Zeitschrift: Schweizer Hebamme : offizielle Zeitschrift des Schweizerischen Hebammenverbandes = Sage-femme suisse : journal officiel de l'Association suisse des sages-femmes = Levatrice svizzera : giornale ufficiale dell'Associazione svizzera delle levatrici

Herausgeber: Schweizerischer Hebammenverband

Band: 85 (1987)

Heft: 6

Artikel: Guthrie-Test : nur lästige Routine?

Autor: Illig, R.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-950684

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 07.08.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Guthrie-Test – nur lästige Routine?

Dank dem Guthrie-Test* sind Krankheitsbilder wie Kretinismus und solche der Phenylketonurie verschwunden, und Todesfälle von Säuglingen wegen Galaktosämie wenige Tage nach der Geburt können verhindert werden.
Ab diesem Jahr konnte die Suche nach dem Biotinidase-Mangel neu ins Untersuchungsprogramm aufgenommen werden. Beim Kleinkind deuten Atemstörungen, Haarausfall, Entwicklungsrückstand und anderes mehr auf diese Erbkrankheit hin.

Im Neugeborenen-Screening-Programm (Guthrie-Test) wird nach meist vererbten Stoffwechselkrankheiten und der angeborenen Hypothyreose gesucht.

Angeborene Stoffwechselkrankheiten entstehen in der Regel durch einen Defekt im Erbgut. Infolge «falscher» Erbinformation werden fehlerhafte Eiweissmoleküle (zum Beispiel Enzyme) aufgebaut, die biologisch unwirksam sind und zu einer Anhäufung von schädlichen Stoffwechselprodukten im Blut führen. Diese Störung wird dann manifest, wenn ein Kind von beiden Eltern die entsprechende defekte Anlage geerbt hat. Die Eltern sind Träger dieser abnormen Anlage, aber klinisch gesund. Gelegentlich kann auch eine Spontanmutation der Erbanlagen erfolgen. Die Stoffwechselkrankheiten können die Funktion verschiedener Organe beeinträchtigen. Am schwerwiegendsten ist die Störung der Gehirnentwicklung, die meistens zu unheilbarem Schwachsinn führt. (....)
Bei einigen dieser Krankheiten ist heute eine Behandlung möglich. Für den Erfolg der Therapie ist der frühe Behandlungsbeginn entscheidend. Zur Verhütung des Schwachsinns ist es in den meisten Fällen sogar erforderlich, die Therapie in den ersten Lebenstagen einzuleiten. Zu diesem Zeitpunkt ist die Krankheit jedoch klinisch noch nicht feststellbar. Die typischen Symptome werden häufig erst im Laufe des ersten Lebensjahres erkannt, wenn bereits irreversible Schädigungen eingetreten sind. Im Gegensatz dazu lassen sich viele angeborene Stoffwechselkrankheiten mit Hilfe biochemischer Methoden (Tab. 2) schon kurz nach der Geburt nachweisen. (...)
(«HAEMO» Nr. 10, Januar 1981)

Damit eine Krankheit in das Neugeborenen-Screening aufgenommen wird, muss sie mit einer gewissen Häufigkeit auftreten und wirkungsvoll therapierbar sein. Der Test auf Leucin (Ahornsirupkrankheit) wird aufgegeben. Es sind kaum je daran erkrankte Neugeborene entdeckt worden, und ausserdem darf vorausgesetzt werden, dass diese behandlungsbedürftige Stoffwechselkrankheit an ihren Symptomen (Schläfrigkeit, Trinkschwäche, Muskelschwäche, eventuell Erbrechen, charakteristischer Geruch an den Windeln [Urin] und am Kind) rechtzeitig erkannt wird.
Im Neugeborenen-Untersuchungsprogramm wird nach der Galaktosämie, der Phenylketonurie, der angeborenen Hypothyreose und seit dem 1. Januar 1987 nach dem Biotinidase-Mangel gesucht.
Im Folgenden werden diese Krankheiten kurz vorgestellt.

zum Biotinidase-Mangel

von Frau Dr. R. Baumgartner, Kinderspital Basel, Stoffwechselabteilung

Unter den zahlreichen, angeborenen Stoffwechselkrankheiten sind in den letzten Jahren zwei komplexe Störungen bekannt geworden, die mit Biotin erfolgreich behandelt werden können: **Der Biotinidase-Mangel** und **der Defekt der Holocarboxylase Synthetase.** Beide werden autosomal rezessiv vererbt. Unbehandelt führen beide Krankheiten zu irreversibler Schädigung des Gehirns und können sogar letal verlaufen. Voraussetzung zum Verständnis der prompten Wirkung von Biotin ist die biochemische Grundlage.

Klinisches Bild

Das klinische Bild des angeborenen Biotinidase-Mangels scheint sehr variabel zu sein. Da bis zur Entdeckung des genetischen Defektes im Jahre 1983 die Diagnose auf dem Nachweis der pathologischen Metaboliten beruhte, wurde die Krankheit oft erst in einem späten Stadium erkannt. Es sind erst wenige Patienten mit Biotinidase-Mangel bekannt, bei denen die Diagnose im Neugeborenen- oder frühen Säuglingsalter (aufgrund von Familienanamnese oder neuerdings durch systematische Screening-Untersuchungen) gestellt wurde, und bei denen Frühstadien der Krankheit genau untersucht werden konnten.
Typischerweise tritt der Biotinidase-Mangel klinisch erst wenige Wochen bis Monate nach der Geburt in Erscheinung, dann nämlich, wenn der Verlust des diaplazentar übertragenen Biotins zu einem Biotinmangel geführt hat und einen multiplen Carboxylasenmangel verursacht. Die Variabilität des Beginns der klinischen Symptomatik hängt vor allem von der Zufuhr an freiem Biotin mit der Nahrung ab. Dabei spielt die Anreicherung von gewissen Säuglingsnahrungs-Fertigprodukten und Fruchtsäften mit Biotin sowie die Verabreichung von Polyvitaminpräparaten eine entscheidende Rolle. Die Leitsymptome, die meist zur Diagnose führen, sind in Tabelle 1 angegeben. Neurologische Symptome und muskuläre Hypotonie sind fast immer vorhanden, Hautausschlag oder Haarausfall können fehlen, sind allerdings, wenn vorhanden, charakteristisch für einen Carboxylasenmangel. Auch eine metabolische Azidose und die typische Organoazidurie braucht, vor allem in Frühstadien, nicht unbedingt vorhanden zu sein.

Neurologische Symptome treten bereits bei mässigem Biotinmangel auf. Frühsymptome sind Lethargie, Bewegungsarmut und eventuell klonische Zuckungen. Später beobachtet man vor allem Ataxie und generalisierte Krampfanfälle. Ausserdem besteht oft eine vor allem motorische, aber auch intellektuelle Entwicklungsverzögerung oder gar eine Regression früher vorhandener Funktionen. Das EEG war beim grössten Teil der Patienten pathologisch, ebenso stellte man, vor allem bei älteren Patienten, mangelnde Hör- und Sehfunktionen (Opticus-Atrophie) fest.

* genannt nach dem Amerikaner Robert Guthrie, der 1961 erstmals eine für Reihenuntersuchungen geeignete Methode entwickelt hat *(siehe auch Tab. 2).*

Haut- und **Haarerscheinungen** waren bei einigen Patienten sehr ausgeprägt. Ganz charakteristisch sind Rötung und seborrhoische, eventuell superinfizierte Veränderungen um Mund, Nase und Augen. Aber auch masernartige und ekzemartige Hautausschläge sowie diskrete Exantheme wurden beobachtet. Wenige Patienten litten an Haarausfall bis zu totalem Haarverlust.
Etwa die Hälfte der Kinder zeigte eine durch Akkumulation der pathologischen Säuren zustandekommende **metabolische Azidose,** die zum Teil durch Hyperventilation kompensiert wurde. Manche Patienten wiesen infolge der renalen Ausscheidung dieser Säuren einen auffallenden, katzenartigen Geruch auf. Bei sehr schwerem Biotinmangel kann es zu einer **massiven Stoffwechselentgleisung** kommen, die ziemlich unerwartet manifest und lebensbedrohlich werden kann.
Bei einigen Patienten standen **Atemstörungen** wie Hyperventilation und vor allem Stridor im Vordergrund des klinischen Krankheitsbildes, was unter Umständen Anlass zu Fehldiagnose war, beziehungsweise zu erheblicher Verzögerung der richtigen Diagnose führte. Möglicherweise sind diese Atemstörungen neurogen bedingt.

Biotinidase-Mangel
Manifestationsalter:
Erste Lebenswochen bis -monate
Leitsymptome:
Neurologische Symptome
Muskuläre Hypotonie
± Hautausschlag
± Haarausfall
± Atemstörungen
± Metabolische Azidose
± Organoazidurie

(Tab. 1)

Therapie

Orale Gabe von freiem Biotin (5–10 mg/Tag) bringt die meisten klinischen und biochemischen Symptome innerhalb von wenigen Stunden bis Tagen zum Verschwinden, mit Ausnahme der durch Opticus-Atrophie bedingten Sehstörungen und der sensorineuralen Schwerhörigkeit. Das Gehirn scheint besonders empfindlich auf Biotinmangel zu sein. Bei lang andauerndem Biotinmangelzustand, das heisst bei später Diagnose, kann es zu irreversiblen Schädigungen des Gehirns kommen. Ein frühzeitiger Behandlungsbeginn, möglichst vor Auftreten von klinischen Symptomen, ist daher für die Prognose entscheidend.

Diagnose

Die Biotinidase-Aktivität lässt sich in 0,3 ml Serum mit Hilfe eines colorimetrischen Testes quantitativ bestimmen. Dabei entwickelt sich bei normaler Biotinidase-Aktivität durch Spaltung des zugegebenen Substrates eine rosarote Farbe. Bei Patienten mit Biotinidase-Mangel ist die Aktivität auf 1–5% der Norm erniedrigt; es entsteht keine Farbe. Bei heterozygoten Merkmalsträgern ist die Aktivität auf etwa die Hälfte reduziert; sie sind klinisch gesund.

Neugeborenen-Screening

Der quantitative Enzymtest konnte in eine Screening-Methode unter Verwendung von Trockenblut auf Filterpapier (Guthrie-Karte) abgewandelt werden. Dieser Test, der Anfang 1984 in Virginia (USA) eingeführt wurde, erwies sich als einfach, zuverlässig und billig. Seither haben systematische Screening-Untersuchungen von Neugeborenen an gewissen Zentren in den USA, Deutschland, Neuseeland und Australien bei 800000 Blutproben 12 Patienten mit Biotinidase-Mangel erfasst. Dies entspricht einer Häufigkeit von etwa 1:65000, das heisst, es handelt sich um eine sehr seltene Krankheit mit ähnlicher Häufigkeit wie die Galaktosämie. Bei Familienuntersuchungen von Patienten mit Biotinidase-Mangel fand man gelegentlich Geschwister mit dem gleichen Defekt. Diese waren unterschiedlich krank, wobei die Ursache der Krankheit bis zu diesem Zeitpunkt unbekannt war. Der Biotinidase-Mangel kann mit Hilfe dieser Screening-Untersuchung im Neugeborenenalter, das heisst zu einem Zeitpunkt, wo die Kinder noch keinerlei Symptome haben, erkannt werden. Dies ermöglicht einen rechtzeitigen Therapiebeginn. Die Therapie besteht in einer täglichen Zulage von Biotin. Mit dieser einfachen Therapie bleiben die Kinder gesund und können sich körperlich und geistig normal entwickeln. Trotz der Seltenheit dieser Krankheit wurde deshalb das Biotinidase-Screening Anfang 1987 auch in der Schweiz in das Neugeborenen-Screening (zusammen mit PKU, Galaktosämie und Hypothyreose) aufgenommen.
Selbstverständlich muss bei positivem Testergebnis trotz der einfachen Therapie der Kinderarzt zugezogen werden.

Biochemie

Biotin (=Vitamin H) ist ein wasserlösliches Vitamin, das frei und gebunden praktisch in allen Nahrungsmitteln vorkommt. Es wird im Dünndarm resorbiert, im Körper nur geringgradig gespeichert und durch die Niere ausgeschieden. Seine Bedeutung liegt darin, dass es das Koenzym für die wichtigen Carboxylierungsreaktionen ist (das heisst Übertragung von Kohlendioxydbausteinen).
In seiner aktiven Form ist Biotin in den als Carboxylasen bezeichneten Enzymen als Coexym fest gebunden und kann so das Kohlendioxyd anlagern und übertragen.
Beim Menschen gibt es vier biotinabhängige Carboxylasen:

1. die Pyruvat-Carboxylase (PC)
2. die Propionyl-CoA-Carboxylase (PCC)
3. die Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase (MCC)
4. die Acetyl-CoA-Carboxylase (ACC).

Diese Carboxylasen spielen eine wichtige Rolle an Schlüsselstellen des intermediären Stoffwechsels. Sie sind wesentlich beteiligt am Protein- (Aminosäuren-Abbau), Kohlenhydrat-(Neubildung von Glukose) und Fett- (Fettsäure-Synthese) Stoffwechsel. Die Carboxylasen sind nur funktionstüchtig, wenn sie Biotin enthalten. Der Einbau des Biotins in die Apocarboxylasen erfolgt durch ein spezielles Enzym, die Holocarboxylase-Synthetase. Bei Störungen des Biotin-Einbaus in die Carboxylasen, die zum Beispiel bei Biotinmangel entstehen, kommt es zu verminderter Aktivität der Carboxylasen und damit zur Blockierung des Stoffwechsels an den entsprechenden Stellen. Dies führt zur Anhäufung und Ausscheidung charakteristischer, abnormer, zum Teil toxischer Metaboliten, wie zum Beispiel Lactat, Pyruvat, 3-OH-Isovaleriansäure, Propionsäure usw. und zur Entstehung des klinischen Krankheitsbildes. Der Nachweis der charakteristischen organischen Säuren im Urin, eventuell auch im Plasma, ist der Schlüssel zur Diagnose eines Carboxylasenmangels. Den gemeinsamen Ausfall aller Carboxylasen hat man als multiplen Carboxylasenmangel bezeichnet. Klinische Beobachtungen haben ergeben, dass der multiple Carboxylasenmangel in 2 Formen auftreten kann, nämlich als frühmanifeste Form mit Beginn in den ersten Lebenstagen und meist perakutem Verlauf, beziehungsweise als spätmanifeste Form mit Beginn der Symptome ab etwa 6. Lebenswoche bis zum Alter von mehreren Monaten, mit einem anfänglich meist schleichenden Verlauf. Beiden Formen gemeinsam ist, dass sie sowohl klinisch als auch biochemisch prompt auf Biotintherapie ansprechen. Die frühmanifeste Form beruht auf einem Defekt der Holocarboxylase-Synthetase, mit der Folge, dass bei den normalerweise im Körper vorhandenen Biotinkonzentrationen der Einbau des Biotins in die Carboxylasen nicht möglich ist. Dadurch kommt es zu mangelnder Funktion der Carboxylasen. Durch hohe Dosen von Biotin kann dieser Defekt kompensiert werden.
Der primäre Enzymdefekt bei der spätmanifesten Form ist ein Biotinidase-Mangel, wie man 1983 entdeckt (1) hat. Die Biotinidase, ein Enzym, das beim Gesunden im Serum, in Organen und Exkreten vorkommt, ist verantwortlich für die Freisetzung von Biotin aus den im Körper durch eiweissabbauende (proteolytische) Enzyme entstandenen Carboxylasen-Bruchstücken (sogenannte Biotinylpeptide), vor allem aus Biocytin (= Biotin und Lysin). Die Biotinidase er-

Auf verletzte Haut Vita-Merfen® desinfizierende Wundsalbe

Desinfizierend

Phenylhydrargyri boras blockiert die Vermehrung gramnegativer und grampositiver Keime und pathogener Pilze. Dadurch werden Sekundärinfektionen vermieden.

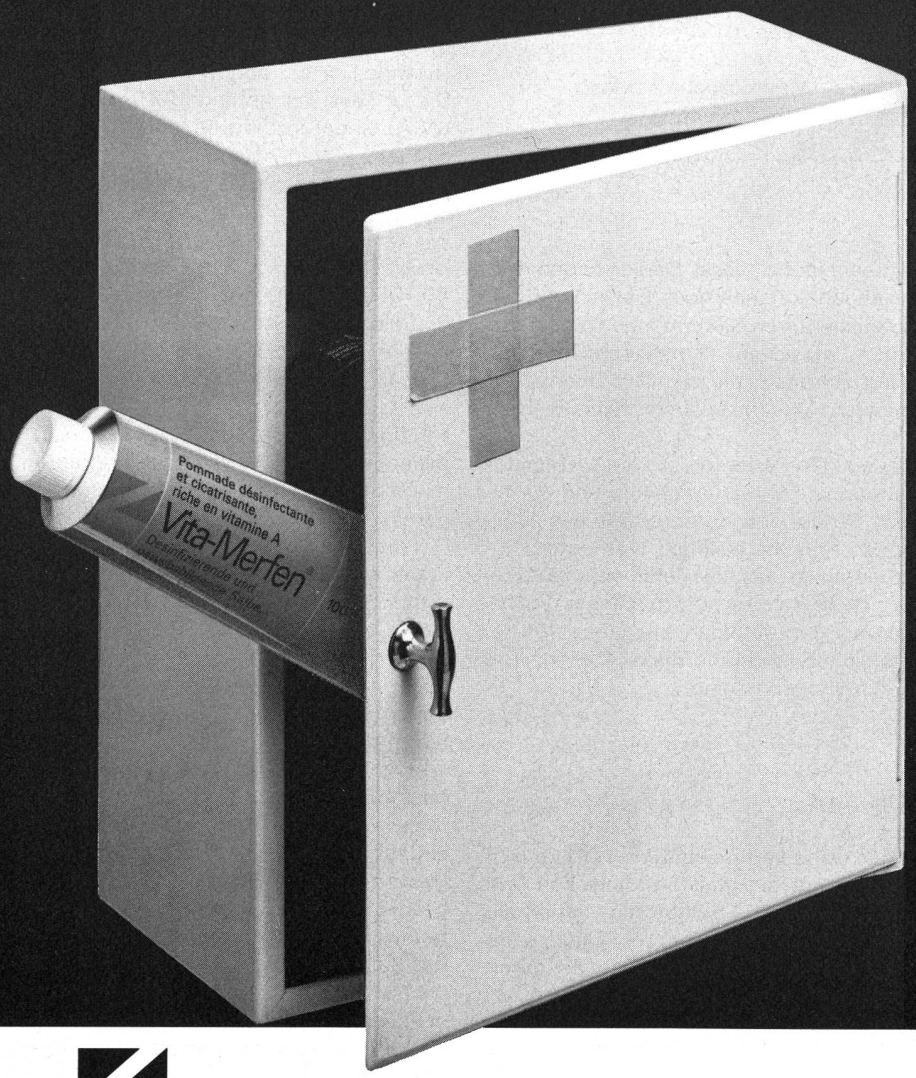
Vernarbend und lindernd

Vitamin A begünstigt die Vernarbung und Epithelisierung von Hautverletzungen.

Der geruchlose Lebertran hilft Wunden von nekrotischem Gewebe befreien und gibt der Salbe gut eindringende, mildernde und ausgezeichnete kosmetische Eigenschaften.

Vita-Merfen®

Tuben zu 20, 40 und 100 g



Für weitere Informationen siehe Basisdokumentation.

Zyma

möglicht damit eine Wiederverwertung des endogenen Biotins. Ausserdem spielt sie auch eine Rolle bei der Freisetzung des Biotins aus der Nahrung, soweit es in gebundener Form vorliegt. Beim Biotinidase-Mangel fehlt die Freisetzung von Biotin aus den Biotinylpeptiden, was zum Verlust von Biotin in der Form von Biocytin (Ausscheidung durch die Niere) führt. Patienten mit Biotinidase-Mangel verlieren deshalb ihre angeborenen Biotinreserven innerhalb der ersten Lebenswochen, und da sie auch nicht in der Lage sind, das in der Nahrung hauptsächlich an Proteine gebundene Biotin zu verwerten, gelangen sie in einen Biotinmangelzustand. Dieser resultiert, wie oben ausgeführt, in verminderter Aktivität der Carboxylasen.

1 Wolf B. Grier R. E, Parker W. D., Goodman S. I. and Allen R. J. Deficient biotinidase activity in late-onset multiple carboxylase deficiency. N. Engl. J. Med. 308: 161, 1983.

zur Galaktosämie

Diese Krankheit kommt schon in der ersten, spätestens aber in der zweiten Lebenswoche zum Vorschein. Kaum ist sie aufgetreten, nimmt sie einen derart raschen Verlauf, dass die Kinder unbehandelt oft schon in wenigen Tagen sterben. Oftmals erbrechen diese Säuglinge kurz nach der Mahlzeit. Später tritt eine schwere Gelbsucht auf, die anzeigt, dass die Leber angegriffen wird. Auch die Nieren, das Hirn und die Augenlinsen werden geschädigt. Je mehr das Kind erbricht, um so mehr nimmt es an Gewicht ab. Unbehandelt stirbt es schliesslich an Auszehrung und Leberzersetzung. Wird ein solchermassen todkranker Säugling zum Arzt und in die Spitalpflege gebracht, muss er sofort behandelt werden, noch ehe die Diagnose gestellt ist. Bekommt er nun anstelle der Milch Infusionen, erholt er sich teilweise. Wird die Ernährung mit Milch wieder aufgenommen, beginnt das ganze von neuem. Bis die Diagnose schliesslich gestellt ist, hat sich bereits ein nicht wiedergutzumachender Hirnschaden, allenfalls auch eine Trübung der Augenlinsen (grauer Star) eingestellt.

Die Galaktosämie entsteht durch einen vererbten Fehler im Stoffwechsel: Der mit der Brustmilch oder Kuhmilch aufgenommene Milchzucker kann nicht richtig verwertet werden. Dabei entstehen im Körper des kranken Säuglings abnorme Stoffe, welche die genannten Organe vergiften. Die Galaktosämie kommt in der Schweiz nur einmal unter 50000 Neugeborenen vor, ist also so selten, dass sie sogar einzelne Kinderärzte nie gesehen haben. Um so wichtiger ist die Früherkennung durch den Guthrie-Test. Sobald das Kind seine ersten Milchmahlzeiten hinter sich hat, steigt die Galaktose im Blut an. Sie wird in den getrockneten Bluttropfen entdeckt. Überdies ist es auch möglich, das Fehlen des betreffenden Enzymes ebenfalls aus den getrockneten Bluttropfen in einem Schnelltest nachzuweisen. Das Resultat ist schon wenige Stunden nach Eingang der Testkarte im Labor erhältlich.

Dies ist wichtig, weil zu dieser Zeit die ersten Krankheitserscheinungen meist schon aufgetreten sind. Das abnorme Testresultat muss darum von der Laborantin telefonisch gemeldet werden, entweder an die Geburtsklinik oder an die Adresse der Eltern selbst. Es geht hier um Stunden! Nur selten ist es noch möglich, den Hausarzt einzuschalten; er wird deshalb meistens erst hinterher informiert. Wird auf diesen Alarm hin das Kind sofort ins Spital gebracht und die richtige milchfreie Diät eingenommen, können die schlimmen Krankheitsfolgen weitgehend vermieden werden. Ein solches Kind muss zeitlebens ohne Milch leben. Der Milchausschluss muss in den ersten Jahren sehr streng sein, und die Eltern müssen alle dem Kind offerierten Nahrungsmittel auf ihren Milch- oder Milchpulvergehalt hin überprüfen. Hier sind sie natürlich auf eine umfassende Nahrungsmitteldeklaration und auf die Hilfe der Diätassistentin angewiesen. Dennoch ist diese Diät vergleichsweise leicht durchführbar. Setzt sie früh genug ein und wird sie konsequent eingehalten, so wachsen diese Kinder zu gesunden Erwachsenen heran.

(«HAEMO» Nr. 10, Januar 1981, Professor R. Gitzelmann, Universitäts-Kinderklinik Zürich)

zur Phenylketonurie (PKU)

Diese Krankheit nimmt einen schleichenden Verlauf. Anfänglich entwickelt sich der PKU-kranke Säugling scheinbar normal. Frühestens Ende des ersten Lebenshalbjahres, oftmals aber erst viel später, fällt den Eltern auf, dass ihr Kind in der Entwicklung zurückbleibt. Gehen sie nun zum Arzt und stellt er die Diagnose, so ist es für eine optimale Behandlung längst zu spät. Unbehandelt schreitet das Leiden unaufhaltsam fort. Der Entwicklungsrückstand gegenüber gesunden Kindern wird immer grösser. Es können Hirnkrämpfe auftreten sowie ein langwieriger Hautausschlag. Die Einschulung ist unmöglich. Das Kind wird mehr und mehr abhängig, braucht dauernde Aufsicht, und wenn die Eltern nicht mehr für es sorgen können, muss es schliesslich zur lebenslänglichen Pflege in eine Anstalt gegeben werden. Viele dieser Patienten leiden unter einer derartigen Bewegungsunruhe, dass sie ständig in Gefahr sind, sich selbst und ihre Umgebung zu gefährden. Nicht selten kam es früher vor, dass Eltern ihr Kind rund um die Uhr beaufsichtigen mussten, so dass sie sich jahrelang nie mehr gemeinsam vom Kind entfernen konnten. Vielfach hat die schwierige Pflege und die dauernde Aufsicht Eltern derart schwer belastet, dass sie daneben ihre anderen, gesunden Kinder vernachlässigen mussten und schliesslich an der nicht mehr zu bewältigenden Aufgabe selbst zerbrachen.

Die Phenylketonurie wird von den gesunden Eltern auf einen Teil ihrer Kinder vererbt.

Knaben und Mädchen können gleichermassen erkranken. Die Krankheit tritt in der Schweiz einmal unter etwa 17000 Neugeborenen auf. Die Häufigkeit des Auftretens ist geographisch stark verschieden. So gibt es einige Länder, wo die PKU seltener ist, in den meisten anderen Staaten ist sie häufiger. Die mit der Nahrung aufgenommene Aminosäure Phenylalanin, ein normaler Bestandteil aller tierischen und pflanzlichen Eiweisse, kann im Körper nicht ordentlich weiterverwandelt werden. Schuld ist ein Defekt am Enzym Phenylalaninhydroxylase. Es entstehen abnorme Stoffwechselprodukte, die für gewisse Organe, vor allem das Hirn, giftig sind. Sie sind auch verantwortlich für den sonderbaren Körpergeruch dieser Kinder. Auch die Bildung von Hautpigment ist gestört, was am blonden Haar und der blauen Augenfarbe erkennbar wird. Die Krankheit kann entdeckt werden, indem man die abnormen Stoffwechselprodukte im Urin oder den zu hohen Phenylalaningehalt des Blutes nachweist. Letzteres ist schon nach wenigen Lebenstagen möglich und geschieht im Guthrie-Test.

Glücklicherweise ist der oben geschilderte Krankheitsverlauf nur noch an älteren Patienten zu beobachten. Die PKU kann nämlich, wird sie schon beim Neugeborenen entdeckt, mit einer besonderen Diät behandelt werden. Das Prinzip besteht darin, dass dem Kind nur gerade das für sein Wachstum und seine Entwicklung nötige Phenylalanin mit der Nahrung zugeführt wird, ohne ihm andererseits zuviel davon zuzumuten. Dieses heikle Unterfangen gelingt deshalb, weil die Industrie Diätnahrungsmittel entwikkelt hat, mit Hilfe derer die Eltern die Behandlung zu Hause selbst durchführen können. Natürlich werden sie hierbei von Diätassistentinnen angeleitet, von spezialisierten Ärzten in kinderärztlichen Zentren beraten und vom praktizierenden Pädiater geführt. Das Kind muss während der Dauer der Behandlung

nach einem genauen Diätplan ernährt werden. Seine Entwicklung wird engmaschig kontrolliert und seine Fortschritte protokollarisch festgehalten. Mit dem gleichen Bluttest, der zur Entdeckung verholfen hat, wird die Höhe des Phenylalanins im Blut laufend kontrolliert. Aus dem Resultat ist ersichtlich, ob das Kind mit der Nahrung gerade genug, zuwenig oder zuviel Phenylalanin zu sich nimmt. Die Behandlung wird bei uns zurzeit bis weit ins Schulalter fortgesetzt. Bereits ist der eklatante Behandlungserfolg bei über 50 Schweizer PKU-Kindern ersichtlich. Sie gedeihen wie gesunde Kinder, besuchen die Normalschule, leben – mit Ausnahme der besonderen Ernährung – wie andere Kinder und sind im Begriffe, zu selbständigen und glücklichen Erwachsenen heranzuwachsen. Wie froh man darob sein darf, erhellt unter anderem daraus, dass man heute in den geschlossenen Pflegeanstalten keine sehr jungen Patienten mit PKU mehr findet, während bis vor kurzem jeder hundertste Anstaltsinsasse ein Phenylketonuriker war!

Man kann heute klar sagen, dass die Behandlung um so erfolgreicher ist, je früher sie einsetzt. Noch wissen wir nicht, bis zu welchem Alter sie fortgeführt werden muss. Eines ist aber heute schon sicher: Phenylketonurische Frauen, welche dank der rechtzeitigen Entdeckung und Behandlung als gesunde Erwachsene leben und ins gebärfähige Alter gekommen sind, müssen die strenge Diät wieder aufnehmen, wenn sie eigene Kinder haben wollen. Diese zeitlich begrenzte Diät muss schon vor Eintritt der Schwangerschaft begonnen und während der ganzen Schwangerschaftsdauer eingehalten werden.

(«HAEMO» Nr. 10, Januar 1981, Prof. R. Gitzelmann, Universitäts-Kinderklinik Zürich).

zur Hypothyreose

Die kongenitale Hypothyreose, das heisst die angeborene Unterfunktion der Schilddrüse (Thyreoidea) ist eine der häufigsten hormonellen Störungen, die bei Kindern vorkommt. Sie tritt in den meisten Fällen sporadisch, das heisst nicht familiär gehäuft auf und ist auf das völlige Fehlen oder auf eine fehlerhafte Entwicklung der Schilddrüsenanlage zurückzuführen. Nur in den seltensten Fällen wird sie durch krankhafte Erbanlagen verursacht, die von den Eltern auf die Kinder übertragen werden.

Infolge der fehlenden oder mangelhaften Ausbildung der Thyreoidea werden keine oder ungenügende Mengen von Schilddrüsenhormonen produziert. Dieser Mangel an Thyreoidea-Hormonen verursacht eine Verlangsamung sämtlicher Stoffwechselvorgänge, eine schwere Beeinträchtigung der körperlichen und geistigen Entwicklung und eine Reihe recht typischer, äusserlich wahrnehmbarer, klinischer Zeichen. Die tägliche Verabreichung der fehlenden Thyreoidea-Hormone in Form von Tabletten führt zur prompten Besserung aller klinischer Symptome, zu einer Normalisierung der Stoffwechselvorgänge, und gewährleistet eine dem Alter angemessene (adäquate) geistige und körperliche Entwicklung.

Je früher diese Therapie begonnen wird, desto besser ist der Erfolg. Dies trifft vor allem für die Entwicklung der geistigen Fähigkeiten zu: Untersuchungen bei Tieren und Beobachtungen bei Menschen haben gezeigt, dass der Mangel an Schilddrüsenhormonen während gewisser frühen Lebensperioden zu bleibenden Störungen sowie zu einer Verzögerung der Hirnentwicklung führt, die im späteren Leben auch bei optimaler Therapie nicht mehr aufgeholt werden kann. Verschiedene Nachuntersuchungen (auch bei unseren eigenen Patienten) haben gezeigt, dass Kinder mit kongenitaler Hypothyreose, die vor dem 3. Lebensmonat behandelt wurden, einen deutlich höheren Intelligenzquotienten (IQ) haben, als später behandelte Kinder. Deshalb ist es wichtig, diese Störung so früh als möglich zu erkennen. (...)

(«HAEMO» Nr. 10, Januar 1981, Prof. R. Illig, Universitäts-Kinderklinik Zürich)

Testmethoden des Neugeborenen-Screenings

Inzwischen wird der «Guthrie-Test» «Neugeborenen-Untersuchungs-Programm» oder «Neugeborenen-Screening» genannt. Die Testmethode nach Guthrie ist dabei nur eine der angewandten Methoden, womit nach den betreffenden Krankheiten gesucht wird.

- Mit dem **Guthrie-Test** werden abnorm hohe Konzentrationen von Phenylalanin (bei der PKU) im Blut nachgewiesen. Die Blutprobe (Filterpapierscheibchen) wird auf eine Agarschicht gelegt. Diese enthält das Nährmedium und Bazillus-Subtilis-Sporen. Dem Nährmedium werden Hemmstoffe für Phenylalanin beigegeben. Der Bazillus muss nun die im Medium unterdrückte Aminosäure (Phenylalanin) im Testblut suchen. Findet der Bazillus das Phenylalanin im Blut, so vermehrt er sich enorm und es entsteht rund um das Filterscheibchen ein vergrösserter Wachstumshof. Dieser wird mit Standardblutproben verglichen. (Die Reaktion findet im Brutkasten bei 37 °C statt). Ein positiver Guthrie-Test (vergrösserter Wachstumshof) weist auf eine Phenylketonurie hin. (Siehe Bild 1)
- Bei der Galaktosämie wird mit dem **Beutler-Test** die erniedrigte oder fehlende Enzymaktivität nachgewiesen (Gal-I-P-Uridyltransferasemangel). Der Blutprobe wird eine Substratlösung (welche u.a. NAD enthält) beigegeben. Nach zwei Stunden im Brutschrank wird die Flüssigkeit mit speziellem Papier aufgesogen. Zwischen dem gesuchten Enzym und der zugefügten Substratlösung findet ein biochemischer Prozess statt. Es entsteht ein leicht fluoreszierender Stoff (NADPH), der unter ultraviolettem Licht strahlt und somit festgestellt werden kann. Ist das Enzym nicht vorhanden, entsteht keine Fluoreszenz. Ein positiver Beutler-Test (keine Fluoreszenz) deutet auf eine Galaktosämie hin.
- Beim **Weidemann-Test** wird die Galaktose im Blut nachgewiesen. Der Blutprobe fügt man die Reaktionslösung (welche u.a. NAD enthält) zu. Ist Galaktose im Blut, so entsteht der fluoreszierende Stoff NADH. Eine Fluoreszenz kann unter ultraviolettem Licht festgestellt werden. Ein positiver Weidemann-Test (Fluoreszenz erkennbar) deutet auf eine Galaktosämie hin.
- Der Test, bei dem der Biotinidase-Mangel festgestellt wird, hat keinen Eigennamen. Der Blutprobe gibt man ein Substrat bei, welches ein künstliches Biotion-Derivat enthält. Ist Biotinidase im Blut vorhanden, so entwickelt sich über Nacht im Brutschrank eine rosa Farbe (Azofarbstoff). Ein positives Testergebnis (keine Farbentwicklung) deutet auf einen Biotinidase-Mangel hin.
- Die angeborene Hypothyreose wird mit einer hochempfindlichen **Fluoroimmun-Methode** (Delfia) festgestellt. Bei diesem Vorgang wird das bei dieser Krankheit erhöhte TSH (Thyreoidea stimulierendes Hormon) bestimmt.
  Proben des Testblutes werden auf eine Platte gegeben, die mit Antikörpern gegen das TSH behaftet ist. Das TSH wird an die Antikörper gekoppelt. Ein zweiter mit einer fluoreszierenden Substanz markierter Antikörper wird zugegeben. Die Konzentration von TSH kann nun im Fluorometer gemessen werden. Sie ist bei der angeborenen Hypothyreose erhöht.

Um möglichst alle erkrankten Neugeborenen zu erfassen, werden die verschiedenen Erfassungsmethoden immer weiterentwickelt, differenzierter und empfindlicher. Dadurch werden sie aber auch anfälliger auf verfälschende Einflüsse (z.B. Veränderung des Testblutes durch Hitzeeinwirkungen usw.).

Die Kosten für einen Guthrie-Test betragen Fr. 16.20. In diesem Preis ist ausser dem ärztlichen Honorar alles inbegriffen (Personalkosten, Reagenzien, Kostenanteil für die Verwaltung, Amortisation der Geräte usw.)

(An dieser Stelle möchte ich Frau Sochor, Cheflaborantin des PKU-Labors des Blutspendedienstes SRK in Bern, dafür danken, dass sie mir anlässlich meines Besuches diese Methoden sachkundig und geduldig erläuterte und vorführte. bl

Tabelle 2

Praktische Hinweise

Anleitung zur Blutentnahme

Tag

Termingeborenes (≥ 37 SSW)	«normal»	Test am 4. Lebenstag (Routinetest)
Termingeborenes (≥ 37 SSW)	**mit Transfusion oder Austauschtransfusion** – vor 4. Lebenstag	1. Test vor Transfusion oder Austausch, dann 2. Test 3 bis 5 Tage später
Frühgeborenes (< 37 SSW)	«normal»	1. Test am 4. Lebenstag (Routinetest), dann 2. Test am Ende der 2. Lebenswoche (oder am Tag der Entlassung nach Hause, nicht früher aber als am 10. Lebenstag)
Frühgeborenes (< 37 SSW)	**mit Transfusion oder Austauschtransfusion** – vor 4. Lebenstag	1. Test vor Transfusion oder Austausch, dann 2. Test am Ende der 2. Lebenswoche (oder am Tag der Entlassung nach Hause, nicht früher aber als am 10. Lebenstag).
Frühgeborenes (< 37 SSW)	– am 4. Lebenstag oder später (Routinetest schon durchgeführt)	2. Test am Ende 2. Lebenswoche (oder am Tag der Entlassung nach Hause, aber nicht früher aber als am 10. Lebenstag.

Zeit

1 bis 2 Stunden nach 2., 3. oder weiterer Mahlzeit des Tages (Ausnahme: vor Transfusion oder Austausch).

Technik

Mit Alkohol Ferse desinfiszieren, Einstich genügend tief machen, damit die Bluttropfen gross werden. Ersten Tropfen wegwischen. Sofort je einen grossen Tropfen auf einen auf dem Filterpapier vorgezeichneten Kreis bringen, so dass Vorderseite und Rückseite durchtränkt werden (Blut darf über den Kreisrand hinausgehen)!
Alle 8 Kreise betropfen! Karte nach Blutentnahme 1–2 Stunden an der Luft trocknen lassen. Haartrockner auf Position «kalt» darf benützt werden.
Niemals: Karte auf die Heizung oder an die Sonne legen oder mit Heissluft trocknen oder feucht verpacken!

Beschriftung

Geburt und Wochenbett im Spital: Spitaladresse mit Telefonnummer, ambulante Geburt: Name der Klinik und vollständige Adresse der für das Wochenbett zuständigen Hebamme
Hausgeburt: Adresse und Telefonnummer der zuständigen Hebamme und der Eltern des Kindes
Bemerkungen: «vor Austausch», «vor Transfusion», «2. Test nach Austausch», «2. Test nach Transfusion» Sulfanamide, Antibiotika, evtl. klinische Symptome, sind wichtige Angaben für uns!
Bitte die Kärtchen vollständig und leserlich ausfüllen.

Versand

Wichtig: Trockene Karte in Cellophanhülle stecken und sofort (nächster Postabgang) im adressierten und vorfrankierten Couvert an das PKU-Labor schikken. (Geburtsabteilungen mit mehr als einer Geburt pro Tag können die Karten 2 × pro Tag absenden.)

Nachricht

Nur abnorme Resultate werden bekanntgegeben.
(Merkblatt der PKU-Laboratorien, z.T. von Red. ergänzt).

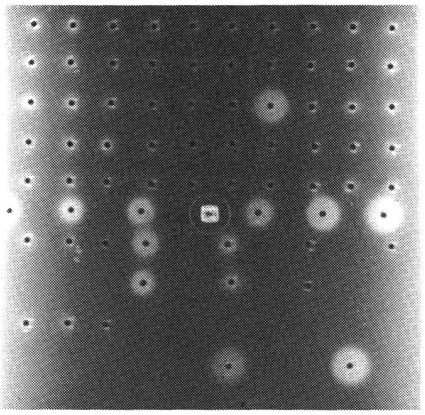


Bild 1 Guthrie-Testplatte mit positivem PKU-Test. In der Mitte die Standardreihe, der grosse Kreis in der oberen Hälfte das positive Testergebnis, die kleinen Kreise stellen die normalen Testergebnisse von Neugeborenen dar.

Prozedere bei positivem Guthrie-Test

PKU-Labor der Universitäts-Kinderklinik Zürich (Einzugsgebiet: Nord- und Ostschweiz): Ein Kinderarzt der Universitäts-Kinderklinik Zürich nimmt Kontakt auf mit der zuständigen Hebamme oder Krankenschwester und informiert den verantwortlichen Arzt über die weiteren diagnostischen und therapeutischen Schritte, er führt auch das erste Gespräch mit den betroffenen Eltern.

PKU-Labor des Zentrallaboratoriums des Blutspendedienstes SRK Bern (Einzugsgebiet: Zentral-, West- und Südschweiz): Klinische Berater an verschiedenen Orten der Zentral-, West- und Südschweiz haben sich bereit erklärt, bei positiven Testergebnissen dem verantwortlichen Arzt/Hebamme und den Eltern beratend beizustehen. Der Berater wird von der Laborantin unverzüglich informiert. Anschliessend setzt sich die Laborantin mit der auf der Testkarte vermerkten Adresse in Verbindung und teilt den Namen und die Adresse des klinischen Beraters mit. Der für das betroffene Kind zuständige Arzt setzt sich mit dem Berater in Verbindung oder umgekehrt.
Nach einer **Hausgeburt** oder einer **ambulanten Geburt** wird die verantwortliche Hebamme informiert, und es werden ihr die nächsten zu unternehmenden Schritte mitgeteilt. Die Hebamme trägt die Verantwortung für das Kind und die Ausführung der ihr gegebenen Anweisungen, bis das Kind einem Arzt übergeben wird.

24 Stunden nach Eintreffen der Testkarten sind die Resultate bekannt. Pathologische Ergebnisse werden sofort telefonisch mitgeteilt. *bl*

zur Blutentnahme:

Achtung: Bei der Blutentnahme für den Guthrie-Test die Richtlinien beachten, da:

- das Phenylalanin, das bei der Phenylketonurie im Blut erhöht ist, aus dem Eiweiss der Nahrung stammt. Blutentnahmen im nüchternen Zustand können unter Umständen normale Werte vortäuschen: eine Phenylketonurie könnte übersehen werden.
- Enzyme auf äussere Einflüsse sehr empfindlich sind; so die Enzyme Gal-1P-UT und Biotinidase. (Diese sind bei der Galaktosämie, beziehungsweise dem Biotinidase-Mangel vermindert.)
  Hitzeeinwirkungen (Heissluft vom Fön, Trocknen von Testkärtchen auf warmen Zentralheizungen) und gewisse Desinfektionsmittel können diese Enzyme inaktivieren. Dies täuscht einen Enzymmangel vor, und es können fälschlicherweise positive Ergebnisse entstehen. Ebenso können Bakterien Enzyme verändern und zerstören – feuchte Testkärtchen in die Cellophanhülle gesteckt, schafft Brutkastenklima und bewirkt abnormes Bakterienwachstum.
- bei grossflächiger Desinfektion mit jodhaltigen Präparaten (z.B. Betadine) Jod durch die Haut resorbiert werden kann. Vorübergehend wird die Schilddrüsenfunktion herabgesetzt. Infolgedessen kann TSH (Thyreoidea stimulierendes Hormon) im Blut ansteigen. Dieses erhöhte TSH wird als positives Testergebnis gewertet und weist somit fälschlicherweise auf eine kongenitale Hypothyreose hin.
- das TSH kurz nach der Geburt normalerweise etwas erhöht ist. Wird Blut vom ersten Lebenstag getestet, könnte fälschlicherweise eine kongenitale Hypothyreose vermutet werden. (Daher Datum der Blutentnahme wichtig.)
- Sulfonamide beim Biotinidase-Test Enzymaktivität vortäuschen können. Ein Biotinidase-Mangel könnte übersehen werden.
- Antibiotika Bakterien abtöten und somit die Blutverhältnisse verändern können.

Ist der Laborantin bekannt, dass ein Kind Sulfonamide oder Antibiotika erhält (Vermerk auf dem Guthrie-Kärtchen), wird sie das Testblut in einem aufwendigen Zusatztest untersuchen, um dadurch zum richtigen Resultat zu gelangen.
Fälschlicherweise negative Testergebnisse können sich für das betroffene Kind verheerend auswirken. Eine normale körperliche und geistige Entwicklung kann durch zu spät eingesetzte Therapie verunmöglicht werden.
Fälschlich positive Testergebnisse bringen für die Eltern unnötige Aufregung, für die Hebamme beziehungsweise Säuglingsschwester und die Laborantin überflüssige Umtriebe mit unnötigen Repetitionen von Bluttesten. *bl*

Einführung in die Genetik

von Frau Dr. Pok

Fortsetzung aus «Schweizer Hebamme» 5/87

Aus dem oben Gesagten geht hervor, dass wir auch von krankmachenden Genen, Erbfaktoren nicht wissen, oder jedenfalls oft nicht wissen, auf welchem Chromosom sie sitzen. Was heutzutage versucht wird unter dem Schlagwort Genmanipulation, oder Genetic Engineering, ist herauszufinden, wo krankmachende Gene sitzen, auf welchen Chromosomen sie sich befinden, und wie man diese krankmachenden Gene durch gesunde Gene ersetzen könnte.

Wie kommt es überhaupt zu Änderungen der Erbsubstanz?

Wieso sind wir nicht einfach alle gesund, haben wir nicht einfach alle normale, unveränderte, gesunde Erbfaktoren?
Änderungen der Erbsubstanz werden Mutationen genannt. Mutationen sind sprunghafte, bleibende Veränderungen des Erbgutes. Sind Mutationen einmal entstanden, werden sie an die Nachkommen einer Zelle regelmässig weitervererbt. Beinahe alle Mutationen wirken sich nachteilig aus, das heisst sie verursachen Tod oder Krankheit. Dies habe ich Ihnen bereits bei den Chromosomenzahlfehlern erklärt. Es gibt jedoch manchmal Mutationen, die einen günstigen Einfluss auf ein werdendes Individuum haben, indem sie ihm zum Beispiel einen Vorteil bringen bei der Fortpflanzung oder eine bessere Überlebenschance in einer besonderen Situation.

Verschiedene Arten von Mutationen

Mutationen finden wir auf der Ebene der Erbfaktoren selber, also auf der Ebene der Gene, diese nennt man **Genmutationen.** Meistens wurde eine Base falsch eingebaut, beziehungsweise eine falsche Base in den DNS-Strang eingebaut. Ferner finden wir Anomalien, also Mutationen in der Struktur der Chromosomen, zum Beispiel kann ein Chromosom einmal gebrochen sein und ein Stück von einem Chromosom kann verloren gehen. Diese nennt man **Strukturmutationen.** Der Fehler ist hier nicht auf der chemischen und molekularen Ebene, sondern der Fehler ist grob von Auge im Mikroskop erkennbar. Die dritte Möglichkeit von Mutationen betrifft die Anzahl der Chromosomen, die **Zahlmutationen.** Die Chromosomen selber sind normal, lediglich die Anzahl von 46 ist nicht erreicht. Das liegt zum Beispiel vor bei den vorher erwähnten zwei Krankheitsbildern, aber auch beim Mongolismus mit der Trisomie für das Chromosom 21.
Strukturmutationen und Zahlmutationen sind erkennbar, wenn man Mitosefiguren, also Zellteilungsfiguren untersucht. Dagegen sind Genmutationen nicht direkt erkennbar, lediglich an der Wirkung, zum Beispiel wenn ein falsches Protein, ein falsches Eiweiss, ein falsches Merkmal oder ein neues, anderes Merkmal gebildet werden. So wird zum Beispiel bei der Mucoviscidose, auch zystische Fibrose genannt, ein schlechter, ein falscher, ein zähflüssiger Schleim in den Bronchien und in der Bauchspeicheldrüse gebildet. Beim Marfan-Syndrom wird ein schlechtes Bindegewebe gebildet, und Individuen mit Marfan-Syndrom haben extrem dehnbare Gelenke, da das Bindegewebe um die Gelenke herum viel zu elastisch ist.

Die Begriffe dominant und rezessiv

Wenn wir nochmals zurückgehen zur Chromosomentafel, dann erinnern wir uns, dass von der gleichen Sorte Chromosomen jeweils zwei vorhanden sind, also zweimal Nummer 1, zweimal Nummer 2 usw. Daraus folgt, dass jeweils zwei Gene für das gleiche Produkt codieren. Wenn zum Beispiel ein bestimmtes Merkmal, also ein bestimmtes Gen auf dem Chromosom Nr. 13 sitzt, dann wird es sicher von beiden Genen auf den zwei Chromosomen Nr. 13 codiert. Wenn diese beiden Gene auf den zwei Chromosomen Nr. 13 genau gleich sind, dann entsteht ein einheitliches Produkt. Wenn jedoch eines dieser zwei Gene verändert ist, also eine Mutation durchgemacht hat, dann kann es sein, dass das hergestellte Produkt teils krank, teils