Der Stand des Neugeborenen-Screening in der Schweiz

Autor(en): **Gitzelmann, R.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **28 (1972)**

PDF erstellt am: **29.03.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-307926

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Aus dem Labor für Stoffwechselforschung der Universitätskinderklinik Zürich

Der Stand des Neugeborenen-Screening in der Schweiz

R. Gitzelmann

Von 100 Geistesschwachen, die in Anstalten und Heimen gepflegt werden, leidet 1 an Phenylketonurie (PKU). Dieses Verhältnis, das heute noch weltweite Gültigkeit hat [1] und auch für die Schweiz zutrifft [2], wird sich schon in nächster Zukunft entscheidend verschieben: Der Anteil, den die PKU-Kranken an der anstaltversorgten Bevölkerung ausmachen, wird innerhalb der nächsten 1–2 Generationen auf einen kleinen Rest zurückgehen. Diesen erfreulichen Ausblick verdanken wir vor allem einer modernen Methode der Reihenuntersuchung, mit welcher die klinisch nicht erkennbaren PKU-Kranken unter Tausenden von Neugeborenen rasch und sicher aufgefunden werden können, noch bevor sich die irreversiblen Folgen ihrer Krankheit eingestellt haben.

Wie kein anderer Suchtest eignet sich der von Robert Guthrie anfangs der Sechzigerjahre entwickelte mikrobiologische Nachweis von Metaboliten aus getrockneten Bluttropfen zur Massenuntersuchung [3].

Das Blut wird dem Neugeborenen zwischen dem 4. und 6. Lebenstag entnommen und auf Filterpapier getropft, welches getrocknet und per Post an das zuständige Labor verschickt wird. Dort werden kleine Scheibchen ausgestanzt und auf ein Nährmedium gelegt, das mit Bakteriensporen beimpft und mit einem Hemmstoff versehen ist. Wo Phenylalanin aus einem Blutplättchen ins Medium diffundiert, entsteht ein Bakterienhof, aus dessen Durchmesser man die Phenylalaninkonzentration im Blut des Probanden zur Zeit der Blutentnahme ablesen kann.

Der Test hat in den entwickelten Ländern weite Verbreitung gefunden. Er ist durch analoge Tests für andere Metaboliten, unter anderem auch mit einem indirekten Enzymnachweis [4], ergänzt worden. Damit ist die Früherkennung weiterer vererbter Stoffwechselkrankheiten möglich geworden. Ich möchte Ihnen kurz Bericht erstatten über die Einführung des Neugeborenen-Screening mittels des «Guthrie-Tests» in der Schweiz, und über die bisherigen Erfahrungen und Erfolge mit dem Test[1].

---

[1] Das diesem Bericht zugrunde gelegte Zahlenmaterial entstammt den jährlichen Einzelberichten der Schweizer PKU-Laboratorien; ich möchte PD. Dr. R. Bütler, Bern, und Dr. R. Laun, Basel, für ihre Kooperation danken.

Tabelle 1
Aufbau der Reihenuntersuchung der Neugeborenen in der Schweiz

Jahr	Zahl der Neugeborenen	Zahl der routinemässig untersuchten Neugeborenen (Phe)	Prozentuale Erfassung
1965	111 835	4 721	4%
1966	109 738	28 704	26%
1967	107 417	50 416	47%
1968	105 130	74 818	71%
1969	102 316	89 476	87%
1970	99 037	93 817	95%
1971	96 097	93 155	97%

Einführung und Organisation des Neugeborenen-Screening in der Schweiz

Wie Tabelle 1 zeigt, ist das Neugeborenen-Screening in der Schweiz 1965 eingeführt worden [5] und seither dem angestrebten Ziel, d. h. der lückenlosen Erfassung aller Neugeborenen, recht nahe gekommen. Der erste, rein lokale Versuchsbetrieb wurde vom Kanton Zürich durch die Einrichtung eines Labors am Kinderspital Zürich ermöglicht. Bereits 1966 wurden einzelne Neugeborenenabteilungen anderer Kantone einbezogen, und etwas später haben am Institut Viollier in Basel und am Zentrallaboratorium des Schweizerischen Roten Kreuzes in Bern zwei weitere PKU-Laboratorien ihre Tätigkeit aufgenommen. Heute beträgt der Erfassungsgrad annähernd 97% aller Neugeborenen. Während der Test auf Phenylalanin von Anfang an auf alle erfassten Neugeborenen Anwendung fand, sind die übrigen Tests sukzessive eingeführt worden.

Die drei Laboratorien untersuchen zur Zeit jährlich etwas über 90 000 Neugeborene und setzen dafür 3–4 Laborantinnen ein. Sie verrechnen für jedes untersuchte Neugeborene Fr. 3.–. Dieser knapp kostendeckende Betrag wird in 18 Kantonen von der Wöchnerin, in 6 Kantonen vom Staat und in einem weiteren Kanton von beiden erbracht. In drei Kantonen wird die Übernahme der bisher von der Wöchnerin getragenen Kosten durch den Staat erwogen.

Ich weise mit Genugtuung darauf hin, dass für die Einführung des Neugeborenen-Screening in unserem Lande weder koordinative Massnahmen der Eidgenossenschaft noch gesetzgeberische Schritte notwendig waren, sondern lediglich die auf Fachkenntnis gründende Initiative einzelner Ärzte, verbunden mit der bereitwilligen Mitarbeit zahlreicher Kollegen, Schwestern und Hebammen und vereinzelter kantonaler Amtsstellen.

Die drei Laboratorien veröffentlichen jährlich ein Rundschreiben, das der Berichterstattung an die interessierten Kreise und gleichzeitig der Öffentlichkeitsarbeit dient. Sie koordinieren das eingesetzte Testprogramm und sprechen gemeinsame Aktionen ab. 1971 sind noch etwa 3000 Neugeborene in der Schweiz vom Screening nicht erfasst worden.

Tabelle 2

Reihenuntersuchung der Neugeborenen in der Schweiz, Erfolgsstatistik (1965–1971)

Gesuchte Aminosäure, Zucker, Enzymaktivität	Zahl der routinemässig untersuchten Neugeborenen	Gesuchte Krankheit	Zahl der entdeckten Kranken
Phenylalanin	428 113	Phenylketonurie,	24
		Hyperphenylalaninämie	13
Leuzin	402 311	Ahornsirupkrankheit	5
Methionin	303 913	Homozystinurie,	0
		Fruktoseintoleranz	1
Gal-1-P-Uridyl-Transferase	259 480	Galaktosämie	5
Galaktose	203 398	Galaktosämie	1
		Galaktokinasemangel	6
			0

Bisherige Erfahrungen und Erfolge des Neugeborenen-Screening

Phenylketonurie. Die Suche nach der Phenylketonurie ist das Kernstück der Reihenuntersuchung und wird es in absehbarer Zeit auch bleiben. Der Erfolg mit 24 frühentdeckten Phenylketonurikern spricht für sich (Tab. 2). Bereits kann die Krankheitshäufigkeit der PKU in der Schweiz angegeben werden; sie beträgt 1 auf etwa 18000 Neugeborene. Diese Frequenz entspricht ziemlich genau der für die USA ermittelten [1]. Glücklicherweise sind bis heute keine Fälle von PKU bekannt geworden, die vom Test übersehen worden wären.

Auch hat sich die von Anfang gehegte Erwartung bestätigt, dass die Reihenuntersuchung nicht nur PKU-Patienten auffinden würde, da der Indikator – abnorm hohe Phenylalaninkonzentration im Blut – nicht ausschliesslich die PKU anzeigt, sondern zusätzlich eine Gruppe von mehr oder weniger passageren Zuständen, bei denen die Metabolisierung dieser essentiellen Aminosäure beeinträchtigt ist. In diese heterogene Gruppe fallen 13 weitere Kinder, die teilweise als behandlungsbedürftig in verschiedenen Kliniken kontrolliert werden.

Ein einmaliges positives Resultat erlaubt noch keine definitiven Schlüsse. Erst wenn wiederholte Tests den kontinuierlichen Anstieg des Blutphenylalanins anzeigen, verdichtet sich der Verdacht, und das betroffene Neugeborenene wird in die nächste Klinik einberufen. Die ursprünglich konzipierte und bis heute beibehaltene Aufteilung eines Testvolumens (ca. 90 000 Neugeborene), das andernorts für das Einzellabor als ideal bezeichnet würde [6], auf kleinere Regionallaboratorien in Universitätsnähe hat sich bewährt. Dadurch werden die Distanzen: Patient–Suchlabor–Klinik verkürzt, der Probenversand geschieht rascher, und die dringliche Kommunikation wird stark erleichtert. Der finanzielle Nachteil der weniger ökonomisch arbeitenden

Kleinbetriebe wird damit aufgewogen. Überdies wird die regelmässige Kontrolle des Blutphenylalanins der Patienten, die unter Diätbehandlung stehen, ebenfalls den Suchlaboratorien übertragen. Auch hier sind kurze Distanzen vorteilhaft.

Ahornsirupkrankheit. Diese schwere erbliche Störung des Leuzinstoffwechsels ist glücklicherweise seltener als die PKU, leider jedoch viel schwieriger zu behandeln als diese [7]. Von den 5 bis heute entdeckten Patienten sind 3 bereits im Säuglingsalter verstorben. Die beiden überlebenden Patienten, heute etwa 3 Jahre alt, scheinen sich unter der Diätbehandlung gut zu entwickeln.

Homozystinurie. Die Suche nach dieser Krankheit, die auf einem erblichen Mangel an Zystathioninsynthetase beruht [8], ist bis heute negativ verlaufen, obwohl in allen Laboratorien öfters Neugeborene mit Methioninerhöhung eruiert werden, z. B. in Zürich bei 1 unter 1300 Neugeborenen.

Oft handelt es sich um eine passagere Erscheinung, wohl um eine Adaptionsstörung, gelegentlich aber um eine schwere Leberaffektion, z. B. Riesenzellhepatitis usw. Interessant ist die Tatsache, dass auf Grund der Methioninerhöhung ein akut-krankes Neugeborenes mit hereditärer Fruktoseintoleranz (HFI) aufgefunden worden ist [9]. Dr. KURT BAERLOCHER hat kürzlich die zur Zeit auf dem Schweizer Markt angebotenen Säuglingsnährmittel überprüft und festgestellt, dass neuerdings etwa die Hälfte aller Präparate zum Teil hohe Mengen an Saccharose enthalten. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein HFI-Patient schon als Neugeborener erkrankt, ist damit grösser geworden.

Eine 1971 breit angelegte Umfrage hat ergeben, dass die Homozystinurie in Mitteleuropa 1mal in 300 000–3 000 000 Personen vorkommt, also sehr selten ist [10]. Zudem zeigt eine Reihenuntersuchung von LEVY in Massachusetts [11], dass der Zystathioninsynthasemangel beim Neugeborenen im Testalter noch nicht zu Methioninerhöhung führt. Da aber die Entdeckung von HFI-Patienten doch im Bereich des Möglichen liegt, sollte der Methionintest vorläufig beibehalten werden.

Galaktosämie und Galaktokinasemangel. Für das Auffinden der Hypergalaktosämie beim Neugeborenen steht seit längerem ein mikrobiologischer Test zur Verfügung [12], der – weil sehr störanfällig – meistenorts nicht beibehalten worden ist. Er ist neuerdings durch einen weniger störanfälligen Test ersetzt worden [13], der zur Zeit nur in Zürich eingesetzt wird. Er vermag sowohl die klassische Galaktosämie [14] als auch den Galaktokinasemangel zu erfassen [15], weil beide Krankheiten mit einer deutlichen Erhöhung der Blutgalaktose einhergehen. Der seit 1965 bekannte Galaktokinasemangel dürfte auf Grund der bekannten Heterozygotenhäufigkeit (0,01) 1mal unter 40 000 Neugeborenen auftreten und ist in anderen europäischen Ländern mit dem Galaktosetest entdeckt worden [16, 17]; in der Schweiz wurde er bei über 200 000 Neugeborenen nie gefunden. Da Neugeborene mit dieser Krankheit keine Symptome zeigen und, falls sie unentdeckt bleiben, erblinden, sollten sie unbedingt kurz nach der Geburt ausfindig gemacht wer-

den. Die Suche geht vorerst in Zürich allein weiter. Der Test war kürzlich bei einem Neugeborenen mit klassischer Galaktosämie erfolgreich.

Die übrigen 5 Galaktosämiker wurden mit dem erwähnten Enzymtest eruiert. Dieser Test hat den Vorzug der Raschheit; bereits 2–3 Stunden nach Eingang der Proben im Labor ist das Resultat verfügbar. Dieser Vorzug fällt bei der Galaktosämie besonders ins Gewicht, weil diese Krankheit idealerweise bereits *vor* der ersten Nahrungsaufnahme, z. B. aus dem Nabelschnurblut, diagnostiziert würde. Die Bluttropfen werden aber mit Rücksicht auf die PKU erst am 4.–6. Lebenstag entnommen, für die Galaktosämie also zu einem verspäteten Zeitpunkt. Jedesmal wenn der Enzymtest abnorm ausfällt, d. h. einen Enzymmangel anzeigt, muss das Laborpersonal rasch handeln. Das Kind muss ausfindig gemacht, eine telefonische Anamnese muss erhoben und die Betreuer des Kindes müssen alarmiert werden. Leider gibt der Test im Zürcher Labor 1mal auf 4000, in anderen Laboratorien sogar 1mal auf 2000 [18] oder gar auf 1000 Proben [19] einen Enzymmangel an, ohne dass ein solcher in der Testwiederholung nachweisbar wäre. Diese Schwierigkeit muss vorläufig in Kauf genommen werden.

Gelegentlich werden mit dem Enzymtest allerdings Neugeborene entdeckt, die einen *partiellen* Enzymmangel aufweisen. Unter diesen finden sich Heterozygote für «klassische» Galaktosämie mit halbnormaler Transferaseaktivität, seltener auch solche mit doppelter Heterozygotie für klassische Galaktosämie und für eine weitere Enzymvariante [18–20]. In Tabelle 2 sind die bis heute mit einem der beiden Testverfahren entdeckten Neugeborenen mit später nachgewiesenem partiellen Transferasemangel nicht aufgeführt. Es ist zur Zeit schwierig, einen umfassenden Überblick über diese genetisch heterogene Gruppe zu gewinnen. Die Charakterisierung der vorliegenden Enzymvariante erfordert eine Untersuchung der Familienmitglieder, oft auch eine aufwendige elektrophoretische Untersuchung des Enzyms in den Erythrozyten des Probanden. Die wichtige Frage, welche Säuglinge mit partiellem Transferasemangel behandlungsbedürftig sind und welche nicht, ist noch nicht generell zu beantworten und muss in jedem Einzelfall neu entschieden werden.

Zu den 6 Galaktosämikern, die bis Ende 1971 bei fast 260 000 Tests entdeckt worden sind, kommen noch 2 Neugeborene, deren Galaktosämie in meinem Labor bereits aus dem Nabelschnurblut diagnostiziert worden ist und die deshalb dem Screening nicht mehr unterzogen werden mussten. Daraus kann die Häufigkeit der «klassischen» Galaktosämie (vollständiger Mangel an Galaktose-1-phosphat-Uridyl-Transferase) in der Schweiz mit 1:33 000 Neugeborenen geschätzt werden.

Ausblick

Es ist nun 10 Jahre her, seit GUTHRIE seine Beobachtung, dass Phenylalanin die Wachstumshemmung von β-2-Thienylalanin auf B. subtilis aufheben kann, zum bekannten Massenuntersuchungsverfahren ausgebaut hat [21].

Tabelle 3

Aufwand- und Erfolgs-Rechnung der Reihenuntersuchung auf Phenylketonurie (finanzielle Aufwendungen in Franken)*

Ein entdeckter Fall		Ein nicht entdeckter Fall	
Routineuntersuchung	60 000	Lebenslängliche Versorgung	
10 Jahre Diät	50 000	eines Imbezillen	625 000
Medizinische Diagnostik und		Verlust des Sozialproduktes	
Betreuung	20 000	(Einkommen pro Leben)	510 000
Total	130 000	Total	1 135 000

* Die Zahlen gelten für 1968; s. auch SCHEIDT [22].

Bereits Mitte 1962 war das erste Massen-Screening in den USA im Gang, und seit 1967 wurde der Guthrie-Test in 47 von 50 Einzelstaaten sogar gesetzlich vorgeschrieben. Viele europäische und überseeische Länder sind dem Vorbild gefolgt und haben eigene Reihenuntersuchungen eingerichtet. Man schätzt, dass mit diesem Früherkennungsverfahren bis heute 1500 Phenylketonuriker entdeckt worden sind. Trotzdem scheint in den USA gerade jetzt wieder Kritik laut zu werden; vor allem wird in Frage gestellt, ob sich das Neugeborenen-Screening lohne. Es ist vielleicht gut, wieder einmal auf die Kostenrechnung in Bezug auf die PKU zurückzukommen (Tab. 3.).

Der Einfachheit halber sind die für 1968 ermittelten Zahlen unverändert geblieben, da sich seither beide Seiten der Bilanz proportional erhöht haben dürften. Auf der Seite der Aufwendungen stehen die Kosten für Reihenuntersuchung (nur diejenigen für die Entdeckung der PKU sind gerechnet; die Entdeckung der übrigen Krankheiten im gleichen Arbeitsgang fällt als kostenloses Nebenprodukt an), die Diätbehandlung und die ärztliche Betreuung. Auf der Seite der Einsparungen stehen die beträchtlichen Versorgungskosten und der Verlust des Erwerbseinkommens. Die Rechnung ist zugegebenermassen etwas zu einfach und die Lebenserwartung des unbehandelten Phenylketonurikers vielleicht etwas überschätzt. Trotzdem dürfte weiterhin gelten, dass mit dem Screening nicht nur manchen Familien grosses Unglück erspart bleibt, sondern dass gleichzeitig ein volkswirtschaftlicher Nutzen erzielt wird.

Die Zukunft des Neugeborenen-Screening ist nicht ohne Probleme. Es muss jetzt sorgfältig erwogen werden, ob das Testprogramm mit weiteren Tests ergänzt werden soll; es stehen Verfahren für die Früherkennung folgender Krankheiten zur Verfügung: Histidinämie, Tyrosinose, Orotazidurie, Argininbernsteinsäurekrankheit, hereditäres angioneurotisches Ödem, α_1-Trypsininhibitor-Defekt [23]. Schliesslich dürfen wir die frühentdeckten PKU-kranken Mädchen nicht aus den Augen verlieren, die sich dank der Diätbehandlung als voll partizipierende Glieder der Gesellschaft in absehbarer Zeit fortpflanzen werden. Sie müssen bei eintretender Schwangerschaft für deren Dauer erneut behandelt werden, damit ihre Kinder nicht schon intrauterin bleibend geschädigt werden.

Zusammenfassung

Das Neugeborenen-Screening mittels getrockneter Bluttropfen ist 1965 in der Schweiz eingeführt und seither ausgebaut worden. 1971 wurden 97% der Neugeborenen erfasst. 24 Neugeborene mit Phenylketonurie, 13 Neugeborene mit Hyperphenylalaninämie, 5 Säuglinge mit Ahornsirupkrankheit, 6 Galaktosämiker und mehrere Träger von partiellem Uridyltransferasemangel sind aufgefunden und identifiziert worden. Die Häufigkeit der Phenylketonurie in der Schweiz darf mit 1:18 000 angenommen, diejenige der «klassischen» Galaktosämie vorläufig auf 1:33 000 geschätzt werden.

Résumé

Le screening des nouveau-nés à l'aide d'une goutte de sang sechée a été introduit en Suisse en 1965 et s'est développé depuis. En 1971 le 97% des nouveau-nés ont pu être examinés ainsi. L'on a pu ainsi déterminer et identifier 24 nouveau-nés atteints de phénylcétonurie, 13 avec hyperphénylalaninémie, 5 bébés avec la maladie du sirop d'érable, 6 avec une galactosémie, ainsi que plusieurs bébés avec une déficience partielle de galactose-1-phosphate-uridyltransférase. La fréquence de la phénylcétonurie en Suisse est de 1:18 000 environ, celle de la galactosémie «classique» est estimée à 1:33 000.

Riassunto

L'esame collettivo («screening») dei neonati con il metodo della goccia di sangue essicata fu introdotto in Svizzera nel 1965 e da allora sempre più sviluppato. Nel 1971 si esaminò il 97% dei neonati. Furono così identificati 24 neonati con fenilcetonuria, 13 neonati con iperfenilalaninemia, 5 lattanti con la malattia dello sciroppo d'acero, 6 pazienti che soffrivano di galattosemia e diversi portatori di un difetto parziale dell'uridiltransferasi. In Svizzera, la frequenza della fenilcetonuria è evaluata a 1:18 000, quella della galattosemia classica provvisoriamente a 1:33 000.

Summary

The newborn screening program using Guthrie's microbiological assay procedures as well as an enzyme spot test has been introduced to Switzerland in 1965. In 1971, approximately 97% of all newborns were screened. The following cases have been discovered and identified: phenylketonuria, 24; hyperphenylalaninemia, 13; maple syrup urine disease, 5; galactosemia, 6; and several newborns afflicted with partial galactose-1-phosphate uridyltransferase deficiency. The frequency of phenylketonuria in Switzerland is 1 in 18 000 newborns; that of galactosemia is presently estimated at 1 in 33 000 newborns.

1. Knox E.: Phenylketonuria, in: The metabolic basis of inherited disease (Ed.: J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden und D. S. Fredrickson) S. 266. McGraw-Hill, New York 1972.
2. Wildbolz A.: Phenylketonurie. Epidemiologische und genealogische Untersuchung über das Vorkommen im Kanton Bern 1966. Psychiat. Clin. *1*, 219 (1968).
3. Guthrie R. und Murphey W. H.: Microbiologic screening procedures for detection of inborn errors of metabolism in the newborn infant, in: Phenylketonuria (Ed.: H. Bickel, F. P. Hudson und L. I. Woolf), S. 132. Thieme, Stuttgart 1971.
4. Beutler E. und Baluda M. C.: A simple spot screening test for galactosemia. J. Lab. clin. med. *68*, 137 (1966).
5. Bütler R., Gitzelmann R. und Laun R.: Der Kampf gegen den metabolischen Schwachsinn. Schweiz. Ärzteztg. *51*, 460 (1970).
6. Cahalane S. F.: Screening programs – Organisation, in: Phenylketonuria (Ed.: H. Bickel, F. P. Hudson und L. I. Woolf), S. 155. Thieme, Stuttgart 1971.
7. Dancis J. und Levitz M.: Abnormalities of branched-chain amino acid metabolism, in: The metabolic basis of inherited disease (Ed.: J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden und D. S. Fredrickson), S. 426. McGraw-Hill, New York 1972.
8. Gerritsen T. und Waisman H. A.: Homocystinuria, in: The metabolic basis of inherited disease (Ed.: J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden und D. S. Fredrickson), S. 404. McGraw-Hill, New York 1972.
9. Baerlocher K. u. Mitarb.: Helv. paediat. Acta, im Druck.
10. Schmidt H. und Lutz P.: Homocystinuria in Mitteleuropa. Dtsch. med. Wschr. 96, 1737 (1971).
11. Levy H. L., Shih V. E. und MacCready R. A.: Screening for homocystinuria in the newborn and mentally retarded population, in: Inherited disorders of sulphur metabolism (Ed.: N. A. J. Carson und D. N. Raine), S. 235. Livingstone, Edinburgh 1971.
12. Guthrie R.: Birth defects. Original article series *IV*, 92 (1968).
13. Paigen K.: Unpubliziertes Testverfahren in Erprobung.
14. Segal S.: Disorders of galactose metabolism, in: The metabolic basis of inherited disease (Ed.: J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden und D. S. Fredrickson), S. 174. McGraw-Hill, New York 1972.
15. Gitzelmann R.: Hereditary galactokinase deficiency, a newly recognized cause of juvenile cataracts. Pediat. Res. *1*, 14 (1967).
16. Thalhammer O., Gitzelmann R. und Pantlischko M.: Hypergalactosemia and galactosuria due to galactokinase deficiency in a newborn. Pediatrics *42*, 441 (1968).
17. Dahlqvist A., Gamstorp I. und Madsen H.: A patient with hereditary galactokinase deficiency. Acta paediat. scand. *59*, 669 (1970).
18. Shih V. E., Levy H. L., Karolkewicz V., Houghton S., Efron M. L., Isselbacher K. J., Beutler E. und MacCready R. A.: Galactosemia screening of newborns in Massachusetts. New Engl. J. Med. *284*, 753 (1971).
19. Kelly S., Katz S., Burns J. und Boylan J.: Screening for galactosemia in New York State. Publ. Hlth Rep. *85*, 575 (1970).
20. Gitzelmann R., Poley J. R. und Prader A.: Partial galactose-1-phosphate uridyltransferase deficiency due to a variant enzyme. Helv. paediat. Acta *22*, 252 (1967).
21. Guthrie R.: Blood screening for phenylketonuria. J. Amer. med. Ass. *178*, 863 (1961).
22. Scheidt U.: Bemühungen um die berufliche Eingliederung des imbezillen Geistesschwachen im Kanton Bern. Diplomarbeit, Schule für Sozialarbeit, Bern 1967.
23. Murphey W., Patchen L. und Guthrie R.: Screening tests for argininosuccinic aciduria, orotic aciduria and other inherited enzyme deficiencies using dried blood specimens. Biochem. Genet. *6*, 51 (1972).

Adresse des Autors: Prof. R. Gitzelmann, Labor für Stoffwechselforschung, Universitätskinderklinik, Steinwiesstrasse 75, CH-8032 Zürich.