

Saisonale Anhäufung der Anenzephalie und Spina bifida aperta

Von

J. KAPUS und Márta TOMKA

Kinderkrankenhaus Heim Pál, Budapest

Eingegangen am 23. Juli 1978

Aufgrund der Budapester Säuglingsmortalitätsangaben in den Jahren 1968–72 und der Totgeburten und Aborte über 499 g Geburtsgewicht wird auf die methodologischen Mängel der zur Untersuchung der ASp dienenden Verfahren hingewiesen. Die nach Eliminierung dieser Mängel nachweisbaren saisonalen Unterschiede haben sich im untersuchten Material als signifikant erwiesen. Aus den Ergebnissen ergab sich eine ätiologische Hypothese und es konnten die sich zur Bestimmung des Realwertes geeigneten Untersuchungsverfahren festgelegt werden.

Im Laufe der Analyse der Budapester Säuglingsmortalität in den Jahren 1968–72 fiel es auf, daß die Anenzephalie und die Spina bifida aperta sowie ihre Kombination (ASp) im ersten Halbjahr in größerer Anzahl vorkamen, als im entsprechenden zweiten Halbjahr. Über eine ähnliche Anhäufung der ASp-Fälle in der ersten Jahreshälfte bzw. den ersten Monate des Jahres berichteten auch eine Reihe von europäischen Mitteilungen [4, 31, 32].

Die angeborenen Nervensystemanomalien sind im allgemeinen heterogenen Ursprungs [19], während in der Ätiopathogenese der schwersten Formen, der Neuralrohrverschlußanomalien polygene bzw. multifaktoriale Erscheinungen eine Rolle spielen [4]. Die Saisonalität der letzterwähnten Veränderungen betrachtet man im allgemeinen für eine Folge der sich

saisonal wiederholenden Wirkung eines oder mehrerer, vorläufig noch unbekannter exogen-teratogener Faktoren. Im Laufe der Analyse dieser Arbeiten fielen zwei negative Angaben auf:

1. Die vertikale Analyse der totgeborenen Gruppe wurde nicht mit der nötigen Gründlichkeit durchgeführt;

2. mit der Ausnahme einer einzigen Mitteilung [20] hat sich das saisonale Übergewicht anhand der aufgearbeiteten Daten nicht als signifikant erwiesen.

ad 1. Dieser Umstand kann die Quelle von wesentlichen Abweichungen negativen Charakters sein. Die Untersuchung von 10–17 tägigen befruchteten menschlichen Eiern [18], sowie die Aufarbeitung von abgetriebenen Embryonen (Gestationszeit zwischen 3 Wochen und 3 Monaten)

[27, 28] lieferten Beweise dafür, daß bei den anhand ausschließlich sozialen Indikationen kürettierten Müttern die Zahl der Früchte etwa 30% höher lag, als die der nach dem ersten Trimester Totgeborenen. Die höchste Prozentzahl der schwersten Anomalien kamen bei Embryonen mit kurzer Gestationszeit vor. Diese Embryonen waren im Zeitpunkt des Küretts entweder tot, oder aber hätte man mit ihrem spontanen Absterben rechnen müssen. Einige der unreifen Forma-

tionen können unter Umständen resorbiert werden (missed Abortion), die Mehrzahl entfernt sich im Laufe der ersten drei Monate anlässlich eines spontanen Aborts, eine Kleinzahl kommt mit schwerer Debilität und nur ganz wenige als Früh- oder reife Neugeborene auf die Welt. Die überwiegende Mehrzahl der nach 3 Monaten, mit einer schweren Entwicklungsanomalie Geborenen waren tot geboren, wie das deutlich aus unseren Tabellen hervorgeht. Bei der Zu-

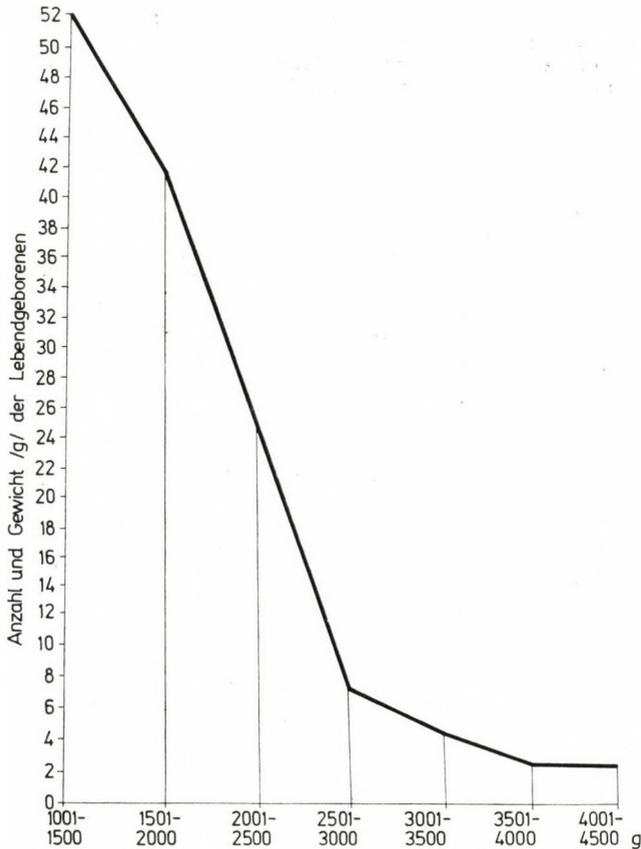


ABB. 1. Häufigkeit der Entwicklungsanomalien in der Säuglingssterblichkeit in Budapest aufgrund des Sektionsbefundes der 1962—63 verstorbenen 2314 Säuglinge im Vergleich zu den Lebendgeborenen, in einer den Gewichtskategorien entsprechenden Aufschlüsselung

sammenstellung dieser Tabellen haben wir auch die Befunde der mit einem Gewicht unter 499 g geborenen aber Lebenserscheinungen aufweisenden Feten außer den üblicherweise in Evidenz gehaltenen Totgeborenen in Betracht gezogen und die darin gefundenen ASp-Fälle in das Material eingebaut. Ansonsten wiesen auch Sektionsbefunde darauf hin, daß mit dem intrauterinen Absterben bzw. den im ersten Lebensjahr vorkommenden Todesfälle die Zahl der Entwicklungsanomalien im Vergleich zum Geburtsgewicht im umgekehrten Sinn unverhältnismäßig rapid ansteigt (Abb. 1).

Aus diesen Daten folgt, daß je kürzer die Gestationszeit jener Aborte bzw. Früchte ist, deren Befunde bei den Berechnungen in Betracht zu ziehen sind, desto eher werden die gefundenen ASp-Zahlen die Realität widerspiegeln. Diese Tatsache müssen wir betonen, weil diese Feststellung in den meisten Mitteilungen [z. B. 31, 32] keine Berücksichtigung findet.

Das Ziel unserer Untersuchungen war, die Aufmerksamkeit auf diese Tatsachen zu lenken.

ad 2. Wie bereits erwähnt, erwiesen sich diese saisonalen Unterschiede (von einer einzigen japanischen Mitteilung [20] abgesehen) nicht als signifikant. Im Laufe unserer Analysen hat es sich immer bewiesen, daß für die unter Punkt 2. angeführten Tatsachen der unter Punkt 1. angeführte Umstand in bedeutendem Maße verantwortlich ist.

MATERIAL

Quellen: Säuglingsmortalitätsprotokolle von Budapest für die Jahre 1968–1972. Krankenblätter der während dieser Zeit tot geborenen Früchte (I. Frauenklinik der Medizinischen Universität Semmelweis, und Schöpf-Merei Krankenhaus, Budapest 1972), ferner Sektionsprotokolle der als »Abort« und nicht als totgeborene »Säuglinge« registrierten Fälle über 499 g Gewicht (I. Frauenklinik der Medizinischen Universität Semmelweis), insgesamt 8866 Fälle. Da wir die Angaben sämtlicher in Budapest geborenen Früchte benötigten, (in den Tabellen als »Gesamtzahl der Todesfälle« bezeichnet) haben wir die Daten des ursprünglichen Geburtsregisters der Jahre 1969–70 in einer den Geburtsmonaten entsprechenden Aufschlüsselung aufgearbeitet; diese beliefen sich auf 68 545 Fälle. Angesichts dessen, daß in die Geburtsregister nur die Daten jener nach mehr als 7monatiger Gestation Totgeborenen eingetragen wurden, haben wir diese 78 Fälle aus der Aufstellung ausgelassen und die Ziffern der Totgeborenen und der Aborte damit ergänzt, da diese Daten in unsere Statistik bereits aufgenommen wurden. So erhielten wir schließlich die Daten aller in Budapest 1969–70 lebend oder tot mit einem Mindestgewicht über 499 g auf die Welt gekommenen Früchte in monatlicher Aufschlüsselung. Diese Datenergänzung erwies sich deshalb für nötig, weil die Ausweise des Zentralamts für Statistik bei der monatlichen Aufschlüsselung die aus der Provinz stammenden doch in Budapest geborenen Früchte nicht berücksichtigt, während die geburtshilfliche Statistik nur in jährlicher Aufschlüsselung zur Verfügung steht.

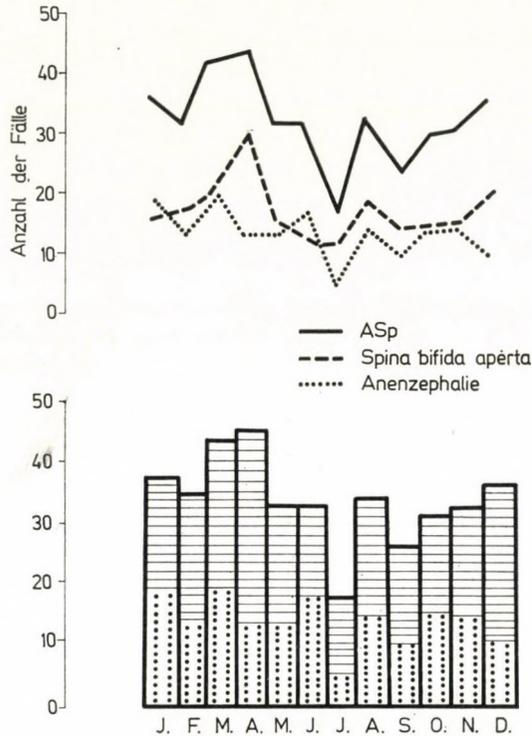


ABB. 2. Monatliche Verteilung der ASP unter den Tot- und innerhalb von 1 Jahr verstorbenen Lebendgeborenen in Budapest zwischen 1968 und 1972; das gegenseitige Verhältnis der Anecephalie und Spina bifida aperta veranschaulichen Linien- und Säulendiagramme

METHODEN

1) *Absonderung der Entwicklungsanomalien vom ASP-Typ aufgrund der Lebensfähigkeit bzw. der Lebend- und Totgeburt.*

a) Die Anecephalien und die damit kombinierten Formen sind nicht lebensfähig, während unter den mit Spina bifida Geborenen das erste Lebensjahr ohne Operation etwa 1% und nach chirurgischem Eingriff 5–10% überleben.

b) Die Zahl der Anecephalien lag in der Gruppe der Totgeborenen signifikant höher, während bei den binnen 1 Jahres verstorbenen das Vorkommen von Spina bifida dominierte (analytische Tabellen I, II, III).

c) Aufgrund der Analyse konnte nachgewiesen werden, daß die Mehrzahl der Anecephalien in eine niedrigere Geburts-

gewichtsgruppe gehört, als die Spina bifida aperta-Gruppe, da es sich bei den letzterwähnten um reifere Früchte handelt.

d) Die Anhäufung der Spina bifida aperta-Fälle im ersten Halbjahr kann — abgetrennt von der sich früher meldenden Anhäufung der Anecephalie-Fälle — soz. als ein zweites Maximum wahrgenommen werden (Abb. 2).

2) *Analyse der Tot- und Lebendgeburten.*

Die Frequenz der ASP-Anomalie lag unter den Totgeborenen und Aborten signifikant höher, als unter den Lebendgeborenen und unter 1 Jahr Verstorbenen (analytische Tabellen I, II, III). Durch diese Tatsache wird die Zahl der saisonal beobachteten Fälle stark beeinflusst, und so lassen sich die zu Mißverständnissen führenden Fehler der globalen Statistiken am deutlichsten erkennen.

3) Vergleichende Untersuchung der saisonalen Frequenz der Totgeborenen bzw. der unter 1 Jahr verstorbenen Lebendgeborenen.

Die Auswertung erfolgte anhand der Signifikanzwerte der Unterschiede der maximale und minimale Frequenz zeigenden 1–4monatigen Perioden, in verschiedenen Gruppierungen. Es wurden stets die den untersuchten Perioden entsprechenden Maxima und Minima einander gegenübergestellt. Die zuverlässigste Berücksichtigung der Frequenz gewährleistende Bezugsmenge wäre die Gesamtzahl der Zeugungen während der Untersuchungsperiode gewesen, die natürlich unbekannt ist. Da die Gesamtmortalität unter 1 Jahr unter dem Einfluß vieler Faktoren (z. B. Grippeepidemien im Winter und Frühling usw.) steht, wurde angenommen, daß die gegenübergestellte Zahlenproportion der Gesamtgeburten einer mehrmonatigen Periode die zahlenmäßige Proportion der 6–10 Monate früher stattgefundenen Zeugungen besser zum Ausdruck bringt als die Gesamtmortalitätsziffern.

Zu Beginn haben wir 6 Monate (das erste bzw. das zweite Halbjahr) miteinander verglichen, wobei sich indessen Widersprüche meldeten. Aufgrund verschiedener Erwägungen wurden demnach die in der Literatur empfohlenen kürzeren (1-, 3- bzw. 4monatige) Geburtsperioden verglichen. Dieses Vorgehen unterstützten unsere Ta-

bellen I und II sowie die Abb.2. Die auf diese Weise entstandenen saisonalen Maxima und Minima zeigten — vor allem in der Relation zur Menge der Gesamtgeburte — stark signifikante Unterschiede (analytische Tabellen Nr. IV–XXI).

ERGEBNISSE

Die summierten Ziffer in bezug auf die Häufigkeit der Anenzephalie, Spina bifida aperta und ASP in denselben Monaten der untersuchten 5 Jahre veranschaulichen die Materialtabellen I und II. In diesen zeigen die dick umrahmten Zahlen, in welchen Monaten bzw. Perioden maximale bzw. minimale ASP-Werte vorkamen. Die analytische Tabellen I–XXI stellen die wichtigsten Ergebnisse dar.

Die chronologische Reihenfolge unserer Analysen zeigt deutlich die stufenweise Annäherung zur Realität. Den Prozeß bestrebten wir mit Hilfe eines ausgewählten Materials zu veranschaulichen.

In der Literatur finden sich mitunter Feststellungen, laut denen in

TABELLE I
Aufschlüsselung der Entwicklungsanomalien ASP-Typs

| | 1 | 2 | % | | 1 | 3 | % |
|---|-----|------|-------|---|-----|---------|------|
| 4 | 167 | 8866 | 0,019 | 4 | 167 | 119,829 | 0,13 |
| 5 | 226 | 8866 | 0,025 | 5 | 226 | 119,829 | 0,18 |

Nicht signifikant: $P < 0,30$

- 1 = Anenzephalie, Spina bifida aperta
- 2 = Gesamtzahl der Todesfälle
- 3 = Gesamtzahl der Geborenen (Totgeborene + Lebendgeborene)
- 4 = Totgeborene
- 5 = Tod im 1. Jahr

der Frequenz der ASp zwischen Totgeborenen und den unter 1 Jahr verstorbenen Lebendgeborenen kein Unterschied vorliegt. Aufgrund einer solchen Anschauung wäre z. B. die in Tab. I angeführte Zusammenstellung möglich:

In dieser Zusammenstellung zeigen z. B. die Prozentzahlen der Totgeborenen und unter 1 Jahr verstorbenen Lebendgeborenen keinen signifikanten Unterschied, weder im Vergleich zur Menge der Gesamtzahl der Todesfälle, noch zu der Gesamtzahl der Geburten, und man gewinnt sogar den Eindruck, daß unter den Totgeborenen die Zahl der ASp, wenn auch nicht signifikant, aber doch höher liegen würde, als unter den innerhalb von 1 Jahr verstorbenen Lebendgeborenen, wie das aus den absoluten Zahlen hervorgeht. In Kenntnis dessen jedoch, daß die ASp-Zahl innerhalb der Zahl der Totgeborenen desto größer sein wird, je mehr Abort registriert sind [27, 28 usw.], muß die Frage folgendermaßen formuliert werden: Läßt sich in bezug auf die Zahl der ASp zwischen den im ersten Kalenderhalbjahr (oder eventuell nur in einigen sich saisonal gruppierenden Monaten dieses Halbjahrs) und den im zweiten Kalenderjahr (oder eventuell in der saisonalen Periode, die ebensoviel Monate umfaßt, wie die des ersten Halbjahrs) geborenen Früchte ein signifikanter Unterschied erkennen? Auf diese Frage geben aber die obenstehenden und ähnlichen Tabellen keinerlei Auskunft, weil sie

1. sich auf das ganze Jahr beziehende Durchschnittswerte enthalten,

2. weder die unter den einzelnen Gliedern der Gruppe bestehenden Unterschiede (hohe Anecephalie-Zahl in der Abortkategorie),

3. noch die unter den Totgeborenen und der im 1. Jahr verstorbenen Lebendgeborenen der ASp nachweisbaren signifikanten Frequenzunterschiede berücksichtigen (analytische Tabellen I, II, III).

ANALYSE DES 5JÄHRIGEN MATERIALS

Tabelle II veranschaulicht das Vorkommen der ASp unter den Totgeborenen und den innerhalb eines Jahres verstorbenen Lebendgeborenen in Budapest in den Jahren 1968 und 1972.

TABELLE II

Vorkommen von Anecephalie- und Spina bifida aperta-Typen

| I. Analytische Tabelle | Anecephalie | | Todesfälle | P < |
|--------------------------|------------------|------|------------|-------|
| | 1 | 136 | 1936 | 0,001 |
| 2 | 36 | 6930 | — | |
| II. Analytische Tabelle | Spina bifida ap. | | Todesfälle | P < |
| | 1 | 31 | 1936 | — |
| 2 | 190 | 6930 | 0.025 | |
| III. Analytische Tabelle | ASp | | Todesfälle | P < |
| | 1 | 167 | 1936 | 0.005 |
| 2 | 226 | 6930 | — | |

1 = Totgeborene

2 = Tod binnen 1 Jahr

ad 1. Unter den Totgeborenen liegt der Prozentsatz der Anecephalie höher als unter den im 1. Jahr

verstorbenen Lebendgeborenen; der Unterschied ist stark signifikant, da mit der Verkürzung der Gestationszeit die Prozentzahl der schweren Entwicklungsanomalien in umgekehrtem Sinne ansteigt [18, 27, 28]. Aufgrund dieser Feststellungen haben wir auch die Aborte mit ASP berücksichtigt.

ad 2. Im Gegensatz zur Anenzephalie deren Prozentsatz unter den Totgeborenen signifikant höher ist als unter den verstorbenen Lebendgeborenen, kommt die Sp in der letzt erwähnten Gruppe signifikant häufiger vor, da die Mehrzahl dieser Früchte in reiferem Zustand auf die Welt kommt. Diese Tatsache bietet für die aus Abbildung 2 ersichtliche, nahezu gleich hohe, zweispitzige Maximalwerte eine Erklärung: Die erste Spitze bilden die Anenzephalie-Fälle mit kürzerer Gestationszeit und die zweite, die Sp-Fälle mit längerer Gestationszeit (Abb. 2). Die sich verzögernden Gipfel und der darauf folgende steile Abfall der Kurven sprechen ebenfalls dafür, daß sich zur Gegenüberstellung die 3- oder eventuell 4monatige Perioden am besten bewähren.

ad 3. Bei der summierten Analyse der ASP trat im Vergleich zur Gruppe der Lebendgeborenen, die im 1. Jahr starben, wieder die starke Signifikanz der ASP unter den Totgeborenen in Erscheinung. Unter Berücksichtigung der unter Punkt 2 angeführten Tatsachen, läßt sich feststellen, daß dafür in erster Linie das Übergewicht der Anenzephalien bei den Totgeborenen verantwortlich ist.

Tabelle III veranschaulicht die Geburtsmaxima und -minima der ASP bezogen auf die Gesamtmortalitäts- bzw. Gesamtgeburtssziffern.

Tabelle IV veranschaulicht die Geburtsmaxima und -minima der ASP bezogen auf die Gesamtmortalitäts- bzw. Gesamtgeburtssziffern.

Analytische Tabellen IV, V, VI: Die aus dem 5jährigen Material herausgehobenen Daten zeigen, daß die auf die Gesamtzahl der Todesfälle und auf die Gesamtzahl der Geborenen bezogene absolute Zahl der Anenzephalie eine mit der Länge der untersuchten Periode entgegengesetzte abnehmende Signifikanz unter den Maxima und Minima zeigt und daß in der 4monatigen Periode die Signifikanz nur in der Relation der Gesamtzahl der Geburten zu erkennen ist.

Analytische Tabellen VII, VIII, IX: In diesen Gruppen zeigen in bezug auf die Signifikanz des Unterschiedes zwischen den absoluten Maximal- und Minimalwerten auch die Sp-Fälle eine den Anenzephalie-Fällen ähnliche Verteilung.

Analytische Tabellen X, XI, XII: Die absoluten ASP-Werte des 5jährigen Materials vertreten eine sich in den unterschiedlich langen Perioden zwar verminderte aber stets wahrnehmbare Signifikanz, die besonders dann ausgeprägt ist, wenn die erwähnten Werte der Gesamtzahl der Geburten gegenübergestellt werden.

Analytische Tabellen XIII, XIV, XV: Die Frequenz der Anenzephalie in dem 2jährigen Material zeigt eine starke Signifikanz zwischen den absoluten Zahlen der maximalen und

TABELLE III

Verteilung der Anenzephalie, Spina bifida und ASp-Fälle
(Budapest 1968—1972)

| | | 1 | 2 | P< | 3 | P< |
|---|--|----|------|------------------------------------|--------|-------|
| IV. analytische Tabelle Monatliche Gipfel | Geburtsmaximum I. Monat | 20 | 782 | 0,005 | 10 137 | 0,005 |
| | Geburtsminimum VII. Monat | 5 | 748 | | 10 394 | |
| V. analytische Tabelle Trimester | Geburtsmaximum I.—II.—III. Monat | 56 | 2251 | 0,025 | 30 447 | 0,01 |
| | Geburtsminimum VII.—VIII.—IX. Monat | 30 | 2118 | | 29 730 | |
| VI. analytische Tabelle 4monatliche Unter- suchungen | Geburtsmaximum I.—II.—III.—IV. Monat | 70 | 3057 | 0,10, nicht signi- fikant | 40 776 | 0,05 |
| | Geburtsminimum VII.—VIII.—IX.—X. Monat | 45 | 2835 | | 39 130 | |
| | | 4 | 2 | P< | 3 | P< |
| VII. analytische Tabelle Monatliche Gipfel | Geburtsmaximum IV. Monat | 30 | 806 | 0,025 | 10 329 | 0,01 |
| | Geburtsminimum VII. Monat | 12 | 748 | | 10 391 | |
| VIII. analytische Tabelle Trimester | Geburtsmaximum II.—III.—IV. Monat | 71 | 2275 | 0,05 | 30 639 | 0,025 |
| | Geburtsminimum VI.—VII.—VIII. Monat | 44 | 2136 | | 30 447 | |
| IX. analytische Tabelle 4monatliche Untersuchungen | Geburtsmaximum II.—III.—IV.—V. Monat | 89 | 3120 | 0,10, nicht signifi- kant | 41 540 | 0,025 |
| | Geburtsminimum VI.—VII.—VIII.— IX. Monat | 59 | 2819 | | 40 042 | |
| | | 5 | 2 | P< | 3 | P< |
| X. analytische Tabelle Monatliche Gipfel | Geburtsmaximum IV. Monat | 44 | 806 | 0,05 | 10 329 | 0,001 |
| | Geburtsminimum VII. Monat | 17 | 748 | | 10 394 | |

TABELLE III

| | | 5 | 2 | P< | 3 | P< |
|--|---|-----|------|-------|--------|-------|
| XI. analytische Tabelle Trimester | Geburtsmaximum II.—III.—IV. Monat | 121 | 2275 | 0,005 | 30 639 | 0,005 |
| | Geburtsminimum VII.—VIII.—IX. Monat | 75 | 2118 | | 29 730 | |
| XII. analytische Tabelle 4monatliche Untersuchungen | Geburtsmaximum I.—II.—III.—IV. Monat | 158 | 3057 | 0,01 | 40 776 | 0,005 |
| | Geburtsminimum VII.—VIII.—IX.— X. Monat | 105 | 2835 | | 39 130 | |

- 1 = Anzahl der Anenzephalie-Fälle
- 2 = Gesamtzahl der Todesfälle (Totgeborene + Tod im 1. Jahr)
- 3 = Gesamtzahl der Geborenen (Totgeborene + Lebendgeborene)
- 4 = Anzahl der Spina bifida-Fälle
- 5 = Anzahl der ASp-Fälle

minimalen Perioden. Die Signifikanz ist selbst in der 4monatigen Periode ausgeprägt, doch wesentlich schwächer als in den kürzeren Perioden. In der Relation der Gesamtzahl der Geburten ist die Signifikanz auch hier stärker, als in der der Gesamtzahl der Todesfälle.

Analytische Tabellen XVI, XVII, XVIII: Die sich nur in der kürzesten, 1monatigen Periode als signifikant erweisenden absoluten Werte der Sp scheinen von den saisonalen Faktoren unabhängiger zu sein. Der Einfluß dieser Faktoren kann zwar auch in dieser Beziehung erkannt werden — besonders im Vergleich zur Gesamtzahl der Geburte meldet sich eine Anhäufung — die Abweichungen sind aber weder in der 3- noch in der 4- monatigen Periode signifikant.

Analytische Tabellen XIX, XX, XXI: Die absolute Anhäufung der ASp-Werte ist im Vergleich zu der Gesamtzahl der Geburte stets signifikant, während in der Relation der Gesamtzahl der Todesfälle nur in der 4monatigen Periode eine Signifikanz registriert werden kann, obschon auch die Werte der 1- und 3monatigen Perioden in der Nähe der Signifikanz liegen. Zieht man die Anenzephalie und Sp in eine Gruppe zusammen, so werden nämlich durch die in den 1- und 3monatigen Perioden registrierten niedrigeren Sp-Werte die Maximalwerte herabgesetzt, während durch die in die 4monatige Periode fallenden maximalen Sp-Werte, die die Maximalgrenze bereits überschrittenen, aber noch immer bedeutenden Anenzephalie-Werte gesteigert werden (Abb. 2).

TABELLE IV
Verteilung der Anecephalie, Spina bifida und ASp-Fälle
(Budapest 1969—1970)

| | | 1 | 2 | P< | 3 | P< |
|--|--|----|------|-------------------------------|--------|------------------------|
| XIII. analytische Tabelle Monatliche Gipfel | Geburtsmaximum I. Monat | 14 | 352 | 0,005 | 6 011 | 0,005 |
| | Geburtsminimum IX. Monat | 1 | 291 | | 5 518 | |
| XIV. analytische Tabelle Trimester | Geburtsmaximum I.—II.—III. Monat | 36 | 1026 | 0,005 | 17 912 | 0,001 |
| | Geburtsminimum VII.—VIII.—IX. Monat | 11 | 887 | | 17 341 | |
| XV. analytische Tabelle 4monatliche Unter- suchungen | Geburtsmaximum I.—II.—III.—IV. Monat | 42 | 1336 | 0,025 | 24 096 | 0,005 |
| | Geburtsminimum VI.—VII.—VIII.— IX. Monat | 18 | 1119 | | 23 336 | |
| | | 4 | 2 | P< | 3 | P< |
| XVI. analytische Tabelle Monatliche Gipfel | Geburtsmaximum IV. Monat | 15 | 346 | 0,05 | 6 184 | 0,05 |
| | Geburtsminimum VI. Monat | 5 | 312 | | 5 995 | |
| XVII. analytische Tabelle Trimester | Geburtsmaximum II.—III.—IV. Monat | 30 | 1020 | nicht signi- fikant | 18 085 | nicht signi- fikant |
| | Geburtsminimum VI.—VII.—VIII. Monat | 18 | 908 | | 17 818 | |
| XVIII. analytische Tabelle 4monatliche Unter- suchungen | Geburtsmaximum I.—II.—III.—IV. Monat | 37 | 1336 | nicht signi- fikant | 24 096 | nicht signi- fikant |
| | Geburtsminimum V.—VI.—VII.— VIII. Monat | 25 | 1278 | | 24 178 | |
| | | 5 | 2 | P< | 3 | P< |
| XIX. analytische Tabelle Monatliche Gipfel | Geburtsmaximum I. Monat | 21 | 352 | 0,1 nicht signi- fikant | 6 011 | 0,05 |
| | Geburtsminimum VII. Monat | 10 | 313 | | 5 981 | |

| | | 5 | 2 | P < | 3 | P < |
|--|--|----|------|---------------------------|--------|-------|
| XX. analytische Tabelle Trimester | Geburtsmaximum I.—II.—III. Monat | 58 | 1026 | nicht signi- fikant | 17 912 | 0,025 |
| | Geburtsminimum VII.—VIII.—IX. Monat | 34 | 887 | | 17 341 | |
| XXI. analytische Tabelle 4monatliche Unter- suchungen Tabelle IX. Monat | Geburtsmaximum I.—II.—III.—IV. Monat | 79 | 1136 | 0,05 | 24 096 | 0,01 |
| | Geburtsminimum VI.—VII.—VIII.—IX. | 46 | 1119 | | 23 336 | |

1 = Anzahl der Anenzephalie-Fälle

2 = Gesamtzahl der Todesfälle (Totgeborene + Tod im 1. Jahr)

3 = Gesamtzahl der Geborenen (Totgeborene + Lebendgeborene)

4 = Anzahl der Spina bifida-Fälle

5 = Anzahl der ASp-Fälle

BESPRECHUNG

1. Mit der Gruppe der Totgeborenen, in der die Zahl der schweren ASp äußerst hoch lag, befaßten wir uns nicht nur mit den Totgeborenen, sondern auch mit den Aborten über 499 g, die sonst nicht regelmäßig obduziert werden.

Es wurden die ursprünglich halbjährigen Perioden verkürzt.

Unseren Untersuchungen lagen die Daten der in Budapest im Verlauf von 5 Jahren (1968—1972) lebendgeborenen, im 1. Jahr verstorbenen und totgeborenen und als Aborte qualifizierten Früchte zugrunde. Das Material darf in bezug auf Budapest in den betreffenden Jahren als repräsentativ betrachtet werden, weil die Mehrzahl der mit ASp Geborenen tot auf die Welt kommt oder im ersten Lebens-

jahr stirbt. Was dagegen die Beziehungen zum geographischen Ort und zu den Jahrgängen anbelangt, muß in bezug auf die Einwirkungszeit der exogenen Faktoren, selbst innerhalb der Grenzen Europas mit einer der geographischen Lage und den je Jahrgang beobachtbaren meteorologischen Schwankungen entsprechenden etwa 2—4wöchigen Verschiebungen gerechnet werden. Wir vermochten ferner auch auf die Perioden in denen sich die maximalen und minimalen Geburtsziffern bzw. die Frequenz der Entwicklungsanomalien von ASp-Typ widerspiegeln und auf die Signifikanz der unter diesen Perioden bestehenden Unterschiede hinweisen.

Von praktischem Standpunkt aus würde sich zur genetischen Beratung die Bestimmung der maximalen und minimalen Konzeptionsperioden die-

TABELLE V

Verteilung der absoluten Zahl der Lebendgeborenen (L) und Todgeborenen (T) (Budapest 1968—1972)

| Jahr | Jan. | Febr. | März. | Apr. | Mai | Juni | Juli | Aug. | Sept. | Okt. | Nov. | Dez. | Insgesamt |
|-------------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| 1968 | T | 39 | 42 | 37 | 36 | 38 | 55 | 32 | 28 | 41 | 35 | 38 | 452 |
| | L | 1 996 | 1 893 | 2 063 | 2 040 | 2 081 | 2 083 | 2 085 | 1 936 | 1 833 | 1 876 | 1 736 | 1 845 |
| 1969 | T | 57 | 33 | 52 | 47 | 42 | 31 | 34 | 19 | 23 | 31 | 41 | 448 |
| | L | 2 083 | 1 913 | 2 148 | 2 109 | 2 164 | 1 988 | 2 057 | 1 972 | 1 976 | 1 828 | 1 845 | 1 951 |
| 1970 | T | 48 | 40 | 49 | 49 | 48 | 42 | 40 | 34 | 32 | 31 | 29 | 470 |
| | L | 2 091 | 1 964 | 2 279 | 2 097 | 2 211 | 2 108 | 2 052 | 1 993 | 1 914 | 1 723 | 1 720 | 1 895 |
| 1971 | T | 32 | 31 | 36 | 43 | 35 | 21 | 46 | 35 | 29 | 21 | 16 | 360 |
| | L | 1 880 | 1 745 | 1 981 | 1 878 | 2 127 | 1 912 | 1 913 | 1 785 | 1 787 | 1 817 | 1 778 | 1 820 |
| 1972 | T | 15 | 18 | 17 | 13 | 20 | 18 | 17 | 19 | 16 | 22 | 16 | 206 |
| | L | 1 896 | 1 856 | 2 113 | 2 017 | 2 135 | 2 054 | 2 118 | 1 924 | 1 944 | 2 026 | 1 934 | 2 005 |
| 1968 -72 | T | 191 | 164 | 191 | 188 | 183 | 167 | 169 | 131 | 141 | 130 | 145 | 1 936 |
| | L | 9 946 | 9 371 | 10 584 | 10 141 | 10 718 | 10 145 | 10 225 | 9 610 | 9 454 | 9 270 | 8 913 | 9 516 |
| Insgesamt | 10,137 | 9 535 | 10,775 | 10,329 | 10,901 | 10,312 | 10,394 | 9 741 | 9 595 | 9 400 | 9 058 | 9 652 | 119,829 |

ser Entwicklungsanomalien besser eignen.

Wie darauf bereits hingewiesen wurde, halten wir zur Forschung der teratogenen Einwirkungen die durch Maxima-Minima charakterisierten 3—4monatigen Perioden für zuverlässiger als die 1—2monatigen. Betreffs der die extremen Werte widerspiegelnden Perioden sei bemerkt, daß die extremwertigen Konzeptionsperioden der Entwicklungsanomalien von ASp-Typ in die 6—10 Monate vorangegangene Zeit gesetzt werden können. Aufgrund dieser Erwägungen darf angenommen werden, daß das Konzeptionsmaximum der Entwicklungsanomalien von ASp-Typ auf die Monate von Juli bis Oktober und das Konzeptionsminimum auf die Monate von Januar bis April fällt. Die Einwirkung des schädigenden Agenten kommt bei den während dieser Periode gezeugten Früchten in den letzten 3—4 Tage der auf die Befruchtung folgenden 4. Woche zur Geltung, in der empfindlichsten Periode der Gehirn- und Rückenmarkdifferenzierung.

Unsere Feststellungen lassen sich in folgendem zusammenfassen:

1. Unter den mit schwerer Debilität auf die Welt gekommenen Neugeborenen und Aborten liegt die Prozentzahl der Entwicklungsanomalien von ASp-Typ, besonders, aber die der Anenzephalie bekanntlich [27, 28 usw.] signifikant höher, als in den reiferen Kategorien.

2. Die ASp-Überzahl spielt eine determinierende Rolle darin, daß sich die absoluten Unterschiede der Anenzephalie- und ASp-Gruppen unter den

durch maximale und minimale Anenzephalie- und ASp-Geburtsfrequenz charakterisierten saisonalen Perioden als signifikant erwiesen haben.

Wie aus dem Gesagten hervorgeht, ist unser Material in der Winter- und Frühlingsperiode durch das signifikant häufigere Vorkommen der Entwicklungsanomalien von ASp-Typ gekennzeichnet: In Januar-Februar kam die Anenzephalie und Kraniorachischisis, in März-April dagegen die Spina bifida aperta in größerer Anzahl vor. Dementsprechend kann die Befruchtung wahrscheinlich auf die sich vom Spätsommer bis zum Spätherbst erstreckende Periode lokalisiert werden.

Beim Überblick der Literatur läßt es sich feststellen, daß die Mehrzahl der Verfasser [1, 4, 5, 6, 7, 8, 13, 20, 22, 25, 34, 35] in den verschiedenen geographischen Gebieten eine saisonale Verteilung gefunden hat. Obwohl in England [22] die saisonalen Variationen keine Signifikanz zeigten, stimmten jedoch die dortigen Erfahrungen mit den kontinentalen überein. Die in Japan ermittelten Beobachtungen [20] zeigten mit einer kleinen Verschiebung eine den oben Beschriebenen ähnliche Saisonalität, außerdem berichteten sie auch über eine Signifikanz unter den maximalen und minimalen saisonalen Werten.

Die saisonale Frequenz der Anenzephalie und Sp zeigen dem geographischen Ort, der Beobachtungszeit bzw. der longitudinalen Untersuchungsmethode entsprechend gewisse Verschiebungen, die sich in der Geburts- welle im Winter und im Frühling so-

TABELLE VI

Vorkommen der Neuralrohrverschußanomalien (ASp)
(Budapest 1968—1972)

| Monat | Gesamtzahl der Todesfälle | Anzahl der ASp-Fälle | % | Anzahl der Totgeborenen | % | Anzahl der Lebendgeborenen | % | Unter 2500 g | % |
|-----------|---------------------------|----------------------|-----|-------------------------|-----|----------------------------|-----|--------------|-----|
| I. | 782 | 37 | 4,7 | 22 | 2,8 | 15 | 1,9 | 23 | 2,9 |
| II. | 708 | 34 | 4,8 | 14 | 1,9 | 20 | 2,8 | 21 | 2,9 |
| III. | 761 | 43 | 5,6 | 21 | 2,7 | 22 | 2,9 | 19 | 2,5 |
| IV. | 806 | 44 | 5,4 | 20 | 2,5 | 24 | 2,9 | 22 | 2,7 |
| V. | 845 | 32 | 3,8 | 16 | 1,9 | 16 | 1,9 | 20 | 2,3 |
| VI. | 701 | 32 | 4,6 | 14 | 2,0 | 18 | 2,5 | 15 | 2,1 |
| VII. | 748 | 17 | 2,3 | 5 | 0,6 | 12 | 1,6 | 6 | 0,8 |
| VIII. | 687 | 33 | 4,8 | 13 | 1,9 | 20 | 2,9 | 18 | 2,6 |
| IX. | 683 | 25 | 3,7 | 7 | 1,0 | 18 | 2,6 | 14 | 2,0 |
| X. | 707 | 30 | 4,2 | 12 | 1,7 | 18 | 2,5 | 19 | 2,7 |
| XI. | 732 | 31 | 4,2 | 14 | 1,9 | 17 | 2,3 | 19 | 2,6 |
| XII. | 706 | 35 | 4,9 | 9 | 1,3 | 26 | 3,7 | 16 | 2,2 |
| Insgesamt | 8866 | 393 | 4,4 | 167 | 1,9 | 226 | 2,5 | 212 | 2,4 |

wie in der sich vom Frühsommer bis Spätherbst erstreckenden ASp-Konzeptionsanhäufung manifestieren. Die davon abweichenden Beobachtungen [9, 21] sind seltener.

Die auf die Konzeptionen im Sommer und im Herbst weisende Saisonalität lenkt die Aufmerksamkeit auf teratogene Faktoren, die ihre Wirkung in annähernd denselben Intervallen entfalten. Als solche Faktoren können die Coxsackie, Echo und Enterovirusinfektionen in Frage kommen.

Durch die Picornaviren werden in der gemäßigten Zone charakteristische Sommer-Herbstepidemien verursacht. Zahlreiche Typen sind ausgesprochen neurotrop, und führen außer den bekannten typischen Zeichen

(Herpangina, Pleurodynie, Myalgie usw.) auch Meningitis. Meningoenzephalitis und Neuritis herbei [24]. Der in der Mehrzahl der Fälle in inapparenter, atypischer oder abortiver Form verlaufende Prozeß wird aber nur selten diagnostiziert. Die Proportion der diagnostizierten Fälle gegenüber der nicht diagnostizierten schwankt dem Charakter der einzelnen Epidemien entsprechend schätzungsweise zwischen 1‰ und 1%.

Unseres Erachtens könnten also die zwischen Juni und Oktober entstandenen fötalen Schädigungen mit Virenepidemien in Zusammenhang gebracht werden. Die Embryopathogenität des Coxsackievirus ist wohl bekannt [2, 10], und nach der großen Coxsackie B3 Epidemie in Ungarn im

| Monat | Gesamtzahl der Todesfälle | Über 2500 g | % | A | % | Sp | % | ASp | % |
|-----------|---------------------------|-------------|-----|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|
| I. | 782 | 14 | 1,8 | 20 | 2,5 | 17 | 2,2 | 37 | 4,7 |
| II. | 708 | 13 | 1,8 | 15 | 2,1 | 19 | 2,7 | 34 | 4,8 |
| III. | 761 | 24 | 3,1 | 21 | 2,7 | 22 | 2,9 | 43 | 5,6 |
| IV | 806 | 22 | 2,7 | 14 | 1,7 | 30 | 3,7 | 44 | 5,4 |
| V. | 845 | 12 | 1,4 | 14 | 1,6 | 18 | 2,1 | 32 | 3,8 |
| VI. | 701 | 17 | 2,4 | 18 | 2,5 | <i>14</i> | 2,0 | 32 | 4,6 |
| VII. | 748 | <i>11</i> | 1,4 | 5 | 0,6 | <i>12</i> | 1,6 | <i>17</i> | 2,3 |
| VIII. | 687 | <i>15</i> | 2,2 | <i>15</i> | 2,2 | <i>18</i> | 2,6 | <i>33</i> | 4,8 |
| IX. | 683 | <i>11</i> | 1,6 | <i>10</i> | 1,4 | <i>15</i> | 2,2 | <i>25</i> | 3,7 |
| X. | 707 | <i>11</i> | 1,5 | <i>15</i> | 2,1 | 15 | 2,1 | <i>30</i> | 4,2 |
| XI. | 732 | 12 | 1,6 | 15 | 2,0 | 16 | 2,2 | 31 | 4,2 |
| XII. | 706 | 19 | 2,7 | 10 | 1,4 | 25 | 3,5 | 35 | 4,9 |
| Insgesamt | 8866 | 181 | 2,0 | 172 | 1,9 | 221 | 2,5 | 393 | 4,4 |

Jahre 1958 wurde eine signifikante Häufung der Spontanaborte beobachtet [4A]. Leider wurde es nicht untersucht, ob sich die Auswirkung der Epidemie unter den im folgenden Halbjahr (in der ersten Hälfte von 1959) Geborenen auch in der erhöhten Zahl von ASp manifestiert hat.

Die Konsequenzen der Coxsackievirus-Infektionen können bekanntlich schwer registriert werden. Bei Erwachsenen verlaufen sie meistens in inapparenter, abortiver oder atypischer Form (einfache Angina, einige Tage lang anhaltender Durchfall, vorübergehende Extremitätenschmerzen usw.). So wenden sich die Patienten selten an den Arzt, und die unbedeutend scheinende Krankheit gerät in Vergessenheit.

Im Zusammenhang mit den oft embryopathogenen Röteln [14, 15, 34] gab es eine Hypothese, laut der die Krankheit überstandenen immunen Mütter durch eine erneute Infektion inapparent passiert werden können, diese Infektion jedoch zu einer Fruchtschädigung führen vermag.

Die Noxen einiger langhaltender Viruseinwirkungen der im Kindesalter erlittenen Infektion der Mütter zufolge wurden aufgrund einer 65 Jahre umfassenden Analyse irländischer Daten angenommen [7]. Interessant ist in dieser Hinsicht, daß im Liquor von 2 anenzephalen Früchten IgM nachzuweisen war, während der Liquor normaler Fötusse kein IgM enthielt [3]. In der Literatur finden sich mehrere indirekte Beweise für die Virus-

ätiologie im Zusammenhang mit der Saisonalität: Im Laufe gewisser Monate kommen wesentlich mehr Neugeborene mit einem abnormalen Karyotyp auf die Welt, als in anderen Jahreszeiten, und die Konzeption der Kinder mit gonosomaler Aneuploidie fällt meistens auf die Monate Juni—August [26]. Anhand experimenteller Forschungen wurde angenommen, daß die öfters beobachtete Chromosomenaberration mit vorangegangenen Virusinfektionen (Röteln, Masern) zusammenhängt. HANSMANN [17], der diese Beobachtungen zustimmend kommentierte, wies darauf hin, daß in der Entstehung der Mutation auch den Viren eine Rolle beizumessen ist. Die schädigenden Effekte können bereits vor der Konzeption, in der empfindlichen Phase der Spermato- bzw. Oogenese zur Geltung kommen.

Gegenüber jede sich auf die Entstehung der Neuralrohrverschluß-Anomalien beziehenden Hypothesen meldeten sich mit der Zeit widerspruchsvolle Erfahrungen. Mit der von uns vertretenen Virustheorie (Coxsackie-ECHO-Gruppe) können die sich erhobenen Widersprüche leicht aufgelöst werden.

Für die sich in bezug auf Zeitperiode, Proportionen und Inhalt der saisonalen Überzahl meldenden Unterschiede liefern die geographisch-klimatischen und die je Jahrgang wahrnehmbaren Schwankungen eine Erklärung. Durch diese saisonalen Verschiebungen und meteorologischen Änderungen wird der Charakter (Virulenz, Organotropie) der Virusepidemie beeinflusst. Dabei können sich

auch aus den genetischen Gegebenheiten und der ungünstigen sozialen Lage der fraglichen Population Unterschiede ergeben.

Manche Verfasser beobachteten auch den Einfluß des mütterlichen Lebensalters und der Geburts-Serienzahl der Frucht. Die Erklärung der dem mütterlichen Alter entsprechenden U-förmigen Verteilung liegt wahrscheinlich darin, daß die jungen Mütter auf Viruswirkungen empfindlicher reagieren, da sie keine Zeit zur Überstehung solcher Infektionen und zur Ausbildung einer Immunität hatten. Bei älteren Müttern treten dagegen eventuelle genetische Gegebenheiten in den Vordergrund, außerdem kann die gesteigerte Mutationsbereitschaft durch Infektionen gefördert werden.

Die Weichheit des Trinkwassers [11, 23, 29] kann unseres Erachtens als Kofaktor in Frage kommen, mit der Saisonalität kann sie jedoch allein stehend nur schwer in Einklang gebracht werden.

Durch Ernährungsfaktoren, wie z. B. übermäßiges Konsum von mit nitrat- und nitrithaltigen Verbindungen konservierten Fleischwaren können bekanntlich Vitaminmangel und Enzymfunktionsstörungen herbeigeführt werden, so daß man mit ihnen als akzessorischen Faktoren rechnen muß, obwohl sich auch hier ein Widerspruch mit der Saisonalität meldet, da im Sommer, in der maximalen Konzeptionsperiode der mit ASp geborenen Früchte gerade die frischen Gemüsen und die vitaminreiche Diät dominiert. Die RENWICKSche Kartoffel-

felseuchen-Hypothese [30] konnte nirgends bestätigt werden.

Zur Beurteilung unserer Hypothese sind weitere Untersuchungen erforderlich. Solche wären

1. IgM-Titeruntersuchungen bei mit auf die Welt gekommenen Neugeborenen und eventuell bei 3 Monate älteren Aborten. Die IgM-Werte der normalen Neugeborenen und die der an Rubeolenembryopathie leidenden Früchte sind bekannt [33, 12].

2. Gezielte virologische Untersuchungen bei lebenden und toten Neugeborenen mit ASp.

3. Zytomorphologische und zytochemische Untersuchungen bei an ASp leidenden toten Früchten mit besonderer Rücksicht auf Virusantigene, sowie Chromosomuntersuchungen bei Neugeborenen.

4. Virologische Diagnostik des common cold der Schwangeren im Laufe des ersten Trimenons.

5. Serienuntersuchung des Coxsackie- und ECHO-Antikörpertiters der Schwangeren im Laufe des ersten Trimenons.

6. Registrierung des Alters der Mütter die an ASp leidende Früchte auf die Welt brachten.

7. Frequenz der ASp in der ersten Hälfte des auf Coxsackie- und ECHO-Epidemien folgenden Jahres.

8. Vergleich der virusepidemiologischen Daten mit den statistischen Daten der ASp-Fälle.

Unser Dank gebührt allen Kollegen, die uns mit ihren Ratschlägen und kritischen Bemerkungen beistanden, sowie den Mitarbeitern sämtlicher Institutionen, die uns ihre Dokumentation zur Verfügung stellten.

LITERATUR

1. BEOLCHINI, P. E., BAILO, U.: Sull'esistenza di variazioni stagionali del anencephalia. *Minerva gynec.* **17**, 928 (1965).
2. BROWN, G. C., EVANS, T. N.: Serological evidence of congenital heart disease. *J. Amer. med. Ass.* **199**, 183 (1967).
3. CANTUARIA, A. A., JONES, A. L.: Immunoglobulin M in human amniotic fluids and its possible association with neural tube defects. *Brit. J. Obstet. Gynec.* **82**, 262 (1975).
4. CZEIZEL, A., RÉVÉSZ, C.: Major malformations of the central nervous system in Hungary. *Brit. J. prev. soc. Med.* **24**, 205 (1970).
- 4A. CZEIZEL, A.: Coxsackievirus and congenital malformations. *J. Amer. med. Ass.* **201**, 156 (1967).
5. EDWARDS, J. H.: Seasonal incidence of congenital disease in Birmingham. *Ann. hum. Genet.* **25**, 89 (1958).
6. ELWOOD, J. H.: Anencephaly in British Isles. *Develop. Med. Child Neurol.* **12**, 582 (1970).
7. ELWOOD, J. H.: Anencephalus in Belfast. Incidence and secular and seasonal variations. *Brit. J. prev. soc. Med.* **24**, 78 (1970).
8. ELWOOD, J. H., MACKENZIE, G.: Comparisons of seasonal and secular variations in the incidence of anencephalus in Belfast and four Scottish cities in 1956-66. *Brit. J. prev. soc. Med.* **25**, 17 (1971).
9. ELWOOD, J. H., NEVIN, N. C.: Factors associated with anencephalus and spina bifida in Belfast. *Brit. J. prev. soc. Med.* **27**, 73 (1973).
10. EVANS, T. N., BROWN, G. G.: Congenital anomalies and virus infections. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **87**, 749 (1973).
11. FIELDING, D. V., SMITHELLIS, R. W.: Anencephaly and water hardness in South-Wales, Lancashire. *Brit. J. prev. soc. Med.* **25**, 217 (1971).
12. FINKEL, A.: Intrauterine infections and IgM concentrations in the cord vein. *J. Canad. med. Ass.* **110**, 38 (1974).
13. GUTHKELCH, A. N.: Studies in Spina bifida cystica. Seasonal variations in the frequency of spina bifida births. *Brit. J. prev. soc. Med.* **16**, 159 (1962).
14. GREGG, N.: Congenital cataract, following German measles in the mother. *Trans. ophth. Soc. Aust.* 1941.
15. HAAS, B., VIVELL, O.: Virus in Rickettsia Infektionen des Menschen. J. F. Lehmann Verlag, München 1965.

16. HANSHAW, G. B.: Congenital cytomegalic infections. Laboratory methods of detection. *J. Pediat.* **75**, 1179 (1969).
17. HANSMANN, I.: Comments in response to "Seasonal variations, etc." *Hum. Genet.* **21**, 207 (1974).
18. HERTIG, A. T., ROCK, J., ADAMS, E. C.: Description of 34 fertilized human ova within the first seventeen days of development. *Amer. J. Anat.* **98**, 435 (1956).
19. HOLMES, L. B., DRISCOLL, S. G., ATKINS, S. L.: Etiological heterogeneity of neural tube defects. *New Engl. J. Med.* **294**, 365 (1976).
20. IMAIZUMI, Y.: Statistical analysis of anencephaly, spina bifida and congenital hydrocephaly in Japan. *Jap. J. hum. Genet.* **19** (2), 115 (1974).
21. LAURENCE, K. M.: The recurrency risk in spina bifida cystica and anencephaly. *Develop. Med. Child Neurol. Suppl.* **20**, 23 (1969).
22. LECK, J.: Causation of neural tube defects. Clues from epidemiology. *Brit. med. Bull.* **30**, 158 (1974).
23. LOWE, C. R., ROBERTS, C. J., LLOYD, S.: Malformations of the central nervous system and softness of local water supplies. *Brit. med. J.* **2**, 357 (1971).
24. LUKÁCS, V. F., ROMHÁNYI, J.: Über eine Meningo-Encephalo-Myocarditis-Epidemie bei Neugeborenen während der Epidemie von Bornholmscher Krankheit in Ungarn, im Jahre 1958. *Ann. Pediat. (Basel)* **194**, 891 (1960).
25. McKEOWN, T., RECORD, R. G.: Seasonal incidence of congenital malformations of the nervous system. *Lancet* **1**, 192 (1951).
26. NIELSEN, J., BRUN PETERSEN, G., THERKELSEN, A. J.: Seasonal variations in the birth of children with aneuploid chromosomal abnormalities. *Hum. Genet.* **19**, 67 (1973).
27. NISHIMURA, H., TAKANO, K., TANIMURA, T., YASUDA, M., UCHIDA, T.: High incidence of several malformations in early human embryos as compared with infants. *Biol. Neonat.* **10**, 93 (1966).
28. NISHIMURA, H.: Fate of human fertilized eggs during prenatal life: Present status of knowledge. *Okijama's Folia anat. jap.* **46**, 297 (1970).
29. PENROSE, L. S.: Genetics on anencephaly. *Mental Defects Res.* **1**, 4 (1957).
30. RENWICK, J. H.: Hypothesis. Anencephaly and spina bifida are usually preventable by avoidance of specific, but unidentified substances present in certain potato tubers. *Brit. J. prev. soc. Med.* **26**, 67 (1972).
31. ROGERS, S. C., WEATHERALL, J. A. C.: Anencephalus, spina bifida, hydrocephalus congenitus in England-Wales 1964-72. *Stud. med. Popul. Subjects.* No. 32, 1973.
32. SANDAHL, B.: Seasonal incidence of some malformations in the central nervous system in Sweden, 1965-1972. *Acta paediat. scand.* **66**, 1 (1977).
33. SEVER, G. L.: Immunoglobulin determinations for the detection of perinatal infections. *J. Pediat.* **75**, 1111 (1969).
34. SEVER, G. L.: Viruses and embryos In: *Congenital malformations. Excerpta Medica Foundation Amsterdam* 1970.
35. SLATER, B. C. S., WATSON, G. I., McDONALD, J. C.: Seasonal variations in congenital abnormalities. Preliminary report of a survey, conducted by the Research Committee of Council of the College of General Practitioners. *Brit. J. prev. soc. Med.* **18**, (1964).
36. SOUTH, M. A., TOMPKINS, W. A., MORRIS, C. R.: Malformations in the central nervous system, associated with type 2 Herpes virus. *J. Pediat.* **75**, 13 (1968).
37. TÜNTE, W.: Zur Häufigkeit angeborener Mißbildungen des ZNSs und des Verdauungstraktes in den Jahren 1950-61. *Humangenetik* **29**, 6 (1965).

Dr. J. KAPUS

Üllői út 86.

H-1089 Budapest, Ungarn