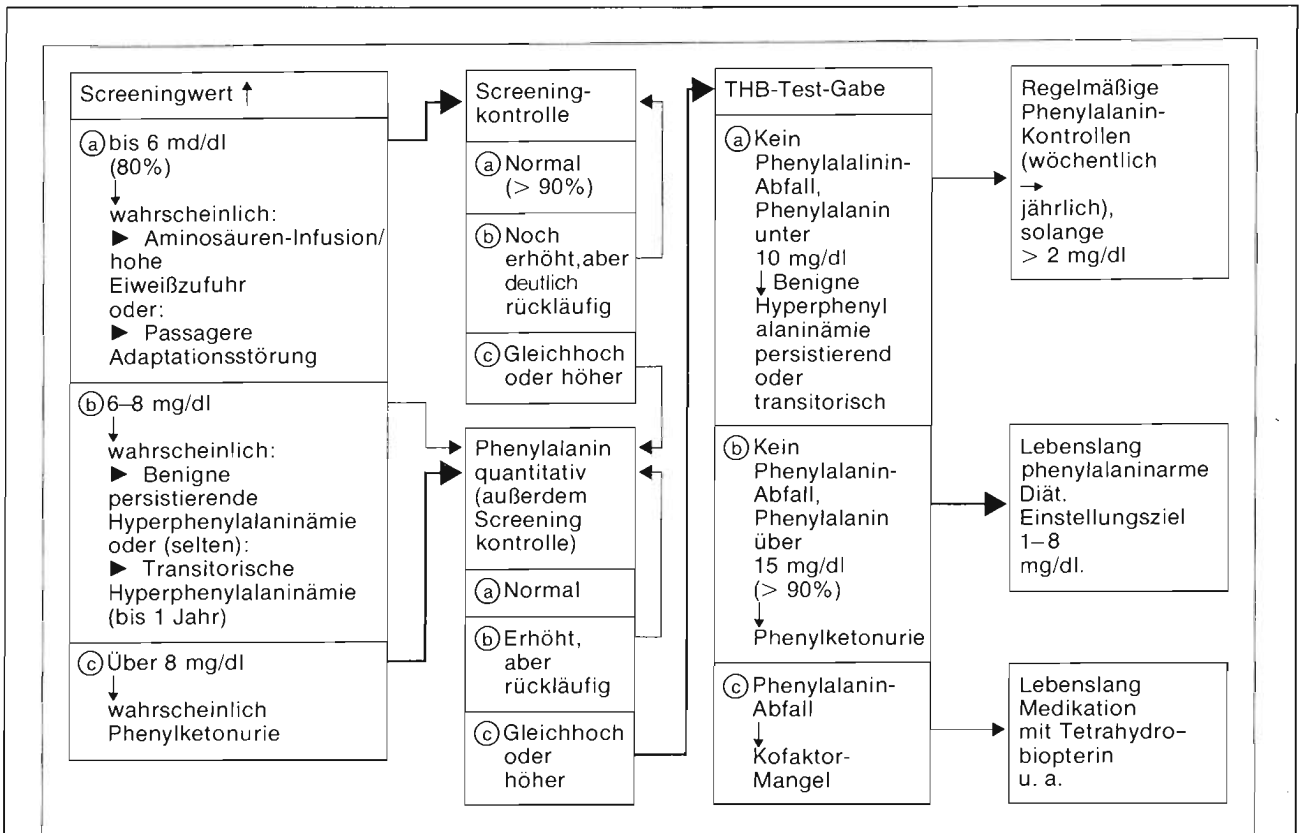
Bei einer unbehandelten Galaktosämie führen die erhöhten Galaktosespiegel zu einer Kataraktbildung ab dem ersten bis zwölften Lebensmonat, erhöhte Galaktose-1-Phosphat-Spiegel führen zu Leberschädigung und Hirnschädigung. Die Patienten mit einem Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase-Mangel zeigen einige Tage nach Beginn der Milchzufuhr Erbrechen, Durchfall und Gedeihstörung, darüber hinaus Icterus gravis und/oder prolongatus und eine allmählich deutliche psychomentele Beeinträchtigung.

1.3 Ahornsirupkrankheit

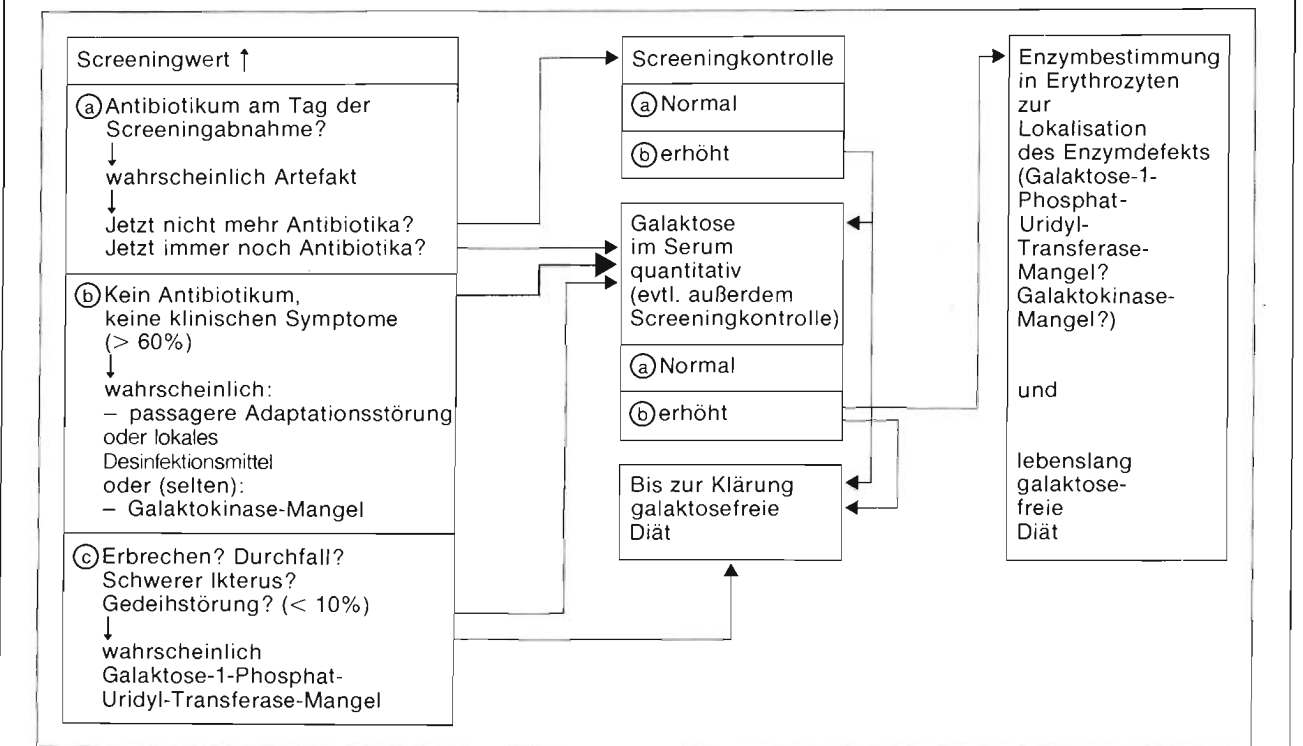
Die drei verzweigtkettigen Aminosäuren Leuzin, Isoleuzin und Valin werden zunächst in Alphaketosäuren umgewandelt und dann (mit Vitamin B1 als Kofaktor) weiter abgebaut. Ein Fehlen des Alphaketosäuren-abbauenden Enzyms führt zu einer Erhöhung des Spiegels von Leuzin, ferner auch

Phenylalanin-Erhöhung	
Erkrankungen und Zustände	Bemerkungen
Phenylketonurie	Bei einer Phenylalanin-Zufuhr mit 180 mg/kg die über drei Tage Anstieg des Serum-Phenylalanins über 15 mg/dl; sinnvoll reproduzierbar kann dieser Test erst nach dem 4. Lebensmonat durchgeführt werden. Therapie mit phenylalaninärmer Diät notwendig
Benigne persistierende Hyperphenylalaninämie	Bei einer Phenylalanin-Zufuhr mit 180 mg/kg die über drei Tage Anstieg des Serum-Phenylalanins nicht über 15mg/dl. Therapie mit phenylalaninärmer Diät bei Werten unter 10 mg/dl sicher nicht notwendig, bei Werten zwischen 10 und 15 mg/dl umstritten
Transitorische Hyperphenylalaninämie	Extrem selten. Spontane Normalisierung der Phenylalaninwerte bis zum Alter von 4–12 Monaten
Störung im Stoffwechsel des Kofaktors der Phenylalanin-Hydroxylase, des Tetrahydrobiopterin (THB)	Auf THB-Gabe 7,5 mg/kg erfolgt binnen weniger Stunden ein drastischer Abfall des Serum-Phenylalanins. Abnorme Werte für Biopterin bzw. Neopterin im Urin. Therapie mit THB und anderen Medikamenten notwendig
Hohe Eiweißzufuhr/ Aminosäuren-Infusion	Unreife des für die Phenylalanin-Eliminierung notwendigen Enzymsystems
Postnatale Adaptationsstörung	
Hyperphenylalaninämie der Mutter	
Tyrosinämie	Aminosäurenchromatographisch vor allem Tyrosin, weniger auch Phenylalanin erhöht

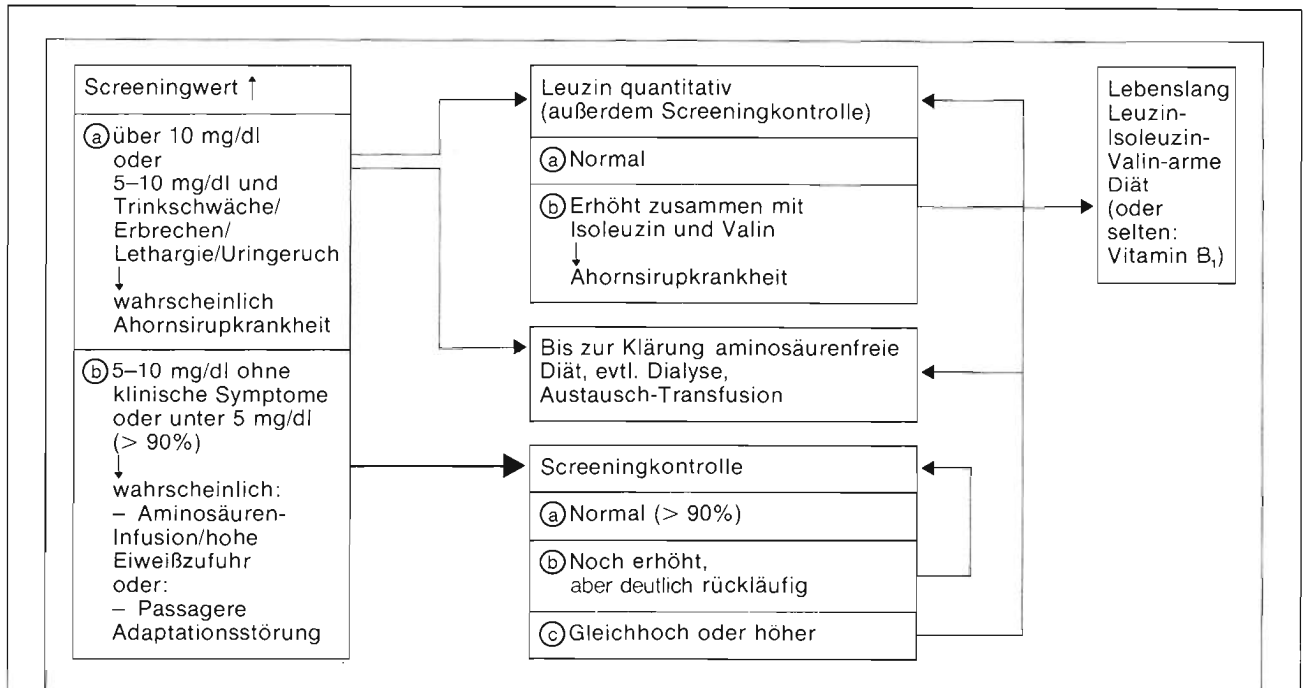
Tabelle 1: Ursachen für eine Phenylalanin-Erhöhung (2, 3)



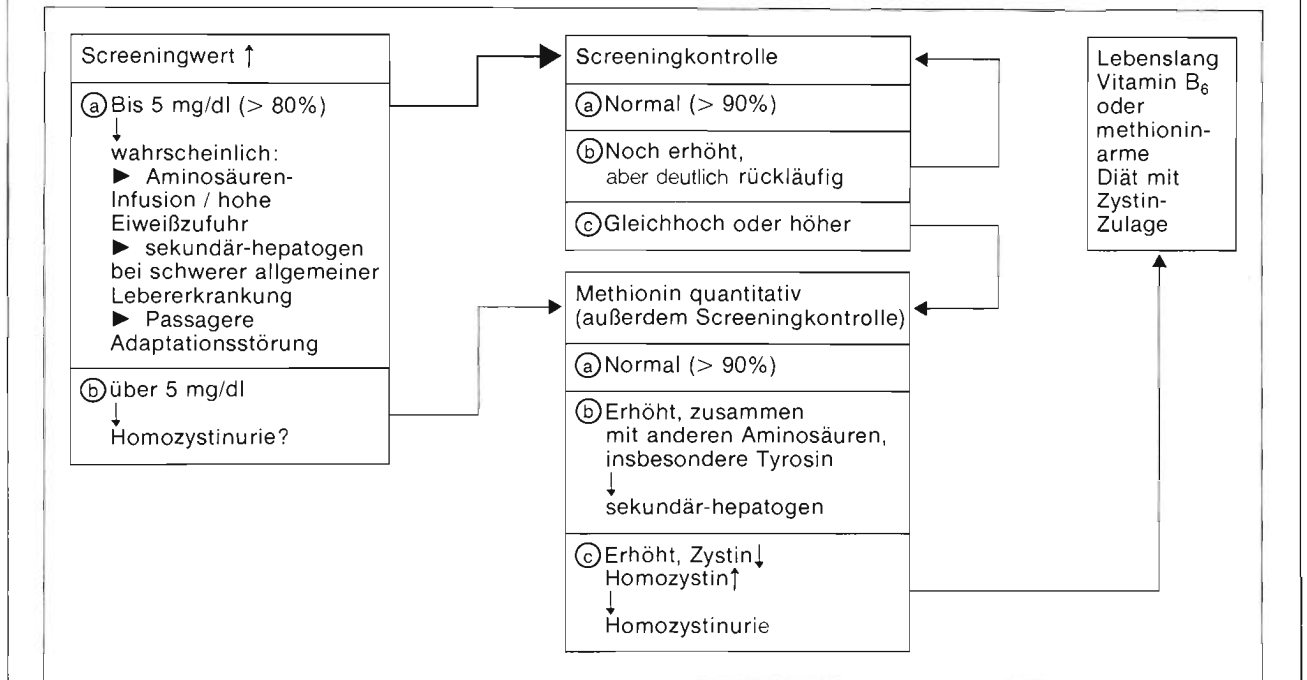
Darstellung 1: Flußdiagramm zur Bearbeitung eines erhöhten Phenylalanin-Spiegels



Darstellung 2: Flußdiagramm zur Bearbeitung eines erhöhten Galaktose-Spiegels. (Die Galaktose-Serum-Bestimmung ist – mit dem entsprechenden Testkit – ebenso einfach wie die Glukose-Serum-Bestimmung.)



Darstellung 3: Flußdiagramm zur Bearbeitung eines erhöhten Leucin-Spiegels



Darstellung 4: Flußdiagramm zur Bearbeitung eines erhöhten Methionin-Spiegels

Leuzin-Erhöhung	
Erkrankungen und Zustände	Bemerkungen
Ahornsirupkrankheit	Anstieg von Leuzin, Isoleuzin und Valin und der zugehörigen Alphaketosäuren infolge Dekarboxylierungsdefekt im Stoffwechsel der drei verzweigt-kettigen Aminosäuren
Leuzin-Isoleuzinämie	Anstieg von Leuzin und Isoleuzin infolge Transaminierungsdefekt im Stoffwechsel von Leuzin und Isoleuzin
Hohe Eiweißzufuhr/ Aminosäuren-Infusion	Unreife des für die Leuzin-Eliminierung notwendigen Enzymsystems
Postnatale Adaptationsstörung	

Tabelle 2: Ursachen für eine Galaktose-Erhöhung (4, 9, 15)

Galaktose-Erhöhung	
Erkrankungen und Zustände	Bemerkungen
Klassische Galaktosämie durch Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase-Mangel (oder – selten – durch funktionell insuffizientes Isoenzym)	Galaktose-Anstieg infolge Enzymdefekt im Galaktose-Stoffwechsel
Galaktokinase-mangel-Galaktosämie	
UDP-Galaktose-4-Epimerase-Mangel in den Erythrozyten	Galaktose-1-Phosphat in den Erythrozyten erhöht (wird im Galaktose-Screeningtest aus Vollblut eventuell mitgemessen), Galaktose im Serum nicht erhöht. In der Regel keine klinischen Symptome und keine Therapie erforderlich.
Antibiotische Therapie	Keimwachstumshemmung im Test durch Antibiotikum statt durch Galaktose
Postnatale Adaptationsstörung	Unreife des für die Galaktose-Eliminierung notwendigen Enzymsystems

Tabelle 3: Ursachen für eine Leuzin-Erhöhung (9, 11)

derjenigen von Isoleuzin und Valin: Ahornsirupkrankheit.

Patienten mit einer Ahornsirupkrankheit zeigen etwa ab dem fünften Lebensjahr Trinkschwäche, Erbrechen, Lethargie und einen Uringeruch nach Ahornsirup (ähnlich dem Geruch von Lakritz, Maggi, verbranntem Zucker).

1.4 Homozystinurie

Methionin wird nach einigen Stoffwechselschritten zunächst umgewandelt in Homozystin, dies wird mit Hilfe der Zystathionin-Beta-Synthetase (mit Vitamin B6 als Kofaktor) weiter umgewandelt zu Zystin und dann weiter abgebaut. Bei einem Mangel der Zystathionin-Beta-Synthetase steigen die Spiegel von Methionin und Homozystin und sinkt der Zystin Spiegel: Klassische Homozystinurie.

Eine unbehandelte Homozystinurie führt zu einer psychomotorischen Behinderung (ab einem Alter von ungefähr sechs Monaten), zu Hochwuchs, zu Langgliedrigkeit und zu Linsenluxation (letzteres ab dem Alter von ungefähr sechs Jahren) und eventuell zu Thromboembolien.

2. Bestimmungsmethoden

Die am 5. Lebensjahr kapillar entnommenen Tropfen Fersenblut werden auf eine Filterpapierkarte aufgetropft und per Post an eine Neugeborenen-Screening-Untersuchungsstelle gesandt. Dort werden die Spiegel von Phenylalanin, Leuzin und Methionin mit Hilfe des mikrobiologischen Hemmtestes nach Guthrie und Susi (5) bestimmt: Ein blutgetränktes Filterpapierblättchen wird auf spezifische bakteriologische Nährböden aufgebracht, deren Keime sich proportional der Konzentration der jeweils zu testenden Aminosäure vermehren; Wachstumshöfe bilden sich also nur bei den Blutplättchen mit erhöhtem Gehalt der betreffenden Aminosäure.

re. Die Galaktose-Bestimmung erfolgt auf einem spezifischen bakteriologischen Nährboden, dessen Keime durch Galaktose im Wachstum gehemmt werden und also bei den Blutplättchen mit hohem Galaktose-Gehalt Wachstumshemmhöfe zeigen (14, 18).

3. Bewertung

Die Normalwerte beim gesunden Neugeborenen liegen für Phenylalanin unter 2 mg/dl bzw. unter 4 mg/dl (Festlegung von Labor zu Labor verschieden), Galaktose unter 10 mg/dl, Leuzin unter 2 mg/dl, Methionin unter 1 mg/dl.

Erkrankungen und Zustände, die einen erhöhten Screeningwert verursachen können, sind in den Tabellen 1 bis 4 aufgeführt (2, 3, 4, 9, 11, 15). Zur Bearbeitung erhöhter Screeningwerte haben wir Flußdiagramme erarbeitet, die wir in den Darstellungen 1 bis 4 vorstellen.

Falsch-negative Testergebnisse sind in folgenden Fällen möglich (3):

- ▶ Abnahme des Screeningtests wesentlich früher als am fünften Lebenstag (dadurch bis zum Test zu geringe Zufuhr an Phenylalanin, Leuzin bzw. Methionin).
- ▶ Unzureichende Durchtränkung der Filterpapierkarte.
- ▶ Ernährung mit reiner Glukose-Elektrolyt-Infusion oder Erbrechen in den ersten Lebenstagen (unzureichende Aufnahme von Phenylalanin, Galaktose, Leuzin bzw. Methionin).
- ▶ Milchfreie Ernährung (keine Galaktosezufuhr).
- ▶ Homozystinurie-Patienten mit in den ersten Lebenswochen noch normalem Methionin-Spiegel (1, 8,13, 16).
- ▶ Antibiotikum-Gehalt des Blutplättchens. In diesem Fall kann

Methionin-Erhöhung	
Erkrankungen und Zustände	Bemerkungen
Homozystinurie	Methionin- und Homozystin-Spiegelanstieg infolge Defekt im Methionin-Homozystinstoffwechsel
Hepatischer Methionin-Adenosyl-Transferase-Mangel	Extrahepatische Methionin-Adenosyl-Transferase nicht betroffen. Homozystin-Spiegel normal. Keine klinischen Symptome. Keine Therapie erforderlich
Schwere allgemeine Lebererkrankung	Störung des Proteinaufbaus in der Leber und (sekundärer) Mangel der Methionin-abbauenden Leberenzyme
Hohe Eiweißzufuhr/ Aminosäuren-Infusion	Unreife des für die Methionin-Eliminierung notwendigen Enzymsystems
Postnatale Adaptionstörung	

Tabelle 4: Ursachen für eine Methionin-Erhöhung (9, 12)

trotz erhöhten Aminosäuregehalts das Bakterienwachstum ausbleiben. Dies ist jedoch bei längerem Inkubieren der Guthrietestplatte am Auftreten einer Antibiotikum-typischen Hemmzone festzustellen.

In einem solchen Fall wird entweder ein neuer Screeningtest angefordert (6); oder das Antibiotikum im Testplättchen wird durch Autoklavieren zerstört, dann wird das Testplättchen noch einmal aufgelegt, und der Aminosäuren-Spiegel kann störungsfrei abgelesen werden (7).

Insgesamt sind das Phenylalanin- und Galaktose-Screening eindeutig als sinnvoll und empfehlenswert zu beurteilen (1, 8). Trotz der Seltenheit der Erkrankung und der sehr problematischen Therapie erscheint auch das Leuzin-Screening empfehlbar (1, 8). Je-

doch kann das Methionin-Screening wegen der hohen Rate falsch-negativer Testergebnisse, der Seltenheit der Erkrankung und des noch nicht letztlich gesicherten Wertes der Frühbehandlung vorläufig noch nicht allgemein empfohlen werden (1, 8, 13).

Literatur im Sonderdruck, zu beziehen über den Verfasser.

Anschrift des Verfassers:
Dr. med. Peter Clemens
Universitätskinderklinik
Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
2000 Hamburg 20