

Aus dem Institut für Pathologie
der Medizinischen
Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Lorenz)

**Kardiovaskuläre Fehlbildungen und Spektrum angeborener
Anomalien in einem Kinderobduktionsgut
von 1960 bis 1989 in Greifswald**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der
Medizinischen Fakultät
der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald
2001

vorgelegt von:
Samir Sayour
geb.: 14.02.65
in Taalabaya
LIBANON

1. Gutachter Prof. Dr. Lorenz , Greifswald
2. Gutachter Prof. Dr. Fanghänel , Greifswald
3. Gutachter Prof. Dr. Dr. Bienengräber , Rostock

Tag der Disputation: 04.11.2002

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. <u>Einleitung und Problemstellung</u>	7
2. <u>Allgemeiner Teil</u>	
2.1 Historischer Hintergrund	8
2.2 Aktuelle Bedeutung der Fehlbildungen	9
2.3 Embryonale Gefäßbildung und Herzentwicklung	10
3. <u>Theoretische Bemerkungen</u>	
3.1 Determinationsperioden und Störungen der intrauterinen Entwicklung	12
3.2 Definition und Ätiologie konnataler Anomalien	13
3.3 Klassifikation konnataler Anomalien	15
3.4 Einteilung kardiovaskulärer Fehlbildungen	17
4. <u>Eigene Untersuchungen</u>	
4.1 Material und Methode	18
4.2 Untersuchungsergebnisse	21
4.2.1 Kindersektionen innerhalb des Gesamtduktionsgutes	22
4.2.2 Geschlechtsverhältnis im Kindersektionsgut	22
4.2.3 Altersstruktur des Kindersektionsgutes	23
4.2.4 Fehlbildungsträger im Kindersektionsgut	25
4.2.5 Geschlechtsverhältnis der Anomalieträger	25
4.2.6 Altersstruktur der Anomalieträger	26
4.2.7 Verteilung der Einfach- und Mehrfachfehlbildungen	27
4.2.8 Anteil der Organsysteme an den konnatalen Anomalien	27
4.2.9 Organbezogene Geschlechts- und Häufigkeitsverteilung konnataler Anomalien	28
4.2.10 Häufigkeit kardiovaskulärer Fehlbildungen	29
4.2.11 Analyse der kardiovaskulären Fehlbildungen nach anatomischen Gesichtspunkten	30
4.2.12 Häufigkeit, Altersstruktur und Geschlechtsverteilung isolierter kardiovaskulärer Fehlbildungen	30
4.2.13 Häufigkeit, Altersstruktur und Geschlechtsverteilung komplexer kardiovaskulärer Fehlbildungen	30
4.2.14 Häufigkeit, Altersstruktur und Geschlechtsverteilung kardiovaskulärer Fehlbildungen mit assoziierten extrakardialen Anomalien	31
4.2.15 Kardiovaskuläre Fehlbildungen im Rahmen definierter Syndrome	31

	<u>Seite</u>
5. <u>Diskussion</u>	
5.1 Kindersektionen innerhalb des Gesamtobduktionsgutes	33
5.2 Analyse der Kindersektionen nach Alter und Geschlecht	35
5.3 Fehlbildungsträger im Kinderobduktionsgut	36
5.3.1 Altersstruktur und Geschlechtsverhältnis der Anomalieträger	37
5.3.2 Fehlbildungsanalyse des Kinderobduktionsgutes von 1960-1989 im Vergleich mit anderen Statistiken	38
5.4 Verteilung der Einfach- und Mehrfachfehl- bildungen	38
5.5 Einteilung kardiovaskulärer Fehlbildungen	39
5.5.1 Analyse der kardiovaskulären Fehlbildungen	40
5.5.2 Kardiovaskuläre Fehlbildungen im Rahmen definierter Syndrome	42
5.6 Häufigkeit, Altersstruktur und Geschlechts- verteilung isolierter kardiovaskulärer Fehlbildungen	45
5.7 Häufigkeit, Altersstruktur und Geschlecht der komplexen kardiovaskulären Fehlbildungen	46
5.8 Häufigkeit, Altersstruktur und Geschlecht kardiovaskulärer Fehlbildungen in Verbindung mit extrakardialen Anomalien	46
5.9 Analyse der nichtkardiovaskulären Fehl- bildungen	47
6. <u>Zusammenfassung</u>	51
7. <u>Literaturverzeichnis</u>	54
8. <u>Anlagen</u>	69

- a) Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen
- b) Selbständigkeitserklärung
- c) Bibliographische Beschreibung

a) Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

1.	Aortenisthmusstenose	AIST
2.	Atresie der Aortenklappe	AAK
3.	Atresie der Pulmonalklappe	APK
4.	Aortenklappenstenose	AKST
5.	A. lusoria	A lus
6.	AV-Kanal	AV-K
7.	Abnorme Mündung der Hohlvenen	AMHv
8.	Agenesie des Ductus Botalli	ADB
9.	Acardius	Ac
10.	Cor triloculare	CT
11.	Cor biloculare	CB
12.	Cossio-Syndrom	Co-S
13.	Ductus arteriosus persistens	DAP
14.	Defekte der Trikuspidalklappe	DTK
15.	Endokard-Fibroelastose	EFE
16.	Ebstein-Anomalie	Eb-A
17.	Eisenmenger-Komplex	E-K
18.	Ektopia cordis	EC
19.	Fehlbildung der Aorta	FAo
20.	Fehlbildung der A. pulmonalis	FAPu
21.	Fehlbildung der Koronararterien	FKA
22.	Fehldrainage der Lungenvenen	FLuV
23.	Linksherzhypoplasie	LHH
24.	isol. Ventrikelseptumdefekt	iVSD
25.	isol. Aortenisthmusstenose	iAIST
26.	isol.Vorhofseptumdefekt	iASD
27.	Kombination von Aortenisthmusstenose und Herzscheidewanddefekten	AIST/HSWD
28.	Lutembacher-Syndrom	L-S
29.	Morbus Fallot	M.Fallot
30.	Mitralstenose und -atresie	MST+MA
31.	Nabelschnurgefässanomalie	NSGA
32.	offenes Foramen ovale	Ofo
33.	Pulmonalstenose	PST
34.	Pseudotruncus aortalis	PTao

35.	Pseudotruncus pulmonalis	PTpu
36.	Sonstige Fehllage des Herzens	FLH
37.	Sonstige Fehlbildungen der grossen arteriellen Gefässe	SFgA
38.	Transposition der grossen Gefässe	TgG
39.	Truncus arteriosus communis persistens	Tacp
40.	Taussig-Bing-Syndrom	TBS
41.	Vorhofseptumdefekt	ASD
42.	Valvuläre Aortenatresie	V AoA
43.	Vorzeitiger Verschluss des Foramen ovale	v V Fo
44.	Ventrikelseptumdefekt	VSD

1. Einleitung und Problemstellung

Angeborene Fehlbildungen zählen neben onkologischen Erkrankungen und Unfällen zu den häufigsten Todesursachen im Rahmen der Säuglings- und Kindersterblichkeit.

Internationale Studien belegen, dass bei einer Fehlbildungsrate von etwa 5% aller Neugeborenen annähernd ein Fünftel der Merkmalsträger lebensbedrohliche morphologische Defekte aufweist (*Schumacher 1988, Bachmann 1997*). Im Spektrum angeborener Anomalien stehen mit einem Drittel der Fälle die kardiovaskulären Fehlbildungen an erster Stelle, wobei rund 30% aller konnatalen Vitien in Kombination mit Anlage- bzw. Entwicklungsstörungen anderer Organe vorkommen. Im Gegensatz zu vielen europäischen Staaten werden in der Bundesrepublik Deutschland angeborene Fehlbildungen bislang nicht systematisch und differenziert erfasst. Derzeit werden lediglich etwa 10% der angeborenen Fehlbildungen registriert. Ein internationaler Vergleich ist damit nicht möglich (*Bachmann 1997*).

Wegen dieser Defizite wurde im Jahre 1993 im Deutschen Ärzteblatt eine Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer zur Errichtung von Fehlbildungsregistern gegeben. Dabei wurde ein bundesweites, flächendeckendes Verbundkonzept zur koordinierten Datenerhebung vorgeschlagen, das vorhandene und sich ergänzende Datenquellen systematisch erschließt sowie bereits realisierte Projekte weiterführt.

Bezüglich dieses Hintergrundes soll die vorliegende Arbeit ein Beitrag zur Epidemiologie angeborener Fehlbildungen unter besonderer Berücksichtigung kardiovaskulärer Anomalien sein. Sie betrachtet ein relativ konstantes Einzugsgebiet über einen 30jährigen Zeitraum.

Mit der Auswertung eines grösseren Obduktionsgutes über eine längere zeitliche Distanz kann eine wichtige Informationsbasis geschaffen werden. Die epidemiologischen Daten ermöglichen den Einstieg in eine weiterführende

ätiologische und pathogenetische Forschung, etwa auch in Verbindung mit ökologischen Studien.

Im Hinblick auf die Ursachenforschung können regionale oder globale Veränderungen von Frequenz und Muster der Fehlbildungen bedeutsam sein. Im Rahmen der klinischen Teratologie dienen Ergebnisse epidemiologischer Studien beispielsweise einer fundierten humangenetischen Beratung. Sie können Möglichkeiten der Prävention und Korrektur von Fehlbildungen eröffnen. So ergibt sich bei der Op-Indikation eines angeborenen Herzfehlers bezüglich der Prognose auch die Frage nach Häufigkeit und Art assoziierter extrakardialer Anomalien.

Bei der retrospektiven Analyse des kindlichen Obduktionsgutes des Institutes für Pathologie der Universität Greifswald für die Jahrgänge 1960 bis 1989 wurden die Häufigkeit, Altersstruktur und Geschlechtsverteilung der Verstorbenen mit angeborenen Fehlbildungen bis zum vollendeten 16. Lebensjahr ermittelt. Weiterhin erfolgte eine Einteilung der angeborenen Anomalien nach Organsystemen, wobei die konnatalen Angiokardiopathien noch detaillierter untersucht wurden.

2. Allgemeiner Teil

2.1 Historischer Hintergrund

Konnatale Anomalien lösten in allen grossen Kulturen der Zeitgeschichte ein reges Interesse aus. Sie fanden früher als Terata -sog. Wunderbildungen- grosse Aufmerksamkeit und erfuhren vielfältige Interpretationen in der Mythologie und darstellenden Kunst. Da angeborene Abnormitäten nicht zur Regel gehören, stehen betroffene Personen auch heute noch nicht selten am Rande der Gesellschaft. Einige der Anomalieträger erlangten jedoch Weltruhm, wie die Siamesischen Zwillinge Chang und Eng Bunkes oder der Genuese

Coloredo, der wegen seines Thorakopagus sogar in den Grafenstand erhoben wurde (Schumacher 1988).

2.2 Aktuelle Bedeutung der Fehlbildungen

Mit der Entwicklung hochspezialisierter diagnostischer und therapeutischer Verfahren ergeben sich immer grössere Möglichkeiten einer frühzeitigen Erfassung und Korrektur von angeborenen Fehlbildungen. Ausserdem bietet die Ursachenforschung kindlicher Fehlbildungen eine ständige wissenschaftliche Herausforderung.

Spätestens seit der Thalidomid-Katastrophe sind mögliche Auswirkungen einer medikamentösen Therapie in der Schwangerschaft in dramatischer Weise offensichtlich geworden. Auch der Reaktorunfall in Tschernobyl 1986 führte zu einem anhaltenden öffentlichen und wissenschaftlichen Interesse hinsichtlich der Abklärung von Zusammenhängen zwischen Umwelteinflüssen, wie der Strahlenexposition und gesundheitlichen Gefahren für Schwangerschaft und Säuglingsentwicklung (*Schoetzau et al. 1995*).

In zunehmendem Maße widmet sich die teratologische Forschung auch präventiven Maßnahmen. So konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass sich durch eine Folsäuresupplementierung in der Frühschwangerschaft die Häufigkeit embryonaler Neuralrohrdefekte auf etwa ein Drittel bis ein Viertel senken lässt (*Rinke und Koletzko 1994*).

Der Drogen- und Alkoholmissbrauch stellen in der Gegenwart in zunehmendem Maße eine Bedrohung für die fetale Entwicklung mit möglichen angeborenen morphologischen und funktionellen Defekten dar. Dabei spielen kardiovaskuläre Anomalien eine vordergründige Rolle (*Löser et al. 1992*).

Vor allem die komplexen Fehlbildungen des Herz-Kreislaufsystems wiesen bis in die Mitte dieses Jahrhunderts eine hohe Letalitätsrate auf. Etwa ein Drittel der Neugeborenen mit konnatalen Vitien verstarb im ersten Lebensmonat, rund 80% im ersten Lebensjahr.

Durch den grossen Aufschwung der Herzchirurgie in den letzten Jahrzehnten sind heute die meisten Patienten mit angeborenem Herzfehler entweder durch eine Palliativoperation oder durch Totalkorrektur erfolgreich zu behandeln. In jüngster Zeit bietet die Herztransplantation eine neue Möglichkeit für konventionell nichtoperierbare konnatale Vitien.

2.3 Embryonale Gefässbildung und Herzentwicklung

Auch heute noch gehört „die Herzentwicklung ... zu den am schwierigsten zu verstehenden Kapiteln der Anatomie“ (Lippert 1982). Diesen Satz schrieb Herr Lippert vor rund zwanzig Jahren und trifft für die heutige wissenschaftliche Forschung in dem Umfang nicht mehr zu, da sich in der Embryologie in den letzten beiden Jahrzehnten einiges getan hat.

Die Embryogenese beinhaltet bis zum 60. Gestationstag nach O`Rahilly und Müller (1987) 23 Entwicklungsstadien der Leibesfrucht, wobei die Herzanlage beim Menschen als sog. kardiogene Platte im 9. Stadium erkennbar ist. Das entspricht einem 1,5 bis 2,5 mm langen Embryo mit einem Ovulationsalter von ca. 20 Tagen. Die Herzentwicklung vollzieht sich im wesentlichen vom Ende der 3. bis 8. Embryonalwoche mit dem Abschluss der Septierung im 23. Entwicklungsstadium. In dieser Phase handelt es sich um einen Embryo von 27 bis 31 mm Scheitel-Steiß-Länge mit einem etwa 3 mm grossen Herzen. In der 12. Embryonalwoche erreicht das Herz seine annähernd endgültige Form.

Die Anlage des Herzens und der Gefässe sind mesodermalen Ursprungs. Die Bildung der menschlichen embryonalen Blutgefässe setzt noch vor der des Herzens zu Beginn der 3. Embryonalwoche, im Stadium 8 der Embryogenese, ein. Schon in der frühen Phase der Herzentwicklung beginnt der sog. Endokardschlauch zu pulsieren. Der embryonale Herzschlag ist durch Ultraschall bereits von der 4. Woche ab zu erkennen. Fetale Herztöne können von der 10. Woche apparativ

registriert werden, durch Auskultation sind sie etwa vom 5. Schwangerschaftsmonat an zu hören.

Die Vielfalt kardiovaskulärer Fehlbildungen resultiert aus der komplizierten wie komplexen embryonalen Entwicklung des Herzens einschließlich der herznahen Gefäße.

Die Kardiogenese beinhaltet zahlreiche, teils nacheinander, teils gleichzeitig ablaufende Umgestaltungsvorgänge (*Steding und Seidl 1980, Schumacher 1988*).

Aus der kardiogenen Platte entwickeln sich zwei Zellstränge, die sich zu Endothelschläuchen umgestalten und durch Verschmelzung einen gemeinsamen Endokardschlauch bilden. Dieser erhält durch eine myoepikardiale Ummantelung aus viszeralem Mesoderm eine Dreischichtung. Die Bildung der Herzschleife geht sehr rasch vonstatten und ist im Stadium 10 (Embryonen mit 12 Somiten) abgeschlossen. Über die Faktoren und Mechanismen der Schleifenbildung des Herzens können heute nicht ganz endgültige Aussagen gemacht werden. Unabhängig davon kommt aber dem Prozess der Schleifenbildung eine sehr grosse Bedeutung für die folgenden Phasen der Herzentwicklung zu, denn in dieser Entwicklungsperiode werden die Voraussetzungen für eines der wesentlichsten Ereignisse der gesamten Herzentwicklung geschaffen, nämlich die Septierung, d.h. die Unterteilung des einheitlichen Lumens in die gesonderten Strombahnen des Körper- und Lungenkreislaufs (*Steding und Seidl 1980*). Durch Drehbewegungen und Septierungsvorgänge wird die Bildung der normalen Herzform erreicht. In der Endphase der Kardiogenese erfolgt die abschließende Ausgestaltung der einzelnen Herzabschnitte, besonders des Klappenapparates.

Zum Verständnis der gestörten Herzarchitektur ist die genaue Kenntnis der normalen Entwicklung des Herzens und der herznahen Gefäße erforderlich. Sie erlaubt die Klärung der formalen Genese einer Reihe von angeborenen Vitien unter Berücksichtigung der teratologischen Determinationsperioden.

3. Theoretische Bemerkungen

3.1 Determinationsperioden und Störungen der intrauterinen Entwicklung

Die intrauterine Entwicklung, die Kyematogenese, verläuft in drei Perioden. Man unterscheidet die Blastogenese (1. bis 15. Gestationstag), die Embryogenese (16. bis 60. Gestationstag) und die Fetogenese (61. bis 280. Gestationstag). Vor der Kyematogenese liegt die Gametogenese mit der Bildung von Ei- und Samenzellen. Fehlbildungen der entsprechenden Phasen bezeichnet man als Gameto-, Blasto-, Embryo- und Fetopathien. Die drei Letztgenannten werden als Kyematopathien zusammengefasst.

Die Ausbildung von angeborenen Anomalien ist nur bei Organen, die sich noch im Entwicklungsprozeß befinden, möglich. Eine Entwicklungsstörung ist um so schwerer, je früher der teratogene Reiz den sich entwickelnden Keimling trifft (*Schumacher 1988, Schumacher, Fanghänel und Persaud 1992*).

Gametopathien und Störungen in der frühen Keimesentwicklung führen oft zum Absterben der Leibesfrucht in der Frühphase der Schwangerschaft und damit zu einer hohen Rate an Spontanaborten (*Berry 1981, Schumacher 1988*).

In der Organogenese überschneiden sich die Phasen der Entwicklung und Differenzierung. Dies erklärt Mehrfachfehlbildungen auch durch eine einzelne Noxe. Weniger die Art und Menge eines Teratogens, sondern der Differenzierungsgrad eines Organs zum Zeitpunkt der Störung entscheidet über die Schwere der Fehlbildung (*Hanhart 1967*).

Als teratogenetische Terminationsperiode charakterisiert man die Zeitspanne in der Gesamtentwicklung eines Organs, in der geeignete Noxen Fehlbildungen induzieren können. In dieser sensiblen Phase der Organogenese besitzt das entsprechende Anlagefeld eine hohe Stoffwechsel- und Wachstumsaktivität.

Die teratogenetischen Determinationsperioden bestimmen somit die Zeitspannen, in denen die Fehlbildungen entsprechend der

normalen Entwicklung des betreffenden Organs formal entstehen können.

Nach Abschluss der Entwicklungs- und Differenzierungsperioden ist die Auslösung einer grobmorphologischen Fehlbildung nicht mehr möglich, der teratogenetische Terminationspunkt ist erreicht (*Schwalbe 1906*).

3.2 Definition und Ätiologie konnataler Anomalien

Eine umfassende Definition des Fehlbildungsbegriffes hat immer wieder Schwierigkeiten bereitet. Aus ethischen Gründen wird der Begriff „Missbildung“ heute nicht mehr verwendet.

Schwalbe gab 1906 eine allgemeingültige Definition: „Eine Missbildung ist eine während der fötalen Entwicklung zustande gekommene, also angeborene Veränderung der Morphologie eines oder mehrerer Organe oder Organsysteme oder des ganzen Körpers, welche außerhalb der Variationsbreite der Spezies gelegen ist“. Diesen Text schrieb Herr *Schwalbe* 1906, also vor fast einhundert Jahren. Heute differenziert man embryonale und fötale Entwicklung eindeutiger. Herr *Schwalbe* meinte diesbezüglich höchstwahrscheinlich die embryonale, eine vor der 12. Schwangerschaftswoche eingetretene Missbildung.

Degenhardt (1971) formulierte die angeborenen Anomalien als eine anatomische Abweichung von der Form, Grösse oder Differenzierung eines oder mehrerer Organe oder des gesamten Organismus außerhalb der physiologischen Variabilität als Folge einer intrauterinen Entwicklungsstörung.

Bei *Eckes* (1977) wird jede Fehlentwicklung, für die ein pränataler Beginn geltend gemacht werden kann, als konnatale Anomalie bezeichnet.

Czeizel (1992) definiert die angeborenen Fehlbildungen umfassend als morphologischen, funktionellen oder biochemischen Defekt zum Zeitpunkt der Geburt. Damit wird die Einordnung von Stoffwechselstörungen bzw. Enzymdefekten, von

konnatalen Geschwulstbildungen und Infektionen mit Defektbildungen möglich.

Reduzierte *Schwalbe* (1906) in seiner klassischen Definition den Fehlbildungsbegriff auf rein morphologische Abweichungen von der Norm, wird er heute inhaltlich auch auf in der Keimesentwicklung induzierte Funktions- und Regulationsstörungen erweitert.

Die Ursachen von Fehlbildungen sind keineswegs befriedigend geklärt. Man hatte bis 1941 angenommen, dass alle Fehlbildungen chromosomal bedingt seien. *Gregg* (1911) konnte mit der Entdeckung der Rötelnembryopathie zeigen, dass auch aus der Umwelt ein maßgeblicher Einfluss auf die Entwicklung der Leibesfrucht ausgeübt werden kann.

Neben den gen- bzw. chromosomenbedingten Störungen sind als exogene Ursachen anerkannt: ionisierende Strahlen, radiomimetische Substanzen, Infektionen durch Viren und Bakterien, Sauerstoffmangel, Medikamente, Hormon - Störungen, Antimetabolite und Stoffwechselstörungen, Fehlernährung mit Hypo- oder Hypervitaminosen sowie Alkohol- und Drogenmissbrauch.

Man geht davon aus, dass 10% der Entwicklungsstörungen durch exogene Ursachen ausgelöst werden, 10 bis 30% auf Gen- und Chromosomenmutationen rückführbar sind und somit bei etwa 2/3 aller Fehlbildungen, die Ursache der angeborenen Anomalien nicht bekannt ist, wobei man an ein multifaktorielles Geschehen denkt (*Grosse 1957, Degenhardt 1971, Endl und Schaller 1973, Eckes 1977, Schaller 1977, Pelz et al. 1983, Schreiber und Tennstedt et al. 1983, Schumacher 1988, Fanghänel und Scherber 1990, Gutermann 1992, Resler, Resler und Fanghänel 1983*).

Es ist aber auch bekannt, dass nicht zwangsläufig nach dem Einwirken einer exogenen Noxe eine Fehlbildung entstehen muss, so dass der Umwelt in gewisser Weise die Rolle eines Selektionsfaktors für eine genetische Disposition zukommt.

3.3 Klassifikation konnataler Anomalien

Bei der Analyse von Fehlbildungen fällt immer wieder die unterschiedliche Klassifikation bzw. Nomenklatur auf. Angeborene Anomalien können z.B. eingeteilt werden nach der Determinationsperiode ihrer Entstehung (ontogenetische Klassifikation), nach der Ursache der Fehlbildung (ätiologische Klassifikation) oder der Entstehungsweise (morphogenetische Klassifikation).

Eine weitere Möglichkeit ergibt sich durch die Untergliederung nach Organsystemen oder nach Leit- und Begleitfehlbildungen. Die Klassifikation nach teratogenetischen Determinationsphasen stößt auf Schwierigkeiten, da diese nicht immer sicher zu bestimmen sind. Die Einteilung angeborener Anomalien nach der anatomischen Lokalisation bietet die meisten Vorteile, da man so alle vorkommenden Fehlbildungen relativ einfach zuordnen kann. Der Nachteil dieser Variante besteht darin, dass beim Vorkommen von mehreren Fehlbildungen eines Merkmalträgers durch die Mehrfachaufführung bei der zahlenmäßigen Erfassung letztlich in der Statistik mehr Fehlbildungen registriert sind als fehlgebildete Individuen.

Eine Voraussetzung für aussagekräftige und vergleichbare epidemiologische Fehlbildungsstudien ist die Anwendung eines allgemein anerkannten Klassifikationssystems. Sehr lange bemühte man sich um ein einheitliches und praktisch gut anwendbares Klassifikationsschema (*Benirschke et al., Opitz et al., Spranger 1979*).

Im Jahre 1982 wurde von einer internationalen interdisziplinären Arbeitsgruppe unter Leitung von Spranger eine Einteilung morphischer Störungen unter besonderer Beachtung von Ätiologie und Pathogenese zur Anwendung vorgeschlagen (*Spranger et al. 1982*). Diese Nomenklaturempfehlung wurde inzwischen von vielen Autoren aufgegriffen (*Keeling et al. 1989, Khoury et al. 1990, Pelz et al. 1983, Schumacher et al. 1992, Kohl, G. 1993, Kohl, U. 1993, Böhm 1984*).

In dieser Systematisierung sind folgende Störungen definiert:

Malformation: ist ein morphologischer Defekt eines Organs, eines Organteils oder einer grösseren Region des Körpers, welcher aus einem abnormen inneren Entwicklungsprozess resultiert.

Disruption: ist ein morphologischer Defekt eines Organs, eines Organteils oder einer grösseren Region des Körpers, welcher durch den äußerlich ausgelösten Zusammenbruch oder eine Störung eines bisher normal verlaufenen Entwicklungsprozesses entsteht.

Deformation: ist eine abnorme Form, Gestalt oder Stellung eines Körperteils, welche durch mechanische Krafteinwirkung entsteht.

Dysplasie: ist eine abnorme Zellorganisation eines Gewebes und das daraus resultierende morphologische Resultat bzw. der Prozess und die Konsequenz einer Dyshistogenese.

Polytoper Felddefekt: ist ein Muster multipler Anomalien, welche durch die Störung eines einzelnen Entwicklungsfeldes entstehen und dabei topisch unterscheidbar sind.

Sequenz: ist ein Muster multipler Anomalien, die durch einen einzelnen bekannten oder vermuteten pathogenetischen Faktor hervorgerufen werden sowie zeitlich und räumlich getrennt auftreten.

Syndrom: ist ein Muster multipler Anomalien, die auf eine gemeinsame pathogenetische Ursache zurückgeführt werden können und dabei keine Sequenz und keinen polytopen Felddefekt repräsentieren.

Assoziation: ist ein nicht zufällig auftretendes bzw. statistisch gesichertes Muster multipler Anomalien bei einem oder mehreren Individuen, nicht als polytoper Felddefekt, Sequenz oder Syndrom bekannt.

Die Einteilung wurde praktiziert nach angeborenen Anomalien des Organsystemes, wobei die kardiovaskulären Fehlbildungen noch einer weitergehenden Analyse unterzogen wurden.

3.4 Einteilung kardiovaskulärer Fehlbildungen

Die Einteilung konnataler kardiovaskulärer Fehlbildungen kann nach verschiedenen Gesichtspunkten vorgenommen werden. So ergibt sich unter Berücksichtigung klinischer Aspekte, insbesondere der hämodynamischen Auswirkungen, folgende Gliederungsmöglichkeit der Herzvitien:

Azyanotische Vitien (bei Links-rechts-Shunt)

1. Vorhofseptumdefekt
2. Ventrikelseptumdefekt
3. Lutembacher-Syndrom
4. persistierender Ductus arteriosus Botalli
5. Fehleinmündungen der Lungenvenen

Zyanotische Vitien (bei Rechts-links-Shunt)

1. Fallotsche Tetralogie
2. Fallotsche Pentalogie
3. Fallotsche Trilogie
4. Eisenmenger-Komplex
5. Transposition der grossen Gefässe
6. Truncus arteriosus communis persistens
7. Aortenisthmusstenose (infantiler Typ)
8. Taussig-Bing-Syndrom
9. Hypoplastisches Linksherzsyndrom

Vitien ohne Shunt

1. Aortenisthmusstenose (Erwachsenentyp)
2. Angeborene isolierte Klappenfehler

Unsere Analyse folgt der Klassifikation nach anatomischen Gesichtspunkten, wie sie u. a. auch durch *Münzfefering (1968)* Anwendung fand.

4. Eigene Untersuchungen

4.1 Material und Methode

Am Institut für Pathologie der Universität Greifswald wurden in den Jahren 1960 bis 1989 32073 Obduktionen aller Altersstufen durchgeführt. In der Auswertung fand das Kinderobduktionsgut bis zum vollendeten 16. Lebensjahr einschließlich der abortierten Föten sowie der Früh- und Totgeborenen Berücksichtigung. Es wurden alle Verstorbenen der oben genannten Gruppen, welche in Greifswald sowie innerhalb des früheren Landkreises Greifswald einschließlich der Nachbarkreise Wolgast, Anklam und Demmin ad exitum kamen, obduziert. Die Verstorbenen vor dem 16. Lebensjahr, welche einer rechtsmedizinischen Untersuchung zugeführt werden mussten, blieben in dieser Analyse unberücksichtigt. Für alle Totgeborenen und Verstorbenen, die bei Todeseintritt das 16. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten, bestand in der DDR laut Anordnung über die Ärztliche Leichenschau vom 04.12.1978, §8, Obduktionspflicht, so dass sich in dem analysierten Sektionsgut eine fast lückenlose Population der untersuchten Altersgruppen dieses Territoriums bei nahezu gleichgebliebenem Einzugsgebiet findet.

Es erfolgte eine weitgehend einheitliche pathomorphologische Diagnostik und Befunddokumentation. Die Obduktionen wurden überwiegend von paidopathologisch erfahrenen Untersuchern ausgeführt. Die Daten wurden durch Sichtung der Sektionsprotokolle erhoben, mit Hilfe eines Computerprogramms analysiert, tabellarisch und graphisch aufgearbeitet sowie statistischen Berechnungen unterzogen.

Bei der rechnerischen Analyse der Fehlbildungshäufigkeiten wurden ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ und ein Freiheitsgrad von 1 (FG = 1) zugrunde gelegt. Mittels Kontingenztafelanalyse wurde die Nullhypothese auf Homogenität überprüft. So wurde, wenn nach dem χ^2 -Test mit Yateskorrektur das errechnete χ^2 grösser als das

tabellarische χ^2 (3,841) war, die Nullhypothese abgelehnt, d.h. die Häufigkeitsunterschiede als signifikant bewertet.

Der Untersuchungszeitraum knüpft kontinuierlich an die im Rahmen einer Promotionsschrift von *Schultrich (1960)* für die Jahre 1953 bis 1959 erhobenen Daten und Befunde bei der Auswertung von Herz- und Gefäßfehlbildungen im Kindesalter am Greifswalder Institut für Pathologie an, so dass sich insgesamt ein repräsentativer Vergleichszeitraum für kardiovaskuläre Fehlbildungen ergibt. Die Auswertung unseres Untersuchungsmaterials reicht bis zum Jahr 1989, da ab 1990 die Sektionsfrequenz stark rückläufig war, so dass weiterführende Analysen keine vergleichbaren Aussagen erlaubt hätten.

Wie von *Zschoch und Mahnke (1968)* sowie *Höpker (1984)* empfohlen, wurde die Population der vor dem 16. Lebensjahr Verstorbenen in mehrere Altersgruppen untergliedert, um der Heterogenität der kindlichen Entwicklungsstufen gerecht zu werden.

Zur Untersuchung der Altersstruktur wurden die kindlichen Sektionsfälle entsprechend der in der ehemaligen DDR geltenden Regelungen und in Anlehnung an die für internationale Vergleiche üblichen WHO-Definition sowie unter Berücksichtigung des Personenstandsgesetzes in der Fassung bis zum 31.03.1994 unterteilt in:

- **Fehlgeborene** bzw. abortierte Feten; Leibesfrüchte mit einem Gewicht unter 1000g ohne Lebenszeichen.
- **Totgeborene** Leibesfrüchte ohne Lebenszeichen mit einem Gewicht von mindestens 1000g .
- **Frühgeborene** alle lebendgeborenen Früchte mit einer Gestationsdauer von weniger als 37 vollendeten Schwangerschaftswochen bzw. einem Geburtsgewicht unter 2500g.
- **Neugeborene** nach der 37. Schwangerschaftswoche lebend

- Geborene bis zum vollendeten 28. Lebenstag.
- **Säuglinge** vom vollendeten 28. Lebenstag bis zum Abschluss des 1. Lebensjahres.
- **Kinder** vom abgeschlossenen 1. Lebensjahr bis zum vollendeten 16. Lebensjahr.

Von Interesse waren Altersstruktur und Geschlechtsverhältnis des Gesamtabduktionsgutes sowie der Träger konnataler Anomalien. Weiterhin wurde eine organsystembezogene Fehlbildungsanalyse mit detaillierter Betrachtung kardiovaskulärer Anomalien vorgenommen.

Die konnatalen Kardioangiopathien rekrutieren sich aus einem unselektierten Kinderabduktionsgut, da sich sowohl an der hiesigen Universität als auch im Umland kein herzchirurgisch ausgerichtetes Klinikum befindet.

Unberücksichtigt blieben angeborene Stoffwechselstörungen und konnatale Myopathien.

Bei der Einordnung multipler angeborener Fehlbildungen in Organsysteme wurden in der Auswertung die betroffenen anatomischen Strukturen immer einzeln gezählt, so dass sich in Summation mehr als 100% ergeben.

Im Rahmen der sehr umfangreichen Aufgabenstellung mit der Erfassung und Auswertung der Fehlbildungsfälle in einem 30jährigen Untersuchungszeitraum erfolgte zum besseren Überblick und zur vergleichenden Analyse die Zusammenstellung von 3 Untersuchungsdekaden.

Bei der Erfassung von Fehlbildungen wurde folgende anatomische Gruppeneinteilung vorgenommen:

Gruppe I : Herz- und Gefäßfehlbildungen

Gruppe II: Nichtkardiovaskuläre Fehlbildungen

1. Neuralrohrdefekte und sonstige ZNS-Fehlbildungen
2. Andere Schisisgruppen
 - a: Zwerchfelldefekte
 - b: Lippen-Kiefer-Gaumenspalten
 - c: Bauchwandspalten und Omphalozelen

3. Situs inversus
4. Fehlbildungen des Respirationstraktes
5. Fehlbildungen des Digestionstraktes
6. Urogenitalfehlbildungen
7. Alienie bzw. Milzfehlbildungen
8. Leberanomalien
9. Fehlbildungen des Endokriniums
10. Thymusanomalien
11. Skelettfehlbildungen
12. Äußere dysplastische Stigmata

Gruppe III: Kombinierte Fehlbildungen (Anomalien der Gruppen I und II bei einem Merkmalsträger)

In einer zusätzlichen IV. Gruppe wurden die häufigsten syndromal zuordbaren Fehlbildungsmuster erfasst, wie z. B. die klassischen Trisomie-Syndrome oder die Potter-Sequenz.

4.2 Untersuchungsergebnisse

4.2.1 Kindersektionen innerhalb des Gesamtoptionsgutes

Am Institut für Pathologie wurden im Beobachtungszeitraum 32073 Obduktionen durchgeführt, darunter 6451 Kindersektionen bis zum vollendeten 16. Lebensjahr. Dies entspricht einem Anteil von 20,1% am Gesamtoptionsgut (Tabelle 1). In einem Sektionsfall (Protokoll 120/64 als 2. Zwilling, Gesamtgrösse: 22cm, Gesamtgewicht: 900g) war eine Geschlechtsbestimmung nicht möglich. Dieser Fall wurde in die Berechnungen nicht mit einbezogen, außer bei der Analyse des gesamten Obduktionsgutes in Tabelle 2. Abb.1

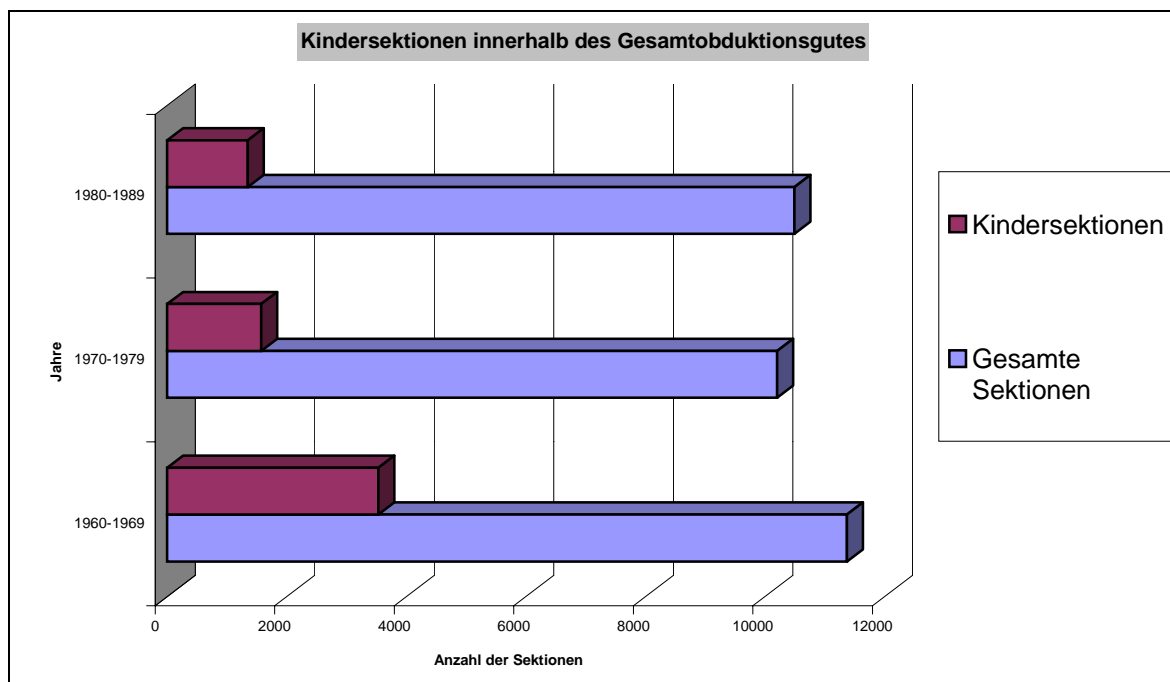


Abb.1

4.2.2 Geschlechtsverhältnis im Kindersektionsgut

Im gesamten Beobachtungszeitraum von 1960 bis 1989 wurden 6451 Kinderobduktionen durchgeführt. Davon waren 3705 männlichen Geschlechts, dies entspricht einem Anteil von

57,4% am gesamten Kinderobduktionsgut. 2746 waren weiblichen Geschlechts, dies entspricht 42,6% am gesamten Kinderobduktionsgut, (Tabelle 3, Abb.2,3,4).

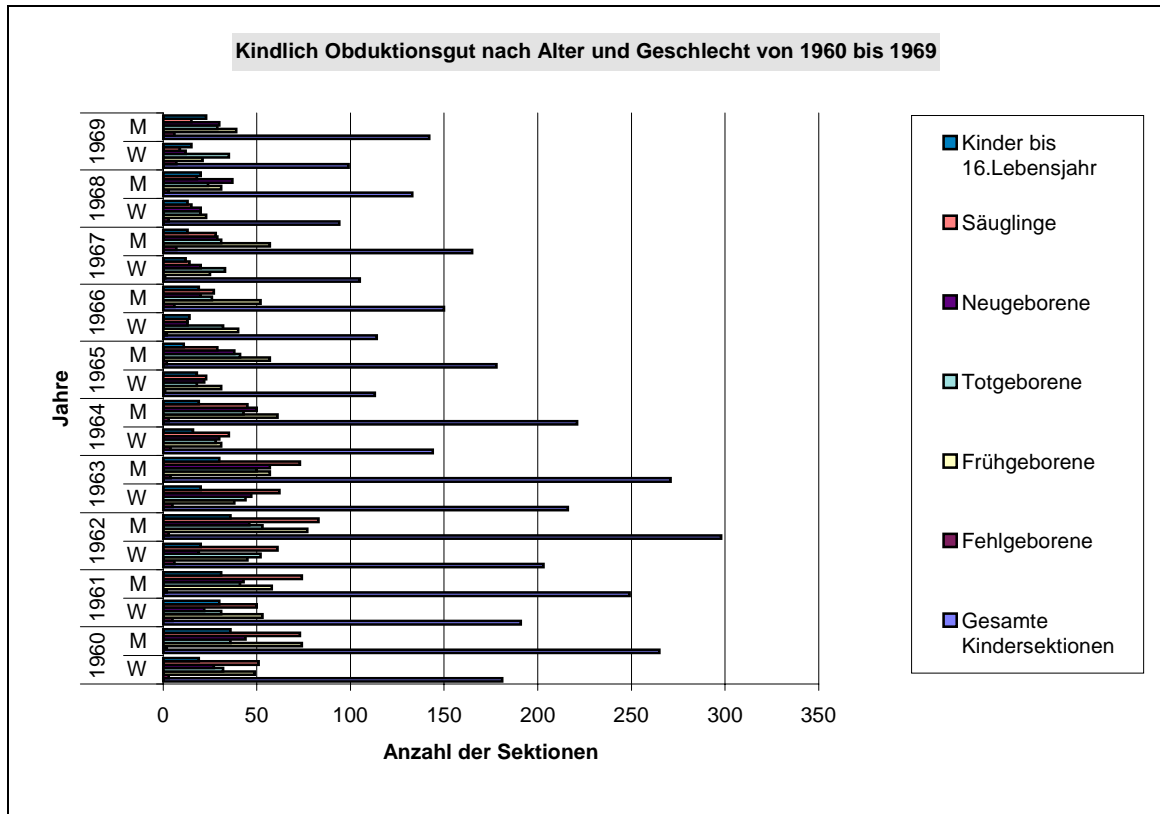


Abb. 2

4.2.3 Altersstruktur des Kindersektionsgutes

Im gesamten 30jährigen Kinderobduktionsgut waren die Frühgeborenen (1854) und die Totgeborenen (1236) am häufigsten. Die Neugeborenen (1087), die Säuglinge (1066), die Kinder bis zum vollendeten 16. Lebensjahr (846) wechselten jeweils in den 10 Jahresabschnitten ihren Anteil. Zuletzt fanden sich die Fehlgeborenen (363) (Tabelle 3, Abb.2,3,4).

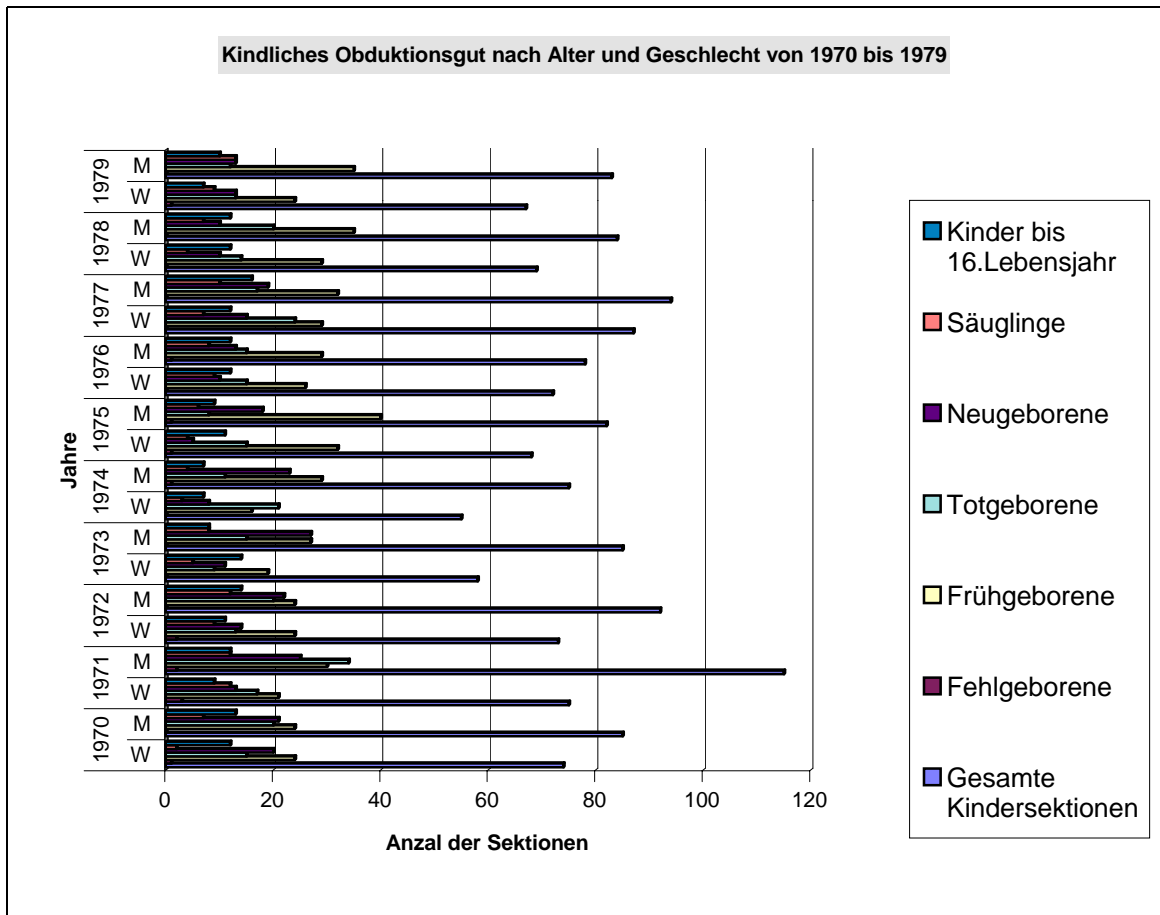


Abb. 3

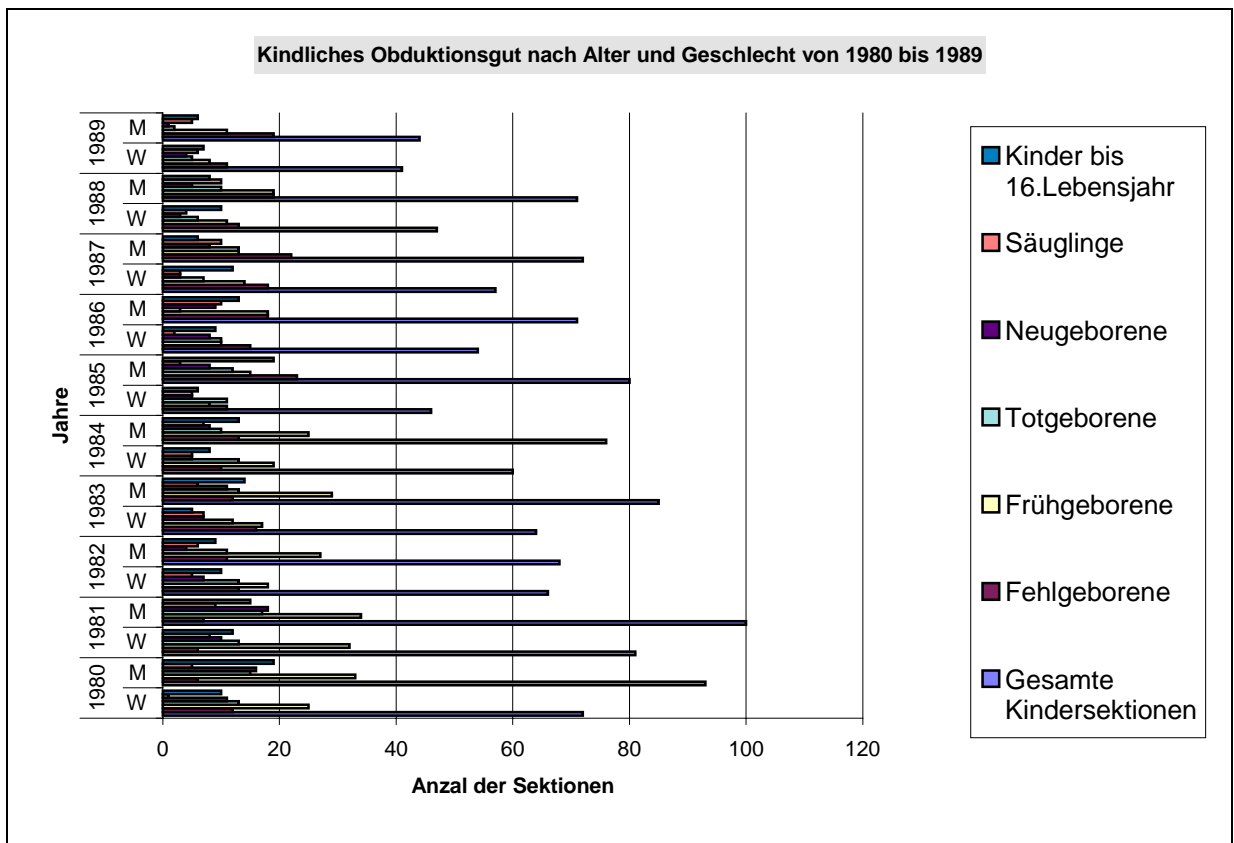


Abb. 4

4.2.4 Fehlbildungsträger im Kindersektionsgut

In dem 30jährigen Sektionsmaterial fanden sich unter den 6451 Kindersektionen 1314 Fehlbildungsträger. Der prozentuale Anteil liegt hier bei 20,4% (Tabelle 1).

4.2.5 Geschlechtsverhältnis der Anomalieträger

Während des gesamten 30jährigen Beobachtungszeitraumes überwog das männliche Geschlecht (729) gegenüber dem weiblichen (585) bezüglich des Aufweisens von Anomalien (Tabellen 5, Abb.5,6,7).

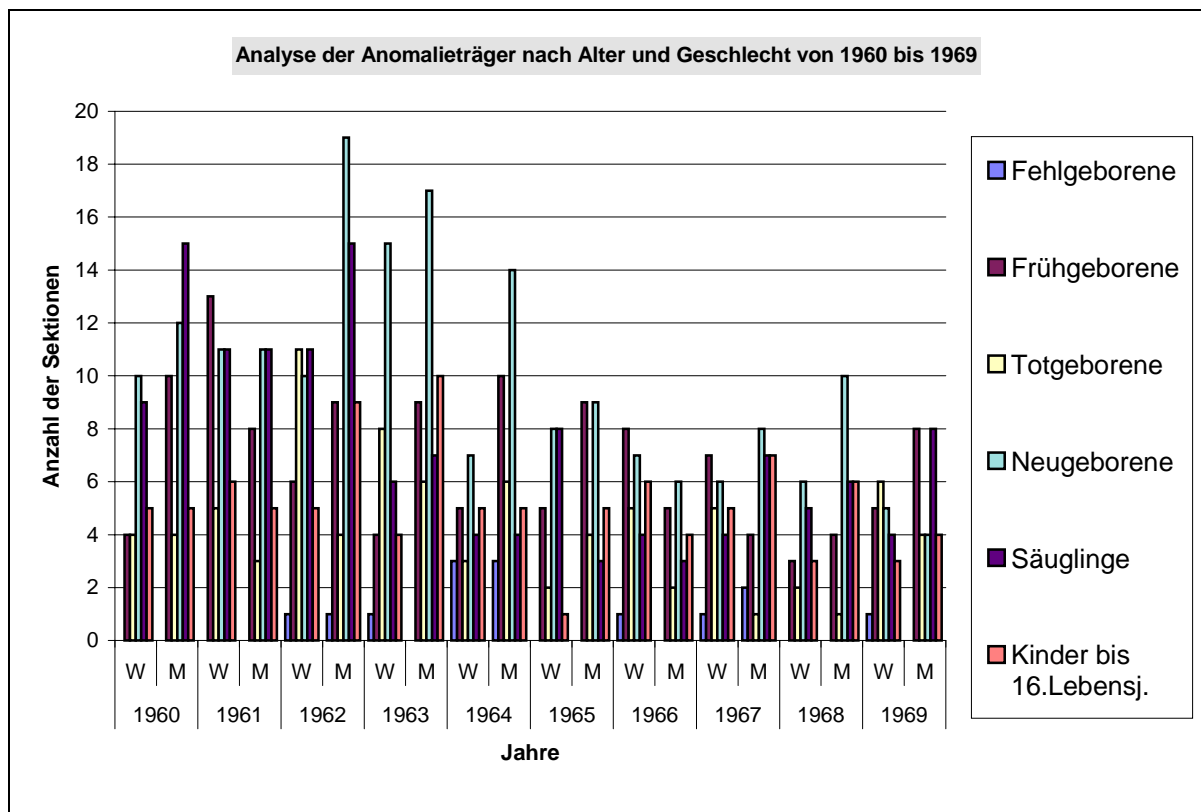


Abb. 5

4.2.6 Altersstruktur der Anomalieträger

In den 60er Jahren wiesen die neugeborenen obduzierten Kinder am häufigsten Anomalien auf, gefolgt von den Säuglingen. An dritter Stelle standen die Frühgeborenen (Tabelle 5, Abb. 5). In den 70er Jahren waren die Neugeborenen bezüglich Anomalien ebenfalls am häufigsten vertreten, danach kamen die Frühgeborenen und dann die Säuglinge (Tabelle 5, Abb. 6).

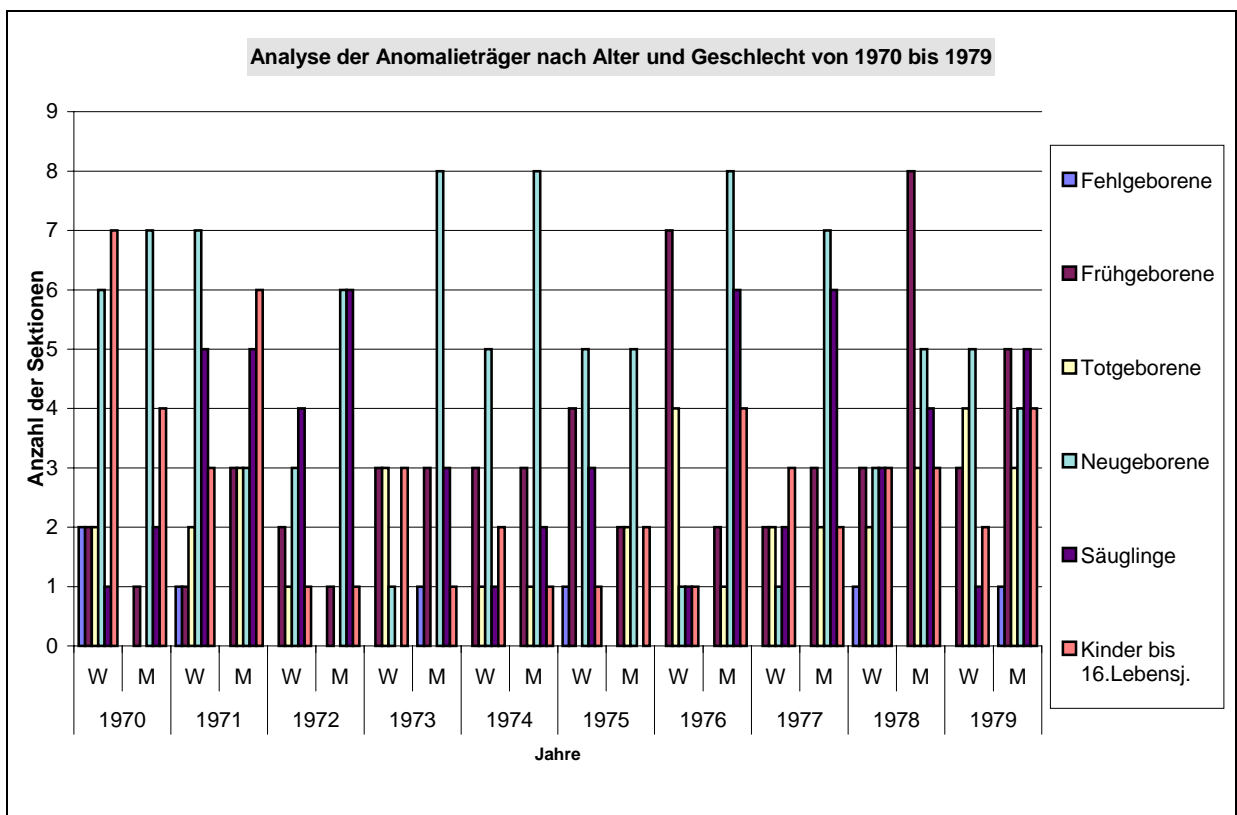


Abb. 6

In den 80er Jahren standen die Frühgeborenen an erster Stelle, gefolgt von den Neugeborenen. An dritter Stelle standen die Kinder bis zum 16. Lebensjahr (Tabelle 5, Abb. 7).

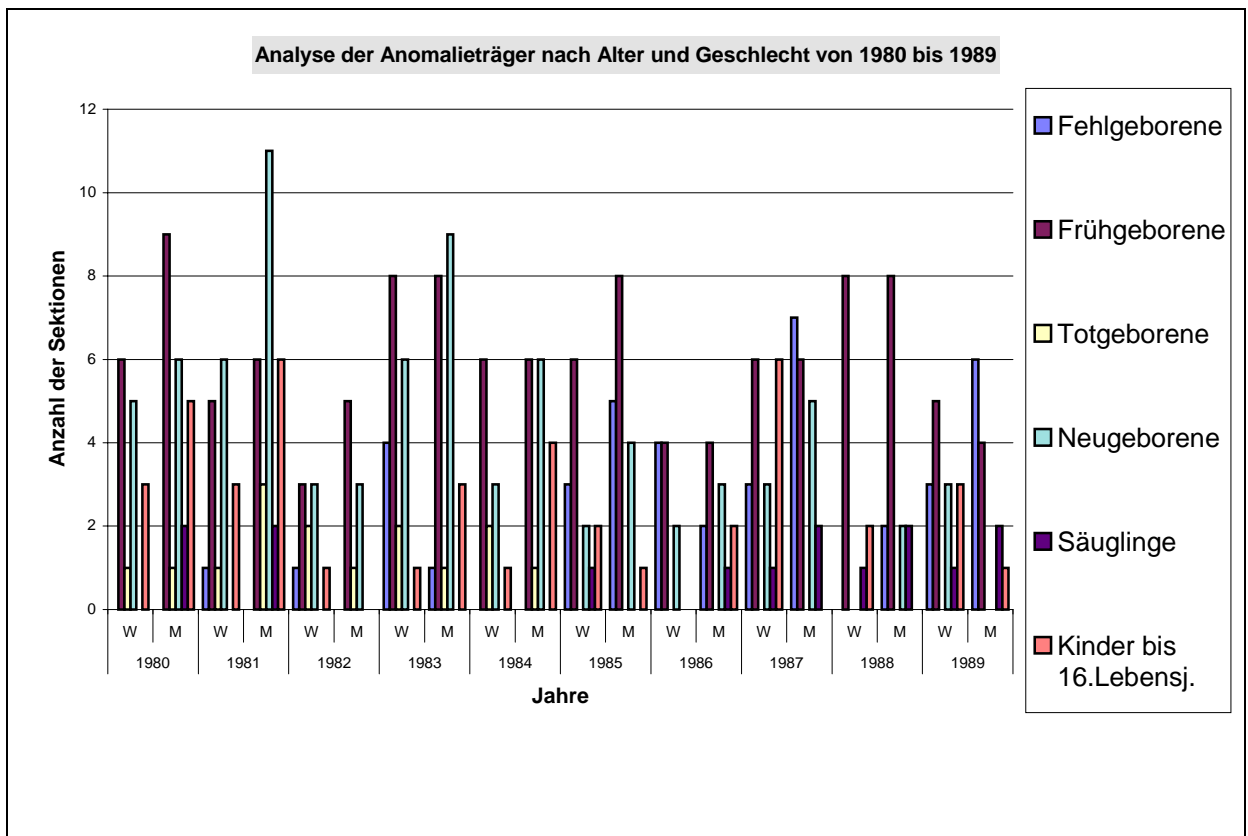


Abb. 7

4.2.7 Verteilung der Einfach- und Mehrfachfehlbildungen

In den 60er als auch den 70er Jahren waren die Mehrfachfehlbildungen (365/1960 , 316/1970) häufiger als die Einfachfehlbildungen (314/1960 , 138/1970). In den 80er Jahren überwoogen die Einfachfehlbildungen (162) gegenüber den Mehrfachfehlbildungen (175) (Tabelle 6).

4.2.8 Anteil der Organsysteme an den konnatalen Anomalien

Von 1960 bis 1969 waren die Urogenitalfehlbildungen am häufigsten (233), gefolgt von den Skelettmissbildungen (195) und den Neuralrohrdefekten (159) (Tabelle 19,20, Abb. 8).

Von 1970 bis 1979 waren die Magen-Darm-Trakt-Fehlbildungen am häufigsten (109), gefolgt von den Neuralrohrdefekten (103) und den Skelettmissbildungen (95), (Tabelle 19,21, Abb. 8). Von 1980 bis 1989 traten am häufigsten die Skelettmissbildungen (149) sowie die Magen-Darm-Trakt-Fehlbildungen (149), gefolgt von den Urogenitalfehlbildungen (129) sowie Neuralrohrdefekten (116) auf (Tabelle 19,22, Abb. 8).

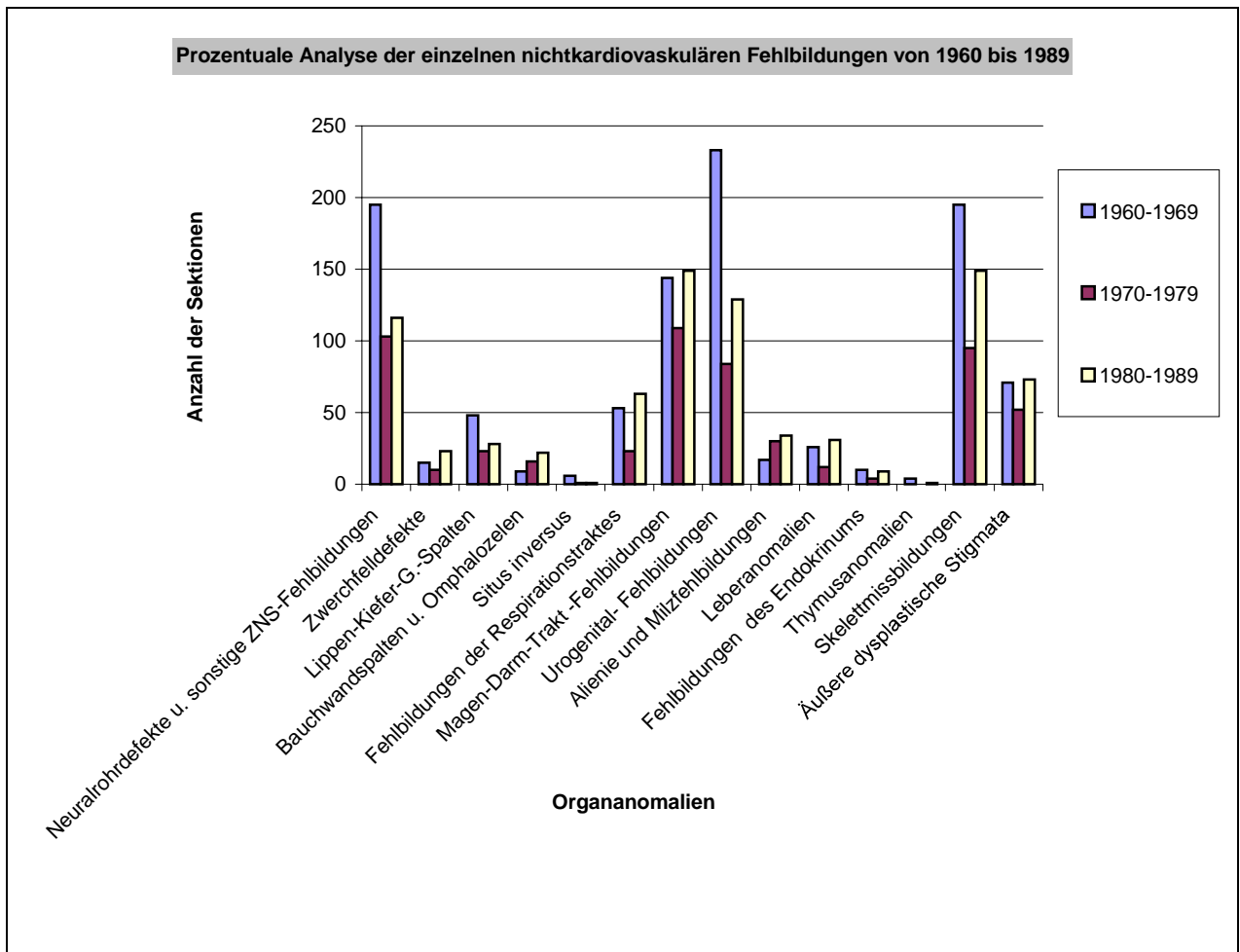


Abb. 8

4.2.9 Organbezogene Geschlechts- und Häufigkeitsverteilung konnataler Anomalien

Bei den organbezogenen Fehlbildungen überwog auch hier der männliche Anteil gegenüber dem weiblichen. Die prozentuale Verteilung lag bei 52,6% männlichen und 47,4% weiblichen Fehlbildungen.

Die urogenitalen Fehlbildungen überwogen in den 60er Jahren bei den männlichen obduzierten Kindern.

In den 70er Jahren überwogen bei den männlichen obduzierten Kindern die Magen-Darm-Trakt-Fehlbildungen.

In den 80er Jahren standen bei den gleichen Fehlbildungen die männlichen und weiblichen Kinder im nahezu gleichen prozentualen Anteil gegenüber (Tabellen 25, 26, 27).

4.2.10 Häufigkeit kardiovaskulärer Fehlbildungen

In dem gesamten Kinderobduktionsgut von 1960 bis 1989 wurden 280 sezierte Kinder mit reinen kardiovaskulären Fehlbildungen gefunden. Dies entspricht 21,3% der gesamten Fehlbildungen. Herzkreislaufanomalien in Verbindung mit anderen Fehlbildungen fanden sich in 25,6% (Tabelle 1, Abb. 9).

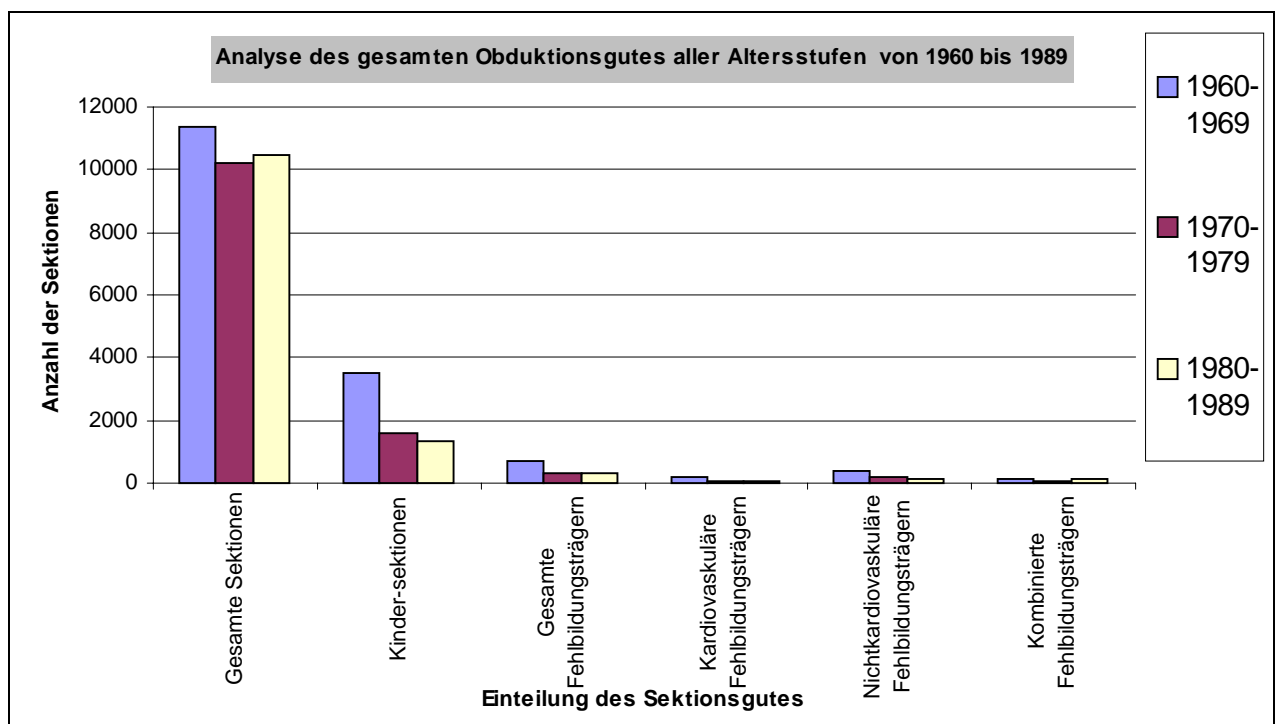


Abb. 9

4.2.11 Analyse der kardiovaskulären Fehlbildungen nach anatomischen Gesichtspunkten

Die Einteilung der kardiovaskulären Fehlbildungen nach anatomischen Gesichtspunkten wurde in Anlehnung an *Münzfering* (1968) durchgeführt.

Dabei erfolgte die Klassifikation der konnatalen kardiovaskulären Fehlbildungen in zehn Hauptgruppen mit Zuordnung in Untergruppen (Tabellen 12, 13, 14).

4.2.12 Häufigkeit, Altersstruktur und Geschlechtsverteilung isolierter kardiovaskulärer Fehlbildungen

Isolierte kardiovaskuläre Fehlbildungen traten am häufigsten in den 60er Jahren auf. Das männliche Geschlecht überwog gegenüber dem weiblichen in den gesamten 30 Jahren. In den 60er Jahren standen die Neugeborenen an erster Stelle, gefolgt von den Frühgeborenen und danach den Säuglingen.

In den 70er Jahren waren am häufigsten die Neugeborenen betroffen, dann die Säuglinge und an dritter Stelle die Frühgeborenen.

In den 80er Jahren waren an erster Stelle die Neugeborenen, an zweiter Stelle die Frühgeborenen und an dritter Stelle die Kinder bis zum vollendeten 16. Lebensjahr (Tabelle 7).

4.2.13 Häufigkeit, Altersstruktur und Geschlechtsverteilung komplexer kardiovaskulärer Fehlbildungen

In den gesamten 30 Jahren überwog das männliche (124) gegenüber dem weiblichen (75) Geschlecht.

Die komplexen kardiovaskulären Fehlbildungen traten am häufigsten in den 60er Jahren auf. Dort standen an erster Stelle die Neugeborenen, gefolgt von den Säuglingen, danach die Kinder bis zum vollendeten 16. Lebensjahr.

In den 70er Jahren standen - ebenfalls wie auch in den 80er Jahren - die Neugeborenen an erster Stelle. In den 70er Jahren waren jedoch die Kinder bis zum vollendeten 16. Lebensjahr an zweiter Stelle und die Frühgeborenen an dritter Stelle. In den 80er Jahren standen die Frühgeborenen an zweiter Stelle und die Kinder bis zum vollendeten 16. Lebensjahr an dritter Stelle (Tabelle 8).

4.2.14 Häufigkeit, Altersstruktur und Geschlechtsverteilung kardiovaskulärer Fehlbildungen mit assoziierten extra-kardialen Anomalien

Im gesamten 30jährigen Sektionsgut dominierte das männliche Geschlecht.

Am häufigsten traten die kardiovaskulären Fehlbildungen mit nichtkardiovaskulären Fehlbildungen in den 60er Jahren auf.

In den 60er, 70er und 80er Jahren standen die Neugeborenen an erster Stelle und die Frühgeborenen an zweiter Stelle.

In den 60er und 70er Jahren waren die Säuglinge an dritter Stelle, in den 80er Jahren die Kinder bis zum vollendeten 16. Lebensjahr (Tabelle 27).

4.2.15 Kardiovaskuläre Fehlbildungen im Rahmen definierter Syndrome

Es wurden verschiedene kardiovaskuläre Fehlbildungen im Rahmen definierter Syndrome gefunden (Tabelle 18).

Am häufigsten war in den 30 Jahren der Morbus Fallot mit 25 Fällen, dies entspricht 8,9% der gesamten kardiovaskulären Fehlbildungen. Mit 11 Fehlbildungen folgt an zweiter Stelle das Taussig-Bing-Syndrom, was 3,9% der gesamten kardiovaskulären Fehlbildungen entspricht.

An dritter Stelle folgten Cossio-Syndrom mit 5 Fällen, (1,8% der gesamten kardiovaskulären Fehlbildungen), und Ebsteinanomalie mit 4 Fällen, danach Lutembacher-Syndrom und

Eisenmenger-Komplex mit jeweils einem Fall (Tabelle 18, Abb. 10).

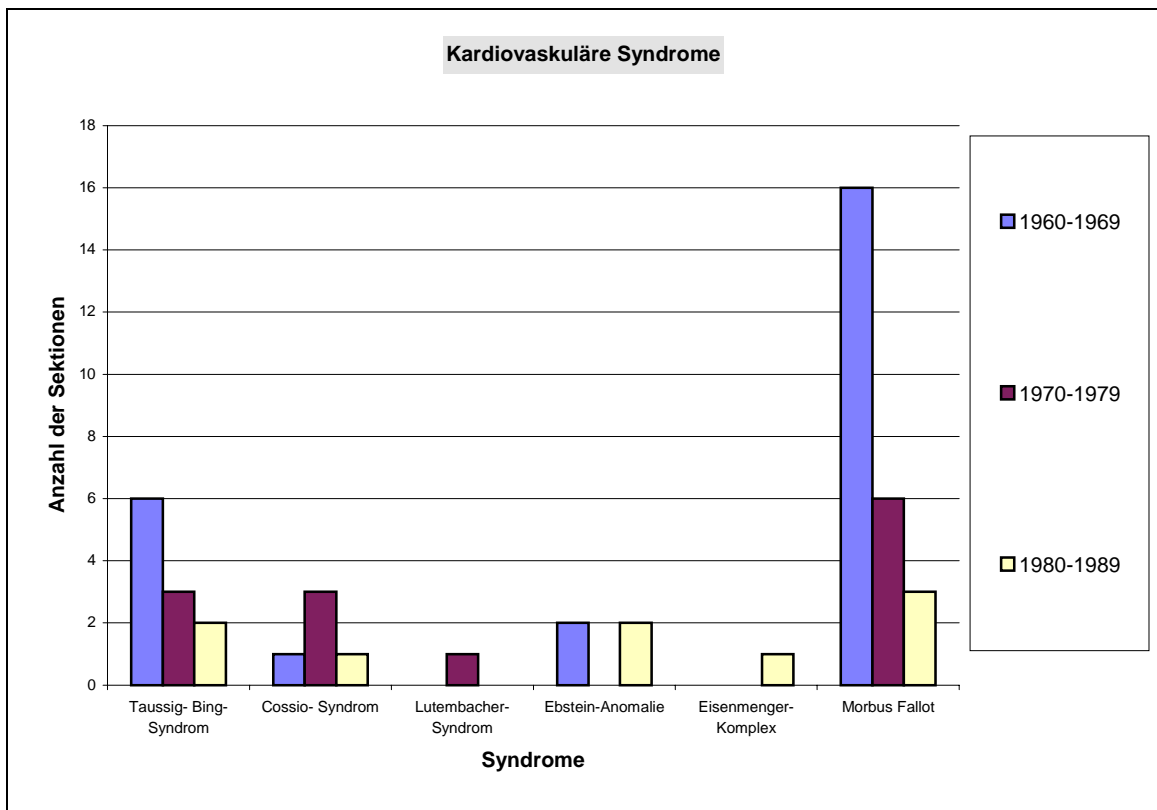


Abb. 10

5. Diskussion

Die kardiovaskulären Fehlbildungen waren früher nur ein akademisches Interessensgebiet von Seiten des Pathologen, da sie vom Kliniker zu Lebzeiten des Patienten wohl vermutet, aber nicht exakt diagnostiziert und schon gar nicht behandelt werden konnten.

Heute und durch die modernen diagnostischen Möglichkeiten ist eine Frühdiagnose einer Herzfehlbildung sogar in der Entwicklungsphase als Embryo möglich, ebenso wie die Frühdiagnostik von anderen Fehlbildungen (Straus, A., et al. 2001, Cohen, MS. 2001). Auch durch die modernen operativen Möglichkeiten vermag die Herzchirurgie einige Fehlbildungen zu korrigieren und in normalen Zustand als nicht gewesene Fehlbildung zu bringen (Wray, J., Sensky, T. 2001, Atik, E., Atik, FA. 2001).

Diese Arbeit stellt eine Analyse des Sektionsmaterials des Pathologischen Institutes der Universität Greifswald von 1960-1989 dar.

In dieser Zeit fanden 32073 Sektionen aller Altersgruppen statt (Tabelle 1).

Am häufigsten waren die Sektionen in den 60er Jahren. Die Zahl betrug 11374, dies entspricht 35,5% der gesamten Sektionen. In den 70er Jahren waren es noch 10203 (31,8%) und in den 80er Jahren stieg die Sektionszahl leicht an, auf 10496 (32,7%).

5.1 **Kindersektionen innerhalb des Gesamtabduktionsgutes**

Von 1960 bis 1989 fanden sich 6452 Kinderabduktionen, dies entspricht 20,1% von 32073 Sektionen aller Altersstufen.

Die Zahl der Kindersektionen betrug in den 60er Jahren 3533, (31,1% des gesamten Kinderabduktionsgutes), in den 70er Jahren waren es 1571, (15,4% des gesamten

Kinderobduktionsgutes) und in den 80er Jahren waren es 1348, (12,8% des gesamten Kinderobduktionsgutes(Tabelle 2).

Ein Vergleich mit anderen Statistiken zeigt, dass bei A. *Tennstedt* , M. *Gutermann* (1983), aus dem Pathologischen Institut Erfurt im Zeitraum von 1960-1979 insgesamt 4561 Kindersektionen bis zum vollendetem 16. Lebensjahr durchgeführt wurden. Worin sich zeigt, dass sowohl in Greifswald als auch in Erfurt die Obduktionsrate bei Kindern in den 60er und 70er Jahren im Einzugsgebiet der ehemaligen DDR sehr hoch war.

Bei A. *Klein* und K. *Hinkeldey* (1992), welche eine Analyse der kongenitalen Angiopathien im Obduktionsgut des Pathologischen Instituts der Universität des Saarlandes im Zeitraum 1947 bis 1986 durchführten, fanden sich 18464 Obduktionen aller Altersstufen. Bei einem Vergleich der Obduktionsraten in bestimmten Zeiträumen findet sich eine geringere Obduktionsanzahl in Westdeutschland gegenüber Ostdeutschland wieder.(Es herrschte eine Obduktionspflicht in der ehemaligen DDR vor).

Bei *Eckhard Glaser* (1964) fanden sich in seiner Dissertation 62393 Sektionen aus dem Hamburger Sektionsgut 1948-1960. Dies entspricht rund 60% der in diesem Zeitraum in Hamburg durchgeführten Autopsien. Die hohe Sektionszahl lässt sich vermutlich auf eine relativ grosse Bevölkerungsanzahl in dem gesamten Einzugsgebiet zurückführen.

Bei S. *Schultrich* (1977) fanden sich 6473 Sektionen von Kindern bis zum vollendetem 14. Lebensjahr von 1963-1976 im Sektionsmaterial des Pathologischen Universitätsinstituts Leipzig. Auch hier spiegelt sich eine hohe Kindersektionszahl wieder, was auf eine Obduktionspflicht, höhere Kindersterblichkeit im erwähnten Zeitraum und ein wahrscheinlich grösseres Einzugsgebiet mit höherer Einwohnerzahl zurückzuführen ist.

Und ebenfalls fanden sich im Sektionsmaterial des Pathologischen Instituts Greifswald vom 22.8.53-1.7.59 2500 Kinderobduktionen bis zum vollendetem 14. Lebensjahr.

Bei Uwe Kohls (1993) Dissertation über das Material des Instituts für Allgemeine Pathologie und Pathologischer Anatomie der medizinischen Hochschule Erfurt der Jahre 1965-1989 wurden mehr als 60000 Obduktionen registriert, darunter 9805 Kinderobduktionen (16,5%), die alle tot- und lebendgeborenen Kinder bis zum 16. Lebensjahr einschließen.

5.2 Analyse der Kindersektionen nach Alter und Geschlecht

Im gesamten Kinderobduktionsgut von 1960-1989 waren die Frühgeborenen (1854) und die Totgeborenen (1236) am häufigsten, darauf folgten die Neugeborenen (1087), dann die Säuglinge (1066), dann die Kinder bis zum vollendeten 16. Lebensjahr (846), zuletzt die Fehlgeborenen (363), (Tabelle 3). Daraus lässt sich vermuten, dass Fehlbildungen bzw. Missbildungen zu einem Absterben der Frucht im Mutterleib oder zu einem früheren Einsetzen der Geburt beigetragen haben könnten. In den siebziger Jahren waren die Frühgeborenen am häufigsten, ihnen folgten die Neugeborenen, darauf die Totgeborenen, dann Kinder bis zum vollendeten 16. Lebensjahr, danach die Säuglinge, zuletzt die Fehlgeborenen.

In der 1. Hälfte der achtziger Jahren waren die Frühgeborenen am häufigsten, es folgten die Totgeborenen, danach die Fehlgeborenen, darauf Kinder bis zum 16. Lebensjahr, dann die Neugeborenen, zuletzt die Säuglinge. In der zweite Hälfte der achtziger Jahre traten die Fehlgeborenen am meisten auf, darauf die Frühgeborenen, ihnen folgten Kinder bis zum 16. Lebensjahr, dann Säuglinge, danach die Totgeborenen, zuletzt die Neugeborenen. Es stellt sich die Vermutung an, dass eine Korrelation zwischen Schwangerschaftsvorsorge, medizinischer Technik, besserer Lebensstandard und Rückgang der Anzahl der Kindersterblichkeit bestehen könnte.

In dem gesamten 30jährigen Obduktionsgut konnte ein Sektionsfall (Protokoll 120/64 als 2. Zwilling, Gesamtgrösse: 22cm, Gesamtgewicht: 900g) als nicht

definierbares Geschlecht bezeichnet werden, da weder das innere noch das äußere Geschlecht angelegt war.

Dieser Fall wurde in die Berechnungen nicht mit einbezogen, außer bei der Analyse des gesamten Obduktionsgutes (Tabelle 2).

Über die geschlechtliche Verteilung in den gesamten 30 Jahren ist zu berichten, dass das männliche Geschlecht (3705) gegenüber dem weiblichen (2746) überwog (Tabelle 3).

Diese Dominanz des männlichen Geschlechts gegenüber dem weiblichen lässt sich anhand der Protokolle nicht erklären, somit können nur Vermutungen bezüglich grösserer Anfälligkeit seitens des männlichen Geschlechts getroffen werden.

5.3 Fehlbildungsträger im Kindersektionsgut

Von 1960 bis 1989 waren in den 6451 Kindersektionen 1314 Kinder mit Fehlbildungsträger enthalten, (20,4% der gesamten Kindersektionen, Tabelle 1).

Von 1960 bis 1969 fanden wir 679 Fehlbildungsträger, (51,7% der gesamten Fehlbildungen des 30jährigen Obduktionsgutes und 19,2% der gesamten Kindersektionen der 60er Jahre).

In den 70er Jahren waren es 316 Fehlbildungsträger, (24,0% der gesamten Fehlbildungen des 30jährigen Obduktionsgutes und 20,1% der gesamten Kinderobduktionen der 70er Jahre).

In den 80er Jahren betrug die Zahl der Fehlbildungsträger 319, somit 24,3% der gesamten Fehlbildungen des 30jährigen Obduktionsgutes und 23,7% der gesamten Kindersektionen der 80er Jahre.

Die Anzahl der Fehlbildungsträger verringerte sich in den 70er Jahren deutlich und stieg ganz leicht in den 80er Jahren wieder an.

Es war ein Anstieg der Fehlbildungsträger anfangs und am Ende der 80er Jahre zu beobachten.

Gründe dafür könnten eventuell die zunehmende Umweltverschmutzung sein, die zunehmende Zahl der

Kernkraftwerke, die Atombombenversuche und die zahlreichen auf die Menschheit einwirkenden Chemikalien und Noxen und viele anderen Faktoren sein.

Die Haupteinteilung der Fehlbildungen erfolgte in verschiedene Gruppierungen: kardiovaskuläre, nicht-kardiovaskuläre und kombinierte Fehlbildungen. Eine weitere Einteilung erfolgte nach Alter und Geschlecht.

Bei *S. Schultrichs* (1960) statistischer Auswertung von 2500 Kinderobduktionen bis zum 14. Lebensjahr, die am Pathologischen Institut Greifswald in der Zeit vom 22.08.1953 bis zum 01.07.1959 ausgeführt wurden, ergaben sich 182 Missbildungen und Anomalien des Herz- und Gefäßsystems und 335 Fehlbildungen anderer Organe, die in 76 Fällen gleichzeitig auftraten.

Bei *A. Tennstedt, M. Gutermann* und *D. Schreiber* (1983) fanden sich unter den 4561 ausgewerteten Kindersektionen aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Erfurt 929 (20,3%) Missbildungen. Diese 20jährige Studie weist eine ähnlich hohe Anzahl an Missbildungen im Vergleich zu meiner 30jährigen Studie auf.

Bei *A. Schaller* (1977) konnte an der 2. Universitäts-Frauenklinik Wien für den Berichtszeitraum 1961 bis 1971 eine auf 18898 geborene Kinder bezugnehmende Rate an Missbildungsfällen von 4,54% ermittelt werden.

5.3.1 Analyse des Kinderobduktionsgutes von 1960-1989 im Vergleich mit anderen Statistiken.

Von 1960-1989 wurden insgesamt 32073 Sektionen durchgeführt, davon 6451 Kindersektionen (20,1%) bis zum vollendeten 16. Lebensjahr (Tabelle 1).

Vom gesamten Kinderobduktionsgut waren 1314 (20,4%) Kinder mit Fehlbildungsträger dabei, darin waren 280 (21,3%) Kinder mit kardiovaskulären Fehlbildungsträger, 337 (25,6%) kombinierte Fehlbildungsträger enthalten.

Vergleiche mit anderen Statistiken zeigen, dass bei *Zschoch* und *Mahnke* (1968) im Kinderobduktionsgut bis zu 14 Jahren 7,2% der Kinder Herzfehlbildungen aufwiesen.

5.3.2 Altersstruktur und Geschlechtsverhältnis der Anomalieträger

In dem gesamten 30jährigen Kinderobduktionsgut überwog auch bei den Fehlbildungsträgern das männliche Geschlecht 718 gegenüber den weiblichen Geschlecht 596 (Tabelle 5).

In den 60er Jahren betrug die Zahl der Fehlbildungsträger 679, davon waren 195 Neugeborene (28,7%), 145 Säuglinge (21,4%), 136 Frühgeborene (20,0%), 103 Kinder bis zum vollendeten 16. Lebensjahr (15,2%), 86 Totgeborene (12,7%) und 14 Fehlgeborene (2,0%).

In den 70er Jahren waren es 316 Fehlbildungsträger, davon entfielen auf die Neugeborenen 98 (31,0%), die Frühgeborenen 61 (19,3%), die Säuglinge 60 (19,0%), die Kinder bis zum vollendeten 16. Lebensjahr 54 (17,0%), die Totgeborenen 36 (11,4%) und die Fehlgeborenen 7 (2,2%).

In den 80er Jahren betrug die Zahl der Fehlbildungsträger 319, davon waren 121 Frühgeborene (38,0%), 82 Neugeborene (25,8%),

45 Kinder bis zum vollendeten 16. Lebensjahr (14,1%), 42 Fehlgeborene (13,2%), 15 Totgeborene (4,8%) und 14 Säuglinge (4,4%).

Die Aufzählung der Altersstruktur der Anomalien erfolgte nach Häufigkeit. In den 60er als auch in den 70er Jahren wiesen die Fehlgeborenen den geringsten prozentualen Anteil auf. Jedoch in den 80er Jahren standen sie an 4. Stelle.

5.4 Verteilung der Einfach- und Mehrfachfehlbildungen

Eine Extraunterteilung der gesamten Fehlbildungen erfolgte nach einfachen bzw. mehrfachen Anomalien (Tabelle 6).

In den 60er Jahren betrug die Zahl der Fehlbildungsträger 679. Davon waren 314 Einfachfehlbildungen, dies entspricht 46,3% der gesamten Fehlbildungen der 60er Jahre. Die Zahl der Mehrfachfehlbildungen betrug 365 (53,7% der gesamten Fehlbildungen der 60er Jahre). In dem gesamten Fehlbildungsmaterial der 60er Jahre überwog das männliche Geschlecht. Jedoch in der Unterteilung überwog bei den Einfachfehlbildungen das weibliche Geschlecht. Dagegen überwog das männliche Geschlecht in den Mehrfachfehlbildungen.

In den 70er Jahren waren es 316 Fehlbildungsträger. Davon entfielen auf die Einfachfehlbildungen 138 (43,7%) und auf die Mehrfachfehlbildungen 178 (56,3%), wobei das männliche Geschlecht bei beiden Fehlbildungsarten den Vorrang hatte (Tabelle 6).

In den 80er Jahren betrug die Zahl der Fehlbildungsträger 319. Davon waren 162 Einfachfehlbildungen (50,8%) und 157 Mehrfachfehlbildungen (49,2%), wobei auch dort das männliche Geschlecht bei beiden Fehlbildungsarten überwog.

In den 60er und 70er Jahren überwogen die Mehrfachfehlbildungen, in den 80er Jahren hielten sich die Einfach- und Mehrfachfehlbildungen fast die Waage.

5.5 Einteilung kardiovaskulärer Fehlbildungen

In dem 30jährigen Kinderobduktionsgut von 1960 bis 1989 wurden bei 280 obduzierten Kindern kardiovaskuläre Fehlbildungen gefunden, dies entspricht 21,3% der gesamten Fehlbildungen.

Die kardiovaskulären Fehlbildungen wurden unterteilt einerseits nach Häufigkeit, andererseits nach anatomischen Gesichtspunkten in Anlehnung an Müntefering (1968).

Eine andere Unterteilung erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten:

- isolierte kardiovaskuläre Fehlbildungen nach Altersstruktur und Geschlecht von 1960 bis 1989 (Tabelle 7).
- komplexe kardiovaskuläre Fehlbildungen nach Altersstruktur und Geschlecht von 1960 bis 1989 (Tabelle 8).
- kombinierte Fehlbildungen (kardiovaskuläre und nichtkardiovaskuläre Fehlbildungen) nach Altersstruktur und Geschlecht von 1960 bis 1989 (Tabelle 27).

5.5.1 Analyse der kardiovaskulären Fehlbildungen

In dem Zeitraum von 1960 bis 1989 traten verschiedene kardiovaskuläre Fehlbildungen auf. Von 1314 obduzierten Kindern mit einer oder mehreren Fehlbildungen traten 280 (21,3%) als rein kardiovaskuläre Fehlbildungsträger mit einer oder mehreren Fehlbildungen auf. Wie bei vielen Autoren überwog das männliche Geschlecht mit 176, dies entspricht 62,9% bezogen auf die gesamten rein kardiovaskulären Fehlbildungen gegenüber dem weiblichen Geschlecht mit 104 Fehlbildungen, dies entspricht 37,1% bezogen auf die gesamten rein kardiovaskulären Fehlbildungen (Tabellen 7,8).

Wenn man die Entwicklung der Kindersterblichkeit beobachtet, dann sehen wir einen deutlichen Rückgang seit Anfang der 70er Jahre. Viele Faktoren haben eine Rolle gespielt, um diese hohen Zahlen zu verringern. Einerseits mag die bessere Aufklärung der Frauen, andererseits die fortgeschrittenere medizinische Versorgung dazu beigetragen haben.

Die Zahlen der einzelnen kardiovaskulären Fehlbildungen erlebten in den gesamten 30 Jahren unterschiedliche Häufigkeiten.

In dem 30jährigen Obduktionsgut von 1960 bis 1989 fand ich eine kardiovaskuläre Fehlbildungsrate von 22-86 Fehlbildungen pro Jahr. Die einzelnen kardiovaskulären Fehlbildungen erlebten ab den 70er Jahren einen Rückgang. Dieser Rückgang ist in unserer Statistik zurückzuführen auf den Rückgang der Zahl der Kinderobduktionen. In den 80er Jahren und trotz des Rückgangs der Kinderobduktionen nahm die Zahl der gesamten

kardiovaskulären Fehlbildungen pro Jahr am Anfang und vor Ende der 80er Jahre leicht zu. In der Zeit von 1960-1969 fand ich eine kardiovaskuläre Fehlbildungsrate von 584 Fehlbildungen. In der Zeit von 1970-1979 betrug die Fehlbildungsrate 292 kardiovaskuläre Fehlbildungen und in der Zeit von 1980-1989 420 kardiovaskuläre Fehlbildungen (Tabellen 9,10,11). In dem grossen Kinderobduktionsgut (bis zum vollendeten 16. Lebensjahr) fand ich den ausserordentlich hohen Anteil von 280 (21,3%) kardiovaskulären Fehlbildungen. Bei *Schultrichs (1960)* statistischer Betrachtung fand sich ein Anteil von 12,96% Herzmissbildungen. *Csontai* und *Jellinek (1959)* errechneten bei Sektionen bis zum 15. Lebensjahr einen Wert von 8,43% angeborener Herzfehler, *Abbott (1936)* bis zum 13. Lebensjahr 5,1%, *Ash* und *Harshaw (1942)* bis zum 12. Jahr 3,2% Herzmissbildungsbeobachtungen und *Terplan* und *Sanes (1924)* 6,3%. Bis zum 10. Lebensjahr fanden *Abromovici* und *Liban (1964)* 7,6% Vitien (zitiert nach S. Schultrich 1977). Wie bei anderen Autoren umfasste die Statistik von 1960 bis 1989 keine überaus grossen Abweichungen, da die VSD und die AIST am häufigsten in den 60er und 70er Jahren waren. Jedoch in den 80er Jahren stellte die AIST die häufigste kardiovaskuläre Missbildung dar. Die Anzahl der VSD in den 60er Jahren betrug 130 Defekte, dies entspricht 57,0% der gesamten VSD im 30jährigen Obduktionsgut. In den 70er Jahren waren die VSD mit 51 Defekten wesentlich geringer, was einem prozentualen Anteil von 22,4% entspricht. In den 80er Jahren betrug die Anzahl der VSD 47 Defekte, was 20,6% entspricht. Die AIST betrug in den 60er Jahren 56 Defekte, dies entspricht 28,4% von den gesamten AIST der 30 Untersuchungsjahre. In den 70er Jahren waren die AIST mit 50 Fällen vertreten, welches einen prozentualen Anteil von 25,4% einnimmt. Nach dem deutlichen Rückgang der Kinderobduktionen und somit auch der kardiovaskulären Fehlbildungen waren jedoch die AIST in den 80er Jahren eine der häufigsten kardiovaskulären Fehlbildungen mit 91 Fällen, dies entspricht 46,2% der gesamten AIST in 30 Jahren.

An dritter Stelle nach den VSD und AIST folgten die isolierten AIST und die TGG.

Schultrich (1977) fand in der Zeit von 1963 bis 1976 (Leipzig) unter 6473 Kindersektionen (bis zum 14. Lebensjahr) 839 mit angeborenen Herzfehlern (12,96%). Bei ihrer Gliederung in Anlehnung an *Goerttler (1963)* waren die VSD mit 172 Fällen, dies entspricht 20,50% aller Herzfehler, und die Missbildungen der Fallot IV und V mit 141 Fällen (16,81%) am häufigsten im Sektionsgut vertreten. Sie fand im Greifswalder Obduktionsmaterial vom 22.8.53 bis zum 1.7.59 (Pathologisches Institut Greifswald) unter 2500 Kinderobduktionen 182 Missbildungen und Anomalien des Herz- und Gefässsystems, dies entspricht 7,28% der gesamten Kinderobduktionen. Auch hier waren die VSD am häufigsten, gefolgt von den Isthmusstenosen.

A. *Tennstedt (1983)* registrierte aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Erfurt von 1960-1979 324 Obduktionen mit Herzfehlbildungen (7,1%) von insgesamt 4561 Gesamtkinderobduktionen bis zum vollendeten 16. Lebensjahr. Am häufigsten traten die Septierungsfehler des Herzens auf.

A. *Klein (1992)* fand unter 18464 Obduktionen zwischen 1947 und 1986 im Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes 495 Fälle mit angeborenen Herz-Gefässfehlbildung (2,7%).

Bei ihm lautete die kardiale Hauptdiagnose Aortenisthmusstenosen mit 14,1%, VSD mit 12,1%, Ductus aorticus mit 9,1%, Hypoplasie des linken Ventrikels (7,7%), Transposition der grossen Gefässe (7,5%) und der Morbus Fallot mit 5,3% bezogen auf die Sektionen aller Altersstufen von 1947 bis 1986.

In unserer Statistik sind aufgrund des langen Zeitraums die allerhäufigsten Fehlbildungen in der unten stehenden Tabelle aufgelistet, welche in den gesamten 30 Jahren auftraten und auch prozentual ausgewertet wurden.

Prozentuale Berechnung der häufigsten einzelnen kardiovaskulären Fehlbildungsrate von der Gesamtzahl (aus Tab. 9,10,11)

	60-69	70-79	80-89	Summe	% 60-69	% 70-79	% 80-89
VSD	130	51	47	228	57,02	22,37	20,61
AIST	56	50	91	197	28,43	25,38	46,19
iAIST	16	26	51	93	17,20	27,96	54,84
TGG	49	14	15	78	62,82	17,95	19,23
ivSD	40	16	11	67	59,70	23,88	16,42
ASD	35	18	13	66	53,03	27,27	19,70
LHH	28	14	18	60	46,67	23,33	30,00
AIST/HWD	23	16	19	58	39,66	27,59	32,76
AAK	33	12	9	54	61,11	22,22	16,67
FAo	29	8	16	53	54,72	15,09	30,19
EFE	23	11	12	46	50,00	23,91	26,09
AKST	18	15	5	38	47,37	39,47	13,16
SFGA	22	6	9	37	59,46	16,22	24,32
APK	28	6	0	34	82,35	17,65	-
NSGA	5	4	23	32	15,63	12,50	71,88
OFO	27	0	1	28	96,43	-	3,57
TACP	11	8	9	28	39,29	28,57	32,14
FAPu	14	8	4	26	53,85	30,77	15,38
M.Fallot	16	6	3	25	64,00	24,00	12,00
DTK	10	6	9	25	40,00	24,00	36,00
DAP	19	1	3	23	82,61	4,35	13,04
CT	10	6	3	19	52,63	31,58	15,79

Bei meiner Tabelle bezüglich Häufigkeit und prozentualem Anteil ergab sich folgendes Ergebnis:

- am häufigsten traten die VSD mit 228 Fällen auf, dies entspricht 17,4% an der Gesamtsumme (1315) der kardiovaskulären Fehlbildungsrate im 30jährigen Obduktionsgut.
- an zweiter Stelle standen die AIST mit 197 Fällen, was 15,0% entspricht.
- am dritthäufigsten traten die iAIST auf, 93 Fälle mit 7,1%.

L.-H. Kettler (1976) schrieb, dass in der DDR jährlich 1.400 Kinder mit kardiovaskulären Fehlbildungen geboren wurden. Ebenso, dass 30% der Herzfehlbildungen eine Kombination mit Entwicklungsstörungen anderer Organe zeigten. Kettler (1976) meinte, eine spezielle Form der Fehlbildungen hänge weniger von der Art der einwirkenden Noxe als vielmehr vom Zeitpunkt der Einwirkung ab, so dass er in seinem Sektionsmaterial eine Zahl von 1,1% (zwischen 0,16 und 2,2%) Kinderobduktionen mit Herz-Gefässfehlbildungen fand. Am häufigsten sind Scheidewanddefekte (38% aller Herz-Gefässfehlbildungen). Über die Ursachen von vermehrt auftretenden Aborten werden u.a. angeborene Herzfehlbildungen angegeben (Richards 1955, zitiert nach Kettler 1976). Der Prozentsatz steigt auch bei Frauen, die mehr als drei Kinder geboren haben und über 35 Jahre alt sind, des weiteren bei Säuglingen, die ein Geburtsgewicht unter 2500g aufweisen (Mc Intosh 1954). Während der Schwangerschaft durchgemachte Infektionskrankheiten zeigten keine Erhöhung der Missbildungsquote (Richards 1955, zitiert nach Kettler 1976), sofern es sich nicht um bestimmte Virusinfektionen in der Frühzeit der Schwangerschaft handelt. Die Möglichkeit, dass eine Mutter ein weiteres Kind mit einer angeborenen Herzfehlbildung zur Welt bringt, wird von Keith (1978) mit 2% angegeben.

5.5.2 Kardiovaskuläre Fehlbildungen im Rahmen definierter Syndrome

Die kardiovaskulären Fehlbildungen im Rahmen definierter Syndrome erlebten einen stufenförmigen Rückgang innerhalb des gesamten Untersuchungszeitraumes. In den 60er Jahren waren es 25 Fälle, in den 70er Jahren 13 und in den 80er Jahren 9 Fälle (Tabellen 17, 18).

In den gesamten 30 Jahren kam der Morbus Fallot mit 25 Fällen am häufigsten vor, dies entspricht 53,2% der gesamten Syndrome, danach folgte das Taussig-Bing-Syndrom mit 11

Fällen im gesamten Untersuchungszeitraum, dies entspricht 23,4% der gesamten Syndrome, danach das Cossio-Syndrom mit 5 Fällen, dies entspricht 10,6% der gesamten Syndrome.

In den 60er Jahren war Morbus Fallot mit 16 Fällen vertreten, dies entspricht 34,0% der Gesamtsumme der kardiovaskulären Syndrome. In den 70er Jahren war dasselbe Syndrom mit 6 Fällen vertreten, welches 12,77% entspricht.

In den 80er Jahren waren nur noch 3 Morbus-Fallot-Fälle zu verzeichnen, was einen prozentualen Anteil von 6,4% einnimmt.

5.6 Häufigkeit, Altersstruktur und Geschlechtsverteilung isolierter kardiovaskulärer Fehlbildungen

Diese Art von Fehlbildung trat am häufigsten in den 60er Jahren auf und überwog beim männlichen Geschlecht 52 gegenüber dem weiblichen Geschlecht 29 (Tabelle 7).

In den 60er Jahren fanden sich 42 isolierte kardiovaskuläre Fehlbildungen, dies entspricht 26,0% der gesamten kardiovaskulären Fehlbildungen der 60er Jahre.

In den 70er Jahren traten 20 Fälle von isolierten kardiovaskulären Fehlbildungen auf, welches einem prozentualen Anteil von 31,6% der gesamten kardiovaskulären Fehlbildungen der 70er Jahre entspricht.

In den 80er Jahren waren die isolierten kardiovaskulären Fehlbildungen mit 19 Fällen (34,5%) vertreten.

Auch in den 70er und 80er Jahren überwog das männliche Geschlecht gegenüber dem weiblichen.

Die isolierten kardiovaskulären Fehlbildungen traten am häufigsten während des gesamten 30jährigen Beobachtungszeitraumes bei den Neugeborenen auf (Tabelle 7).

5.7 Häufigkeit, Altersstruktur und Geschlecht der komplexen kardiovaskulären Fehlbildungen

Auch bei den komplexen kardiovaskulären Fehlbildungen überwog im gesamten Fehlbildungsbereich das männliche Geschlecht 124 gegenüber dem weiblichen Geschlecht 75 (Tabelle 8).

In den 60er Jahren verzeichnete ich 119 komplexen kardiovaskuläre Fehlbildungen, dies entspricht 73,9% der gesamten kardiovaskulären Fehlbildungen.

In den 70er Jahren waren es 44 Fälle, was einem prozentualen Anteil von 68,6% entspricht.

In den 80er Jahren waren die komplexen kardiovaskulären Fehlbildungen mit 36 Fällen, 65,5% der gesamten kardiovaskulären Fehlbildungen, vertreten.

Auch bei den komplexen Fehlbildungen waren die Neugeborenen am häufigsten betroffen im gesamten 30jährigen Beobachtungszeitraum.

Am seltensten traten die komplexen kardiovaskulären Fehlbildungen bei den Fehlgeborenen auf (Tabelle 8).

5.8 Häufigkeit, Altersstruktur und Geschlecht kardiovaskulärer Fehlbildungen mit extrakardialen Anomalien

In dem Greifswalder Material fand ich bei den kombinierten Fehlbildungen 337 Fälle, das entspricht 25,6% der gesamten Fehlbildungen. Aufgeteilt in männlich und weiblich betragen die männlichen Fälle 188 (55,8%) und weiblichen 149 (44,2%).

In den 60er Jahren traten 141 Fälle von kombinierten kardiovaskulären Fehlbildungen auf, dies entspricht 20,8% der gesamten Fehlbildungen der 60er Jahre.

In den 70er Jahren waren es 86 Fälle mit 23,2% der gesamten Fehlbildungen der 70er Jahre.

In den 80er Jahren ließen sich 110 Fälle mit 34,5% der gesamten Fehlbildungen der 80er Jahre verzeichnen.

In den gesamten 30 Jahren traten die kombinierten kardiovaskulären Fehlbildungen am häufigsten wiederum bei den Neugeborenen auf.

Am seltensten traten die kardiovaskulären Fehlbildungen mit extrakardialen Anomalien bei den Fehlgeborenen auf (Tabelle 27).

Kettler (1976) schrieb, dass 30% der Herz-Gefässmissbildungen Kombinationen mit Entwicklungsstörungen anderer Organe zeigten. *U. Kohl (1993)* (Medizinische Hochschule Erfurt) fand in der Zeit von 1965-1989 1898 obduzierte Kinder, davon waren 594 Kinder mit kombinierten Fehlbildungen (31,3%). Im Vergleich mit meiner Statistik zeigt sich, dass *U. Kohl* eine höhere Anzahl an kombinierten Fehlbildungen bei geringerer Obduktionsrate aufweist.

S. Schultrich (1960) fand in der Zeit von 1953-1959 2500 Kinderobduktionen, davon waren 76 Fälle kombinierte Fehlbildungen.

5.9 Analyse der nichtkardiovaskulären Fehlbildungen

Die nichtkardiovaskulären Fehlbildungen besaßen in den gesamten 30 Jahren den grössten Anteil unserer Statistik, so dass sie unterschiedliche Häufigkeiten erlebten.

Ich teilte die nichtkardiovaskulären Fehlbildungen je nach Fehlbildung nach anatomischen Gesichtspunkten ein, so dass ich die Syndrome extra analysiert habe. An dieser Stelle möchte ich verschiedene Meinungen anführen über die Einteilung von Fehlbildungen.

Zschoch (1968) kritisierte die Gruppierung nach embryologischen und ätiologischen Gesichtspunkten. Für *Baucks (1962)* war diese Einteilung ebenfalls nicht angebracht. "Entstehungsursache und Zeitpunkt der Anlagestörung lassen sich retrospektiv nämlich nur selten genau festlegen, da das schädigende Agens in der frühen Embryonalentwicklungsphase mehrere Keimblätter zugleich treffen und - über einen

längeren Zeitraum einwirkend - in mehreren Determinationspunkten Schäden ansetzen kann."

Auch eine klare ätiologische Klassifikation der Missbildungen ist grösstenteils nicht möglich (Eckes 1977). "Zwar kennen wir verschiedene Ursachen der Missbildungen, sie aber von der Symptomatologie her zu erkennen, ist meistens nicht möglich, zumal die gleichen Fehlbildungen aus verschiedenen Ursachen heraus entstehen können."

Mc Intosh (1954) und Mitarbeiter berichteten aus einer Studie über die Erkennung von Anomalien, dass nur 44,2% aller Fehlbildungen gleich nach der Geburt entdeckt wurden. Weitere 38,4% wurden erst nach sechs Monaten, 14,9% nach zwölf Monaten und 2,4% bei späteren Kontrolluntersuchungen gefunden.

Nach Hanhart (1967) manifestiert sich eine infantile Pylorusstenose erst etwa nach vier Wochen, eine Hüftluxation erst beim Gehenlernen, manche Nierendefekte erst im Kindesalter, die Mandelung'sche Deformität des Handgelenks sowie das Klinefelter Syndrom erst in der Pubertät und das Meckel'sche Divertikel oft noch viel später.

In dem Greifswalder Material über die nichtkardiovaskulären Fehlbildungen waren in den 60er Jahren die Urogenital-Fehlbildungen am häufigsten, danach folgten die Skelettfehlbildungen, dann die ZNS-Fehlbildungen und schließlich die Magen-Darm-Trakt-Fehlbildungen. In diesem Zeitraum überwog das männliche Geschlecht mit 538 Fällen gegenüber dem weiblichen mit 488 Fällen. In den 70er Jahren waren am häufigsten die Magen-Darm-Trakt-Fehlbildungen, gefolgt von den ZNS-Fehlbildungen, danach an 3. Stelle die Urogenitalfehlbildungen. Auch hier überwog das männliche Geschlecht mit 305 Fällen gegenüber dem weiblichen mit 257 Fällen. In den 80er Jahren standen die Magen-Darm-Trakt-Fehlbildungen und die Skelettfehlbildungen an erster Stelle, danach die Urogenitalfehlbildungen, gefolgt von den ZNS-Fehlbildungen. Auch in diesem Zeitabschnitt war das männliche Geschlecht mit 429 Fällen häufiger betroffen als das weibliche mit 399 Fällen (Tabelle 19 , 20).

An der Universität Heidelberg standen das Organsystem des Herzens und der Gefäße mit 41% an der Spitze der Fehlbildungen, gefolgt von Fehlbildungen der Niere mit 25% und des ZNS mit 14%.

Zschoch (1959) untersuchte Sektionsmaterial in Leipzig von 1933-1939 und 1948-1957 nach dem Vorhandensein von Fehlbildungen und Anomalien. Er fand im Zeitraum von 1933-1939 (Sektionszahl 13367) eine Fehlbildungsfrequenz von 10,89%, nach dem Krieg (1948-1957) eine Frequenz von 10,14% (Sektionszahl 20997). Hier fand er, dass die ZNS-Fehlbildungen (936 Fälle) am meisten vorkamen, gefolgt von Herz- und Gefäß-Fehlbildungen (385 Fälle). *Flegenheimer (1956)* untersuchte das Kinderobduktionsgut (Wiener Pathol.-Anatom. Universitätsinstitut) in der Vor- und Nachkriegszeit (1925-1935 und 1945-1955) und fand, dass die ZNS-Fehlbildungen (26,1%) an erster Stelle standen und die Herz- und Gefäßfehlbildungen mit 25,05% an zweiter Stelle. Bei *Buurman (1958)* sind die ZNS-Fehlbildungen mit 32,1% und die Extremitätenfehlbildungen mit 22,5% angegeben. *Manzke (1962)*, *Baucks (1962)* und *Endl (1973)* fanden in ihren Untersuchungen die Extremitätenfehlbildungen am häufigsten, gefolgt von ZNS-Fehlbildungen.

Manzke (1962) fand in dem Geburtenmaterial (Uni-Frauenklinik Kiel) in der Zeit von 1948-1961 die Extremitätenfehlbildungen mit 24,9% an der Spitze, dann folgten die ZNS-Fehlbildungen mit 9,96% und die Fehlbildungen des Urogenitaltraktes mit 9,77%. *Baucks (1962)* fand in der Zeit von 1955-1960 die Extremitätenfehlbildungen mit 26,5% und die ZNS-Fehlbildungen mit 23,4%. *Endl* und *Schaller (1973)* stellten im Neugeborenenmaterial der Universität Wien einen hohen Anteil von Extremitäten-Fehlbildungen mit 46,09% fest, gefolgt von Polmissbildungen mit 11,94% und Eingeweidemissbildungen mit 11,27%. *Manzke* und *Falck (1962)* berichten von Extremitätenfehlbildungen mit 24,9%.

Die Syndrome haben wie die anderen Fehlbildungen unterschiedliche Häufigkeiten erlebt (Tabelle 21 , 22 , 23 ,

24). In den 60er Jahren trat das Down-Syndrom mit 41 Fällen am häufigsten auf, danach mit 6 Fällen der Morbus Hirschsprung und an dritter Stelle das Robin-Syndrom mit 4 Fällen. Auch bei den Syndromen überwog mit 33 Fällen das männliche Geschlecht gegenüber dem weiblichen mit 28 Fällen. In den 70er Jahren trat das Down-Syndrom mit 30 Fällen ebenfalls am häufigsten auf, danach kam das Arnold-Chiari-Syndrom mit 5 Fällen, gefolgt von dem Robin-Syndrom mit 4 Fällen. In diesem Zeitabschnitt trat das männliche Geschlecht mit 31 Fällen ebenfalls häufiger auf als das weibliche Geschlecht mit 20 Fällen.

In den 80er Jahren befand sich an erster Stelle das Potter-Syndrom mit 26 Fällen, danach das Down-Syndrom mit 17 Fällen und an dritter Stelle das Arnold-Chiari-Syndrom mit 3 Fällen. In den 80er Jahren traten die Syndrome wie auch in den anderen Zeitabschnitten vermehrt beim männlichen Geschlecht mit 41 Fällen gegenüber dem weiblichen mit 23 Fällen auf. In Tabelle Nr.23 zeigen uns die Ergebnisse, dass das Down-Syndrom am häufigsten war, danach folgte das Potter-Syndrom anschließend M. Hirschsprung. Beim Down-Syndrom überwog das männliche Geschlecht gegenüber dem weiblichen, ebenso beim Potter-Syndrom und bei M. Hirschsprung im gesamten Sektionsgut.

Die Syndrome waren in den 60er Jahren am häufigsten, erlebten einen leichten Rückgang in den 70er Jahren und stiegen in den 80er Jahren wieder an (Tabellen 24, 25, 26).

Merkwürdig ist, dass trotz Rückgang der Kindersterblichkeit und somit der Sektionszahl die Missbildungsrate in den 80er Jahren anstieg.

Ebenfalls auffällig ist, dass in den 80er Jahren Syndrome auftraten, die im vorhergehenden Untersuchungszeitraum nicht verzeichnet waren.

Mögliche Ursachen könnten die vorangeschrittene Industrialisierung, die Atomkraftwerke, der Reaktorunfall in Tschernobyl und viele andere exogene Noxen sein.

6. Zusammenfassung

Die kardiovaskulären Fehlbildungen sind eine von vielen Fehlbildungen, welche auftreten können. Bei der Entstehung und Entwicklung dieser Fehlbildungen spielen unzählige Faktoren eine Rolle, die in exogene und endogene Ursachen unterteilt werden können. Der Zeitpunkt und die einwirkenden Noxen sind und werden von vielen Autoren unterschiedlich bewertet.

Die Anzahl der Fehlbildungen schwankt immer noch bis zum heutigen Zeitpunkt. Aus diesem Grunde besteht bis heute ein grosses wissenschaftliches Interesse auf diesem Gebiet.

In meiner Arbeit führte ich eine retrospektive Analyse des kindlichen Obduktionsgutes des Institutes für Pathologie der Universität Greifswald für die Jahrgänge 1960 bis 1989. Es wurden die Häufigkeit, Altersstruktur und die Geschlechtsverteilung der Verstorbenen mit angeborenen Fehlbildungen bis zum vollendeten 16. Lebensjahr ermittelt. Weiterhin erfolgte eine Einteilung der angeborenen Anomalien nach Organsystemen, wobei die konnatalen Angiokardiopathien noch detaillierter untersucht wurden.

Es fanden sich in diesem Zeitraum 32073 Sektionen aller Altersstufen.

Das Sektionsmaterial erlebte die höchste Zahl in der 60er Jahren (3533), danach kam es zu einem deutlichen Rückgang in den 70er (1571) und 80er Jahren (1348).

In den 80er Jahren haben die Sektionen zwar abgenommen, jedoch traten mehr Fehlbildungen auf.

In dem gesamten 30jährigen Obduktionsgut waren 6451 Kinderobduktionen enthalten, dies entspricht 20,1% der Gesamtsektionen.

1314 (20,4%) der gesamten Kindersektionen wiesen Missbildungen auf.

Von den gesamten 1314 Sektionen waren 280 (21,3%) kardiovaskuläre Fehlbildungsträger und 697 (53,0%) nichtkardiovaskuläre Fehlbildungsträger und 337 (25,6%) kombinierte Fehlbildungsträger.

In dem gesamten Kinderobduktionsgut überwog das männliche Geschlecht (3705) gegenüber dem weiblichen Geschlecht (2746). Was die Altersstruktur betrifft, waren die Frühgeborenen und Totgeborenen am häufigsten, gefolgt von Neugeborenen, Säuglingen und Kindern bis zum vollendetem 16. Lebensjahr.

Im Vergleich mit Statistiken haben die Werte keine grossen Abweichungen gezeigt. Wie auch bei anderen Autoren waren die nichtkardiovaskulären Fehlbildungen am häufigsten.

In dem Zeitraum von 1960 bis 1989 traten verschiedene kardiovaskuläre Fehlbildungen auf. Von 1314 obduzierten Kindern mit einer oder mehreren Fehlbildungen traten 280 (21,3%) als rein kardiovaskuläre Fehlbildungsträger mit einer oder mehreren kardiovaskulären Fehlbildungen auf.

Bei der Auswertung der kardiovaskulären Fehlbildungen umfasste die Statistik von 1960 bis 1989 keine überaus grossen Abweichungen gegenüber anderen Autoren, da die VSD und die AIST am häufigsten in den 60er und 70er Jahren waren. Jedoch in den 80er Jahren stellte die AIST die häufigste kardiovaskuläre Missbildung dar.

Das männliche Geschlecht trat mit 176 Fällen auf, dies entspricht 62,9% bezogen auf die gesamten rein kardiovaskulären Fehlbildungen und überwog gegenüber dem weiblichen Geschlecht mit 104 Fehlbildungen, dies entspricht

37,1% bezogen auf die gesamten rein kardiovaskulären Fehlbildungen (Tabellen 7,8).

Die nichtkardiovaskulären Fehlbildungen besaßen in den gesamten 30 Jahren den grössten Anteil unserer Statistik, so dass sie unterschiedliche Häufigkeiten erlebten.

Die Urogenital-Fehlbildungen waren am häufigsten in der 60er Jahren danach folgten die Skelettfehlbildungen, dann die ZNS-Fehlbildungen und schließlich die Magen-Darm-Trakt-Fehlbildungen. In den 70er Jahren waren am häufigsten die Magen-Darm-Trakt-Fehlbildungen, gefolgt von den ZNS-Fehlbildungen. In den 80er Jahren standen die Magen-Darm-Trakt-Fehlbildungen und die Skelettfehlbildungen an erster Stelle, danach die Urogenitalfehlbildungen, gefolgt von den ZNS-Fehlbildungen. Auch hier überwog das männliche Geschlecht gegenüber dem weiblichen Geschlecht in den gesamten 30 Jahren.

Eine endgültige Aussage darüber, weshalb die Fehlbildungsrate bezüglich der geringeren Obduktionszahl in den 80er Jahren zugenommen hat, kann nicht getroffen werden. Jedoch werden zahlreiche exogene und endogene auf den Fötus einwirkende Noxen und Fehlernährung in den Vordergrund gestellt.

Mit der Auswertung eines grösseren Obduktionsgutes über eine längere zeitliche Distanz kann eine wichtige Informationsbasis geschaffen werden. Die epidemiologischen Daten ermöglichen den Einstieg in eine weiterführende ätiologische und pathogenetische Forschung, etwa auch in Verbindung mit ökologischen Studien.

7. Literaturverzeichnis

1. Adrian B., Bartel, J., Leetz, I.:
Die Bedeutung von angeborenen Herzfehlern für die Säuglingssterblichkeit.
Dtsch Gesundheitsw 1971; 26: 1830-1832
2. Althoff, H.:
Ungewöhnliche perakute Herztodesfälle.
Z Rechtsmedizin 1983; 90: 61-69
3. Althoff, H.:
Akuter Herztod im Schulkind- und jugendlichen Alter.
Acta Med Leg Soc Liege 1982; 32: 3-10
4. Apitz, J., Beuren, A. J.:
Angeborene Herzfehler im 1.Lebensjahr.
Arch. Kreislaufforsch. 1963; 42: 264-276
5. Atik, E., Atik, FA.
Congenital heart disease in adults. Considerations about evolution, natural and in operated patients
Arq Bras Cardiol. 2001 May ; 76(5) : 430-6
6. Aresin, N., Sommer, K. H.:
Missbildungen und Umweltfaktoren.
Zentralbl Gynäkol 1950; 72: 1337
7. Bachmann, K. D.:
Erhebungen von Fehlbildungen - Empfehlung der Bundesärztekammer.
Dtsch Ärztebl 1997; 94: C-2332-C-2336
8. Bartel, J.:
Herz- und Kreislaufferkrankungen.
In: Pädiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende - 2.Aufl.
Patzner H., Großmann P., Braun W. (Hrsg).
Volk und Gesundheit, Berlin 1981. 318-336
9. Barthel, G.:
Die Häufigkeit der Missbildungen in den Jahren 1930-1935, 1940-1945 und 1945-1950 im Krankengut der Frauenklinik Altona.
Diss., Hamburg 1950

10. Baucks, K.D.:
Über kindliche Missbildungen.
Geburtshilfe Frauenheilkd 1962; 22: 144-155
11. Bauer, J., Dappner, F., Schranz, D.:
Herztransplantation bei Neugeborenen und Säuglingen.
Dtsch Ärztebl 1997; 94: C-2332-C-2336
12. Benirschke, K., Lowry, R. B., Opitz, J. M., Spranger, J.:
Developmental Terms - Some proposals.
Am J Med Genet 1979; 6: 297-302
13. Berry, C. L.:
Paediatric Pathology.
Springer, Berlin Heidelberg New York 1981
14. Bienengräber, V., Fanghänel, J., Maleck, F. A. et. al.:
Hydrazine - induced disturbances in the craniogenesis of
experimental animals.
Teratology Symposium, Greifswald, August 30-September 1,
1995: 209-213
15. Blumhoff, E.:
Klinik und Therapie der angeborenen Herzfehler im
Säuglingsalter.
Diss., Göttingen 1965
16. Bock, K., Trenkmann, H., Herbst, M., Spreer, F.:
Missbildungen des Herzens und der grossen Gefässe,
Klinik und Therapie.
Volk und Gesundheit, Berlin 1971
17. Böhm, N.:
Kinderpathologie.
Stuttgart New York, Schattauer Verlag 1984
18. Bricks, W., Körfer, R.:
Chirurgie der angeborenen Herzfehler.
Chirurg 1977; 48: 143-152
19. Briner, J.:
Schwangerschaft und Perinatalperiode.
In: Böcker, W., Denk, H., Heitz, P. U.: Pathologie.
Urban und Schwarzenberg, München 1997, 831-847

20. Brost, H. G.:
Quellen und Störungen der Herzchirurgie.
Zentralbl Chir 1992; 117: 523-531

21. Busch, R.:
Der Anteil der Missbildungen an der perinatalen Mortalität.
Pädiat Grenzgeb 1979; 18: 1-10

22. Busch, R., Rothe, J., Voigt, M.:
Missbildungen bei totgeborenen und verstorbenen Säuglingen
in der DDR im Jahr 1979.
Wiss Z Ernst Moritz Arndt Univ Med 1985; 34: 52-53

23. Buurman, D., Langendorfer, G., Tiamsic, T.:
Vorkommen und Verteilung von Missbildungen in den letzten
55 Jahren.
Zentralbl Gynäkol 1958; 80: 1432-1442

24. Callensee, W.:
Statistische Untersuchungen über angeborene
Angiokardiopathien.
Monatsschr Kinderheilkd 1958; 106: 1-8

25. Chuaqui, B., Farru, O.:
Die Missbildungen des Herzens und der grossen Gefässe
In: Pathologische Anatomie des Herzens und seiner Hüllen/
Doerr, W., Seifert, G., Uehlinger, E. (Hrsg): Spezielle
pathologische Anatomie; 22.1
Springer, Berlin 1993, 237-461

26. Cohen, MS.
Fetal diagnosis and management of congenital heart disease
Clin Perinatol. 2001 Mar ; 28(1): 11-29

27. Cormier, B., Starkman, C.:
L`echographie des insuffisances mitrales chirurgicales.
Arch Mal Coeur 1990; 83: 345-350

28. Czeizel, A.:
Teratoepidemiologie.
In: Teratologie./ Schumacher, G. H., Fanghänel, J.,
Persand, T. V. (Hrsg).
Fischer, Jena 1992, 51-63

29. Degenhardt, K. H.:
Definition, Häufigkeit, Ätiologie und Pathogenese von Missbildungen.
In: Handbuch der Kinderheilkunde./ Opitz, H., Schmidt, F. (Hrsg).
Springer, Berlin Heidelberg New York 1971, 602-615
30. Degenhardt, K. H.:
Pränatale Pathologie, Definition, Häufigkeit, Ätiologie und Pathogenese von Missbildungen.
Wien Klin Wochenschr 1962; 72: 436-439
31. Demuht, S.:
Ausgewählte Aspekte der Fehlbildungserfassung im Bezirk Halle unter besonderer Berücksichtigung der kongenitalen Kardiopathien.
Diss., Halle 1989
32. Deutschmann, R.:
Teratologische Statistik des Pathologischen Institutes der Universität Leipzig von 1900-1950.
Diss., Leipzig 1952
33. Dietz, A.:
Das Bild des Herzens.
Fortschr Med 1991; 35: 109; 75-77
34. Doerr, W.:
Prinzipien der Pathogenese angeborener und erworbener Herzfehler.
Schweiz Med Wochenschr 94; 1964: 32
35. Dt. Institut für medizinische Dokumentation:
Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.
10. Revision, Urban und Schwarzenberg,
München Wien Baltimore 1994
36. Dudgeon, J. A.:
Infektive causes of human malformations.
Brit Med Bull 1976; 32: 77-83

37. Eckes, L.:
Beitrag zur Begrenzung des Missbildungsbegriffs.
Gegenbaurs Morph Jahrb 1977; 123: 742-758
38. Eder, M., Gedigk, P.:
Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie.
33. neu bearb. Aufl.
Springer, Berlin 1990
39. Eichmann, E., Gesenius, H.:
Die Missgeburtenzunahme in Berlin und Umgebung in den
Nachkriegsjahren.
Arch Gynäkol 1952; 181: 168-184
40. Emmrich, P.:
Die Geschlechts-, Seiten- und Häufigkeitsverteilungen von
Missbildungen.
Diss., Leipzig 1961
41. Endl, J., Schaller, A.:
Missbildungshäufigkeit unter Neugeborenen von
Gastarbeiterinnen.
Wien Klin Wochenschr 1973; 85: 718-720
42. Endl, J., Schaller, A.:
Zur Ermittlung der Missbildungshäufigkeit.
Wiener Klin. Wochenschr. 1973; 85: 436-439
43. Engelhardt, E., Pischinger, A.:
Über eine durch Röntgenstrahlen verursachte Missbildung.
Münchener Med Wochenschr 1939; 86: 1315-1323
44. Ersbach, H.:
Paidopathologie. Kyemathopathien - Neogonopathien -
Thelamomopathien.
Thieme, Leipzig 1961

45. Fanconi, G. , Wallgren, A. :
Lehrbuch der Pädiatrie 9. Aufl.
Schwabe u. CO, Basel-Stuttgart 1972
46. Fanghänel, J., Scherber, A. :
Peristatische Faktoren und Plazentaschranke - ausgewählte Beispiele.
Wiss Z Ernst Moritz Arndt Univ Med 1990; 39: 10
47. Flegenheimer, F. A. :
Zur Frage der Häufigkeitszunahme der Missbildungen in den Nachkriegsjahren.
Wien Klin Wochenschr 1956; 687: 468-470
48. Fuhrmann, W. :
Humangenetische Aspekte der angeborenen Fehlbildungen des Herzens und der grossen Gefässe.
In: Pathologische Anatomie des Herzens und seiner Hüllen/
Doerr, W., Seifert, G., Uehlinger, E.
(Hrsg): Spezielle pathologische Anatomie; 22.1
Springer, Berlin 1993, 519-543
49. Glaser, E. :
Über 488 angeborene Herzfehler unter 62393 Sektionen aus dem Hamburger Sektionsgut 1948-1960.
Diss., Hamburg 1964
50. Goerttler, K. :
Entwicklungsgeschichte des Herzens
In: Bargmann, W., Doerr, W., (Hrsg)
Das Herz des Menschen
Vol 1. Thieme, Stuttgart, 1963; 21-87
51. Gregg, N. M. :
Congenital cataract following german measles in mother.
Trans ophtal soc aust, 1911; 3: 35-74
52. Grosse, H. :
Sind unsere sektionsstatistischen Methoden exakt?
Virchows Arch Path Anat 1957; 330: 1339-1341
53. Gutermann, M., Schreiber, D., Tennstedt, A. :
Missbildungen im Kindesalter im Obduktionsgut 2.
Mitteilung.
Dtsch Gesundheitsw 1982; 5: 2205-2209

54. Hanhart, E.:
Angeborene Missbildung: Entstehung und Folgen.
Münch Med Wochenschr 1967; 38: 1929-1931
55. Häusler, H.-J., Kinzel, P.:
Echokardiographische Diagnostik des persistierenden Ductus arteriosus (PDA).
Kinderärztl Prax 1990; 58: 159-166
56. Hennes, W., Beyer, A., Steil, E., Hassberg, D.:
Piroergometrische Untersuchung nach Korrekturoperation einer Fallotschen Tetralogie.
Klin Pädiatr 1992; 204: 428-433
57. Hoffmeister, H. E., Hoffmeister, H. M.:
Hämodynamik und Histologie der Lunge bei 175 Ventrikelseptumdefekten.
Klin Pädiatr 1984; 196: 195-200
58. Hohlbein, R.:
Missbildungsfrequenz in Dresden.
Zentralbl Gynäkol 1959; 781: 719-731
59. Hornbostl, H., Beuren, A.J., Kaufmann, W., Siegenthaler, W.:
Angeborene Herzfehler.
Innere Medizin in Praxis und Klinik in 4 Bänden.
2.erw. Aufl. Bd. 1, Georg Thieme, Stuttgart 1977
60. Höppker, W.-W.:
Missbildungen - Interrelationen, Assoziationen und diagnostische Validität.
Berlin Heidelberg New York Tokyo, Springer Verlag 1984
61. Huber, A.:
Chondrodystrophie nach Thalidomid-Medikation.
Zentralbl Gynäkol 1964; 86: 917-921
62. Jahn, N., Lindemann, M.:
Zu einigen Theorien der Herztätigkeit im 19. und 20. Jahrhundert in „ Pflügers Archiv“.
Z Ärztl Fortbild 1991; 85: 895-896

63. Kaemmerer, H., Thiesen, P.:
Magnetresonanztomographische Beurteilung von Anatomie und Ventrikelfunktion nach Mustrad- Korrektur bei Transposition der grossen Arterien.
Z Kardiologie 1992; 81: 217-225
64. Keeling, J. W., Mac Gillivray, J., Berry, J.:
Classification of perinatal death.
Arch Dis Child 1989; 64: 1345-1351
65. Keith, J. D., Rowe, R. D.:
Prevalence, Incidence and Mortality.
In: Heart Disease in Infancy and Childhood.
Macmillan, New York, 1978
66. Kettler, L.-H.:
Lehrbuch der speziellen Pathologie.
1. Aufl.
VEB Gustav Fischer Verlag Jena 1976
67. Khoury, M. J., James, L. M., Erikson, J. D.:
On the measurement and interpretation of birth defect associations in epidemiologic studies.
Am J Med Genet 1990; 37: 229-236
68. Klein, A., Hinkelday, K.:
Analyse der kongenitalen Angiokardiopathien im Obduktionsgut des pathologischen Institutes der Universität des Saarlandes im Zeitraum 1947-1986.
Pathologie 1992; 13: 78-81
69. Kochaleck, H. R., Lambrecht, H. J.:
Angeborene und erworbene Herzfehler im Sektionsgut 1973 - 1980 des Pathologischen Institutes des Bezirkskrankenhauses St. Georg.
Diss., Leipzig 1988
70. Kohl, G.:
Untersuchungen zur Abgrenzung und zeitlichen Zuordnung der Schisis-Assoziation.
Diss., Erfurt 1993

71. Kohl, U.:
Untersuchungen zur Abgrenzung und zeitlichen Zuordnung der
Vacterl-Assoziation.
Diss., Erfurt 1993
72. Kreitschmar, H.:
Über die relative Häufigkeit der angeborenen und
erworbenen Herzklappenfehler im Lichte der modernen
Untersuchungsmethoden.
Diss., Heidelberg 1960
73. Krone, H. A.:
Die Bedeutung der Eibettstörungen für die Entstehung
menschlicher Missbildungen.
Gustav Fischer, Stuttgart 1961
74. Krone, H. A.:
Klinische Untersuchungen zur Ätiologie menschlicher
Missbildungen.
Dtsch Med Wochenschr 1963; 12: 567
75. Kühnelt, H. J., Rotter-Pool, P.:
Die Missbildungen an der Universitäts-Frauenklinik Berlin
im Spiegel der Embryopathologie.
Zentralbl Gynäkol 1955; 77: 893-896
76. Kühne, D.:
Entstehung, Erkennung und Verhütung von Missbildungen.
Heilberufe 1965; 17: 231-234
77. Lenz, W.:
Epidemiologie von Missbildungen.
Pädiatr Pädol 1965; 1: 38-45
78. Lenz, W.:
Vererbung und Umwelt bei der Entstehung von Missbildungen.
In: Humanbiologie/ Autrum, H. und Wolf, W. (Hrsg).
Berlin/Heidelberg/New York 1973; 132-145
79. Lippert, H.:
Lehrbuch der Anatomie nach dem Gegenstandskatalog
4.Aufl., Urban und Schwarzenberg, 1982

80. Löberman, H.:
Angeborene Herzfehler im Säuglingsalter-
Häufigkeit und Behandlung.
Diss., Göttingen 1967
81. Löser, H., Pfefferkorn, J. R., Themann, H.:
Alkohol in der Schwangerschaft und kindliche Herzschäden.
Klin Pädiatr 1992; 204: 335-339
82. Manzke, H., Falck, H. R.:
Die Missbildungen am Geburtsgut der Universitäts-
Frauenklinik Kiel in den Jahren 1948-1961.
Geburtshilfe Frauenheilkd 1962; 23: 1088-1098
83. Mc Elhinney, DB., Wernovsky, G.
Outcomes of neonates with congenital heart disease
Curr Opin Pediatr. 2001 Apr; 13(2): 104-10
84. Mc Intosh, I.:
Incidence of congenital malformations: Study of 5964
pregnancies.
Pediatrics 1954; 14: 5-521
85. Michel, D.:
100 Jahre - Fortschritte der Medizin, 100 Jahre
Kardiologie.
Fortschr Med 1982; 100: 47-48
86. Mörl, H.:
Die häufigsten kongenitalen Angiokardiopathien im
Erwachsenenalter.
Münch Med Wochenschr 1966; 108: 694-697
87. Müntefering, H., Kaiser, G.:
Die Missbildungen im Obduktionsgut des pathologischen
Instituts der Universität Düsseldorf in den Jahren 1929-
1939 und 1952-1965.
Ergeb der Allg Pathol Anat 1968; 50: 63-103
88. Opitz, J., Herrmann, J., Bersu, E. T., Pettersen, J. C.:
Terminological, diagnostic, nosological and anatomical-
developmental aspects of developmental defects in man.
In: Opitz, J. M., Herrmann, J.: Advances in human genetics.
New York, Springer Verlag 1979, S. 71-164

89. O'Rahilly, R., Müller, F. :
Developmental stages in human embryos.
Carnegie Inst Wash Publ 1987; 637
90. Pelz, L., Mücke, J., Mieler, W., Seidlitz, G.:
Internationale Nomenklatur - Empfehlungen zur Bezeichnung
morphologischer Störungen.
Kinderärztl Prax 1983; 3: 594-596
91. Pfeifer, R., Pfeifer, T.:
Die Bedeutung der angeborenen Herzfehler für die
Sterblichkeit im Säuglings- und Kindesalter.
Diss., Berlin 1980
92. Redel, D. A., Le, T. P.:
Diagnostik angeborener Herzfehler mittels farbkodierter
Doppler-Echokardiographie.
Herz 1986; 11: 296-302
93. Resler, J., Resler, P., Fanghänel, J.:
Der teratogene Einfluss von Vibrationen auf die
Keimesentwicklung im Tierexperiment.
Wiss Z Ernst-Moritz-Arndt-Univ Med 1983; 32: 33-35
94. Riede, U. N., Schaefer, H. E.:
Allgemeine und Spezielle Pathologie.
3. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart New York 1993
95. Rinke, K., Koletzko, B.:
Prävention von Neuralrohrdefekten durch Folsäurezufuhr in
der Frühschwangerschaft.
Dtsch Ärztebl 1994; 91: A-30-37 (Heft 1/2)
96. Rudder, B.:
Zur Frage einer Zunahme schwerer Missbildungen.
Dtsch Med Wochenschr 1959; 40: 1809-1811
97. Rumler, W.:
Über die Untersuchung der Epidemiologie menschlicher
Fehlbildungen.
Med Klin 1965; 60: 1025-1028

98. Schaller, A.:
Epidemiologie angeborener Fehlbildungen.
Med Klin 1977; 72: 909-917
99. Schmoldt, G.:
Über die kindliche Missbildungshäufigkeit an der
Universitäts-Frauenklinik Erlangen in den Jahren 1925-1954.
Diss., Erlangen 1956
100. Schoetzau, A., Irl, C., Grosche, B.:
Zur Frage der gesundheitlichen Wirkungen nach dem
Reaktorunfall in Tschernobyl.
Dtsch Ärztebl 1995; 92: A-2062-1068 (Heft 30)
101. Schubert, A.:
Zur Bewegung der Missbildungshäufigkeit totgeborener und
verstorbener Säuglinge im Bezirk Neubrandenburg während des
Zeitraums von 1962 bis 1974.
Pädiatr Grenzgeb 1977; 16: 209-213
102. Schultrich, S.:
Morphologie und Häufigkeit der angeborenen Herzfehler.
Diss., Greifswald 1960
103. Schultrich, S.:
Die angeborenen Herzfehler im Sektionsmaterial des
Pathologischen Universitätsinstituts Leipzig.
Zentralbl Allg Pathol u. Pathol Anat 1977 121: 429-439
104. Schumacher, G. H.:
Embryonale Entwicklung des Menschen.
Volk und Gesundheit, Berlin 1988
105. Schumacher, G. H., Fanghänel, J., Persaud, T. V.:
Teratologie.
Fischer, Jena 1992
106. Schwalbe, E.:
Allgemeine Missbildungslehre (Teratologie).
Jena 1906

107. Sieverding, L., Jung, W. I.:
Fortschritt und Wandel der Kernspintomographie-
Diagnostik bei angeborenen und erworbenen Herzfehlern.
Klin Pädiatr 1992; 204: 340-347
108. Sissman, NJ.
Incidence of Congenital Heart Disease
JAMA. 2001 May 23;285(20): 2579-2580
109. Spranger, J., Benirschke, K., Hall, J. G., Lenz, W.:
Errors of morphogenesis: Concepts and terms.
J Pediatr 1982; 100: 160-165
110. Spranger, J.:
Sinn und Unsinn von Syndromen.
In: Tolksdorf, M.: Klinische Genetik in der Pädiatrie.
Stuttgart, Thieme Verlag, S. 15-19
111. Steding, G., Seidl, W.:
Contribution of the development of the heart. Part 1:
normal development.
Thorac Cardiovasc Surg. 1980 Dec; 28(6): 386-409
112. Stein, J.:
Beitrag zur Epidemiologie angeborener Fehlbildungen.
Dtsch Gesundheitswesen 1982; 37: 1676-1680
113. Steinbicker, V.:
Magdeburger Initiative.
Dtsch Ärztebl 1997; 94: C-965
114. Stoermer, J., Hentrich, F.:
Neuere Gesichtspunkte bei der Untersuchung und Behandlung
von Säuglingen und Kindern mit angeborenen Herz- und
Gefäßanomalien. Monatsschr Kinderheilkd 1984; 132: 2-5
115. Straus, A., Toth, B., Schwab, B., Fuchshuber, S., Schulze,
A., Netz, H., Hepp, H.
Prenatal diagnosis of congenital heart disease and neonatal
outcome- a six years experience
Eur J Med Res. 2001 Feb 28; 6(2): 66-70

116. Tennstedt, A., Gutermann, M., Schreiber, D.:
Missbildungen des Herz- und Gefässsystems im
Kinderobduktionsgut.
Zentralbl Allg Pathol u. Pathol Anat 1983; 128: 127-132
117. Tilch, G.:
Missbildungen des Herzens und der grossen Gefässe unter
19622 Obduktionen.
Zentralbl Allg Pathol 1968; 111: 260-271
118. Tünte, W.:
Vergleichende Untersuchung über die Häufigkeit angeborener
menschlicher Missbildungen.
Fischer, Stuttgart 1965
119. de Vive, E. R., Rahlf, G., Rupprath, G., Vogt, J.:
Die chirurgische Behandlung angeborener Fehlbildungen des
rechten Herzens.
Klin Pädiatr 1984; 196: 201-208
120. Winter, G. F., Pätz, A.:
Die Missbildungshäufigkeit in Berlin und Umgebung in den
Jahren 1950-1956.
Arch Gynäkol 1958; 190: 404-413
121. Worm, M.:
Über die Häufigkeit der Missbildungen an der Universitäts-
Frauenklinik Greifswald von 1930-1950.
Geburtshilfe und Frauenheilkd 1952; 12: 443-447
122. Wray, J., Sensky, T.:
Congenital heart disease and cardiac surgery in childhood:
effects on cognitive function academic ability
Heart. 2001 Jun; 85(6): 687-91
123. Wyklicky, H.:
Zur Geschichte der Kardiologie in Wien.
Wien Med Wochenschr 1988; 138: 366-69
124. Zschoch, H., Fritzsche, F.:
Kritische Bemerkungen zur Frage der Missbildungszunahme.
Münch Med Wochenschr 1960; 41: 1956-1959

125. Zschoch, H., Mahnke, P. F.:
Die Pathologische Anatomie des Kindesalters in der
Sektionsstatistik.
Fischer, Jena 1968
126. Zschoch, H.:
Statistik angeborener Herz- und Gefässmissbildungen.
Zentralbl Allg Pathol 1959; 100: 426-431

Bei mehr als zwei Mitarbeitern bei einem Autor schrieb ich in dem Text nur den Namen des ersten Autors und für die weiteren Mitarbeiter verwendete ich den Begriff „ et al „.

8. Anlagen

THESEN zur Dissertation

Kardiovaskuläre Fehlbildungen und Spektrum angeborener Anomalien in einem Kinderobduktionsgut von 1960 bis 1989 in Greifswald

- Das Sektionsmaterial des pathologischen Institutes der Universität Greifswald von 1960-1989 umfasste 32073 Sektionen, worin alle Altersstufen vertreten waren.
- Die kardiovaskulären Fehlbildungen zeigen im Vergleich mit anderen Autoren keine überaus großen Abweichungen. Die VSD waren in den ersten 20 Jahren am häufigsten, in den 80er Jahren die AIST.
- Im Hinblick auf die Ursachenforschung können regionale als auch globale Veränderungen in Variation von Frequenz und Muster von Bedeutung sein.
- Angeborene Fehlbildungen zählen neben onkologischen Erkrankungen und Unfällen zu den häufigsten Todesursachen im Rahmen der Säuglings- und Kindersterblichkeit.
- In dem gesamten 30jährigen Obduktionsgut der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald fanden sich 6451 Kinderobduktionen. Davon wiesen 1314 eine oder mehrere Fehlbildungen auf. Diese wiederum konnten in 280 kardiovaskuläre, 697 nichtkardiovaskuläre und 337 kombinierte Fehlbildungen unterteilt werden.
- In dieser Arbeit fand eine Analyse des Kinderobduktionsgutes (Kinder bis zum vollendeten 16. Lebensjahr) des Institutes für Pathologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald statt, welche eventuell als wissenschaftlicher Beitrag zu einem

möglichen Einstieg in eine weiterführende ätiologische und pathogenetische Forschung in Verbindung mit ökologischen Studien dienen könnte.

- Von 1960-1989 wurden 6451 Kinderobduktionen durchgeführt, worin das männliche Geschlecht mit einer Population von 3705 gegenüber dem weiblichen von 2746 dominierte. In dem gesamten 30jährigen Obduktionsgut konnte ein Sektionsfall (Protokoll 120/64 als 2. Zwilling, Gesamtgrösse: 22cm, Gesamtgewicht: 900g) als nicht definierbares Geschlecht bezeichnet werden, da weder das innere noch das äußere Geschlecht angelegt war. Dieser Fall wurde in die Berechnungen nicht mit einbezogen, außer bei der Analyse des gesamten Obduktionsgutes (Tabelle 2)
- Die Einteilung fand in drei verschiedene Gruppierungen statt:
 1. kardiovaskuläre Fehlbildungen
 2. nichtkardiovaskuläre Fehlbildungen
 3. kombinierte FehlbildungenWobei die Einteilung der kardiovaskulären Fehlbildungen nochmals einer Aufteilung in Häufigkeit und einer Unterteilung nach anatomischen Gesichtspunkten in Anlehnung nach *Müntefering* (1968) unterzogen wurde.
- Die Anzahl der Fehlbildungen zeigte in den 60er Jahren den grössten Anteil, danach spiegelte sich eine Senkung in den 70er und 80er Jahren wieder.
- Die kardiovaskulären Fehlbildungen dominierten bezüglich ihrer Häufigkeit ebenfalls in den 60er Jahren und erlebten in den darauffolgenden 20 Jahren einen Rückgang. Auch hierbei überwiegte wiederum das männliche Geschlecht.

b) Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Ulm, den _____

Samir Sayour

c) Bibliographische Beschreibung:

- Samir Sayour
- Kardiovaskuläre Fehlbildungen in einem 30jährigen Kinderobduktionsgut von 1960 bis 1989.
- Greifswald ERNST-MORITZ-ARNDT-UNIVERSITÄT Promotion
- Literatur:
- In der vorliegenden Arbeit wird das Obduktionsgut von sezierten Erwachsenen und Kindern im Institut für Pathologie der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald statistisch erfasst. Danach werden die verstorbenen Kinder mit Fehlbildungen analysiert und die Fehlbildungsmuster folgender Gruppierungen zugeordnet:
 - 1- Kardiovaskuläre Fehlbildungen
 - 2- Nichtkardiovaskuläre Fehlbildungen
 - 3- Kombinierte FehlbildungenDiese drei Gruppen werden nach Alter und Geschlecht analysiert und in tabellarischer Form aufgezeichnet. Am Ende dieser Arbeit wird ein Vergleich mit anderen Studien vorgenommen und eine Auswertung getroffen.

Tabellarischer Lebenslauf

Name:	Samir Sayour
Geburtsdatum:	14.02.65
Familienstand:	Verheiratet, 2 Kinder
Schule:	In Beirut
Studium:	Ernst-Moritz-Arnd-Universität Greifswald 87-92
Praktisches Jahr:	von 08.92 bis 07.93
Arzt in Praktikum:	von 10.93 bis 03.95
Assistenzarzt:	Seit 04.93 in England und Deutschland tätig gewesen
Seit 01- 01	Assistenzarzt an der Universität in Bern