

Bjørn Åss  
Dr. med.

## **Ermittlung von Referenzbereichen für 17 $\alpha$ -Hydroxy-Progesteron in Abhängigkeit vom Gestationsalter im Neugeborenen-Screening auf das Adrenogenitale Syndrom (21-Hydroxylase-Mangel)**

Promotionsfach: Kinderheilkunde  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Udo Heinrich

Beim Adrenogenitalen Syndrom (21-Hydroxylase-Mangel) handelt es sich um eine relativ häufige (Inzidenz ca. 1 : 10 000 Neugeborene), autosomal rezessiv vererbte und potentiell lebensbedrohliche Erkrankung. 1999 erfolgte die Aufnahme des AGS in das Untersuchungsprogramm des an der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg durchgeführten landesweiten Neugeborenen-Screenings. Die Markersubstanz dieses Screening-Tests, das 17 $\alpha$ -Hydroxy-Progesteron (17 $\alpha$ -OH-P), ist bei frühgeborenen Kindern auch ohne Vorliegen einer Erkrankung erhöht, weshalb bei diesen zur Vermeidung übermäßig vieler falsch-positiver Testresultate höhere Grenzwerte angewendet werden müssen. Bisher wurde dabei in Heidelberg auf Fremdwerte zurückgegriffen. In dieser Arbeit wurden nun neue, auf eigenen Daten basierende, das Gestationsalter berücksichtigende Referenzbereiche ermittelt.

Dazu wurden die Daten von ca. 150 000 Screening-Tests aufbereitet und für die statistischen Auswertungen eine Stichprobe von knapp 127 000 Neugeborenen erstellt. Die Ermittlung der neuen Referenzbereiche erfolgte für jedes Gestationsalter von 24 (bzw. 27) bis 43 vollendeten Schwangerschaftswochen gesondert. Als Basis dienten dabei die 97. und die 99. Perzentile. Ausführliche Überlegungen und Analysen zur Ermittlung der Genauigkeit bzw. Zuverlässigkeit der zugrunde liegenden Daten fanden in Form von Korrekturfaktoren Eingang in die Berechnungen. Diese führten schließlich zu einer Reihe von abgestuften Grenzwerten, ab denen ein zukünftiger Screening-Testwert in Abhängigkeit von der Schwangerschaftsdauer als leicht erhöht bzw. als deutlich erhöht anzusehen ist.

Da der 17 $\alpha$ -OH-P-Spiegel nicht nur mit ansteigendem Gestationsalter, sondern auch mit zunehmendem Lebensalter des Neugeborenen physiologischerweise abnimmt, ist auch dieser Parameter in weitergehenden Berechnungen berücksichtigt worden. Die so gewonnenen, noch detaillierteren Grenzwerte wurden in zwei Tabellen übersichtlich zusammengestellt.

Darüber hinaus wurde ein eventueller Einfluss des Geschlechts des Neugeborenen auf den 17 $\alpha$ -OH-P-Wert untersucht. Obwohl in der Literatur zu den anderen weltweiten Screening-Programmen nicht berücksichtigt, konnte beim Vergleich der beiden Geschlechter-Gruppen für weite Gestationsalters-Bereiche ein hochsignifikanter Lageunterschied ( $p < 0,01$ ) festgestellt werden. Ein möglicher Einfluss des anzuwendenden statistischen Analyseverfahrens bzw. des vorliegenden Stichprobenumfanges wurde ausführlich diskutiert. Wegen der möglichen Bedeutung und Konsequenzen dieser aufgeworfenen Frage für das AGS-Neugeborenen-Screening sollte ihr in einer Folgestudie nachgegangen werden.

Mit den neu ermittelten, gestationsaltersabhängigen Grenzwerten für das Heidelberger Neugeborenen-Screening kann im Bereich der Frühgeborenen unter 36 Schwangerschaftswochen die Falsch-positiven-Rate um bis zu zwei Drittel auf 1,6 % gesenkt werden. Für alle Gestationsalters-Klassen (Früh- und Reifgeborene) zusammen beträgt die entsprechende Rate 0,16 %, womit eine – auch im Vergleich mit den Werten anderer Screening-Programme – akzeptable Quote zu erreichen ist.

Mit Untersuchungen zum Weg, den die Angaben zum Gestationsalter von ihrer „Entstehung“ bis zu ihrem Eintrag auf dem Screening-Testkärtchen nehmen sowie zur Handhabung dieser Angaben durch das medizinische Personal der verschiedenen Bereiche wurden die Zuverlässigkeit dieser Angaben bewertet und mögliche Fehlerquellen aufgezeigt. Um diese künftig zu reduzieren, wird eine Umgestaltung der in Baden-Württemberg verwendeten Screening-Testkärtchen vorgeschlagen und konkret beschrieben.