

# Neuralleistendefekte: Epidemiologie und Früherkennung in verschiedenen Ländern

F. Gutzwiller<sup>1</sup>

## 1. Einführung: Häufigkeit von Anencephalus und Spina bifida

Seit einiger Zeit ist bekannt, dass im Rahmen des weiten Spektrums von angeborenen Missbildungen zwei spezifischen Neuralleistendefekten, nämlich Anencephalus und Spina bifida, eine quantitativ besonders wichtige Rolle zukommt. Ebenso seit einiger Zeit sind die deutlichen Unterschiede bekannt, welche sich hinsichtlich der Häufigkeit der genannten Läsionen in verschiedenen Ländern und Gegenden der industrialisierten Welt finden. Nach den bisher vorliegenden Daten scheint die grösste Häufigkeit von Neuralleistendefekten in der Republik Irland aufzutreten, wo diese Läsionen bis um 15 % der perinatalen Mortalität ausmachen [1]. In Mitteleuropa ist das Problem quantitativ sicher bedeutend kleiner.

Europa	♂
England und Wales	0,76
Norwegen	0,37
Holland	0,28
Österreich	0,22
Belgien	0,19
Schweiz	0,19
Frankreich	0,14
Westdeutschland	0,14
Schweden	0,12
Dänemark	0,12
Finnland (1975)	0,11
USA	0,11
Japan	0,04
Australien	0,51
Neuseeland	0,58

Quelle: Gass, R., unveröffentlicht [2].

Tab. 1. Häufigkeit von Spina bifida (Säuglingssterblichkeit pro 1000 Lebendgeborene 1976)

Tabelle 1 zeigt die Häufigkeit von Spina bifida (Säuglingssterblichkeit pro 1000 Lebendgeborene) für das Jahr 1976 in verschiedenen Ländern. Danach ist die Läsion in den englischsprachigen Ländern 4- bis 5mal häufiger als in Mitteleuropa. Allerdings sagen diese Zahlen noch nichts über die Prävalenz an Spina-bifida-Kindern aus, eine Zahl, welche ja die noch lebenden Kinder miteinschliesst. Tabelle 2 zeigt die absolute Zahl der Sterbefälle in den Jahren 1969–1972 in der Schweiz. Es sind dies rund 12 Sterbefälle pro Jahr an Spina bifida und eine ähnliche Zahl von Sterbefällen an Anencephalus. Dabei ist zu bemerken, dass insbe-

sondere für die Beurteilung der Häufigkeit von Anencephalus auch die Totgeburten (in der Schweiz definiert als Feten von über 30 cm Länge) einbezogen werden müssen. Tabelle 3 zeigt, dass in den Jahren 1975–1978 bei 3,9 % aller Geburten (Tot- und Lebendgeburten), das heisst in 151 Todesfällen, die ICD-Diagnose Anencephalus oder Spina bifida gestellt wurde. Auch bei dieser Art der Darstellung bleibt der Unterschied zum englischsprachigen Ausland bestehen. Wird schliesslich die zeitliche Entwicklung der Säuglingssterblichkeit an Spina bifida untersucht (Tab. 3), so ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Jahren 1969–1972 und 1975–1978.

An dieser Stelle ist ein Kommentar über die Datenquellen bzw. die Qualität der statistischen Systeme für angeborene Missbildungen angebracht.

Todesursache	Anencephalus	Spina bifida	Hydrocephalus	Andere	NS-Missb.
1969–1972: Männlich					
< 1 Tag	17	10	13	7	47
1 bis 6 Tage	7	0	3	3	13
7 bis 28 Tage	1	5	7	2	15
29 bis 364 Tage	0	12	14	5	31
< 1 Jahr	25	27	37	17	106
1969–1972: Weiblich					
< 1 Tag	23	8	10	7	48
1 bis 6 Tage	6	5	5	0	16
7 bis 28 Tage	1	4	3	2	10
29 bis 364 Tage	0	15	16	12	43
< 1 Jahr	30	32	34	21	117

Quelle: Gass, R., unveröffentlicht [2].

Tab. 2. Säuglingssterblichkeit – Schweiz

Land	Anzahl Geburten	Totgeburten und Säuglingssterblichkeit	Anencephalus u. Spina bifida in Prozenten
Kanada	346 239	8 205	9,8
Schottland	75 265	2 285	12,6
England/Wales	683 889	19 343	11,5
Schweiz	298 827	3 625	3,9

Quellen: Elwood, J.H. (1980). Bundesamt für Statistik, pers. Mitteilung (1981).

Tab. 3. Anteil von Anencephalus und Spina bifida an der Frühmortalität (Totgeburten und Säuglingssterblichkeit) in Kanada (1973) und der Schweiz (1975–1978)

<sup>1</sup> PD Dr. med., Kantonsspital, 4031 Basel. Schweizerischer Nationalfonds-Kredit Nr. 3.892-0.79

	♂	♀	♂
1969–1972	0,13 n = 27	0,17 n = 32	0,15 n = 59
1975–1978	0,13 n = 20	0,21 n = 30	0,17 n = 50

Quelle: Nach R. Grass, unveröffentlicht [2].  $\times^2$  n.s.

Tab. 4. Stuglingssterblichkeit pro 1000 Lebendgeborene an Spina bifida, Schweiz 1969–1972 und 1975–1978

Für die Diagnose «Anencephalie» kann im Prinzip davon ausgegangen werden, dass dort, wo gesundheitsstatistische Systeme, das heisst Totgeburten- und Todesfallstatistik, routinemässig funktionieren, die Qualität der Daten einigermassen gegeben ist. So haben diverse Studien bis zu 98% Übereinstimmung zwischen Routinestatistik und speziellen Erhebungen gezeigt [1].

Für Fälle mit Spina bifida zeigt sich hingegen eine ganz andere Situation. Ein Vergleich zwischen speziellen Erhebungen und den Angaben der routinemässig erhobenen Gesundheitsstatistik in Britisch-Kolumbien (Kanada) fand eine gute Übereinstimmung hinsichtlich Anencephalus und eine sehr schlechte hinsichtlich Spina bifida. Dies überrascht nicht, denn ein Teil der Spina-bifida-Kinder überlebt die neonatale Zeitperiode; zudem kann die Todesursache auf dem Totenschein fälschlicherweise als Hydrocephalus, Meningitis usw. angegeben werden. Mit der zunehmenden Zahl überlebender Spina-bifida-Kinder nimmt deshalb die Bedeutung der Ausschöpfung verschiedener Datenquellen zum Zweck einer korrekten Haufigkeitsbeurteilung noch zu. Dazu gehören auch Behindertenregister, wie eines beispielsweise im Kanton Bern vorhanden ist [7]. Unter Einbezug aller möglichen Datenquellen kann dann die Prävalenz der Spina bifida wenigstens annähernd geschätzt werden. Eine amerikanische Analyse hat kürzlich gezeigt, dass Geburten-scheine 68%, Totenscheine 27% und verschiedene Datenquellen von Rehabilitationseinrichtungen 25% der Fälle von Spina bifida auswiesen. Zusammen wurden mit diesen Datenquellen rund 80% aller Fälle in der Bevölkerung erfasst [3].

Unter Einbezug aller erhältlichen Informationen wird deshalb vorläufig von einer Häufigkeit der Dysrhap-hien insgesamt (Anenzephalus, Spina bifida, Meningomyelozele, Enzephalozele) von 1–2 pro 1000 Schwangerschaften in Mitteleuropa ausgegangen [9].

## 2. Epidemiologie von Anencephalus und Spina bifida

Die Epidemiologie als die «Wissenschaft von der Verteilung von Krankheiten und krankmachenden Faktoren in ganzen Bevölkerungsgruppen» stellt eine Möglichkeit dar, um die Entstehungsgeschichte der Krankheit besser zu verstehen, ihre unterschiedliche geographische Verteilung zu analysieren und dadurch vielleicht zur Entwicklung von Möglichkeiten für eine echte Prävention beizutragen. Methodisch ist dies

sicher kein einfaches Unterfangen, sind doch verschiedenste Mechanismen (beispielsweise genetischer oder umweltbedingter Art) und Noxen bekannt, welche zumindest im Labortier Anencephalus bewirken können [1].

Neben den schon erwähnten geographischen Unterschieden soll im folgenden eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten epidemiologischen Faktoren gegeben werden. Dabei stützten sich die angegebenen Daten weitgehend auf umfangreiche Arbeiten der letzten zehn Jahre in Irland und England sowie in Kanada, welche von J. M. Elwood und J. H. Elwood kürzlich publiziert wurden [1]. Am meisten Informationen verdanken wir der kanadischen «14-Städte-Studie», eine Fall-Kontroll-Studie der Jahre 1950–1969. Die «Fälle» waren dabei alle in den 14 Städten aufgetretenen 1391 Fälle von Anenzephalus (Lebend- und Totgeburten), die «Kontrollen» eine Zufallsauswahl von 5000 der insgesamt 238 720 Lebendgeburten.

### 2.1 Geographische, ethnische und zeitliche Faktoren

Geographische Unterschiede bestehen nicht nur zwischen Ländern, sondern auch zwischen Regionen. Dass diese «echt» sind, das heisst nicht durch unterschiedliche Verteilung anderer relevanter Faktoren erklärt werden können, zeigt die Multivarianzanalyse [1]. Gleicherweise analysiert, findet sich auch ein unterschiedliches Risiko je nach ethnischer Herkunft [1]. Die meisten sorgfältigen Studien haben auch zeitliche Faktoren hinsichtlich der Spina-bifida-Prävalenz festgestellt. Es lassen sich dabei Langzeitveranderungen (10 und mehr Jahre) und Veränderungen in kürzeren Zeiträumen feststellen. Zudem finden sich saisonale Schwankungen in der Häufigkeit.

MacMahon und Yen haben 1971 eine eigentliche Epidemie von Anencephalus und Spina bifida über längere Zeiträume in Nordamerika festgestellt [5], mit einer Häufigkeitsspitze in den Jahren 1930–1934. Generell scheint das Risiko (für Anencephalus) weltweit weiter abzunehmen. So war in Kanada als auch in England in den Jahren 1950–1969 ein Rückgang um rund 30% festzustellen. Die Sterbehaufigkeit ist grösser im Winter als im Sommer, statistisch signifikant aber nur für Erstgeburten [1].

Die Art der Langzeitschwankungen einerseits legen es nahe, mögliche Zusammenhänge mit anderen Pandemien, auch infektiöser Art (Beispiel Influenza), oder etwa mit wirtschaftlicher Rezession und den dadurch bedingten Einflüssen (Beispiel Ernährung) abzuklären. Die Art der Kurzzeitschwankungen andererseits, die auf einzelne Gegenden beschränkt sein können, weisen darauf hin, dass bei der Suche nach ätiologischen Faktoren auch an Umweltfaktoren bzw. biologische Agentien mit einem grossen Potential für quantitative und qualitative Variabilität (Veränderlichkeit) in Zeit und Raum gedacht werden sollte.

### 2.2 Umweltfaktoren

Die bisher vorliegenden Studien haben folgende Zusammenhänge aufgezeigt. Hormone in der Früh-

schwangerschaft, Krankheiten der Mutter wie Diabetes, Blutgruppe, Fieber in der Frühschwangerschaft scheinen kein erhöhtes Risiko mit sich zu bringen [1]. Hingegen sind Neuralleistendefekte häufiger bei Geburten von Müttern der sozialen Grundschicht. Zudem scheint das Risiko erhöht bei Müttern, welche sich schlecht ernähren, welche beruflich mit Anästhesiegasen in Berührung kommen, sowie bei Raucherinnen. Diese Korrelationen bestehen, sind aber eher schwach, das heisst, dass sie möglicherweise wertvolle ätiologische Hinweise geben können, dass aber ihre Bedeutung für die praktische Beratung der Schwangeren sehr begrenzt ist.

### 2.3 Mütterliche Faktoren, Vererbung und Geschlecht

Die schon erwähnte kanadische Studie ergab deutliche Zusammenhänge für drei Faktoren in der mütterlichen Anamnese. Während das Alter der Mutter kein deutliches Risiko mit sich bringt, besteht ein signifikanter umgekehrter Zusammenhang mit der Anzahl früherer Lebendgeburten sowie ein direkter mit der Anzahl früherer Totgeburten, zwischen der Anzahl verstorbener Kleinkinder und dem Risiko. Die deutlichste Risikozunahme ist allerdings dann zu verzeichnen, wenn schon ein neuralleistengeschädigtes Geschwister geboren wurde. Auch hier bestehen wiederum Unterschiede zwischen einzelnen Ländern. Während das Risiko für Spina-bifida-Geschwister in Nordamerika und Kontinentaleuropa das 2,8fache beträgt, ist es in England das 4fache.

Allerdings liegen keine klaren Tatsachen vor, welche es erlauben würden, die Hypothese einer primär genetischen Schädigung zu bestätigen oder zu verwer-

fen. Die Risikoerhöhung bei Geschwistern spricht unter anderem dafür, die epidemiologischen Charakteristiken weisen eher auf eine nicht nur genetisch bestimmte Ätiologie hin.

Schliesslich sei noch auf eine immer wieder bestätigte Beobachtung hingewiesen, deren Bedeutung ebenfalls unklar ist: so finden sich unter den Geschwistern mit Anencephalus und Spina bifida mehr weibliche als männliche Kinder.

### 2.4 Zusammenfassung und Ausblick

Die folgenden Faktoren kennzeichnen die Mutter mit erhöhtem Risiko für ein Kind mit Anencephalus oder Spina bifida (Tab. 5). Der wichtigste Faktor ist eine frühere Schwangerschaft mit Anencephalie oder Spina bifida oder das Vorhandensein einer Spina bifida bei der Mutter oder dem Vater selbst. Alle anderen Faktoren, welche nachgewiesenermassen in einem Zusammenhang mit dem Risiko stehen, sind von Interesse für die ätiologische Klärung der Krankheit, tragen aber wenig zur Voraussage des Risikos bei einer individuellen Mutter bei. Dazu gehören Frauen mit Spontanaborten, Totgeburten oder verstorbenen Kleinkindern (alle Todesursachen). Je häufiger sich solche Ereignisse bei einer bestimmten Frau finden, desto grösser ist das Risiko. Zudem finden sich geographische und ethnische Unterschiede. Die Neuralleistendefekte sind häufiger bei Geburten von Müttern der sozialen Grundschicht, beim Vorliegen schlechter Ernährung, bei beruflicher Anästhetika-Exposition sowie bei Raucherinnen. Trotz dem beträchtlichen Mass an Information über das Vorkommen von Anencephalus und Spina bifida ist die Entstehungsge-

Factor and subclass		Number of cases	Number of controls	Mortality rate per 1000	Crude risk-ratio	Adjusted risk-ratio
Maternal age	≤ 19	164	513	1.34	1.19	1.18
	20-4	425	1586	1.12	1.0 (R)	1.0 (R)
	25-9	376	1368	1.15	1.03	1.03
	30-4	225	946	1.00	0.89	0.84
	35+	182	584	1.31	1.16	1.06
Number of previous livebirths	0	601	1852	1.36	1.0 (R)	1.0 (R)
	1	315	1287	1.03	0.75	0.72
	2	199	854	0.98	0.72	0.62
	3	121	465	1.09	0.80	0.59
	4+	148	540	1.15	0.84	0.51
Number of previous stillbirths	0	1249	4860	1.08	1.0 (R)	1.0 (R)
	1	125	113	4.63	4.30	4.03
	2+	16	20	3.35	3.11	3.22
Number of previous child deaths	0	1189	4733	1.05	1.0 (R)	1.0 (R)
	1	170	234	3.04	2.89	3.45
	2+	31	25	5.19	4.94	6.92

<sup>1</sup> Adjusted risk-ratio (standardized mortality ratio, *Miettinen* 1972), after controlling for the joint confounding effects of all ten other factors included in the 14-city study, by stratification on a multivariate risk score (Appendix A.3, *Elwood, J.M., et al.* 1978).

(R) = referent level.

Tests for linear trend in adjusted risk-ratios (*Mantel* 1963):

Maternal age			N.S.
Previous livebirths	Z = -7.7		p < 0.001
Previous stillbirths	Z = 10.0		p < 0.001
Previous child deaths	Z = 12.8		p < 0.001

Source: *Elwood, J.M., Elwood J.H.* (1980).

Tab. 5. Unadjusted and adjusted<sup>1</sup> risks of anencephalus associated with subclasses of maternal age and the numbers of previous livebirths, stillbirths, and child deaths

schichte dieser Krankheit nach wie vor unklar. Ein besonderer Lichtblick bedeutet deshalb der kürzlich von *Smithells* et al. publizierte Erfolg der Reduktion des NLD-Risikos bei Geschwistern durch Verabreichung eines Multi-Vitamin-Präparates für mindestens 28 Tage vor Konzeption und bis zum Datum der nächstfolgenden ausfallenden Periode (das heisst bis nach dem Zeitpunkt des Verschlusses der Neuralleiste) [6].

### 3. Früherkennung in verschiedenen Ländern

In verschiedenen europäischen und nordamerikanischen Staaten sind Pilotprogramme oder zumindest detaillierte Studien im Gange. Der Status quo dieser Bemühungen im Jahre 1980 kann wie folgt zusammengefasst werden [8]. Schon 1974, zwei Jahre nach der Entwicklung des AFP-Tests durch D.J.H. Brock (Western General Hospital, Edinburg), war der Test in England für Schwangere erhältlich. Bis 1980 wurden damit rund 700 000 Frauen erfasst, schätzungsweise ein Drittel aller Schwangeren. Zurzeit wird ein das ganze Land umfassendes Screening-Programm diskutiert.

In Schweden wird etwa die Hälfte der Schwangerschaften erfasst, in Finnland wurde ein staatliches Pilotprojekt in zwei Landesteilen gestartet. In Dänemark wird zurzeit die Frage bearbeitet, ob ein solches Programm eingeführt werden sollte. In Holland gibt es noch kaum ein Screening, in Frankreich bleibt es vorläufig auf gewisse Spitäler beschränkt. In der Bundesrepublik Deutschland wird an verschiedenen Zentren eine staatlich finanzierte Studie durchgeführt. In Kanada wurde kürzlich empfohlen, dass der Test auf Verlangen allen Schwangeren – zwar ausführlich informiert – zugänglich sein sollte. In den Vereinigten Staaten hat die Food and Drug Administration (FDA) vorläufig den Verkauf und Gebrauch der AFP-Test-Kits unterbunden. Allerdings scheint der Hauptgrund dazu nicht die Qualität des Testes selber zu sein, sondern vielmehr mögliche Probleme bei dessen Einführung. So soll zuerst sichergestellt werden, dass sich die beteiligten Laboratorien einer Qualitätskontrolle unterziehen, dass Ultraschall und Amniozentese sowie insbesondere Beratungsdienste in qualitativ genügender Art zur Verfügung stehen. In der Zwischenzeit sind aber verschiedene Pilotprojekte unterwegs, welche zur Klärung dieser Fragen beitragen sollten [4].

In der Schweiz schliesslich wird nun ebenfalls auf nationaler Ebene vermittelt der vom Schweizerischen Nationalfonds finanzierten AFP-Studie versucht, die nötigen Grundlagen für einen sachlichen Entscheid über das AFP-Screening zu beschaffen.

#### Zusammenfassung

Die neuesten Erhebungen über die Häufigkeit von Anencephalus und Spina bifida werden kommentiert, und die epidemiologischen Möglichkeiten zum Verständnis der Entstehungsgeschichte der Krankheiten werden aufgrund geographischer Unterschiede zusammengefasst. Geographische, ethnische, zeitliche und umweltbedingte Faktoren werden berücksichtigt. Die mütterlichen Faktoren, Vererbung und Geschlecht werden in die Überlegungen einbezogen. Auf die Bemühungen zur Früherkennung in verschiedenen Ländern

wird eingegangen, um aufgrund dieses Materials die vom Nationalfonds finanzierte AFP-Studie in der Schweiz zu begründen.

#### Résumé

##### Défauts du tube neural: épidémiologie et détection précoce dans divers pays

Cet article commente les dernières statistiques sur la fréquence des cas d'anencéphalie et de spina bifida. Il récapitule en outre des possibilités épidémiologiques permettant de cerner la genèse des maladies d'après les différences géographiques, compte tenu des facteurs ethniques, temporels et environnementaux. Les éléments maternels, héréditaires et sexuels sont également pris en considération. Les efforts entrepris en vue de la détection précoce dans les divers pays sont relatés, posant les jalons pour l'étude AFP organisée en Suisse et financée par le Fonds national.

#### Summary

##### Neural Tube Defects: Epidemiology and screening programs in various countries

This article presents data regarding the prevalence of neural tube defects in Switzerland and abroad. Geographical, ethnic, temporal, seasonal and environmental factors influencing the distribution of the disease are discussed. Maternal risk factors, heredity and the sex ratio are touched upon also. Finally, the status quo of screening programs in various countries is demonstrated and, within this frame-work, the role of the Swiss AFP study is briefly discussed.

#### Literatur

- [1] *Elwood, J.M., Elwood, J.H.*, Epidemiology of Anencephalus and Spina bifida (Oxford University Press, Oxford 1980).
- [2] *Gass, R.*, Kantonsärztlicher Dienst des Kantons Aargau, persönl. Mitteilung (1981).
- [3] *Hook, E.B., Albright, S.G., Cross, Ph.K.*, Use of Bernoulli Census and Log-linear Methods for Estimating the Prevalence of Spina bifida in Livebirths and the Completeness of Vital Record Reports in New York State, *Am. J. Epidemiol.*, 112, 750 (1980).
- [4] *Kolata, G.B.*, Prenatal Diagnosis of Neural Tube Defects, *Science* 209, 1216 (1980).
- [5] *MacMahon B., Yen S.*, Unrecognised epidemic of anencephaly and spina bifida, *Lancet* i, 31 (1971).
- [6] *Smithells, R.W., Sheppard, S., Schorah, C.J.*, et al., Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation, *Lancet* i, 339 (1980).
- [7] *Vuille, J.-C., de Quervain, A.*, Behinderte Kinder im Kanton Bern – eine epidemiologische Studie, Hefte des Sandoz-Instituts Nr. 2 (1980).
- [8] *Wachek, W.*, Hoechst AG Med. Abteilung, Frankfurt/BRD, persönl. Mitteilung (1981).
- [9] *Weitzel, H.*, Die pränatale Diagnostik neuraler Dysraphien durch die Alphafetoprotein-Bestimmung, in: *Murken J.D., Stengel S.* (Hrsg.), Pränatale Diagnostik (Enke, Stuttgart 1979).

## KLAFS-FITAG

Medizinische Technik, komplette Saunaaanlagen, Solarien, Sportgeräte, Whirl-Pool

6300 Zug, Telefon 042 21 45 50/21 09 09

Büros und Ausstellungen in Basel, Bern, Zürich, Lausanne