

Erfassung der Neuralrohrdefekte bei Neugeborenen in der Schweiz

Studienleiter

Prof. Dr. med. Eugen Boltshauser
Universitäts-Kinderklinik
Steinwiesstrasse 75
8032 Zürich

Hintergrund: Entwicklung und Verschluss des Neuralrohres sind im Normalfall 28 Tage nach Konzeption abgeschlossen. Defekte in der Entwicklung und vor allem im Verschluss des Neuralrohres können in ein Spektrum von klinisch erkennbaren Missbildungen resultieren, die von der Anencephalie bis zur häufigen, asymptomatischen und klinisch irrelevanten Spina bifida occulta resultieren. Wenn man sich auf klinisch relevante Defekte beschränkt (Anencephalie und verwandte Störungen, Encephalocele, Myelomeningocele - offen oder bedeckt), haben zahlreiche Untersuchungen im Ausland eine Inzidenz von ungefähr 1 in 1000 Geburten ergeben. In einigen eher hochentwickelten Ländern ist die Inzidenz möglicherweise etwas tiefer, doch nicht weniger als 0,5/1000 Geburten. In anderen Ländern ist die Inzidenz z.T. bedeutend grösser (z.B. Mexiko, Nordchina).

Die Entstehung solcher Defekte ist nicht gut verstanden. Epidemiologische Studien in den späten 70er Jahren haben die Rolle von exogenen Faktoren hervorgehoben, was schliesslich über die Assoziation mit sozialem Status und Ernährung zur Wichtigkeit von Vitaminen, insbesondere der Folsäure, geführt hat. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine perikonzeptionelle pharmakologische Substitution mit Folsäure die Inzidenz von Neuralrohrdefekten signifikant verringern kann.

Die Suche nach genetisch prädisponierenden Faktoren hat zwar keine starken genetischen Einflüsse gezeigt, aber eine Rolle genetischer Polymorphismen in Genen, die im Folat-Stoffwechsel involviert sind (z.B. MTHFR), konnte nachgewiesen werden. Im Mausmodell kann die Zufuhr von Folsäure die Häufigkeit von Neuralrohrdefekte verringern.

Vor diesem Hintergrund haben verschiedene Instanzen, so z.B. der Public Health Service der USA, und ähnliche Autoritäten in Australien und in Holland empfohlen, entweder die generelle Substitution von Frauen in fertilem Alter durchzuführen (oder, in Alternative, bei Kinderwunsch oder nach Absetzen von Verhütungsmassnahmen), oder aber die generelle Anreicherung von gewöhnlichen Nahrungsmitteln (wie z.B. Mehl, Brot oder Milch) mit Folsäure. Diese Massnahmen sind vielerorts, wie auch in der Schweiz, diskutiert, aber noch nicht implementiert worden.

Ein Review dieser Thematik wurde von L. Botto und Kollegen gebracht (New Engl J Med, 341:1509-1519, 1999). Im gleichen Heft findet sich ein Plädoyer von G.P. Oakley für die Folsäure-Supplementation (New Engl J Med, 341:1546, 1999).

Ziele der Erfassung durch die SPSU: das primäre Ziel ist die Erstellung zuverlässiger Daten zur Inzidenz klinisch relevanter Neuralrohrdefekte bei Neugeborenen in der Schweiz. Diese Zahlen sollen die Dimension dieser Pathologie in der Schweiz beschreiben und als Grundlage für eine Bemessung der möglichen Auswirkung einer allfälligen zukünftigen Intervention durch Folsäure-Substitution (in welcher Form auch immer) erlauben.

Sekundäres Ziel ist die statistisch auswertbare Erfassung von Daten zur Familiarität, zur ethnischen Herkunft, zu Untersuchungen, die in der Schwangerschaft erfolgt sind, zur Einnahme von Vitaminpräparate während der Schwangerschaft, sowie allgemeine medizinische Daten wie Länge, Gewicht, und Art und Lokalisation des Neuralrohrdefektes.

Falldefinition: Neugeborene mit klinisch erkennbaren Zeichen und Folgen eines Neuralrohrdefektes: Anencephalie, Encephalocele, Meningocele, Myelomeningocele, offen oder mit Haut dünn überdeckt.

Ausschluss: Kinder mit Diastematomyelie oder Lipomeningocele sollen nicht erfasst werden: die Diagnose wird meistens nicht neonatal gestellt, die funktionellen Auswirkungen sind anders, schliesslich ist der Bezug solcher Defekte zur „klassischen“ Myelomeningocele-Familie sowie deren Abhängigkeit vom Folsäuremetabolismus nicht geklärt. Auch Neugeborene / Kinder mit sogenannten. spinalen Dysraphien mit *intakter Haut und Unterhaut* (insbesondere Lipomeningocele, Diastematomyelie, Dermalsinus, etc.) werden nicht erfasst.

Bemerkungen:

Eine gewisse Anzahl von Foeten mit Neuralrohrdefekten wird bereits in der Schwangerschaft erfasst (Ultraschall, Dreifach-Test) und die Schwangerschaft unterbrochen. Anders als die kanadische PSU, möchten wir nicht *alle* pränatal erkannte und abgetriebene Feten mit NTD erfassen: eine solch weitgehende Erfassung müsste die Zusammenarbeit mit allen gynäkologischen Zentren voraussetzen, was den Rahmen der SPSU sprengen würde. - Weiterhin ist es möglich, dass ein Zeit-Trend in Richtung bessere pränatale Erfassung bestehen kann, der die Inzidenz bei Geburt progressiv verringern könnte – dies auch ohne Folsäure-Substitution. Wenn dem tatsächlich so wäre, wäre der Nachweis durch die SPSU-Erfassung ebenso wertvoll. Es ist denkbar, dass ein solcher Trend gleichzeitig mit einer Folsäure-Substitution zur Geltung kommen könnte. Eine genaue Entflechtung wäre schwierig, ohne Daten zur pränatalen Inzidenz.

Wegen dieser Überlegungen werden wir versuchen, die Inzidenz der pränatal erkannten Neuralrohrdefekten (unabhängig vom Schwangerschaftsverlauf) zwar nicht gesamthaft, aber mindestens *als Trend* zu erfassen. Zu diesem Zweck haben sich vier geburtshilflich-ultrasonographische Zentren aus Basel, Genève, Luzern und Zürich bereit erklärt, an der Studie teilzunehmen.

Besten Dank für Ihre wertvolle Zusammenarbeit, auch im Namen des SPSU-Vorstandes.

Zürich, im Herbst 2000

Die Studienleitung

Prof. Dr. med. Eugen Boltshauser