

Zur Geschichte des Neugeborenen-Screening auf metabolische und endokrine Störungen in Deutschland

Siegfried Zabransky, Homburg

Die meisten angeborenen Defekte im Stoffwechsel der Aminosäuren (z.B. PKU) und organischen Säuren sowie anderer metabolischer Systeme, gehen mit schweren Störungen der geistigen und neurologischen Entwicklung der betroffenen Kinder einher. Therapeutische Versuche mit entsprechenden Diäten kommen in der Regel zu spät, wenn die Diagnose erst gestellt wird, wenn das Krankheitsbild schon durch klinische Symptome auffällt. Es sind dann bereits irreversible Schäden am ZNS eingetreten. Dies trifft auch für die angeborene Hypothyreose zu. Beim AGS mit Salzverlust kann es sogar zum Tode des Kindes kommen, wenn nicht rechtzeitig eine entsprechende Substitutionsbehandlung erfolgt.

Ziel einer erfolgreichen Prävention ist daher die Früherkennung dieser Störungen bereits in der präklinischen Phase. Dies ist nur durch ein generelles Massenscreening aller Neugeborenen zu erreichen.

Die methodischen Grundlagen wurden durch Guthrie (1963) geschaffen, der das Prinzip erkannte, kleinste Blutprobenmengen getrocknet auf Filterpapier auf Marker der verschiedenen Stoffwechselstörungen zu untersuchen (z.B. Phenylalanin). Dieses Prinzip wurde später auch für Tests auf angeborene endokrine Störungen (Hypothyreose und AGS) eingesetzt. Damit waren die logistischen Möglichkeiten zum postalischen

schen Versand der Proben auch an entfernte Untersuchungsstellen gegeben.

Methodische Weiterentwicklungen

Der bakteriologische Guthrie-Test wurde in Deutschland erst 1998 generell durch enzymatische und fluorometrische Verfahren ersetzt. Noch 1997 wurde er in 3/19 deutschen Labors durchgeführt (Cottbus, Dillenburg, Kiel).

Die Einführung der **Tandem-Massenspektrometrie** in Bayern durch Adelbert Roscher und Berthold Liebl im Jahr 1999, zunächst als Pilotprojekt, ab 2001 als anerkanntes und von den Kassen finanziertes Verfahren für alle Bundesländer, brachte einen neuen Ansatz und Erweiterung des NS auf metabolische Störungen.

Neben der Phenylketonurie können im gleichen Analysengang ohne Mehraufwand eine Vielzahl weiterer behandelbarer Aminoazidopathien, Erkrankungen der Fettsäureoxidation und Organoazidurien erfasst werden. Bei insgesamt niedrigen Belastungen durch Kontrollen wurde durch die neue Technologie eine Früherkennungsrate von Defekten von insgesamt 1:2.700 dargestellt. Insbesondere die hohe Frequenz von Defekten in der Oxidation von Fettsäuren (1:8.500) lässt einen hohen präventiven Effekt erwarten. (Roscher et al.2001).

Das Neugeborenencreening auf angeborene metabolische und endokrine Störungen hat sich inzwischen als eine der effektivsten Vorsorgemaßnahmen erwiesen. Es ist weltweit eingeführt.

Die globalen Interessen werden von der ISNS (International Society of Neonatal Screening) vertreten.

Der historische Ablauf der Entwicklung des Neugeborenen-screening in Deutschland soll kurz aufgezeigt werden.

Übersicht, metabolische Parameter

1908	Sir Archibald Edward Garrod (25.11.1857 – 28.03.1936) prägt den Begriff: Inborn errors of metabolism
1953	Horst Bickel (28. Juni 1918- 1.12.2000) Einführung der diätetischen Behandlung der PKU mit phenylalanin armer Ernährung
1963	Robert Guthrie (28.6.1916 -24.6.1995) Bakteriologischer Hemmtest („Guthrie-Test“) als Massenscreening auf PKU und andere metabolische Störungen
1964/65	Horst Bickel Einführung des Guthrie-Tests (Phe) in Heidelberg, wissenschaftliche Studien und regionales Screening
1964	Niedersachsen: MUA Osnabrück (Joest, ab 1975 Sander), Erfassung aller Neugeborener Ab 1975 Guthrie-Test auf Galaktosämie ab 1978 TSH-Screening ab 1985 Biotinidase-Screening ab 1998 17OHP-Screening (AGS)
1966	Nordrhein-Westfalen: Hygienisch-bakteriologisches Landesuntersuchungsamt in Düsseldorf (Dr. Edip Önöz, ("30 Jahre Erfahrung mit dem Guthrie-Test", Screening Journal 1997,1: 29-31) Einführung des he-Screening landesweit in Nordrhein-Westfalen und Hessen, Kostenübernahme durch das Land

1969	Knapp , bakt. Institut der Uni Greifswald flächendeckende Einführung des Guthrie-Test in der DDR (Massensiebstest")
1971	1971 flächendeckende Einführung des Guthrie-Tests in der BRD auf Initiative u.a. von H.Bickel
1999	Adelbert Roscher und Berthold Liebl (UKK München) Einführung der Tandemmassenspektrometrie zur Früherkennung metaboler Parameter in Bayern (Pilotstudie)
2001	In allen deutschen Bundesländern: "erweitertes Screening

Hypothyreosescreening

1965 USA	Odell WD, Wilber JF, Paul WEE Radioimmunoassay of thyrotropin in human serum J Clin Endocr 1965,25: 1178
1965 USA	Murphy BP The determination of thyroxine by competitive proteinbinding analysis employing an anionexchange resin and radioiodine J Lab Clin Med 1965,6:161
1971 USA	Chopra IJ, Solomon DH, Ho RS A radioimmunoassay of thyroxine J Clin Endocr Metab 1971,33: 865-868
1973 Kanada	Jean H. Dussault (1941-23.3.2003) Radioimmunologische Thyroxin- und TSH-Bestimmung im Vollblut getrocknet auf Filterpapier
1973 Berlin	Zabransky, Berlin Beginn der methodischen Studien: radioimmunologische TSH-Bestimmung im Nabelschnurblut getrocknet auf Filterpapier, lokales TSH-Screening in Berlin

PROCEEDINGBAND 2012 10. interdisziplinärer SGA-Workshop

29.-30.6.2012 Jakobsberg, Boppard

2012 Medizinischer Verlag Siegfried Zabransky, **S.54-81**

ISBN **978-3-943113-02-0**

1975 USA	<p>Foley T.P.je, Klein A.H., Agustin A.V., Hopwood N.J. Screening for congenital hypothyroidism by the determination of thyrotropin levels in: Perinatal thyroid physiology and disease. Ed.by DA.A. Fisher and G.N. Burrow, Raven Press, New York, 1975, S.225</p> <p>Larsen PR, Broskin K Thyroxine (T4) immunoassay using filter paper blood samples for screening of neonates for hypothyroidism Pediat Res 1975,9: 604</p>
1975 Kanada	<p>Walfish P.G., O´Donnell J., Shachter G., Frankl A. Screening for neonatal hypothyroidism: Comparison of neonatal dried capillary blood thyroxine to cord serum thyroxine and thyrotropin. Excerpta Medica, Amsterdam. Internat. Congr. Series Nr. 361, 7th Internat. Thyroid Conf. Boston 1975, Nr. 17,S.9</p>
1975 Japan	<p>Irie M, Enomoto K Measurement of thyroid stimulating hormone in dried blood spot. Lancet 1097, II: 1233</p>
1976- 1978	<p>Klett, Schönberg, Heidelberg regionales TSH-Screening-Programm in Heidelberg, Pilotstudie,1979 TSH-Screening in Baden-Württemberg, finanziert durch das Bundesministerium für Forschung und Technologie</p>
1977 Schweiz	<p>Illig Ruth, , Torresani T., Sabradillo B Early detection of neonatal hypothyroidism by serial TSH-determinations in dried blood. Helv.paediat Acta 77, 106:1676</p>

AGS-Screening

1977	Pang (radioimmunologische Methode zum Nachweis von 17OHP im Vollblut getrocknet auf Filterpapier)
1994	T. Torresani , A. Grüters et al. 1994 (Zürich, Berlin)
1998	Frank; Schönberg, Heidelberg (Dissertation)
2001	17OHP-Screening in allen deutschen Bundesländern

Archibald E. Garrod

(25.11.1857 – 28.03.1936)

Sir Archibald Edward Garrod

führte erstmals bei seiner Croonian Lecture, die er 1908 auf Einladung der Royal Society und des Royal College of Physicians hielt, den Begriff "**Inborn errors of metabolism**" ein [1]. Er wurde später auch als "father of chemical genetics" titulierte.



Ivar Asbjørn **Følling**

(23.8.1888 - 24.1.1973) beschrieb 1934 die Imbecillitas phenylpyruvica (Phenylbrenztraubensäure-Schwachsinn) durch den Nachweis der Phenylketonurie bei Geistesgestörten.

In Schweden bezeichnet man die PKU (Phenylketonurie) auch als Følling-Krankheit.

Horst Bickel (28. Juni 1918- 1.12.2000)

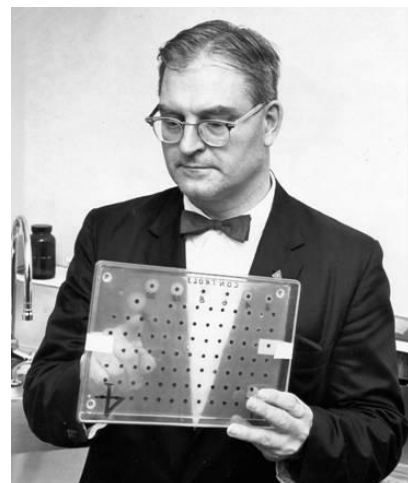
Bickel war von 1967-1987 Ordinarius an der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg.

Bickel, Gerrad und Hickmans entdeckten den Einfluss von Phenylalanin auf die Entstehung und den Verlauf der PKU [Bickel et al. 1953]. Sie wurden dafür mit der "Medal for contributions to the comfort, welfare and happiness of mankind" ausgezeichnet. Nach ihren Angaben stellte die Firma Allen and Hanburys Ltd. ein phenylalaninarmes Hydrolysat her. Die Basis zur diätetischen Behandlung der PKU war geschaffen. Sein Verdienst war es auch, dass der Guthrie-Test in den 1970er Jahren Kassenleistung wurde und somit in allen Bundesländern der BRD eingeführt werden konnte.



Robert Guthrie
(28.6.1916 -24.6.1995)

Die Geschichte des Neugeborenen-screening auf angeborene Stoffwechselstörungen beginnt mit **Robert Guthrie.**



Sein zweiter Sohn (geboren 1947) und seine Nichte (geboren 1957) litten an einer geistigen Behinderung bedingt durch Phenylketonurie. Diese persönliche Betroffenheit regte ihn dazu an, eine Methode zur Früherkennung von Stoffwechselerkrankungen zu etablieren, die für ein Massenscreening geeignet ist [2].

Er entwickelte einen bakteriellen Hemmtest, bei dem er das Bakterium subtilis einsetzte. Er nutzte die wachstumshemmende Wirkung von DL-8-Thienylalanin auf Bakterienkulturen, die durch Zugabe von Phe aufgehoben wird.

Durch unterschiedliche Hemmstoffe konnte der **Guthrie-Test** auch zur Früherkennung anderer AS-Stoffwechselstörungen eingesetzt werden (DL-2-Methyllleucin zur Erkennung der Hyperleucinämie; 2-Methioninsulfoximim zur Erkennung der Hypermethionämie) [Matthias 1983]. Er setzte Vollblutproben getrocknet auf Filterpapier ein. Der Durchmesser der Wachstumshöfe verläuft parallel zur entsprechenden Aminosäure-Konzentration der Probe.

1963

Einführung des Guthrie-Tests in den USA

ab 1964

In Deutschland (BRD) regionale Programme in Baden-Württemberg, Niedersachsen, u.a. Regionen.

1966

Einführung des Guthrie-Tests in der BRD zuerst nur in den Bundesländern **Nordrhein-Westfalen und Hessen**. Die ersten Tests wurden damals im Hygienisch-bakteriologischen Landesuntersuchungsamt in Düsseldorf unter der Leitung von **Edip Önöz** durchgeführt.

1969

flächendeckende Einführung des Guthrie-Test in der DDR

"Massensiebttest" (Knapp, Greifswald).

In der BRD war das PKU-Screening von Anfang an Länderangelegenheit, d.h. jedes Bundesland richtete an einem ihrer Gesundheitsämter eine Untersuchungsstelle ein. In der DDR wurde das Screening zentral in Greifswald durchgeführt.

Alwin Knapp (26.10.1918-8.4.1995)

Zitat aus http://de.wikipedia.org/wiki/Alwin_Knapp:

"Im Jahre 1978 wurde **Alwin Knapp** Direktor des im gleichen Jahr gegründeten Instituts für Medizinische Genetik. Die Universität hatte sich in dieser Zeit bereits zu einem Zentrum für genetisch bedingte Stoffwechseldefekte entwickelt. Alwin Knapp entwickelte in Potsdam ein phenylalaninarmes Eiweißhydrolysat mit dem erste Teilerfolge in der Behandlung der PKU erzielt wurden. Die Einführung der Reihenuntersuchung (Screening) auf die Erbkrankheit PKU im Jahre 1969/70 in der damaligen DDR geht auf Alwin Knapp zurück. Darüber hinaus entstand auf seine Initiative auch ein ständiges internationales Forum der Stoffwechselspezialisten innerhalb des Ostblocks.

1974 erhielten Alwin Knapp, Herbert Theile, Karl Schlenzka, Gerd Machill, Günther Cobet und ein Mitarbeiter des VEB Berlin-Chemie den Nationalpreis der DDR II. Klasse im Kollektiv für den Aufbau des Systems zur Erfassung und Betreuung der PKU in der DDR."

1971

flächendeckende Einführung des Guthrie-Test in der BRD. Einige Jahre später folgten Tests zur Früherkennung der Galaktosämie, der Hyperleucinämie und Hypermethionämie. Jedes Bundesland richtete eine eigene Untersuchungsstelle ein.

Zur Geschichte
des Neugeborenencreening auf Endokrinopathien

Hypothyreose-Screening (TSH-Screening)



Jean H. Dussault, (1941–March 23, 2003)

Der kanadische Endokrinologe J.H.**Dussault** entwickelte eine Methode zum Nachweis von Thyroxin und TSH im Vollblut getrocknet auf Filterpapier, und setzte damit den Grundstein zum Massenscreening auf angeborene Hypothyreose (Dussault 1973).

In den **USA** waren Foley T.P. jr, Klein A.H. und Larsen, in der **Schweiz** Frau Illig und Torrisani Vorreiter zur Entwicklung und Einführung des Hypothyreosescreening.



Zabransky Siegfried (Berlin und Homburg/Saar) sowie **Klett** Martin (Heidelberg), und **Schönberg** Dieter (Heidelberg) trugen durch ihre Aktivitäten zur Einführung des Hypothyreose-screening in **Deutschland (BRD)** bei.

Siegfried Zabransky (geb.15.9.1937; Foto 15.9.2011)

Die ersten methodischen Studien und regionalen TSH-Screeningprogramme wurden in Berlin (Zabransky, 1973) und Heidelberg (Klett, Schönberg, 1976) durchgeführt. 1979 wurden

in der BRD allerdings nur 49% der Kinder mit dem TSH-screening erfasst.

Die bundeseinheitliche Finanzierung des TSH-Screening erfolgte 1980. Damit war die generelle Einführung in allen Bundesländern der BRD ermöglicht (Martin Klett, Dieter Schönberg, UKK Heidelberg: Neugeborenen-Hypothyreose-Screening in der Bundesrepublik Deutschland*: Ergebnisse einer nationalen Umfrage, DMW 1981,106(1):6-12).

Regionale Programme wurden vorher mit Forschungsmitteln bzw. freiwilliger Kostenübernahme durch die Eltern, finanziert:

- Zabransky, Berlin 1973-1978; Saarland ab 1979 (Zabransky, Berliner Ärzteblatt, 1078, Heft 19)
- Grütters, Berlin ab 1979
- Klett, Schönberg, Heidelberg ab 1976 für Baden-Württemberg
- Regionale Untersuchungen an den örtlichen Labors wurden auch in Göttingen, Hamburg, Nürnberg, Lahr, Tübingen durchgeführt.
- Niedersachsen war in den 1970er Jahren das einzige Bundesland, das sich bereit erklärte, die Kosten für ein generelles TSH-Screening zu übernehmen.

Methoden:

Die radioimmunologischen Methoden wurden im Jahr 1998 generell durch enzymatische und fluorometrische Methoden abgelöst, nachdem in den meisten Labors bereits einige Jahre früher das fluorometrische Verfahren (Delfia) eingeführt wurde. (J. Kratzsch, Hormonscreening mittels AutoDelfia-Analysensystem, ScJ 1997,1: 45-48)

Blutentnahme

In Berlin führte Zabransky das TSH-Screening auf der Basis der Vollblutanalysen getrocknet auf Filterpapier durch. Damit war die früheste Erkennung einer angeborenen primären Hypothyreose ermöglicht.

Da sich Nabelschnurblut aber für die Früherkennung der PKU, Galaktosämie und anderer metabolen Erkrankungen nicht eignet, wurde aus logistischen Gründen bei der generellen Einführung jedoch die Blutnahme aus Kapillarblut ab dem 5. Lebenstag empfohlen.

AGS-Screening (17OH-Screening)

Pang et al. publizierten 1977 ein radioimmunologisches Verfahren zum Nachweis von 17OHP und über erste Erfahrungen eines Massenscreening auf CAH (=AGS).

In Japan wird das 17OHP-Screening seit 1990 generell durchgeführt, nachdem 1982 zunächst nur im Gebiet um Sapporo Pilotstudien erfolgt waren (Seizo Suwa, 1992)

Das AGS-Screening wurde in der Schweiz und in Berlin 1992 zunächst als Pilotstudie eingesetzt (T.**Torresani**, A.**Grüters** et al. 1994). In den Publikation im Jahr 1994 wird von 89129 untersuchten Neugeborenen berichtet. Die Analysen des 17OHP erfolgen mit dem Delfia-System, einem Fluoroimmunoassay. 7 Kinder mit AGS wurden entdeckt. Als cut-off wurde die 97. Perzentile der auf das Gestationsalter bezogenen Normbereiche für 17OHP festgelegt.

In Deutschland waren sich die Experten lange uneinig über den Nutzen des AGS-Screening.

PROCEEDINGBAND 2012 10. interdisziplinärer SGA-Workshop

29.-30.6.2012 Jakobsberg, Boppard

2012 Medizinischer Verlag Siegfried Zabransky, **S.54-81**

ISBN **978-3-943113-02-0**

Niedersachsen: 1986 Start eines Probelaufs (Sander), der wegen zu hoher Rückrufraten bei Frühgeborenen nach einigen Monaten abgebrochen wurde. 1998 generelles AGS-Screening.

Die ersten Studien mit dem Delfia- Fluoreszenz-immuno-assay erfolgten erst Mitte der 1990er Jahre in Heidelberg. Andere Bundesländer zogen rasch nach. In Bayern werden seit 1.1.1999 alle Neugeborenen auf das Vorliegen eines AGS gescreent.

Screening in der DDR

(Machill G, Profile deutscher Screeningzentren, Greifswald, Screeningzentrum des Landes Mecklenburg-Vorpommern; ScrJ 1998,1: 42-45)

Anfang 1969 wurde im Greifwalder Institut für Humangenetik mit dem Screening auf PKU bei Neugeborenen der Region des heutigen Mecklenburg-Vorpommern mittels Guthrie-Test begonnen. Seit Ende 1970 wurden die Filterpapierproben aller Säuglinge der ehemaligen DDR, d.h. maximal 240,000/Jahr zentral in Greifswald untersucht. In den Folgejahren wurden Pilotstudien zur Erfassung der Ahornsirupkrankheit, Homozystinurie, Histidinämie und Tyrosinämie durchgeführt, die alle aufgrund der geringen Häufigkeit dieser Krankheiten wieder eingestellt wurden. 1976 wurde in Zusammenarbeit mit der AG zur Bekämpfung der Mukoviscidose ein Screening auf CF eingeführt (Stuhltest auf EW), das Ende 1985 wegen unzureichender Empfindlichkeit von nur 42% ebenfalls abgebrochen wurde.

Seit 1979 wurden in der Nuklearmedizinischen Klinik Greifswald in Kooperation mit dem Institut für Humangenetik (Prof.Kirsch) die Neugeborenen auf Hypothyreose untersucht (TSH-Bestimmung).

Screeningtagungen, Kooperationen in der BRD

1979, 1980 und 1981 wurden in Heidelberg von Klett und Schönberg Hypothyreose-Workshops organisiert, zu denen alle Screeningzentren eingeladen waren. Schönberg initiierte Umfragen zur Datenerfassung zum Hypothyreosescreening. Es liegen Daten aus den Jahren 1979-1984 vor (Schönberg, 1987)

Nachdem Klett 1982 eine leitende Funktion im öffentlichen Gesundheitsdienst übernahm, organisierte Herr Prof. Bickel mit Unterstützung der Firma Milupa (Frau Dr. Ursula Wachtel erwarb sich durch Ihren unermüdlichen Einsatz bei der Organisation und Durchführung große Verdienste) 1982, 1983 und 1985 NS-Workshops.

Leitung der 3 Screening-Tagungen Prof. Bickel.

- 1.Tagung: 22.Jan. 1982, Schloss Reisenburg (bei Ulm)
- 2.Tagung: 19.Juni 1983 Schlangenbad
- 3.Tagung: 7.-9-Nov.1985, Bad Kohlgrub

Nachdem die Firma Milupa sich nach der 3. Tagung 1985 außerstande sah, die weitere Finanzierung dieser Treffen zu übernehmen, gab es in den folgenden Jahren in der BRD keine Aktivitäten, die alle Screeninglabors einbezogen.

Gründung der DGNS

Erst mit dem von Zabransky (Homburg/Saar) initiierten und organisierten Workshop "Datenverarbeitung im Screeninglabor" kam es 1994 wieder zu gemeinsamen Aktivitäten aller deutschen Screeningzentren.

PROCEEDINGBAND 2012 10. interdisziplinärer SGA-Workshop

29.-30.6.2012 Jakobsberg, Boppard

2012 Medizinischer Verlag Siegfried Zabransky, **S.54-81**

ISBN **978-3-943113-02-0**

Vertreten waren die meisten der Screeningzentren des wiedervereinten Deutschlands. In den neuen Bundesländern war das zentrale System zugunsten der föderalistischen Idee aufgegeben worden, d.h. auch jedes neue Bundesland hatte jetzt eine Screeninguntersuchungstelle.

Aus dieser Interessensgemeinschaft entwickelte sich eine gemeinnützige AG. Bei der Tagung der Leiter der Screeninglabors am 5.7.1996 in der Uni-Kinderklinik Homburg/Saar wurde die DGNS als gemeinnützige Gesellschaft gegründet. Der Eintrag ins Vereinsregister erfolgte 2006.

Als **Gründungsmitglieder** waren Mitarbeiter folgender Labors anwesend: (Lit.: Siegfried Zabransky, ScrJ 1997, 1:10-18): Augsburg (May), Chemnitz (Schöneborn), Dillenburg (Rauterberg, Rimrott), Dresden (Stopsack), Düsseldorf (Önöz), Erfurt (Frau und Herr Treyße), Erlangen (Müller), Greifswald (Machill, Weber), Hamburg (Fingerhut), Homburg (Zabransky, Müller, Siegele), Koblenz (Massenkeil), Leipzig (Melcher, Kratzsch), Magdeburg (Kröning, Starke), Münster (Jansen), München (Liebl, Roscher, von Reuss), Schweinfurt (Nürnberger), Weiden (Hofmeister), Würzburg (Grelle, Reindl), aus Österreich: Wien (Strobl). Anwesend war auch als Vertreter des die TSH-Ringversuche verantwortlichen Labors in Bonn, Herr Kruse.

PROCEEDINGBAND 2012 10. interdisziplinärer SGA-Workshop**29.-30.6.2012 Jakobsberg, Boppard**2012 Medizinischer Verlag Siegfried Zabransky, **S.54-81**ISBN **978-3-943113-02-0**

Präsident	Tagungen und Workshops	Tagungsort	Organisation
Zabransky	05.07.1996 - 06.07.1996	Homburg/Saar	Zabransky
	31.01.1997 - 01.02.1997	Göttingen	Zabransky
	04.07.1997 - 05.07.1997	Hamburg	Zabransky
	30.01.1998 - 31.01.1998	Homburg/Saar	Zabransky
	03.07.1998 - 04.07.1998	Koblenz	Massenkeil
	25.06.1999 - 26.06.1999	Leipzig	Kiess
	30.06.2000 - 01.07.2000	Weilburg/Lahn	Rauterberg
	22.06.2001 - 24.06.2001	Skloster Seeon	Roscher, Liebl, Olgemüller
	Januar 2001	Fulda (AGS) DGNS+ APE	Zabransky
	24.05.2002 - 25.05.2002	Cottbus	Muche
	23.05.2003 - 24.05.2003	Hannover	Sander
	10.10.2003	Frankfurt (Strukturen)	Zabransky
	04.06.2004 - 05.06.2004	Greifswald	Fusch
Andreas Schulze	2005	Heidelberg	Hoffmann
	2006	Berlin	Grüters

PROCEEDINGBAND 2012 10. interdisziplinärer SGA-Workshop

29.-30.6.2012 Jakobsberg, Boppard

2012 Medizinischer Verlag Siegfried Zabransky, **S.54-81**

ISBN **978-3-943113-02-0**

	2007	Dresden	Stopsack
Christoph Fusch	2008	Magdeburg	Starke, Mohnike
	2009	Frankfurt	Rauterberg
	2010	Leipzig	Ceglarek
Uta Nennstiel-Ratzel	2011	München	Nennstiel-Ratzel, Liebl, Olgemöller

Ehrenmitglieder der DGNS: Machill (2002), Zabransky (2011)

Ziele und Aktivitäten der DGNS

- Jahrestagungen, Erfahrungsaustausch,
- Qualitätskontrollen
- Nationale Jahresberichte
- Kooperation mit APE, APS und anderen Fachgesellschaften
- Mitglied der ständigen nationalen Screeningkommission
- Öffentlichkeitsarbeit

Strukturelle Veränderungen: Vergleich 2001 und 2011

1-Anzahl der Labors

- 1996 23
- 2001 16
- 2011 15

2-Geborene in Deutschland

- 1991 830.019
- 2000 766.999
- 2006 672.724

PROCEEDINGBAND 2012 10. interdisziplinärer SGA-Workshop

29.-30.6.2012 Jakobsberg, Boppard

2012 Medizinischer Verlag Siegfried Zabransky, **S.54-81**

ISBN **978-3-943113-02-0**

Tabelle 4: **Leistungskatalog** der deutschen Screeningzentren

(Stand Januar 2002), 15 Screeningzentren

Zentrum	TSH, 17OHP, GAL/GALT Phe	Bio	TMS	U	IRT	GI6- PD	Lues AK
Berlin	X	X	M*	G			
Cottbus	X	X	HD*	G			
Dillenburg	X	X	HD*	G			
Dresden	X	X	HD*	G	X		
Erfurt	X	X	L*	G			
Greifswald	X	X	HD*				
Hamburg	X	X	HD*	A			
Hannover	X	X	X	G		X	X
Heidelberg	X	X	X	G			
Homburg	X	X	HD*	G	X		
Koblenz	X	X	HD*	G	X		
Leipzig	X	X	X	G			
Magdeburg	X	X	L*	G			
München	X	X	X	G			
Münster	X	X					

Legende zu Tabelle 4: Leistungskatalog 2002:

X = TMS-´Technik vorhanden; n.d. = nicht durchgeführt

* Kooperation mit H = Hannover; HD = Heidelberg; L = Leipzig;
M = München.

Probenumfang: G = generell, Untersuchung aller Kinder; A =
nur in Einzelfällen auf Antrag der Eltern;

Das IRT-Screening ist nicht als generelles Screening etabliert,
sondern wird nur auf Wunsch und Bezahlung der Eltern
durchgeführt.

TMS stand zunächst nur in München, Heidelberg und Hannover
zur Verfügung. Dies erforderte die Zusammenarbeit mit den
übrigen Labors, denen diese Leistung angeboten wurde.

Stand Januar 2011:

11 Screeningzentren:

Berlin, Dresden, Gießen, Greifswald, Hamburg, Hannover,
Heidelberg, Leipzig, Magdeburg, München, Weiden

Finanzierung:

Bis 1980: Mischfinanzierung: PKU durch die Kassen, TSH über
Drittmittel oder das Laborbudget. Ab 2001: Die Kassen
übernehmen die Kosten für das gesamte Screening (metabole
und endokrine Parameter).

Anzahl der Parameter

Mit dem von München (Roscher, Liebl), Heidelberg (Hoff-
mann) und Hannover (Sander) aus initiiertem "erweiterten
Screening" kam es zu einer neuen Qualität des NS. Mit der
Einführung der **Tandem-Massenspektrometrie** durch Roscher

und Liebl war es jetzt möglich geworden, in einer einzelnen Blutprobe viele Parameter zu analysieren. Jetzt galt der Satz, ein Parameter, eine Methode nicht mehr. Somit konnten jetzt auch Untersuchungen auf seltene Erkrankungen ins Screeningprogramm aufgenommen werden.

Für alle Neugeborenen in allen Bundesländern konnten jetzt, finanziert durch die Kassen, alle angebotenen Screeningparameter analysiert werden.

Alter bei Probengewinnung

Eine weitere Neuerung war das Herabsetzen des Alters der Neugeborenen bei der Blutentnahme. Nicht mehr frühestens am 5. Lebenstag, sondern bereits am 3. Lebenstag wird jetzt die Probenentnahme empfohlen. Da der stationäre Aufenthalt nach der Geburt meist nur wenige Tage beträgt, war diese Neuerung besonders wichtig, um die Screeninguntersuchung noch während des stationären Aufenthaltes zu veranlassen.

Empfohlene Screeningparameter 2011:

Bekanntmachung des Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung [BAnz. Nr. 60 (S. 4833) vom 31.03.2005]

[1343 A] Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien) zur Einführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings Vom 21. Dezember 2004. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2004 den folgenden Beschluss gefasst:

§ 5 Zielkrankheiten und deren Untersuchung

(1) Im erweiterten Neugeborenen-Screening wird ausschließlich auf die nachfolgenden Zielkrankheiten gescreent:

1. 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-Translocase-Mangel
11. Glutaracidurie Typ I (GA I)
12. Isovalerianacidämie (IVA)

(2) Methoden: Das Screening auf die Zielkrankheiten Nummern 1–4 erfolgt mit konventionellen Laboruntersuchungsverfahren (Nummer 1 und 2 mittels immunometrischer Tests [Radio-immuno-assays/Fluoroimmunoassays], Nummer 3 mittels eines photometrischen Tests, Nummer 4 mittels eines photometrischen und fluorometrischen Tests).

Screening auf die Zielkrankheiten Nummern 5–12 wird mittels der Tandemmassenspektrometrie durchgeführt.

Kontrolle (Tracking)* der vollständigen Erfassung aller Neugeborener:

<i>Homburger Modell</i>	Abgleich der Blutprobe mit den laufenden Geburtenbuch-Nummern; Fehlkarten bei Verlegung oder Totgeburt. Eine entsprechende Software wurde von Markus Zabransky entwickelt (Dissertation, Homburg, 2000).
-------------------------	---

<i>Münchner Modell</i>	Abgleich mit den standesamtlichen Eintragungen.
----------------------------	--

* in: Screening auf angeborene endokrine und metabolische Störungen, Springer Verlag, 2001, Hrsg. S.Zabransky,

Zabransky, S.: Screening-Empfehlungen des Homburger Screening-zentrums, S.74-80).

Nennstiel-Ratzel et coll., Modellprojekt zur Neuordnung des Neugeborenen-Screenings in Bayern, Ergebnisse aus dem Tracking, S. 81-84).

Literatur

Literatur Metaboles Screening:

1. **Bickel** Horst; Gerrad, John; Hickmans, Evelyn, M.:
Influence of Phenylalanin Intake on Phenylketonuria.
The Lancet 265 (1953), S. 812-813.
2. **Bickel** Horst, C. Bachmann, R. Beckers, N.J. Brandt, B.E.
Clayton, G. Corrado, H.J. Feingold, O. Guardini, G. Hammersen,
Dieter Schönberg
Neonatal mass screening for metabolic disorders
Eur. J. Pediatr. 1981, 137: 133-139
3. **Bickel** Horst, U. Wachtel
Neugeborenen-Screening auf hereditäre Stoffwechselstörungen
1.-und 2. Tagung der AG Neugeborenen-Screening (1982, 1983)
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1983
4. **Bickel** Horst, U. Wachtel
Screening auf maternale Störungen des Phenylalanin-
stoffwechsels; Neuere Entwicklungen beim Screening von
Neugeborenen auf hereditäre und endokrine Störungen
3. Tagung der AG Neugeborenen-Screening
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1987
5. **Folling** Ivar Asbjorn
Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als
Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität.
Physiologische Chemie 227 (1934), S. 169 - 176.
6. **Garrod** Archibald E.
Inborn Errors of Metabolism
Henry Frowde and Hodder & Stoughton

PROCEEDINGBAND 2012 10. interdisziplinärer SGA-Workshop

29.-30.6.2012 Jakobsberg, Boppard

2012 Medizinischer Verlag Siegfried Zabransky, **S.54-81**

ISBN **978-3-943113-02-0**

The Lancet Building, London 1923
Second Edition, First edition 1909

7. **Guthrie**, R. & Susi, A.A. (1963): *A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants.*
In: *Pediatrics* Bd. 32, S. 318-343.
8. **Hoffmann** Georg F.; Machill, Gerhard:
25 Jahre Neugeborenen screening auf angeborene Stoffwechselstörungen in Deutschland. Bestandsaufnahme, aktuelle Probleme und Ausblick.
Monatsschrift für Kinderheilkunde 142 (1994), S. 857 – 862.
9. **Osten Philipp**
Horst Bickel (1918–2000) und der Weg zur Therapie der Phenylketonurie, *in*
Entwicklungen und Perspektiven der Kinder- und Jugendmedizin
150 Jahre Pädiatrie in Heidelberg
Georg F. Hoffmann, Wolfgang U. Eckart und Philipp Osten (Hg.)
ISBN 978-3-87409-489-4
10. **Scriver**, Charles R.; Beaudet, Arther L.; Sly, William S.; Valle, David (Hg.):
The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease.
8. Aufl., New York 2001.

Literatur Hypothyreosescreening

1. Dussault J.H., Laberge C.
Thyroxin determination in dried blood by radioimmunoassay: a screening method for neonatal hypothyroidism?
Un.med.Can. **1973**, 102:2062
2. Dussault J.H., Coulombe P., Laberge C., Letarte J., Guyda H., Khoury K.
Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism
J.Pediat. 1975, 86: 670
3. Dussault J.H., et al.
TSH-measurement from blood spots on filter paper.
A confirmatory screening test for neonatal hypothyroidism.
J. Pediat. 1976, 89:550

PROCEEDINGBAND 2012 10. interdisziplinärer SGA-Workshop

29.-30.6.2012 Jakobsberg, Boppard

2012 Medizinischer Verlag Siegfried Zabransky, **S.54-81**

ISBN **978-3-943113-02-0**

4. Dussault J.H., et al.
Regional screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants with filterpaper spot T4-TSH
in: Neonatal THYroid Screening, Hrsg. G.N. Burrow, J.H. Dussault, Raven Presse+, NY 1980, S. 155-166
5. Puymirat Jack, Jean-Louis Dhont
In Memoriam: Jean-H Dessault (1941-2003)
Thyroid Journal **13** (8): 745. 2003.
6. Foley T.P.je, Klein A.H., Agustin A.V., Hopwood N.J.
Screening for congenital hypothyroidism by the determination of thyrotropin levels
in: Perinatal thyroid physiology and disease. Ed.by DA.A. Fisher and G.N. Burrow
Raven Press, New York, 1975, S.225
7. Foley T.P.jr, Klein A.H., Foley B., Agustin A.V., McDonbald H.M., Hopwood N., POostellon D.C.
TSH-Screening-Programm für kongenitale Hypothyreose
Fortschr.Med. 1979, 97: 219
8. Illig R. Torresani T., Sobradillo B.
Early detection of neonatal hypothyroidism by serial TSH-determination in dried blood.
Helv. paediat. Acta 1977, 32: 289-297
9. Klein A.H., Agustin A.V., Foley T.P.jr
Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism
Lancet 1974, 77
10. Klett M., Mayer P., Schönberg D.
Neugeborenen-Hypothyreose-Screening: Möglichkeiten und erste Erfahrungen
Mschr.Kinderheilkunde 1978, 126: 383
11. Klett M., Schönberg D.
Neugeborenen-Hypothyreose-Screening in der Bundesrepublik Deutschland
DMW 1981, 106:6-12
12. Klett Martin E.
Schilddrüsenfunktion bei Neugeborenen
Thieme Copythek Georg Thieme Verlag, 1983
13. Kratzsch J.
Hormonscreening mittels AutoDelfia-Analysen-system,
Screening Journal 1997,1: 45-48)
14. Larsen P.R., Broskin L.
Thyroxine (T4) immunoassay ujsing filtr paper blood samples for screening of neonates for hypothyroidism
Pediat.Res. 1975, 9:604

15. Schönberg Dieter, Klett Martin
Erfahrungen mit dem Hypothyreose-Screening bei Neugeborenen
Therapiewoche 1980, 110:1290
16. Walfish P.G., O´Donnell J., Shachter G., Frankl A.
Screening for neonatal hypothyroidism: Comparison of neonatal
dried capillary blood thyroxine to cord serum thyroxine and
thyrotropin.
Excerpt Medica, Amsterdam. Internat. Congr. Series Nr. 361,
7th Internat. Thyroid Conf. Boston 1975, Nr. 17,S.9
17. Walfish P.G., O´Donnell J., Ulbright T., Shachter G.,FRanke A
Screening for neonatal hypothyroidism: Comparison of neonatal
dried capillary blood thyroxine to cord serum thyroxine and
thyrotropin.
in: Neonatal screening for inborn errors of metabolism, Hrsg.
Bickel
18. Zabransky Siegfried
Hypothyreose-Screening bei Neugeborenen durch
radioimmunologische Thyreotropinbestimmung
Urban-Schwarzenberg, München, 1976
19. Zabransky Siegfried
Hypothyreosescreening bei Neugeborenen
Berliner Ärzteblatt 1978, Heft 19, S.

Literatur AGS-Screening

Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the
Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European
Society for Paediatric Endocrinology (2002) J Clin Endocrinol
Metab 87:4048-4053

Leitlinien zum Neugeborenenenscreening:
<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/024-012.htm>)

Dörr Helmuth-Günther
Bedeutung der Früherkennung für die Prognose des AGS
Screening Journal 1998,1: 49-52

PROCEEDINGBAND 2012 10. interdisziplinärer SGA-Workshop

29.-30.6.2012 Jakobsberg, Boppard

2012 Medizinischer Verlag Siegfried Zabransky, **S.54-81**

ISBN **978-3-943113-02-0**

Dörr Helmuth-Günther 1 und Uta Nennstiel-Ratzel²
Neugeborenenenscreening auf das Adrenogenitale Syndrom mit 21-Hydroxylase-Defekt [Übersichtsartikel]
Kinderärztliche Praxis 2005,76 (5): 284-291

Frank Stephanie
DELFLIA - Fluoreszenzimmunoassay - Neonatales Screening als Früherkennungsverfahren für das Adrenogenitale Syndrom
Dissertation 1998, UKK Heidelberg, Doktorvater Dieter Schönberg

Machill G., Kratzsch J., Muche J., Starke Irmgard, Stopsack Marina
Erste Ergebnisse und Erfahrungen beim AGS-Screening in Deutschland
Screening Journal 1998,2: 9-11

Pang Songya, Hotchkiss J, Drash AL, Levine LS, New MI (1977)
Microfilter paper method for 17 alpha-hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 45: 1003-1008

Pang Songya and Anastasia Clark
Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder
Screening 1993,2: 105-139

Schulze Egbert und Heinich Udo
Neugeborenen-Screening bei AGS
Screening Journal (3.Jahrgang, in Sozialpädiatrie) 1999,430-433

Seizo Suwa
Commentary on neonatal mass-screening for CAP in Japan.
Screening 1992,2: 229-230

Torresani T., Grüters A., Scherz R., Burckhardt J.J., Harras A., Zachmann M.
Improving the efficacy of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by adjusting the cut-off level of 17-alpha-hydroxyprogesterone to gestational age.
Screening 1994,3: 77-84

Literatur TMS

1. Kohlschütter A. und R. Fingerhut
Erweitertes Screening auf Aminoazidopathien,
Organoazidopathien und Fettstoffwechselstörungen:
zur Bedeutung und Methodik der Tandem-Massenspektrometrie
Screening Journal 1997, 1: 14-15
2. Liebl Bernhard, Nennstiel-Ratzel Uta, von Kries Rüdiger, Roscher
Adelbert
Abschlussbericht zum Modellprojekt zur Neuordnung des
Neugeborenen-Screenings in Bayern
Herausgeber: Bayerisches Landesamt für Gesundheit und
Lebensmittelsicherheit, Eggenreuther Weg 43, 91058 Erlangen,
30.6.2000
www.lgl.bayern.de/gesundheit/doc/_docs_screening/bericht.pdf
3. Roscher Adelbert A, R.Fingerhut, Berthold Liebl, B.Olgemöller
Erweiterung des Neugeborenen Screenings durch Tandem-
massenspektrometrie
Monatsschr Kinderheilkd 2001 · 149:1297–1303

Literatur Reports

Schönberg Dieter (UKK Heidelberg) et al.

Umfrageergebnis über das TSH-Screening in der BRD 1982

In: Neugeborenen Screening auf hereditäre Stoffwechsel-
krankheiten und endokrine Störungen.

Hrsg. Bickel Horst und Ursula Wachtel, Thieme Verlag, 1985,
114-132

Schönberg Dieter

Umfrageergebnis über das TSH-Screening in der BRD 1984 (mit
Daten aus den Jahren 1976-1984)

in 3.Tagung der AG Neugeborenen Screening, Thieme Verlag,
1987, S. 72-85, Hrsg. H. Bickel und U. Wachtel

Hoffmann, Georg F.; Machill, Gerhard:

25 Jahre Neugeborenen Screening auf angeborene
Stoffwechselstörungen in Deutschland. Bestandsaufnahme,

PROCEEDINGBAND 2012 10. interdisziplinärer SGA-Workshop

29.-30.6.2012 Jakobsberg, Boppard

2012 Medizinischer Verlag Siegfried Zabransky, **S.54-81**

ISBN **978-3-943113-02-0**

aktuelle Probleme und Ausblick. Monatsschrift für
Kinderheilkunde 1994,142 S. 857 – 862.

Zabransky, Datenerhebungen der DGNS

Zabransky Siegfried

Datenerhebung der DGNS für das Jahr 1996

Screening Journal 1997,1: 22-27; 1977,2: 6-13

Zabransky Siegfried

Datenerhebung der DGNS für das Jahr 1997

Screening Journal 1998,1: 37-43

Zabransky Siegfried

Jahresstatistik des Homburger Screeninglabors

Screening Journal 1998,1: 44-48

Zabransky Siegfried

Datenerhebung der DGNS, Jahresbericht 1998

Screening Journal in Sozialpädiatrie, 1999,21 (5-6): 216-222

Zabransky Siegfried

Neugeborenen-Screening auf endokrine und metabolische Störungen
in Europa 2000

e-Screening Journal 2001,1:1-17

Zabransky Siegfried

Neugeborenen-Screening auf endokrine und metabolische Störungen

Aktueller Stand (2001) in Deutschland

e-Screening Journal 2002,1:1-13

Jahresbericht 2002 Bayerisches Landesamt für Gesundheit
und Lebensmittelsicherheit, Neugeborenen-Screening

Jahresbericht 2002

Internet: www.lgl.bayern.de