

# **Stoffwechselscreening und Ernährung als Therapie**

Dr. med. Dirk Müller  
Klinikum Kassel

# Stoffwechselscreening

Definition:

bevölkerungsmedizinische Präventionsmaßnahme

**Ziele:** vollständige und frühzeitige Erkennung

qualitätsgesicherte Therapie aller Neugeborenen mit behandelbaren endokrinen und metabolischen Krankheiten

- Aktuelles Screening seit Juli 2005

# Stoffwechselscreening

	Wahrscheinlichkeit
• <b>Zielkrankheiten des Screenings</b>	
• 1. Hypothyreose	1:4.000
• 2. Adrenogenitales Syndrom (AGS)	1:10.000
• 3. Biotinidase-mangel	1:80.000
• 4. Galaktosämie	1:40.000
• 5. Phenylketonurie (PKU) und Hyperphenylalaninämie (HPA)	1:10.000
• 6. Ahornsirupkrankheit (MSUD)	1:200.000
• 7. Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel	1:10.000
• 8. Long-Chain-3-Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD)-Mangel	
• 9. Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel	1:80.000
• 10. Carnitinzyklusdefekte	1:100.000
• a) Carnitin-Palmitoyl-Transferase-I (CPT-I)-Mangel	
• b) Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II (CPT-II)-Mangel	
• c) Carnitin-Acylcarnitin-Translokase (CACT)-Mangel	
• 11. Glutarazidurie Typ I (GA I)	1:80.000
• 12. Isovalerianazidurie (IVA)	1:50.000
• 13. Tyrosinämie Typ 1	1:135.000
• 13. SCID	1:32.500
• 14. Mukoviszidose	1:2500

# Stoffwechselscreening

- medizinische Maßnahme
- Prinzip der Freiwilligkeit der Teilnahme
- Einwilligung der Eltern erforderlich (§§ 8, 9 GenDG)

# Stoffwechselscreening

- Inhalte der Aufklärung sowie die Einwilligung oder Ablehnung sind mit der Unterschrift zumindest eines Elternteiles sowie der Unterschrift der aufklärenden Person zu dokumentieren
- Dem Labor muss vor der Analyse ein Nachweis über die Einwilligung vorliegen (§ 8 GenDG).

# Stoffwechselscreening

- Die Verantwortung für die Durchführung des Screenings liegt bei dem Leistungserbringer, der die Geburt des Kindes verantwortlich geleitet hat
- Die Blutprobe für das Screening sollte im Alter von **36 bis 72** Lebensstunden abgenommen werden

# Stoffwechselscreening

- Bei Frühgeborenen vor vollendeten 32 SSW wird ebenfalls im Alter von 36 bis 72 Lebensstunden Blut für das Screening abgenommen
- In einem korrigierten Alter von 32 SSW muss ein abschließendes Zweit-Screening erfolgen
- Dieses Zweit-Screening sollte erst 7 - 10 Tage nach dem Erstscreening durchgeführt werden

# Stoffwechselscreening

- **Sonderfälle:**
- **Blutentnahme vor vollendeten 36 Lebensstunden**
- Ambulante Geburt bzw. Entlassung aus der Geburtsklinik vor dem Alter von 36 Lebensstunden
- Verlegung in eine andere Institution oder in eine andere Abteilung (z.B. Intensivstation)
- intensivmedizinische Maßnahmen, Medikamente, vor Bluttransfusionen, Plasmagaben oder Medikamentengaben, insbesondere Dopamin und Steroide



# Stoffwechselscreening

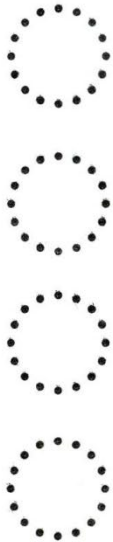
- **Die Testkarten müssen folgende Angaben vollständig enthalten**
- Erst- oder Folgekarte
- Name und Vorname des Kindes
- Geschlecht des Kindes
- Datum und Uhrzeit der Geburt
- Datum und Uhrzeit der Probenentnahme
- Geburtenbuch-Nummer
- Telefonnummern, unter denen die Eltern (Personensorgeberechtigten) zum Zeitpunkt der evtl. nötigen mündlichen Befundübermittlung zu erreichen sind
- Nachweis über die Einwilligung der Personensorgeberechtigten (Kreuz auf einem entsprechenden Feld genügt)
- Name des verantwortlichen Einsenders
- ·Adresse und Telefonnummer des Einsenders (Krankenhaus, einsendender Arzt, Hebamme)
- Kostenträger
- Angabe des Gestationsalters und des Geburtsgewichts, parenteraler Ernährung, Transfusionen, Kortikoidgaben, Katecholamintherapie
- Besonderheiten wie positive Familienanamnese

# Stoffwechselscreening

- Adresse und Telefonnummer eines Elternteils
- Eine eindeutig dem Kind zuzuordnende Nummer (z.B. Screening-ID) bzw. ein Barcodeaufkleber muss sowohl auf die Testkarte als auch nach der Blutentnahme in das Kinderuntersuchungsheft und in die Patientenakte

# Stoffwechselscreening

- Testkarte:




Filterpapier nicht anfassen! Blutproben gut lufttrocknen lassen.

**Kostenträger**

gesetzlich versichert →  Selbstzahler (siehe Rückseite)

Nr. der Krankenkasse:

Name der Krankenkasse:

0302 

**Neugeborenes**

Nachname:

Vorname:

**Mutter**

Nachname:

Vorname:

Geburtsdag:

Geburtszeit:  Uhr

Die Probenentnahme erfolgte innerhalb der ersten 36 Std. nach der Geburt; Zweitscreening wurde veranlasst:  ja

Probenentnahmedatum:

Probenentnahmezeit:  Uhr

Adresse:

Geburtsgewicht bzw. Gewicht bei Kontrolle:  g

Gestationsalter:  .SSW

Postleitzahl:  Ort:

Telefonnummer der Mutter mit Vorwahl:

Erstkarte

Zweitkarte mit neuem Barcode (z.B. nach Frühabnahme, bitte Nummer der Erstkarte unter > Sonstiges angeben)

Kontrollkarte bei auffälligem Vorbefund (keinen neuen Barcode vergeben, bitte Nummer der Voruntersuchung unter > Sonstiges angeben, ggf. neuen Absender umseitig vermerken)

Geschlecht:  M  W  ja

Mehrling:  ja

Datenübermittlung abgelehnt

Screening abgelehnt

Sonstiges (z.B. Nummer der Erstscreeningskarte, positive Familienanamnese etc.):

Z.n. Transfusion

Z.n. Corticoid-Gabe

Z.n. Dopamin-Gabe

parenterale Ernährung

ABCDEF

Barcode-Etikett bitte hier aufkleben

1234567890

09.2008.CP

# Stoffwechselscreening

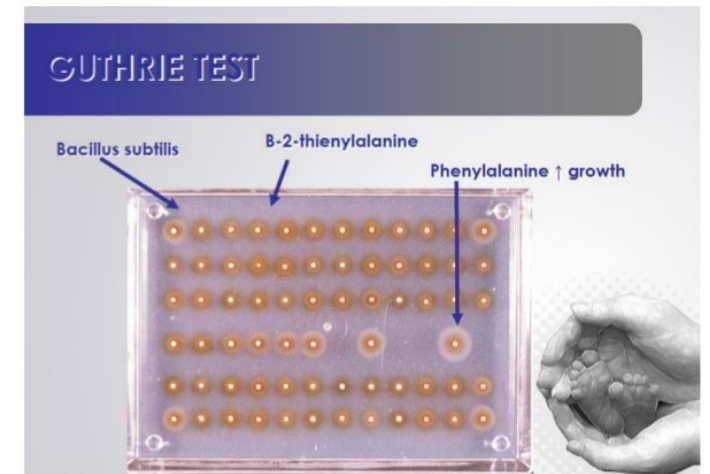
- Im Regelfall wird Kapillarblut aus der Ferse auf das Filterpapier der Testkarte getropft
- Nicht quetschen, bei venösem Blut frei tropfen lassen
- Trocknung für 2-4 Stunden
- Die Umschläge müssen noch am Tag der Probenentnahme abgeschickt werden

# Stoffwechselscreening

- **Störfaktoren:**
- Wasser (Verdünnung)
- Erhitzen (Enzymaktivität reduziert)
- Desinfektionsmittel (Enzymaktivität reduziert)
- Muttermilch (Galaktose falsch positiv)
- EDTA (TSH zu niedrig, 17-OH-Progesteron zu hoch)

# Stoffwechselscreening

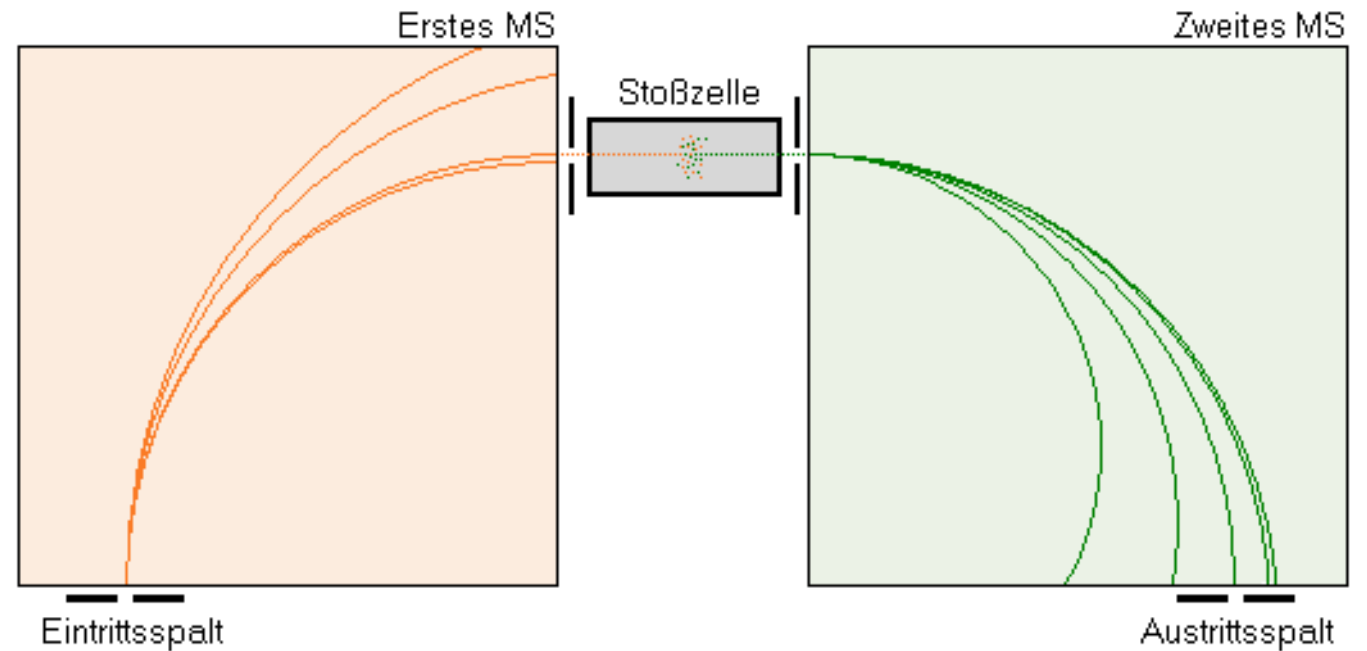
- **Geschichte:**
- Guthrietest (1960)
- Im Labor werden Scheiben von definierter Größe ausgestanzt und auf einen Nährboden aufgetragen, der mit *Bacillus subtilis* (ATCC 1651) beimpft ist.
- Die Wirkung des im Nährboden vorhandenen Hemmstoffes (2-Thienylalanin) wird durch die Anwesenheit von Phenylalanin aufgehoben.
- Ein Wachstum der Bakterienkultur um die Blutprobe herum lässt auf erhöhte Phenylalaninwerte und die Größe des Bakterienhofes sogar auf die ungefähre Konzentration der Aminosäure schließen



# Stoffwechselscreening

- Prinzip Tandem-Massenspektrometrie:

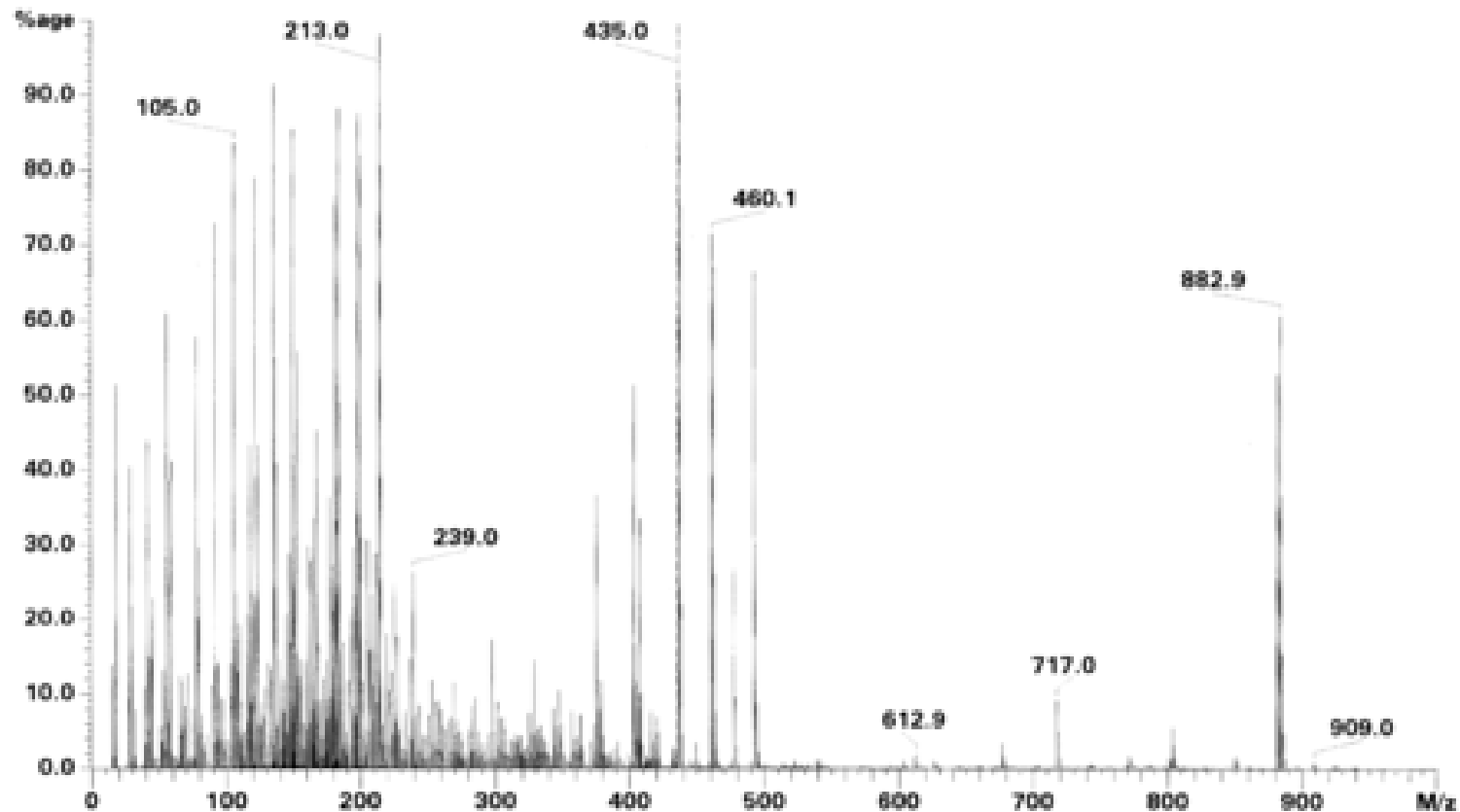
- Moleküle in Gasphase überführt und ionisiert
- Dann nach Ladung und Masse getrennt,
- dann fraktioniert und erneut getrennt



# Stoffwechselscreening

- MS/MS Tandemspektrometer

- 





# Stoffwechselscreening

- Bei auffälligem Screeningbefund:
- Schnelle Vorstellung in päd. Stoffwechselambulanz
- Konfirmationsdiagnostik mit:
- Kontrolle des Befundes, Enzymatik, Genetik

# Ernährung als Therapie

- **MCAD-Defekt**
- Angeborener Mangel am Enzym
- Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase
- Mangelnder Abbau der mittelkettigen Fettsäuren
- Problem:
- Glucoseherstellung aus dem Abbau der mittelkettigen Fettsäuren nicht möglich
- Damit fehlt Glucose nach Fasten
- Cerebrale Symptomatik, Anfälle, Tod

# Ernährung als Therapie

- **MCAD-Defekt**
- Gefahr beim Fasten, bei Infekten, perioperativ
- Therapie:
- Vermeidung von längeren Fastenperioden, kohlenhydratreiche und fettarme Ernährung, Ausgleich von Carnitinmangel (Fischöl)
- Problematisch in den ersten Lebensjahren
- Max. Nahrungspause im ersten Lebenshalbjahr: 6 Stunden
  - zweiten Lebenshalbjahr: 8 Stunden
  - Kleinkind: 10 Stunden

# Ernährung als Therapie

- **MCAD-Defekt:**
- Bei fieberhaften Infektion mit Nahrungsverweigerung:
- 15-20% Maltodextrinlösung zur Rehydrierung und Glucosezufuhr
- Je nach Alter 40-60g/d. als Säugling, 80-120g/d. als Kleinkind
  
- Notfallausweis ausstellen
- Krankheit erklären und einfache Therapieanweisungen

# Ernährung als Therapie

- **MCAD-Defekt:** Probleme in der Langzeitbetreuung
- Eltern fühlen sich unzureichend informiert oder haben den Eindruck, dass Ärzte außerhalb der Stoffwechselambulanz die Krankheit nicht oder nur unzureichend kennen, und sind daher verunsichert
- Es gibt Eltern, die die Diagnose verdrängen oder wieder vergessen, da die Kinder im Alltag unauffällig sind
- Es gibt Not-/Haus-/Kinderärzte, die das Krankheitsbild nicht kennen oder die Notfallausweise nicht beachten. Dies kann zu fatalen Fehlentscheidungen führen
- Notfallausweise oder Notfallbescheinigungen werden teilweise nicht ausgestellt, gehen verloren oder werden nicht mitgeführt

# Ernährung als Therapie

- **Galaktosämie**
- Abbau von Galaktose nicht möglich
- Laktose (Milchzucker) besteht aus Galaktose und Glucose
- Klassische Galaktosämie Defekt der GALT
- (Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase)
- Weiterhin: Defekt an der Galaktose-Epimerase und - Kinase

# Ernährung als Therapie

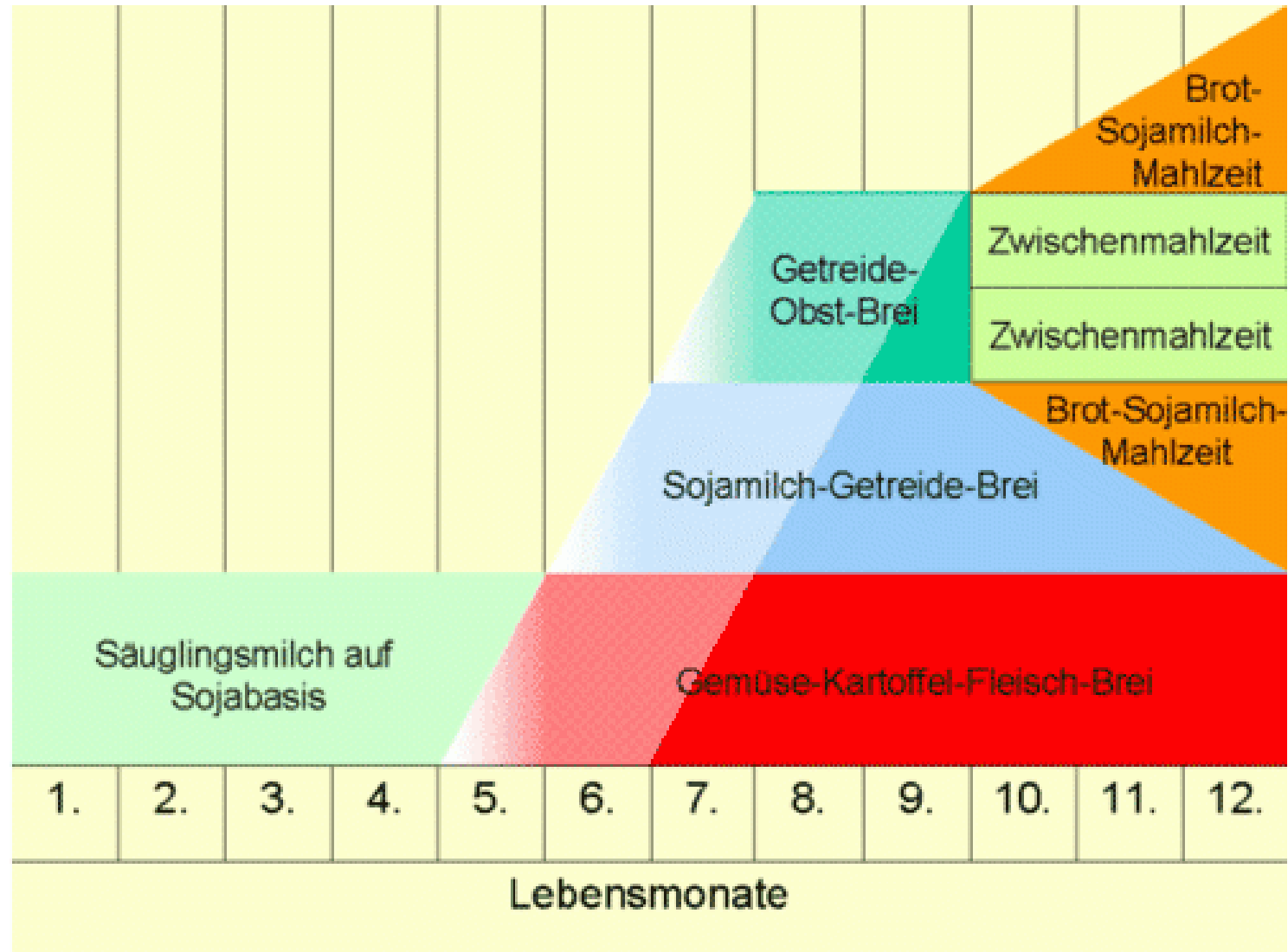
- **Galaktosämie:**
- Erkrankung irreversibel
- Bei früher Diagnose und Vermeidung von Galaktosezufuhr werden irreversible Schäden vermieden
- Therapie besteht in der lebenslangen Vermeidung von Galaktose

# Ernährung als Therapie

- **Galaktosefreie Säuglingsnahrung auf Sojabasis**
  - Humana SL
  - Töpfer Lactopriv
- **Galaktosefreie Säuglingsnahrung auf Proteinhydrolysatbasis**
  - Nutricia Neocate Infant
  - Pregomin Milupa



# Ernährung als Therapie



# Ernährung als Therapie

- **Galaktosämie:**
- Vitamin D im ersten Lebensjahr durch laktosefreies Präparat:
- z. B. Vigantol D3-Tabletten
- Auch weitere Medikamente und Impfstoffe können Laktose enthalten

# Ernährung als Therapie

- **Galaktosämie:**
  - Achtung: Versteckte Laktosequellen:
  - Fertiggerichte
  - Wurst
  - Laktosefreie Milchprodukte  
(mit Laktase versetzt und enthalten somit Galaktose)
- Zutatenliste beachten, Laktose deklarationspflichtig

# Ernährung als Therapie

- **Galaktosämie:**
- Problem bei der Ernährung:
- Calciummangel: Calciumhaltige Mineralwasser benutzen

# Phenylketonurie

Erhöhung des Phenylalaninspiegels über 2 mg/dl (120 µmol/l)

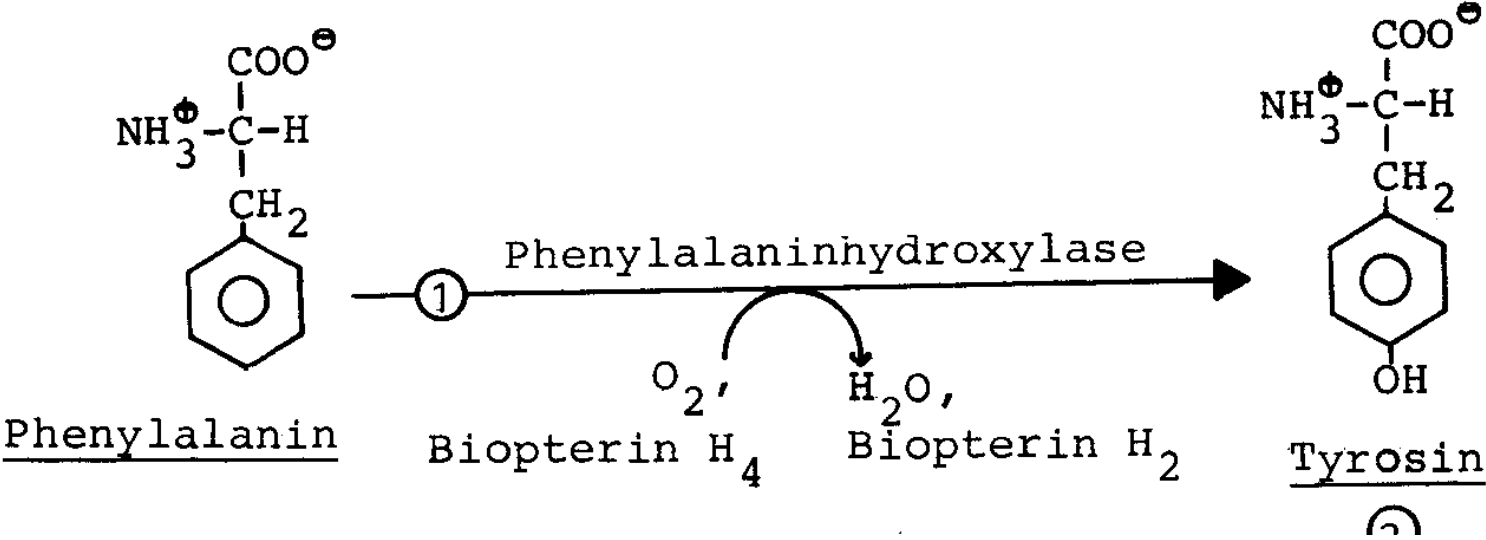
Bei einer Ratio von Phe/Tyr von >3

Die Ursache liegt in einer Funktionseinschränkung des Enzyms Phenylalaninhydroxylase (PAH)

oder

durch Mangel am Kofaktor der PAH; dem Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>),  
durch Defekte im Tetrahydrobiopterin-Stoffwechsel

# Phenylalanin



## PKU:

### Genetik/Häufigkeit

- Autosomal rezessiv
- Gen liegt auf langem Arm des Chromosom 12
- ca. 100 bekannte Mutationen
- 1:6600 Geburten
- In Deutschland jeder 50. heterozygot

## **PKU:**

### Symptome:

- progredienter Intelligenzdefekt in den ersten LJ.
- Sprachentwicklungsstörung
- Schwere neurologische Störungen,
- extrapyramidale Symptome
- 33,3 % entwickeln Epilepsie
- Verhaltensstörung, Hyperaktivität, Destruktivität
- Mikrokephalie
- Helle Haut, ekzematöse Hautveränderungen
- Blonde Haare, blaue Augen
- Mäusekotartiger Körpergeruch



# PKU: Klinisches Bild



# PKU:

## Therapie

### Diätprinzipien

1. Eiweißzufuhr so stark reduzieren, dass Phenylalanin unter den altersspezifischen Normwert absinkt
2. Eiweiß, Vitamine, Spurenelemente werden durch Phe-freie Eiweißersatzpräparate supplementiert
3. Häufige Kontrollen des Phe-Spiegels

**PKU:**

Therapie

Diät:

d.h. kein Fleisch, keine Wurst, Käse, Joghurt, Milch, Quark,  
kein Brot, Nudeln, Kuchen etc.

Heutzutage sind aber viele kommerziell hergestellte Produkte  
zu kaufen, z.B. Brot, Nudeln, Fertigprodukte

# Ernährung als Therapie

- Phenylketonurie

Tabelle 3

**Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) zu Therapiezielen bei klassischer Phenylketonurie [3]**

<b>Alter</b>	<b>Angestrebte Plasmaphenylalaninkonzentration</b>
1. bis 10. Lebensjahr	0,7 bis 4 mg/dl (42–240 µmol/l)
11. bis 16. Lebensjahr	0,7 bis 15 mg/dl (42–900 µmol/l)
16 Jahre und älter	<20 mg/dl (<1200 µmol/l)

PAH Phenylalaninhydroxylase

# Ernährung als Therapie

**PKU:**

Ursachen zu hoher Phe-Werte:

- Diätfehler, Naschen
- Zu geringe Eiweißzufuhr
- Fieber bzw. Infektionen mit kataboler Stoffwechsellage

# Ernährung als Therapie

- **PKU:**
- Diät beim Neugeborenen nach Diagnosesicherung
- Kombination Muttermilch und PKU-Mix
- z.B. Hälfte der Nahrung PKU-Mix, Rest Stillen
- Z.B. 50% Pre Nahrung, 50% PKU-Mix

# Ernährung als Therapie

Tabelle 2  
Nahrungsplan für einen 6jährigen Patienten mit klassischer PKU, Phenylalanintoleranz 220 mg/die, Gewicht 21 kg

	Menge (g)	Phenylalanin (mg)	Eiweiß (g)	Fett (g)	Kohlenhydrate (g)	Energie (kcal)
<b>Frühstück</b>						
Flakes eiweißarm	40	5	0,2	–	36	148
Milch eiweißarm	250	24	1,0	5	13	99
<b>Mittagessen</b>						
Gemüse	150	36	1,4	–	4	26
Sojaöl	15	–	–	15	–	131
Pommes Frites	50	42	1,0	3	7	58
<b>Abendessen</b>						
Nudeln eiweißarm (Rohgewicht)	60	49	0,3	2	52	218
Tomatenketchup	25	13	0,5	–	6	28
Margarine	20	2	–	16	–	142
Energieriegel eiweißarm	25	9	0,2	6	14	116
<b>Zwischenmahlzeiten</b>						
Brot eiweißarm	100	25	0,4	3	55	251
Margarine	30	3	–	24	–	213
Honig	20	4	0,1	–	15	61
Marmelade	10	–	–	–	7	29
<b>Aminosäuregemisch</b>						
P-AM 2 <sup>m</sup> (SHS) oder	30	–	23,2	–	–	93
PKU-2 <sup>m</sup> (Milupa) oder	35	–	23,4	–	2,9	105
Phenyldon <sup>m</sup> (Nutricia)	43	–	23,0	–	9,2	128
<b>Getränke</b>						
Limonade	200	–	–	–	20	84
Fruchtsaft	100	8	0,3	–	11	49
Natürliches Mineralwasser	300	–	–	–	–	–
<b>Summe (gesamt)</b>		<b>220</b>	<b>28,4–28,8</b>	<b>74</b>	<b>240–249</b>	<b>1746–1781</b>
<b>Summe (/kgKG)</b>		<b>10,5</b>	<b>1,4</b>	<b>3,5</b>	<b>11,4–11,9</b>	<b>83–85</b>

• **Vielen Dank!**