

### Screening:

Seit Einführung des erweiterten Neugeborenen Screenings im Januar 1999 wurden bis Ende 2004 in Bayern 688.987 Kinder gescreent. Das entspricht über **99% der bayerischen Neugeborenen**. Dabei wurden 567 Kinder mit behandelbaren angeborenen Stoffwechselstörungen oder Endokrinopathien entdeckt.

Januar 1999-Dezember 2004 N = 688.987	Anzahl
<b>Konventionelle Testverfahren</b>	
Hypothyreose	192
Adrenogenitales Syndrom	70
Galaktosämie	14
Biotinidase-Mangel	9
<b>Tandem-Massenspektrometrie</b>	
Phenylketonurie (PKU) 62 / HPA74	136
Ahornsiruperkrankung (MSUD)	5
Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel	83
weitere seltene Erkrankungen	58
<b>Summe</b>	<b>567</b>

### Tracking:

Auf Grund der vom Screeningzentrum im Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit gemeinsam mit den Gesundheitsämtern durchgeführten Vollständigkeitskontrolle wurden 878 Kinder nachgescreent (d.h. ca. jedes 800. Kind). 276 Screeningkarten waren abgenommen worden, kamen aber nicht im Labor an, in anderen Fällen war das Screening zwar im gelben Heft dokumentiert, bei einer Verlegung jedoch vergessen worden oder die Eltern waren nicht oder falsch über das Screening aufgeklärt worden.

Nur 84,5% der notwendigen 19.150 Kontrolluntersuchungen gingen ohne weitere Aufforderung im Labor ein, bei 15,5 % musste das Screeningzentrum die Kontrollkarte ein oder mehrmals anmahnen.

19 Kinder (3,6% der Betroffenen) mit z. T. leichteren z. T. aber auch ausgeprägten Störungen wurden nur durch dieses Tracking frühzeitig entdeckt und einer Behandlung zugeführt.

### Langzeitstudie:

Zur Qualitätssicherung des Screenings und der Evaluation des Langzeit-outcomes der erkrankten Kinder führt das Screeningzentrum eine prospektive Langzeitstudie durch. Die Eltern der betroffenen Kinder werden gebeten, sich an der Studie zu beteiligen, der Einsichtnahme in Arztbriefe zuzustimmen und einmal jährlich (erstmalig zum ersten Geburtstag des Kindes) einen Fragebogen zu Krankheitsverlauf, medizinischer Versorgung, Therapie und Entwicklung Ihres Kindes zu beantworten. Soweit vorhanden werden die Arztbriefe ausgewertet.

Von 459 in den Jahren 1999-2003 entdeckten Kindern erklärten sich 402 Eltern (88%) bereit, an der Studie teilzunehmen, 19 Eltern (4%) lehnten eine Teilnahme ab. Die anderen Kinder waren ins Ausland verzogen (16), verstorben (6 im Rahmen einer Stoffwechselentgleisung, 4 bedingt durch andere Erkrankungen), hatten zusätzliche Fehlbildungen (5) oder nur vorübergehend behandlungsbedürftige Erkrankungen.

An einem MCAD-Mangel leiden 74 Kinder. Die Eltern von 61 Kindern beteiligen sich an der Langzeitstudie, 3 Kinder sind leider verstorben, 2 während einer Stoffwechselentgleisung, eines bedingt durch Fehlbildungen. 5 Kinder sind ins Ausland verzogen, 5 Eltern lehnen eine Teilnahme ab.

### Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel.

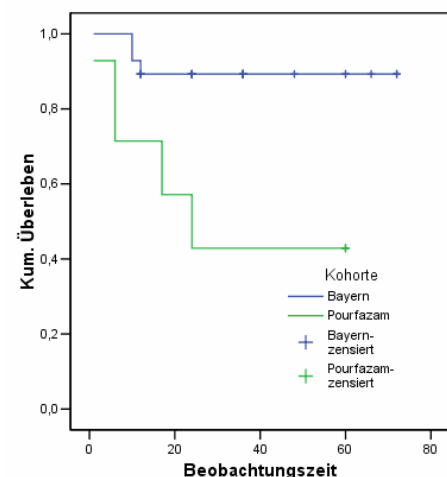
**Ursache:** Beim MCAD-Mangel liegt ein angeborener Defekt des Enzyms Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase im Abbau mittelkettiger Fettsäuren vor. Diese können daher im Intermediärstoffwechsel nur unzureichend energetisch genutzt werden. Der MCAD-Mangel wird autosomal rezessiv vererbt.

**Symptome:** Kinder mit MCAD-Mangel sind klinisch zunächst vollkommen unauffällig. Der MCAD-Mangel ist klinisch äußerst variabel und manifestiert sich typischerweise in den ersten Lebensjahren bei längerem Fasten, Infekten oder perioperativer Nüchternheit. In diesen Situationen drohen Stoffwechselentgleisungen mit hypoketotischer Hypoglykämie, metabolischer Azidose und neurologischen Symptomen wie Hypotonie, Lethargie bis hin zu Koma und Tod. Durch das erweiterte Stoffwechselscreening bei Neugeborenen mittels der Tandem-Massenspektrometrie können betroffene Kinder vor dem Auftreten erster Symptome einer Konfirmationsdiagnostik und Therapie zugeführt und damit Stoffwechselentgleisungen vermieden werden.

**Therapie:** Therapeutisch sind die Vermeidung längerer Nüchternphasen (maximale Nüchternphasen von 6 Stunden beim Säugling im ersten Lebenshalbjahr, 8 Stunden im zweiten Lebenshalbjahr und beim Kleinkind, etwa 10 Stunden beim Schulkind und Jugendlichen), kohlenhydratbetonte und eher fettarme Ernährung und gegebenenfalls der Ausgleich eines Carnitinmangels erforderlich. Bei drohender Stoffwechselentgleisung ist eine ausreichende Kohlenhydratzufuhr, gegebenenfalls durch Glukose-Elektrolyt-Infusionen und stationäre Behandlung, vordringlich. Eine breit angelegte Information und Notfallausweise mit Instruktionen für Ärzte und Eltern sind praktisch bedeutsam, um kritische Situationen bei Patienten mit MCAD-Mangel adäquat zu behandeln. [Knerr Dt. Ärzteblatt im Druck]

Bei der Auswertung der Daten dieser Kinder in der Langzeitstudie konnte folgendes gezeigt werden:

- 19 (31%) Eltern fühlen sich über die Krankheit schlecht informiert, 10 (16%) besitzen keinen Notfallausweis, Notfallausweise werden mitunter von Ärzten nicht zur Kenntnis genommen. So hätte ein Todesfall möglicherweise verhindert werden können, wenn der Notdienst leistende Arzt den vorhandenen Notfallausweis gelesen und entsprechend gehandelt hätte.
- 26 (35%) Kinder sind homozygot für die Mutation c.985A>G, die vor Einführung des Screenings bei 80% der Kindern mit Stoffwechselentgleisungen gefunden wurde [Maier Hum. Mutat. 25 (2005) 443-452]. Diese Kinder wurden mit Kindern verglichen, bei denen in Großbritannien in einer retrospektiven Kohortenstudie ein MCAD-Mangel mit der gleichen Mutation diagnostiziert und der Krankheitsverlauf von den Eltern erfragt wurde [Pourfarzam Lancet 358 (2001) 1063-4].
- 3 der 26 bayerischen Kinder erlitten im Rahmen von Infekten eine Stoffwechselkrise, 2 Kinder verstarben (eines litt gleichzeitig an einem AGS), eines überlebte die Krise ohne Folgeschäden, während in der Vergleichsgruppe 4 der 7 Kinder eine Krise durchmachten. Bei dem Vergleich konnte gezeigt werden, dass die Frühdiagnose eines MCAD-Mangels durch das Screening die Rate der schweren Krisen mit Todes- und Langzeitfolge signifikant reduziert (Log-Rank-Test  $p < 0,005$ ) [s. Abb., Nennstiel-Ratzel Mol Genet and Metab 2005].
- Kinder mit der Mutation c.985A>G, die älter als 3 Jahre waren, wurden neuropädiatrisch untersucht und der IQ mit dem Kaufman-ABC bestimmt. Alle Kinder waren bei der neuropädiatrischen Untersuchung unauffällig und normal intelligent (mean IQ: 100).



Für die anhaltend gute Kooperation bedanken wir uns herzlich. Wir hoffen auf eine weiterhin gute und intensive Zusammenarbeit.