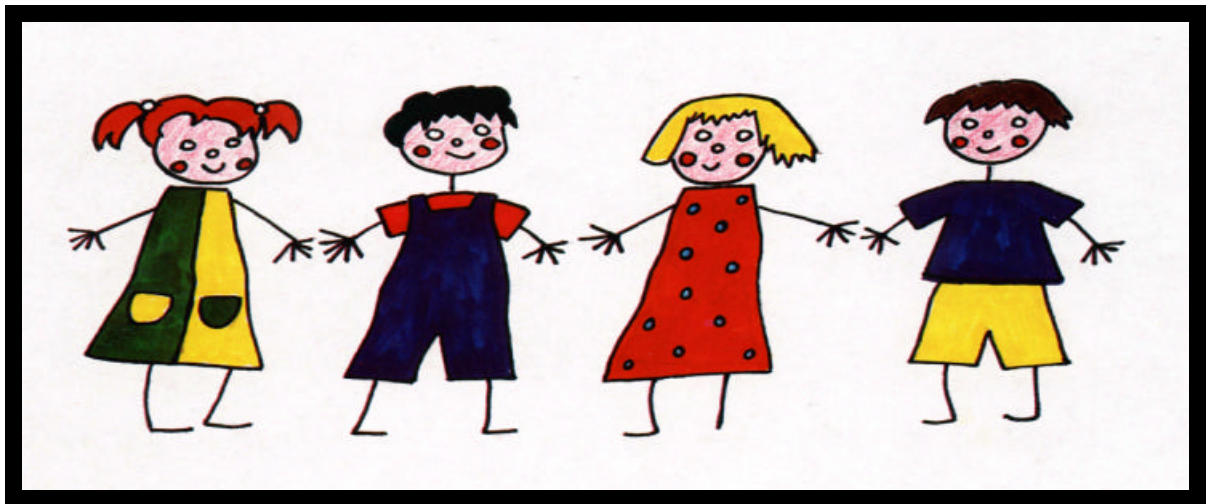


# Bericht zur Fehlbildungserfassung in der Region Magdeburg 1980 bis 1996



---



---

# 1. Einleitung

Seit Beginn dieses Jahrhunderts hat sich zunächst zögernd und dann immer rapider eine tiefgreifende Änderung der kindlichen Mortalität und Morbidität vollzogen. Mit Verbesserung der allgemeinen Lebensbedingungen und der medizinischen Versorgung traten die Infektionskrankheiten und die ernährungsbedingten Störungen zunehmend in den Hintergrund. In gleichem Maße nahmen Fehlbildungen und Anomalien im Morbiditätsgeschehen und als Todesursache an Bedeutung zu. Nicht, weil diese Erkrankungen häufiger als früher auftraten, sondern weil ihr Vorkommen nicht mehr durch Infektionen und ernährungsbedingte Erkrankungen überdeckt wurde. Diese Entwicklung hat dazu geführt, daß der Stellenwert angeborener Fehlbildungen und genetisch bedingter Krankheiten im kinderärztlichen Krankengut ständig zugenommen hat.

Spätestens durch die Entdeckung der Rötelnembryopathie 1941 durch den australischen Arzt Gregg wurde klar, daß sich entwickelndes menschliches Leben im Mutterleib vielfältigen Umweltfaktoren, beispielsweise Viren, ausgesetzt ist, die intrauterin die Organ- und Funktionsausbildung beeinflussen können. Das führte zu einer neuen Auffassung über mögliche Ursachen der Störungen der Embryonalentwicklung des Menschen. Seit dieser Zeit setzte die Suche nach weiteren Faktoren ein, die eine kindliche Entwicklungsstörung bewirken können, und die als Teratogene bezeichnet werden. Einige wurden in der Zwischenzeit als solche erkannt und vielfach untersucht und beschrieben. Virusinfektionen, radioaktive Strahlen und chronische Erkrankungen der Mutter, wie Epilepsie oder Diabetes mellitus, sind Ursachen, die zu einer Schädigung des Kindes führen können. Alkohol dürfte das wohl am weitesten verbreitete Teratogen in unserer Gesellschaft sein, und kürzlich ist auch das Rauchen als ein auslösender Faktor für orale Spaltbildungen identifiziert worden. Ereignisse wie die Thalidomidaffäre von 1958 bis 1962 machten den Einfluß von Medikamenten auf die Embryonalentwicklung deutlich. Bis heute ist die Datenlage von Medikamentenapplikationen in der Schwangerschaft äußerst lückenhaft.

Der fall-out von Tschernobyl 1986 hat gezeigt, daß ein lokales Ereignis zu einer weltweiten Verunsicherung bezüglich seiner möglichen teratogenen Auswirkung führen kann. Medienberichte über das gehäufte Auftreten von Extremitätenfehlbildungen in England und Deutschland 1993 beunruhigten die Bevölkerung ebenso wie ein Chemieunfall in Schönebeck am 01.06.1996, der in der betroffenen Region Anlaß zur Sorge gegeben hat.

Um die teratogene Wirkung von exogenen Faktoren verifizieren zu können, ist es notwendig, die Häufigkeit des Auftretens angeborener Fehlbildungen zu kennen, um über diese Vergleichsbasis wahre Häufigkeitsanstiege zu erfassen. So entstanden in vielen europäischen und außereuropäischen Ländern Registersysteme für angeborene Anomalien. Daraus entwickelten sich multinational arbeitende Registersysteme wie das europäische Zentralregister „EURO-CAT“ – **E**uropean **R**egistration **o**f **C**ongenital **A**nomalies and **T**wins-, und das **I**nternational **C**learinghouse for **B**irth **D**efects **M**onitoring **S**ystem (ICBDMS).

In der Bundesrepublik Deutschland gibt es außer einigen kleinen und lokal arbeitenden Fehlbildungsregistern bisher keine flächendeckende, epidemiologisch zufriedenstellende Erfassung angeborener Anomalien und Fehlbildungen.

---

1993 veröffentlichte der wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer eine Empfehlung zur „Erhebung von Fehlbildungen“ in der Bundesrepublik Deutschland. Basierend auf der Geburtenzahl von 1989 und einer vorausgesetzten allgemeinen Fehlbildungsrate von 5 % wurde eine jährliche Gesamtzahl von 44.000 fehlgebildeten Kindern angenommen. In diese Hochrechnung waren die neuen Bundesländer noch nicht eingeschlossen.

Die epidemiologische Erfassung von Fehlbildungen (und „krebsartigen Erkrankungen“) wurde als „sehr unbefriedigend“ und deren Registrierung als „sehr lückenhaft“ und nicht dem internationalen Standard entsprechend beklagt. Außerdem wurde eine unzureichende Zusammenarbeit deutscher Arbeitsgruppen mit internationalen Dachorganisationen von der Bundesärztekammer bemängelt. Eine frühzeitige Erkennbarkeit dieser „nicht selten mit Umweltbelastungen in Verbindung gebrachten Krankheitskomplexe“ wird so beträchtlich erschwert. Die Erweiterung im Rahmen des Gesetzes über die Statistik der Bevölkerungsbewegung und die Fortschreibung des Bevölkerungsstandes bestehende bundesweite Meldepflicht für Fehlbildungen, welche in den ersten drei Lebensstagen erkennbar sind, wurde ganz offensichtlich nicht befolgt. Nach Schätzungen des wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer konnten so etwa nur 10 % aller angeborenen Anomalien erfaßt werden [1]. Die gesetzliche Regelung wurde aus diesem Grund zum 01.01.1997 außer Kraft gesetzt.

### **1.1. Aufgaben eines Fehlbildungsregisters**

Die Epidemiologie ist die Basiswissenschaft des öffentlichen Gesundheitswesens. Durch diese Wissenschaftsdisziplin wäre es möglich, die Häufigkeit angeborener Fehlbildungen in einer Population zu bewerten. Die Registrierung angeborener Anomalien wiederum bildet die Grundlage für epidemiologische Untersuchungen [2].

Etwa 10 % aller angeborenen Anomalien sind monogen bedingt, in etwa 5 % liegen ursächlich Chromosomenstörungen und in 5% mütterliche Erkrankungen vor. Bei 20 % handelt es sich um polygen-multifaktoriell bedingte Krankheiten und für 60 % der Fehlbildungen sind deren Ursachen bei dem derzeitigen Kenntnisstand unklar. Es ist davon auszugehen, daß bei den polygen-multifaktoriell bedingten und ätiologisch unklaren angeborenen Veränderungen exogene Faktoren eine mitauslösende Rolle spielen [3].

Somit ist das Ziel einer Erfassung congenitaler Anomalien in der Hauptsache, deren Ursachen zu erkennen, Präventionsprogramme zu entwickeln und deren Effektivität zu beurteilen. Um diesen Funktionen nachzukommen, muß ein Fehlbildungsregister folgende Aufgaben erfüllen:

1. die Ermittlung von möglichst „wahren Häufigkeiten“ angeborener Anomalien in einer definierten Population und einem definierten Territorium sowie die fortlaufende Analyse der Entwicklung;
2. die detaillierte Erfassung und Suche nach dem Auftreten bislang nicht beobachteter Fehlbildungskombinationen, um das Auftreten einer „Epidemie“ und damit die Wirkungen eines „schweren Teratogens“ [4] frühzeitig zu erkennen;
3. die Entdeckung zeitlicher und geographischer (regionaler) Cluster angeborener Anomalien als möglicher Indikator neuer oder spezifischer endemischer Noxen (Teratogene) und Erkennung einer eventuellen Zunahme der „teratogenen Belastung“ der untersuchten Bevölkerung;
4. die Erarbeitung von Langzeittrends in der Epidemiologie angeborener Anomalien und Fehlbildungen, die „üblicherweise“ in der Population auftreten;
5. die Erstellung einer Datenbasis, die der darüber hinausgehenden klinisch-epidemiologischen Forschung als Grundlage und/oder Hilfsmittel für die Determinierung ätiologischer Faktoren (Risikofaktoren) dienen soll;

6. die Prüfung des Einflusses verbesserter medizinischer Betreuung, z. B. „Qualitätsprüfung“ pränataler Diagnostik [4, 5, 6, 7].

## 1.2. Definitionen und Einteilung von Fehlbildungen und Anomalien

Für Zustände, die eine gestörte intrauterine Entwicklung beschreiben, werden mehrere Termini gebraucht und häufig im klinischen Sprachgebrauch synonym verwendet. So wird von Fehlbildungen, Anomalien, Malformationen und auch von Mißbildungen gesprochen. Eine der ältesten Definitionen des Wortes Mißbildung stammt von v. Aschhoff [8], der darunter „eine während der fetalen Entwicklung zustande gekommene, also angeborene Veränderung der Morphologie eines oder mehrerer Organsysteme oder des ganzen Körpers, welche außerhalb der Variationsbreite der Spezies gelegen ist, versteht. Czeizel [9] definiert die angeborenen Anomalien als „beliebige, bei der Geburt vorliegende strukturelle, funktionelle oder biochemische Normabweichung, unabhängig davon, ob sie zu diesem Zeitpunkt entdeckt wird, oder nicht“. Warkany und Kalter [3] verwenden den Begriff Fehlbildung und Malformation synonym und bezeichnen damit „morphologische Defekte, die durch einen abnormen intrauterinen Entwicklungsprozeß bedingt sind“. Damit werden strukturelle Anomalien pränatalen Ursprungs beschrieben, die „zum Zeitpunkt der Geburt vorhanden sind und die Lebensfähigkeit oder die physische Gesundheit des Fötus gefährden“. Nach Cornel [10] ist eine congenitale Anomalie eine „strukturelle oder irreversible, funktionelle Normwidrigkeit perinatalen Ursprungs, die zur Geburt vorhanden ist und entweder während der Gravidität, zum Zeitpunkt der Geburt, im Verlauf des Lebens oder post mortem diagnostiziert werden kann“. Unterschiedlichen Definitionen zeigen, wie schwierig es ist, den Begriff umfassend zu beschreiben. Im deutschsprachigen Schrifttum haben sich die von Spranger und Mitarbeitern [11] 1982 vorgeschlagenen Definitionen der Störungen der Morphogenese am ehesten durchgesetzt. Sie gestatten auch, Formabweichungen zu beschreiben, deren Entstehungsmechanismen weitgehend unbekannt sind. Es wird zwischen Einzelfehlbildungen und multiplen Defekten unterschieden. Die Einzeldefekte umfassen die Malformation, die Disruption, die Deformation und die Dysplasie und die multiplen Defekte die Sequenzen, Syndrome und Assoziationen. Opitz [12] definierte den Begriff des Entwicklungsfeldes (developmental field complex). Er versteht hierunter embryonale Bezirke, in denen Entwicklungsbezirke komplexer Strukturen zeitlich synchron und epimorphologisch hierarchisch koordiniert ablaufen. Störungen eines Entwicklungsfeldes führen zu einem Felddefekt. Viele kombinierte Fehlbildungen sind pathogenetisch auf einen solchen Felddefekt zurückzuführen. Das Klassifikationsschema (Abb.1), aus der Zusammenstellung über angeborene Fehlbildungen in Bayern entnommen, veranschaulicht die Zusammenhänge [13]. Im nachfolgenden Bericht werden congenitale Anomalien im Sinne der Definition von Cornel verwendet und morphologische Veränderungen nach Spranger definiert.

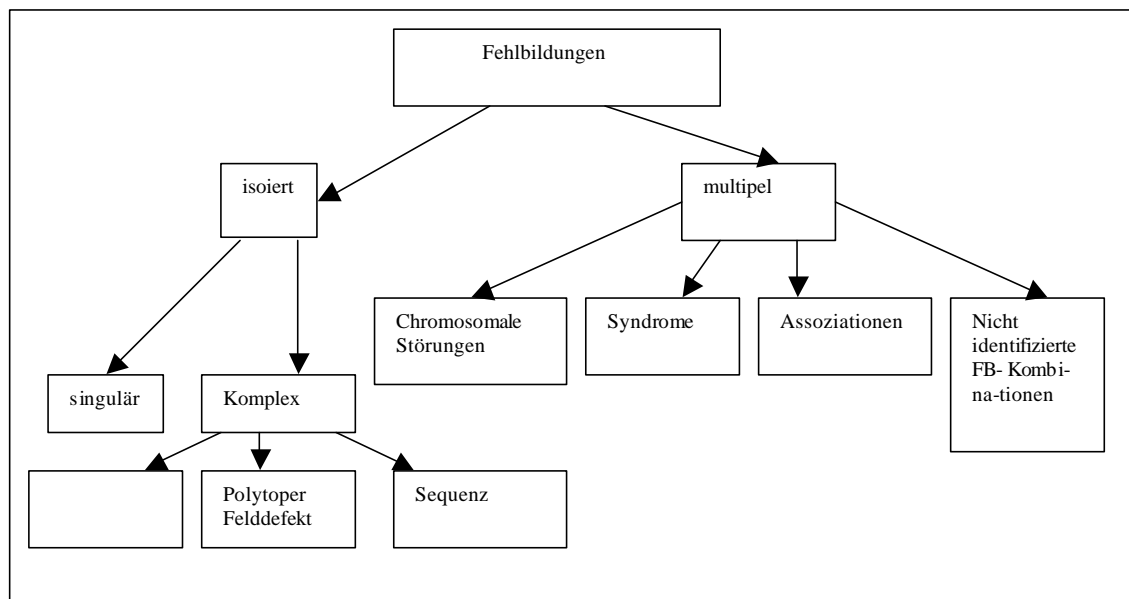


Abbildung 1: Klassifikationsschema für Fehlbildungen [13]

Da bei mehr als der Hälfte aller angeborenen Anomalien die Ursachen unklar sind [3,14], ist eine einheitliche Klassifikation nach ätiologischen Gesichtspunkten praktisch nicht möglich. Für die meisten Anomalien ist eine Codierung deshalb nur nach Organsystemen durchzuführen. Multiple Anomalien, die Organe mehrerer Systeme betreffen und keinem definierten Syndrom zuzuordnen sind, können auch durch ein solches Codierungssystem nicht erfaßt werden. An den Organsystemen orientieren sich auch die am häufigsten verwendeten Klassifikationssysteme, wie die ICD 9 (Internationale Klassifikation der Krankheiten) in der Revision von 1988, die die angeborenen Anomalien nur sehr grob rastert, und die 10. Revision der ICD 1994, die einen großen Rahmen für Fehlbildungen zum Teil auch nach ätiologischen Gesichtspunkten liefert.

Die BPA-Klassifikation der Krankheiten (Codierung der British Paediatric Association) basiert auf der WHO-Klassifikation und ist für Belange der Pädiatrie ergänzt worden. Etwa 1.000 congenitale Anomalien sind in der BPA codiert.

Legt man den Katalog von Mc Kusick [15] für monogen bedingte Störungen zugrunde, ist von etwa 4.000 monogen bedingten Erkrankungen auszugehen. Das bedeutet, daß für mindestens 5.000 verschiedene Anomalien Codierungsmöglichkeiten geschaffen werden müßten, wobei die kleinen Fehlbildungen und Normvarianten noch nicht erwähnt sind. Queißer-Luft [16] hat im Mainzer Modell versucht, für die kleinen Fehlbildungen und Normvarianten eine Codierung zu finden. Es ist praktisch jedoch nicht möglich, jede Anomalie separat zu codieren. Eine sinnvolle Gruppeneinteilung erscheint deshalb notwendig. Um eine internationale Vergleichbarkeit zu erhalten, wird dem Bericht die EUROCAT- Nomenklatur, die sich derzeit wiederum an die ICD 9 und die BPA 9 anlehnt, zugrunde gelegt.



In dem vorgelegten Bericht werden große (major) und kleine (minor) Anomalien und **Ein- fach- und Mehrfachfehlbildungen** differenziert. Nach Spranger [11] werden als **Major-anomalien** Fehlbildungen bezeichnet, die therapiebedürftig sind, die Lebensqualität beeinträchtigen oder mit dem Leben nicht zu vereinbaren sind. **Minoranomalien** sind kleine morphologische Auffälligkeiten, die in der Regel keiner Therapie bedürfen und zu keiner Funktionseinschränkung führen. Mehrfachfehlbildungen (multiple congenitale Anomalien = **MCA**) werden in Anlehnung an Czeizel definiert, der hauptsächlich die großen Fehlbildungen dem MCA-Begriff zuordnet. Damit ergeben sich teilweise Schwierigkeiten bei der Einordnung von Syndromen oder Assoziationen. Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, wurde ein Handbuch mit den wesentlichsten Fehlbildungen, für die eine klare Codierungsmöglichkeit besteht, erarbeitet und den kooperierenden Einrichtungen zur Verfügung gestellt.

Mit dem Begriff **Monitoring** werden die Durchführung und Analyse von regelmäßigen Beobachtungen, die zur Aufdeckung von Veränderungen des Gesundheitszustandes von Populationen dient, definiert. Vor dem Hintergrund der oben genannten Codierungsprobleme wurden für ein Monitoring angeborener Anomalien, welches eine mindestens quartalsweise Auswertung ausgewählter Fehlbildungen verlangt, vom International Clearinghouse of Birth Defects Monitoring System (ICBDMS) 1991 sogenannte **Indikatorfehlbildungen** festgelegt, die wegen ihrer klinisch eindeutigen Erkennbarkeit, ihrer relativ großen Häufigkeit und ihrer ätiologischen Besonderheiten ausgewählt wurden (Tab.1).

Tabelle 1: Indikatorfehlbildungen des ICBDMS

- Anencephalus
- Spina bifida mit/ohne Hydrocephalus
- Encephalocele
- Hydrocephalus congenitus
- Microtie
- Gaumenspalte
- Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (LKGS)
- Ösophagusatresie, -stenose, -fistel
- Transposition der großen Gefäße
- Hypoplastisches Linksherzsyndrom
- Colon- /Analatresie, -stenose, -fistel
- Nierenagenesie/-dysgenesie
- Omphalocele
- Hypospadie
- Reduktionsdeformitäten der Extremitäten
- Down-Syndrom

Die Indikatorfehlbildungen sind in den Erfassungsbögen des Magdeburger Registrations-systems für Fehlbildungen aufgeführt und sollen bei ihrem Vorhandensein durch den untersuchenden Arzt lediglich angekreuzt werden. Diese Fehlbildungen nehmen eine Schlüsselstellung ein und stehen deshalb im Mittelpunkt des vorgelegten Berichtes.

Während Majoranomalien, wenn sie im Neugeborenenalter diagnostizierbar sind, vom Untersucher erkannt werden sollten, ist die Feststellung von Minoranomalien von der Qualifikation des untersuchenden Arztes und häufig von seiner subjektiven Beurteilung abhängig. Minoranomalien erlangen jedoch dann eine klinische Wertigkeit, wenn sie in Kombination mit großen Fehlbildungen auftreten. Hier können sie für eine eventuelle Syndromzuordnung wichtig sein. Die Beschreibung des „dysmorphen Phänotyps“ verlangt vom Neonatologen Kenntnisse

---

über die wichtigsten Minoranomalien, wobei zu berücksichtigen ist, daß „die Abweichung von der Morphogenese stufenlos verlaufen kann“ [17].

So bereitet die Differenzierung von Minoranomalien und Normvarianten Schwierigkeiten. Kleine Fehlbildungen erlangen eine weitere Bedeutung, wenn sie mehrfach auftreten und damit hinweisend für das Vorliegen eines großen, klinisch bei Neugeborenen noch nicht manifesten Organdefektes sein können [17].

Erfaßt und ausgewertet werden im Magdeburger Register kleine Fehlbildungen als Einzelmerkmale oder in unterschiedlichen Kombinationen:

Tabelle 2: Minoranomalien des Magdeburger Fehlbildungsregisters

- Hautleistenanomalien, einschließlich Vier-Finger-Furche und Sidney Linie
- Hämangiom und Lymphangiom
- Präauriculärer Anhang
- Pes valgus
- Pes varus
- Haaranomalien
- Hydrocele testis
- Dermalsinus
- Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (Mikrosymptome)
- Craniofaciale Dysmorphie
- Brustdrüsenanomalien
- Störungen der Zahnentwicklung
- Naevus flammeus
- Zungenbandverkürzung
- Kombinationen aus den genannten Merkmalen

Eine ausführliche Analyse und Wertung von Minoranomalien erfolgt in dem Bericht bei der Darstellung der Ergebnisse zu Untersuchungen im Rahmen des Mainzer Modells.

### **1.3. Möglichkeiten der Fehlbildungserfassung**

Für eine Fehlbildungserfassung in der Bundesrepublik werden derzeit eine Reihe von Möglichkeiten diskutiert. Aus finanziellen und aus datenschutzrechtlichen Gründen bietet es sich zunächst an, bestehende Strukturen, wie die Perinatalerhebung bzw. die Neonatalerhebung, zu nutzen oder Krankenblattanalysen in Verbindung mit der Sichtung von Totenscheinen und Angaben aus den statistischen Landesämtern für die Gewinnung dieser Daten heranzuziehen [18].

Ohne im einzelnen auf diese Diskussion einzugehen, ist zu verallgemeinern, daß es für eine Fehlbildungserfassung im Prinzip zwei Möglichkeiten gibt:

1. eine *krankenhausbezogene Erfassung*
2. eine *populationsbezogene Erfassung*

Dabei sind Einzelstudien von multizentrischen Erhebungen zu unterscheiden.

Mit dem ehemaligen Bezirk Magdeburg und dem jetzigen Regierungsbezirk Magdeburg steht als Basis der Erfassung eine eindeutig definierte territoriale Einheit mit einer statistisch erfaßbaren Population zur Verfügung. Damit ist die Fehlbildungserfassung nach dem Magdeburger Modell gleichzeitig durch einen Populationsbezug gekennzeichnet (siehe auch 2.3.).

Beispiel für eine Einzelstudie einer hospitalbezogenen Erfassung ist das Mainzer Modell, welches im Rahmen eines Forschungsvorhabens in den Jahren 1992 bis 1995 in Magdeburg erprobt wurde (siehe Kap. 5.5.). Der Vorteil dieser krankenhausbezogenen Einzelstudie liegt darin, daß durch den Modellansatz vollständige und damit valide Daten gewonnen werden konnten. Der Nachteil ist in der kleinen Population zu sehen. So sind langfristige Untersuchungen erforderlich, um verlässliche Basiszahlen zu ermitteln. Diesen Nachteil hat eine populationsbezogene multizentrische Fehlbildungserfassung nicht. Hier wird in einem vergleichbar kürzeren Zeitraum eine relativ große Population erfaßt und Aussagen zu Basishäufigkeiten sind eher möglich. Der Nachteil multizentrischer Studien liegt u. a. in der Einbeziehung mehrerer Datenquellen, den unterschiedlichen Untersuchern und der Nichtkontrollierbarkeit der Vollständigkeit der eingehenden Daten.

#### **1.4. Die Entwicklung des Magdeburger Fehlbildungserfassungssystems**

Seit dem 01.01.1980 wurde die Geburt eines jeden Kindes aus den drei Entbindungseinrichtungen der Stadt Magdeburg mitgeteilt. Dazu wurden auf standardisierten, für diese Zwecke entwickelten Meldebögen Anomalien und Fehlbildungen verbal beschrieben. Den Untersuchern wurde ermöglicht, betroffene Organsysteme auf dem Bogen ohne weitere Beschreibung des Defektes anzukreuzen.

Bis 1990 bestand in der DDR eine generelle Obduktionspflicht bei verstorbenen Kindern bis zum vollendeten 16. Lebensjahr, bei Totgeborenen und bei Aborten. Da die Kinderprosekturen des Pathologischen Institutes der Medizinischen Akademie Magdeburg und der Bezirksnervenambulanz Uchtspringe von Beginn an in das System einbezogen wurde, lagen entsprechende Obduktionsbefunde vor.

Durch die Meldung der gesunden Kinder war anhand der Geburtennummer die Vollständigkeit der Meldungen kontrollierbar.

Zunächst wurden nur die Anomalien und Fehlbildungen erfragt. Es erfolgte schrittweise die Erweiterung des Datensatzes um wichtige medizinische und sozialanamnestische Begleitdaten. So wurden berufliche Tätigkeiten der Eltern und geburtshilfliche Angaben berücksichtigt (Geburtsgewicht, Länge, Verlauf der Schwangerschaft, Gestationsalter, Anzahl der vorausgegangenen Schwangerschaften, Entbindungsmodus, Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft und einige familienanamnestische Daten) – (siehe Anlagen).

Mit der Einführung von pränatalen Untersuchungsmethoden (Ultraschall, pränatale Chromosomendiagnostik, AFP-Screening, Triple-Test) wurden auch diese Befunde miterfaßt. Es erfolgte die Mitteilung von Verdachtsdiagnosen, wie z. B. auf einen Herzfehler oder auf eine Hüftluxation, an die zuständigen Mütterberatungsstellen. Dort wurden diese Verdachtsdiagnosen entweder verifiziert oder ausgeschlossen. Nach einer Rückmeldung von den Mütterberatungen an das Monitoring-Zentrum konnten die Registerdaten korrigiert werden. Diagnosen, die jenseits des 1. Lebensjahres gestellt wurden, waren nicht mehr Gegenstand der Erfassung.

Mit der politischen Wende war die Auflösung des Mütterberatungssystems verbunden, so daß auf diese wichtige Zusammenarbeit mit den Kinder- oder Hausärzten verzichtet werden mußte. Außerdem erlaubten die neuen Datenschutzbestimmungen ein solches effizientes Vorgehen nicht mehr.

Dennoch konnte die Fehlbildungserfassung in Magdeburg auch nach der Wiedervereinigung, die u. a. einen radikalen Organisationswandel des Gesundheitswesens bedeutete, mit einigen

---

Informationsverlusten weitergeführt werden. 1992/1993 erfolgte durch das Kultusministerium des Landes Sachsen-Anhalt im Rahmen eines Forschungsauftrages eine finanzielle Förderung. Von 1992 bis 1995 wurde das Mainzer Modell einer Fehlbildungserfassung mit finanzieller Unterstützung des Bundesministeriums für Gesundheit in Magdeburg erprobt. Neben dieser Einzelstudie in den Entbindungseinrichtungen der Stadt Magdeburg wurde versucht, die Fehlbildungserfassung in der Region nach dem multizentrischen Modell (Magdeburger Modell) zu erhalten und die Ergebnisse beider Erfassungssysteme vergleichbar zu machen.

- Das Mainzer Modell sieht die Untersuchung jedes Neugeborenen durch speziell für diese Aufgabe eingesetzte Ärzte vor, die im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung U2 nach einem ausführlichen Schema durchgeführt wird. Dabei werden große und kleine Fehlbildungen erfaßt und routinemäßig Ultraschalluntersuchungen von Hüftgelenken und Nieren sowie den ableitenden Harnwegen und ggf. des Schädels durchgeführt. Ferner werden Angaben zur Schwangerschafts-, Familien- und Geburtsanamnese aus der Krankenblattdokumentation und der Perinatalerhebung entnommen. Für die Codierung wird der von Queißer-Luft und Spranger erarbeitete Schlüssel für die erfaßten morphologischen Auffälligkeiten verwendet. Das Mainzer Modell sieht für eine bundesweite Fehlbildungserfassung etwa zehn gleichartig arbeitende Zentren vor, deren Angaben unter Einbeziehung der Perinatalerhebung und der Ergebnisse der pränatalen Diagnostik zu Fehlbildungsprävalenzen für die Gesamtpopulation hochgerechnet werden sollen [16].

1992 erfolgte die Aufnahme des Magdeburger Fehlbildungsmonitorings in den europäischen Verband der Fehlbildungsregister EUROCAT als 33. Einrichtung.

Seit Juli 1995 wird das Gesamtkonzept einer Fehlbildungserfassung im Regierungsbezirk Magdeburg und den Landkreisen Anhalt-Zerbst, Köthen und Sangerhausen durch das Ministerium für Arbeit, Frauen, Gesundheit und Soziales des Landes Sachsen-Anhalt gefördert und finanziell getragen.

Erhöhte Ansprüche an die Qualität der Fehlbildungserfassung und die datenschutzrechtlichen Bestimmungen für das Land Sachsen-Anhalt erforderten Modifizierungen der Basisdokumentationsbögen. In der jetzigen Form bedarf die Mitteilung der Kinder der (informierten) Einverständniserklärung der Sorgeberechtigten. Der Umfang personenbezogener Daten wurde auf ein Minimum begrenzt: lediglich das Geburtsdatum und das Geschlecht des Kindes sowie Angaben zum Wohnort der Mutter werden mitgeteilt. Letzteres ist erforderlich, um eine territoriale Zuordnung bei möglichen Fehlbildungshäufungen vornehmen zu können. Angaben zum sozioökonomischen Umfeld, zur Geburt und zur Schwangerschaft werden weiterhin erbeten. Die Bezugswahlen der untersuchten Population (Geborenenzahlen) werden vom Landesamt für Statistik in Halle jährlich zur Verfügung gestellt. Für eine vierteljährliche Auswertung im Sinne eines Monitorings muß auf Vergleichszahlen des Landesamtes für Statistik vom Vorjahr zurückgegriffen werden.

Die Meldungen aus den beteiligten Gesundheitseinrichtungen erfolgen freiwillig und ohne finanzielle Vergütung. Aus einigen Geburtskliniken werden regelmäßig gesunde Kinder als „Kontrollen“ mitgeteilt.

## **1.5. Erfaßte Anomalien und Fehlbildungen**

Da in Deutschland keine generelle Fehlbildungserfassung erfolgt, gibt es keine Festlegungen zu den zu erfassenden Anomalien und somit auch keine Möglichkeit eines Vergleiches zwi-

schen unterschiedlichen territorialen Gebieten. Eine Vergleichsmöglichkeit besteht jedoch mit den Angaben der einzelnen EUROCAT-Zentren. Das Magdeburger Register hat sich deshalb den entsprechenden EUROCAT-Vorgaben angeschlossen. Dort werden insbesondere die Häufigkeiten folgender Fehlbildungen einzelner Organsysteme kontinuierlich verfolgt:

### **1. Nervensystem:**

#### *1. 1. Neuralrohrdefekte:*

- *Anencephalie*
- *Encephalocele*
- *Spina bifida*.

#### *1.2. Hydrocephalus*

#### *1.3. Microcephalie*

#### *1.4. Arhinencephalie/Holoprosencephalie*

#### *1.5. Fehlbildungen des Rückenmarks*

#### *1.6. Störungen der Gehirnentwicklung*

### **2. Auge:**

#### *2. 1. Anophthalmus/ Microphthalmus*

#### *2. 2. Cataract*

### **3. Ohr:**

Ohranomalien, einschließlich Anotie, Microtie, Macrotie, fehlgebildete oder fehlplazierte Ohren, zusätzliche Ohrklappen, das Fehlen oder die Einengung des Gehörganges.

### **4. Angeborene Herzfehler (CHD – congenital heart disease):**

CHD schließen Malformationen des Herzens, der großen Gefäße und die Endocardfibroelastose ein (exklusive Herzgeräusch und persistierender Ductus arteriosus bei Frühgeborenen unter der 37. Gestationswoche oder mit einem Geburtsgewicht unter 2.500 g). Von besonderer Bedeutung sind wegen der Vergleichbarkeit mit anderen Fehlbildungszentren drei cardiale Anomalien, die mit dem Leben ohne sofortige Operation nicht zu vereinbaren sind und deren Symptome immer bei der Geburt bestehen.

#### *4.1. Linksherzhypoplasie*

#### *4.2. Truncus communis*

#### *4.3. Transposition der großen Gefäße*

### **5. Lippenpalte mit oder ohne Gaumenspalte:**

Spalte der Oberlippe mit oder ohne Spalte des Alveolarfortsatzes des Oberkiefers und des harten und weichen Gaumens.

### **6. Gaumenspalte:**

Spaltförmiger Defekt am harten oder weichen Gaumen oder eine submuköse Spalte ohne Lippenpalte.

### **7. Verdauungssystem:**

Hier werden die tracheoösophageale Fistel, die Ösophagusatresie und -stenose, Atresie und Stenose des Rectums und des Analkanals, Stenose und Atresie des Dünndarmes, das Meckel'sche Divertikel, Dickdarmerkrankungen, Anomalien der Darmanheftung und Anomalien der Gallenblase, der Gallengänge und der Leber zusammengefaßt (ausschließlich der angeborenen Pylorusstenose), insbesondere:

#### *7. 1. Tracheoösophagealfistel, Ösophagusatresie und -stenose*

#### *7. 2. Atresie oder Stenose des Dünndarmes*

#### *7. 3. Anorectalatresie und -stenose*

### **8. Inneres Urogenitalsystem:**

Umfaßt Anomalien der Ovarien, des Uterus und der ableitenden Harnwege, insbesondere

#### *8. 1. Nierenagenesie*

#### *8. 2. Einzelne oder multiple Nierenzysten vom infantilen oder adulten Typ und „vergrößerte Nieren“*

---

### **9. Äußeres Genitalsystem:**

Umfaßt die Hypospadie, die Epispadie, das intersexuelle Genitale und andere Anomalien, wie fehlende Hoden, Fehlen oder Hypoplasie des Scrotum und des Penis, insbesondere

*9. 1. Hypospadie*

*9. 2. Intersexuelles Genitale*

### **10. Extremitäten**

Die Extremitätenfehlbildungen umfassen die Reduktionsdeformitäten, die Polydactylie, die Syndactylie, die congenitale Hüftluxation und andere Gelenkanomalien. Besonders geführt werden:

*10. 1. Reduktionsdeformitäten*

*10. 2. Polydactylie*

*10. 3. Syndactylie*

### **11. Muskel-Skelett-System und Bindegewebe:**

Heterogene Gruppe von Anomalien einschließlich Anomalien des Diaphragmas, des Abdomens, der Zunge, der Kiemenbögen, des Ohrsinus, der Nase, des Gesichtes, der Haut, des Halses, des Thorax, der Knochen, der Wirbelsäule, der Muskeln und der Knorpel. Von besonderem Interesse sind ventrale Spaltbildungen:

*11. 1. Omphalocele*

*11. 2. Gastroschisis*

### **12. Chromosomenanomalien:**

Die Chromosomenanomalien umfassen:

*12. 1. das Down-Syndrom (Trisomie 21)*

*12. 2. das Patau-Syndrom (Trisomie 13)*

*12. 3. das Edwards-Syndrom (Trisomie 18)*

*12. 4. andere chromosomale Anomalien*

Die auf Seite 7 dargestellten Indikatorfehlbildungen des ICBDMs sind in dieser Auflistung enthalten, werden aber gesondert erfaßt, ausgewiesen und statistisch bewertet.

# 2. Material und Methoden

## 2.1. Epidemiologische Maßzahlen

Die **absolute Häufigkeit** (Zahl) eines bestimmten Zustandes in einem bestimmten Alter bzw. zu einem bestimmten Zeitpunkt (hier 1. bis 7. Lebensjahr), bezogen auf die Population, der diese Häufigkeit entnommen ist, wird durch die **Prävalenz** [19] beschrieben. Die Prävalenz ist eine proportionslose Dimension, demzufolge ist sie auch nicht durch eine Einheit auszudrücken. Die Prävalenz wird in der vorliegenden Analyse als epidemiologische Maßzahl zur Beschreibung der relativen Häufigkeiten der angeborenen Anomalien und/oder Fehlbildungen verwendet. Von anderen Autoren wird statt der Prävalenz die **Inzidenz** [19] als epidemiologische Maßzahl gewählt. Inzidenz beschreibt das Auftreten neuer Erkrankungsfälle in einem bestimmten Zeitraum in einer definierten Population, bezogen auf die Summe der Zeiträume, in der jeder Einzelne dieser Population diese Erkrankung bekommen könnte. Danach besteht ein bestimmtes Risiko für eine Population, in diesem Zeitraum von dem Zustand „gesund“ in den Zustand „krank“ zu wechseln. Dieses Risiko wird mit der Inzidenz ausgedrückt. Sie beschreibt die Zahl der „Wechsler“, bezogen auf die Population und Zeiträume. Inzidenz ist keine Proportion und wird in der Einheit  $\text{Zeit}^{-1}$  ausgedrückt.

Die Wahl der Prävalenz als verwendete Maßzahl erfolgt in Anlehnung an Corneli [10], da

1. monogen bedingte Erkrankungen im Moment der Konzeption entstehen. Die Krankheit ist also zum Konzeptionszeitpunkt vorhanden oder nicht. Eine gesunde Population, die dem Risiko ausgesetzt ist, in einem definierten Zeitraum diese Erkrankung zu entwickeln, ist nicht festzulegen, d. h. eine „Risikozeit“ ist nicht gegeben.

2. Strukturelle, morphologisch faßbare Störungen entstehen nach einer bis dahin normalen embryonalen Entwicklung. Hier ist eine Population vorhanden, aus der Einzelne (Embryonen) eine solche Störung erfahren können. Für viele Fehlbildungen ist diese Determinationszeit sehr kurz. So ist zum Beispiel der sensible Zeitpunkt für die Entwicklung einer Lippenpalte die Periode, in der die Gesichtswülste miteinander verschmelzen. Nur während dieser Zeit könnte die Inzidenz von Lippenpalten ermittelt werden. Dieses ist praktisch unmöglich.

3. Dagegen ist die Zeit, in der intrauterine Infektionen zu einer fetalen oder embryonalen Störung führen können, relativ lang und meist auch gut definiert. Hier könnte theoretisch eine Inzidenz ermittelt werden. Aus Gründen der Vergleichbarkeit und der Praktikabilität wird auch hier die Prävalenz als epidemiologische Maßzahl verwendet.

Die Prävalenz wird in der Analyse auf 10.000 Geborene bezogen. Erreicht die Prävalenz einen Teil von 100, wird sie in % angegeben.

Die Bezugsgröße, auf die sich die Prävalenzberechnungen beziehen, ist die Gesamtzahl der Lebend- und Totgeborenen und induzierten Aborte, deren Mütter zum Zeitpunkt der Geburt ihrer Kinder bzw. zum Zeitpunkt des Abortes in der Region gemeldet waren.

Bis zum 31.03.1994 galt ein Gewicht von 1.000 g als Entscheidungsmerkmal, ob ein Abort oder eine Totgeburt vorlag, wenn die Kriterien der Lebendgeburt nicht erfüllt waren (Herzschlag, Nabelschnurpulsation oder natürliche Lungenatmung). Diese Gewichtsgrenze wurde nach der Veränderung des Personenstandsgesetzes seit dem 01.01.1994 auf 500 g herabgesetzt. Aufgrund der geringen Fallzahlen in dieser Kategorie dürfte sich die Verschiebung zwischen Totgeburt und Abort statistisch nicht bemerkbar machen.

Induzierte Aborte werden in die Berechnung mit aufgenommen und zeitlich ihrem errechneten Geburtstermin zugeordnet, da diese Föten ohne pränatale Diagnostik vermutlich geboren worden wären und die Häufigkeit in ihrer Fehlbildungsgruppe beeinflusst hätten. Da über die Gesamtzahl aller Aborte keine Angaben vorliegen, sind sie von der Bildung der Bezugsgröße ausgeschlossen. In Berechnungen wird meist die **„total birth prevalence“** angegeben und

---

dann zwischen „*Geburstypen*“ d. h. Lebendgeborenen, Totgeborenen, bzw. induzierten Aborten unterschieden. Die ermittelten Prävalenzen werden nach Kalenderjahren aufgeschlüsselt, um zeitliche Häufigkeitsschwankungen zu erfassen. Die durchschnittliche Prävalenz über den gesamten Zeitraum dient als Grundlage zur Feststellung der *Basisprävalenz* einer bestimmten Fehlbildung oder Fehlbildungsgruppe. Von diesen Basisdaten können in den kommenden Jahren Veränderungen der Häufigkeiten von Anomalien und/oder Fehlbildungen in bestimmten Zeiträumen als noch zufällig oder als statistisch signifikant definiert werden.

## 2.2. Statistische Testverfahren

Zur statistischen Analyse der Fehlbildungsraten kamen verschiedene Methoden zum Einsatz, die alle mit dem Programmpaket SPSS für Windows, Version 7.5. [20] umgesetzt wurden. Signifikanztests zwischen verschiedenen Jahren oder anderen Untergruppen der Daten (z. B. Stadt/Landkreise, Geschlecht) wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Anpassungstests [21] durchgeführt. Dabei wurde überprüft, ob die beobachteten Fehlbildungsraten im gleichen Verhältnis zueinander stehen wie die entsprechenden Geborenenzahlen. Da in einigen Fällen die beobachteten Fallzahlen und damit auch die Erwartungswerte unter der Nullhypothese zu klein für die übliche Anwendung der asymptotischen Testverteilung waren, wurde hier die Möglichkeit genutzt, die exakte Testverteilung mit Hilfe des Monte-Carlo-Verfahrens zu bestimmen, so daß der Test auch in diesen Fällen anwendbar wurde.

Um bei den zeitlichen Verläufen im Falle einer signifikanten Veränderung die „auffälligen“ Jahre zu definieren, wurde die Kontrollkarten-Technik hinzugezogen. Dabei wird neben den jährlichen Prävalenzen die Gesamtprävalenz (Basisrate) über den jeweils betrachteten Gesamtzeitraum dargestellt. Weiterhin wird anhand der jährlichen Geborenenzahl ein approximatives Konfidenzintervall für noch als Zufall interpretierbare Abweichungen der aktuellen Jahresprävalenz von der Basisrate (als  $2\text{-}\sigma$ -Bereich) bestimmt. Somit können anhand dieser Grafik auffällige Jahre identifiziert werden. Im Falle der großen Fehlbildungen wird diese Grafik beispielhaft dargestellt, ansonsten werden nur die als auffällig identifizierten Jahre angegeben.



### 2.2.1. Angewandte statistische Methoden (exemplarische Darstellung)

#### Chi-Quadrat-Test: Große Fehlbildungen, Region 1987-1996

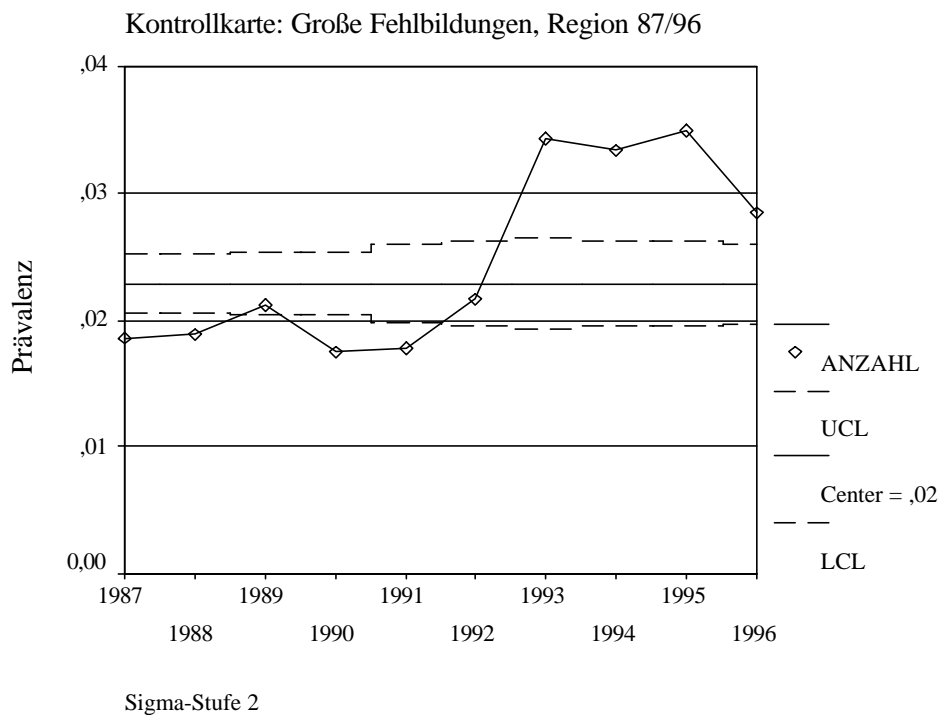
##### Häufigkeiten

	JAHR			
	Kategorie	Beobachtet N	Erwartet N	Residual
1	1987,00	318	392,1	-74,1
2	1988,00	312	379,7	-67,7
3	1989,00	321	347,2	-26,2
4	1990,00	254	332,0	-78,0
5	1991,00	162	208,4	-46,4
6	1992,00	165	174,3	-9,3
7	1993,00	237	157,8	79,2
8	1994,00	252	172,6	79,4
9	1995,00	269	176,0	93,0
10	1996,00	254	203,9	50,1
Gesamt		2544		

##### Test Statistik

		JAHR
Chi-Quadrat <sup>a</sup>		194,854
df		9
Asymp. Sig.		,000
Monte Carlo Sig.	Sig.	,000
	99% untere Konfidenzintervall	,000
	obere Grenze	,000

a. 0 Zellen (,0%) haben Erwartungswerte kleiner 5.  
Die kleinste Erwartungszahl ist 157,8.



Erläuterungen: UCL - upper confidence limit (obere Konfidenzgrenze)  
 LCL - lower confidence limit (untere Konfidenzgrenze)

Da nicht immer eindeutig zu entscheiden ist, welche Zeiträume in die Berechnung einer Basisrate einzubeziehen sind, wird alternativ eine andere Darstellungsform (als Excel-Grafik) genutzt, in der jedes Jahr die Prävalenz zusammen mit einem nur für dieses Jahr bestimmten, exakten Konfidenzintervall (auf der Basis der Binomialverteilung, vgl. Sachs (1992), Formeln (4.23) bis (4.29)) [21] angegeben wird.

### 2.3. Untersuchungspopulation und Erfassungsgebiet

Durch das Erfassungssystem liegen für die Stadt Magdeburg mit jetzt 250.040 Einwohnern (Stand: 31.03.1997) und bis 1989 mit einer jährlichen Geborenenzahl von ca. 4.000 Kindern, für die Zeit von 1980 bis 1996 Angaben zu angeborenen Anomalien und Fehlbildungen nahezu vollständig vor.

Die „Region“ Magdeburg, sie entspricht etwa dem früheren Bezirk Magdeburg mit 1,47 Millionen Einwohnern (Stand: 31.03.1997) und einer jährlichen Geborenenzahl von 14.000 Kindern, ist seit 1987 vollständig in die Erhebung einbezogen.

Wie in allen neuen Bundesländern ist die Geborenenzahl auch in Sachsen-Anhalt drastisch gesunken. In den Jahren von 1991 bis 1996 werden in der Stadt nur noch etwa 1.500 Kinder und in dem heutigen Regierungsbezirk Magdeburg des Landes nur noch etwa 9.000 Kinder jährlich geboren (siehe Tabelle 5, Anhang).

In das Erfassungssystem sind zur Zeit 21 geburtshilfliche Einrichtungen und 5 pathologisch-anatomische Institutionen sowie 2 zytogenetische Labore einbezogen (siehe Anlagen).

Für die Analyse der Fehlbildungserfassung werden in Abhängigkeit von der Entwicklung des Registers und der Region verschiedene Zeiträume und territoriale Einheiten gewählt:

- die Stadt Magdeburg von 1980 bis 1996
- die Landkreise der Region von 1987 bis 1996
- die gesamte Region Magdeburg von 1987 bis 1996

In der Ergebnisdarstellung werden die jährlichen Prävalenzen, getrennt nach der Stadt Magdeburg, den Landkreisen und der Gesamtregion, aufgeführt. Das Geschlechtsverhältnis bezieht sich jeweils auf alle mitgeteilten Fehlbildungen einer Kategorie.

Jede Entität wird statistisch bewertet und gesondert kommentiert.

Zum Vergleich werden die durchschnittlichen Prävalenzen des EUROCAT-Verbundes zitiert und das Zentrum mit der jeweils niedrigsten bzw. höchsten Durchschnittsprävalenz benannt.

Damit wird eine Einordnung der ermittelten Prävalenzen in der Region ermöglicht.



Abbildung 2: Übersichtskarte des Landes Sachsen-Anhalt mit Kennzeichnung des Erfassungsgebietes

Die Untersuchungsregion beinhaltet neben der kreisfreien Stadt Magdeburg nach der jetzt gültigen Kreiseinteilung folgende Landkreise (Tabelle 3):

Tabelle 3: Landkreise der Erfassungsregion

- Anhalt-Zerbst
- Aschersleben-Staßfurter Landkreis
- Bördelandkreis
- Halberstadt
- Jerichower Land
- Köthen
- Ohre-Kreis
- Quedlinburg
- Altmarkkreis Salzwedel
- Sangerhausen
- Stendal
- Schönebeck
- Wernigerode
  
- kreisfreie Stadt Magdeburg

Die Analyse der Angaben vor 1992 beziehen sich auf die früheren Kreisgebiete. Die Analysen der Fehlbildungshäufigkeit basieren auf den Geborenenzahlen der entsprechenden Jahre. Sie beziehen sich auf die Lebend- und Totgeborenen, seit 1995 werden die induzierten Aborte in die Gesamtgeborenenzahl eingerechnet.

Tabelle 4: Bezugsgrößen der Fehlbildungsanalysen

<b>Beschreibung des Erfassungsgebietes</b>	<b>Geborenenzahl 1980 bis 1996</b>	<b>Geborenenzahl 1987 bis 1996</b>
Stadt Magdeburg	50.706	23.193
Landkreise	183.168	88.188
Region Magdeburg	233.877	111.384

Tabelle 5: Geborenenzahlen 1980 bis 1996 einschließlich Differenzierung nach dem Geschlecht (siehe Anlagen)

Anmerkung: Dem Bericht liegen alle Daten zugrunde, die bis zum 31.08.1997 im Monitoring-Zentrum eingegangen waren.

# 3. Ergebnisse

## 3.1. Große Fehlbildungen (Einzelfehlbildungen und multiple Fehlbildungen gesamt)

Tabelle 6: Prävalenz großer Fehlbildungen (insgesamt) in der Stadt Magdeburg 1980 bis 1996

Jahr	männlich	weiblich	unbekannt/ unklar	gesamt	Prävalenz/ 10.000 Geborene
1980	42	31	2	75	185,6
1981	33	37	0	70	178,2
1982	90	87	0	177	442,8
1983	59	55	1	115	288,0
1984	36	28	0	64	160,7
1985	36	27	1	64	170,7
1986	45	37	1	83	217,2
1987	55	37	1	93	250,8
1988	43	33	0	76	202,5
1989	45	24	0	69	197,9
1990	40	16	0	56	180,2
1991	32	24	0	56	293,2
1992	37	23	0	60	333,0
1993	36	48	1	85	611,5
1994	69	40	0	109	780,2
1995	41	30	0	71	524,8
1996	38	25	0	63	416,9
<b>1980 bis 1996</b>	<b>777</b>	<b>602</b>	<b>7</b>	<b>1386</b>	<b>273,3</b>
<b>1987 bis 1996</b>	<b>436</b>	<b>300</b>	<b>2</b>	<b>738</b>	<b>318,2</b>

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 1,3

Tabelle 7: Prävalenz großer Fehlbildungen (insgesamt) in den Landkreisen 1987 bis 1996

Jahr	männlich	weiblich	unbekannt/ unklar	gesamt	Prävalenz/ 10.000 Geborene
1987	136	80	9	225	167,2
1988	154	81	1	236	183,4
1989	159	93	0	252	215,1
1990	114	80	4	198	173,3
1991	66	37	3	106	147,0
1992	48	54	3	105	173,4
1993	88	64	0	152	275,6
1994	80	60	3	143	232,1
1995	108	89	1	198	311,6
1996	104	84	3	191	257,6

<b>1987 bis 1996</b>	<b>1057</b>	<b>722</b>	<b>27</b>	<b>1806</b>	<b>204,8</b>
----------------------	-------------	------------	-----------	-------------	--------------

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 1,5

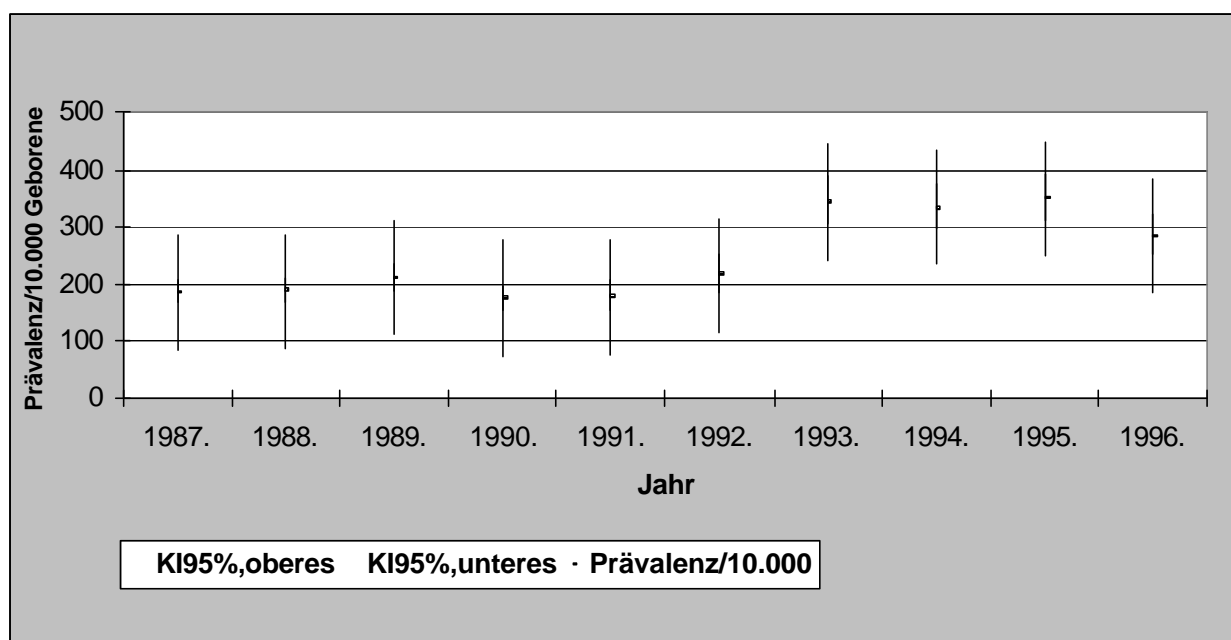
Tabelle 8: Prävalenz großer Fehlbildungen (insgesamt) in der Region Magdeburg 1987 bis 1996

Jahr	männlich	weiblich	unbekannt/ unklar	gesamt	Prävalenz/ 10.000 Geborene
1987	191	117	10	318	185,3
1988	197	114	1	312	187,7
1989	204	117	0	321	211,2
1990	154	96	4	254	174,7
1991	98	61	3	162	177,6
1992	85	77	3	165	216,2
1993	124	112	1	237	343,0
1994	149	100	3	252	333,5
1995	149	119	1	269	349,0
1996	142	109	3	254	284,6
<b>1987 bis 1996</b>	<b>1493</b>	<b>1022</b>	<b>29</b>	<b>2544</b>	<b>228,4</b>

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 1,5

**Basisprävalenz großer Fehlbildungen (Einzelfehlbildungen und MCA, gesamt):**

Magdeburg	1980 bis 1996	273,3/10.000 Geborene	(KI 95%: 259,7– 287,7/10.000 Geb.)
Landkreise	1987 bis 1996	204,1/10.000 Geborene	(KI 95%: 195,7 – 214,2/10.000 Geb.)
Region	1987 bis 1996	228,4/10.000 Geborene	(KI 95%: 219,9 – 237,3/10.000 Geb.)



---

Abbildung 3: Prävalenz großer Fehlbildungen in der Region Magdeburg  
1987 bis 1996

**Statistische Bewertung:**

→ Teste für die Stadt ab 1980, für Landkreise und Region ab 1987  
Im jährlichen Vergleich ergaben sich sowohl für die Stadt Magdeburg als auch für die Landkreise und die Region hochsignifikante Prävalenzunterschiede ( $p < 0,01$ ).

Auffällige Jahre waren:

- Für die Stadt: 1982, 1993, 1994, 1995
- Für die Landkreise: 1993, 1995, 1996
- Für die Gesamtregion: 1993, 1994, 1995

Der Vergleich zwischen Stadt und Landkreisen ergibt für die Jahre 1987 bis 1996 signifikant höhere Prävalenzen in der Stadt ( $p < 0,01$ ).

**Kommentar:**

Im Zeitabschnitt 1980 bis 1992 war 1982 ein signifikanter Anstieg aller Fehlbildungen in der Stadt Magdeburg zu verzeichnen. Die Ursachen dafür sind unklar. Da in den Jahren davor und danach keine Änderungen im Meldesystem bestanden, ist dieser Gipfel als eine wahre Häufigkeitssteigerung anzusehen. Die Häufigkeitsanstiege 1993 bis 1995 sind durch die Einführung des Mainzer Modells (s. Kap.5.5.) zu erklären. Erstmals wurden bei allen Kindern routinemäßig Ultraschalluntersuchungen der Hüften, der Nieren und des Schädels durchgeführt. Außerdem erfolgte die Untersuchung durch speziell dafür eingesetzte Ärzte mittels eines umfangreichen Erhebungsinstrumentes. Die durchschnittliche Prävalenz in den Jahren 1993 bis 1995 von etwa 6 % für große Fehlbildungen dürfte der wahren Häufigkeit des Anteils Geborener mit großen Fehlbildungen in einer Neugeborenenpopulation entsprechen unter der Voraussetzung, daß eine subtile Untersuchung einschließlich bildgebender Diagnostik erfolgt, und die Befunde umfangreich dokumentiert werden. Da dies in einem multizentrischen System nicht erreicht werden kann, sind hier die Indikatorfehlbildungen von besonderer Bedeutung.

Die Prävalenzerhöhungen in den Jahren 1993 bis 1995 spiegeln sich auch in den Daten aus den Landkreisen und entsprechend der Gesamtregion wider. Von den in Magdeburg geborenen Kindern stammen 20 % der Mütter aus den Landkreisen. In vielen Fällen erfolgte die Überweisung in die Kliniken der Stadt Magdeburg, da es sich bei diesen Frauen um Risikoschwangerschaften handelte. In 14 % hatten diese Frauen Kinder mit Fehlbildungen. Die erhöhte Fehlbildungsrate in den Landkreisen setzt sich auch 1996 fort, was wahrscheinlich durch eine verbesserte Diagnostik, unter anderem durch Ultraschallscreening, begründet ist.



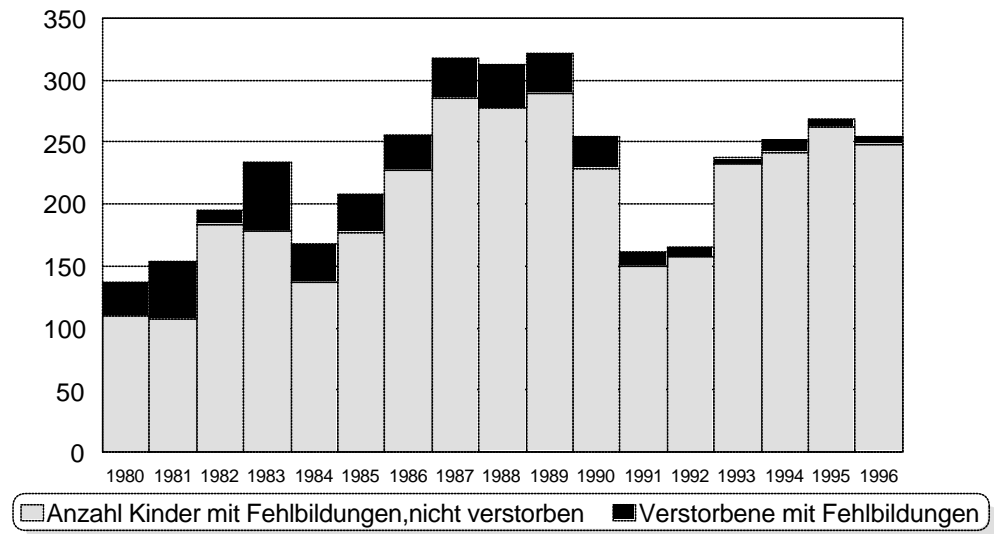
**Sterblichkeit infolge großer Fehlbildungen (Einzelfehlbildungen und MCA):**

Abbildung 4: Jährlich registrierte Anzahl Geborener mit großen Fehlbildungen (nicht verstorben) und von Geborenen, die mit großen Fehlbildungen verstarben

**Kommentar:**

Die registrierte Fehlbildungssterblichkeit zeigt einen beeindruckenden Rückgang. Noch Anfang der 80er Jahre verstarben bis zu 30 % der betroffenen Kinder. In den letzten Jahren scheint sich die fehlbildungsbedingte Mortalität auf 2 bis 3 % einzupegeln.

1996 lag die perinatale Gesamtmortalität in Sachsen-Anhalt bei 8,5 ‰.

Im Vergleich zu allen Geborenen versterben drei mal mehr Geborene mit großen Fehlbildungen in der Perinatalperiode.

### 3.1.1. Große Einzelfehlbildungen

Tabelle 9: Prävalenz großer Einzelfehlbildungen in der Stadt Magdeburg  
1980 bis 1996

Jahr	männlich	weiblich	unbekannt/ unklar	gesamt	Prävalenz/ 10.000 Geborene
1980	31	19	2	52	128,7
1981	23	23	0	46	117,1
1982	67	72	0	139	347,8
1983	43	42	0	85	212,9
1984	30	15	0	45	113,0
1985	22	19	0	41	109,3
1986	29	25	0	54	141,3
1987	41	24	0	65	175,3
1988	30	19	0	49	130,6
1989	29	17	0	46	131,9
1990	31	10	0	41	131,9
1991	26	16	0	42	219,9
1992	25	13	0	38	241,1
1993	27	36	0	63	453,2
1994	51	28	0	79	565,5
1995	21	19	0	40	295,6
1996	25	10	0	35	231,6
<b>1980 bis 1996</b>	<b>551</b>	<b>407</b>	<b>2</b>	<b>960</b>	<b>189,3</b>
<b>1987 bis 1996</b>	<b>306</b>	<b>192</b>	<b>0</b>	<b>498</b>	<b>214,7</b>

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 1,4

Tabelle 10: Prävalenz großer Einzelfehlbildungen in den Landkreisen  
1987 bis 1996

Jahr	männlich	weiblich	unbekannt/ unklar	gesamt	Prävalenz/ 10.000 Geborene
1987	93	55	6	154	114,4
1988	107	53	1	161	125,1
1989	126	71	0	197	168,2
1990	74	48	2	124	108,5
1991	46	15	3	64	88,7
1992	30	39	2	71	117,2
1993	55	46	6	101	183,0
1994	48	36	2	86	139,6
1995	58	55	1	114	179,4
1996	49	54	3	106	143,0
<b>1987 bis 1996</b>	<b>686</b>	<b>472</b>	<b>26</b>	<b>1178</b>	<b>133,6</b>

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 1,5

Tabelle 11: Prävalenz großer Einzelfehlbildungen in der Region Magdeburg 1987 bis 1996

Jahr	männlich	weiblich	unbekannt/ unklar	gesamt	Prävalenz/ 10.000 Geborene
1987	134	79	6	219	127,6
1988	137	72	1	210	126,3
1989	155	88	0	243	159,9
1990	105	58	2	165	113,5
1991	72	31	3	106	116,2
1992	55	52	2	109	142,8
1993	82	82	0	164	237,3
1994	99	64	2	165	219,7
1995	79	74	1	154	199,8
1996	74	64	3	141	158,0
<b>1987 bis 1996</b>	<b>992</b>	<b>664</b>	<b>20</b>	<b>1676</b>	<b>150,5</b>

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 1,5

#### Statistische Bewertung:

→ Teste für die Stadt ab 1980, für Landkreise und Region ab 1987

Im jährlichen Vergleich ergaben sich sowohl für die Stadt Magdeburg als auch für die Landkreise und die Region hochsignifikante Prävalenzunterschiede ( $p < 0,01$ ).

Auffällige Jahre waren:

Für die Stadt: 1982, 1993, 1994, 1995

Für die Landkreise: 1989, 1993, 1995

Für die Gesamtregion: 1993, 1994

Der Vergleich zwischen Stadt und Landkreisen ergibt für die Jahre 1987 bis 1996 signifikant höhere Prävalenzen in der Stadt ( $p < 0,01$ ).

Tabelle 12: Schwangerschaftsausgang bei Geborenen mit großen Einzelfehlbildungen Region 1987 bis 1996

Schwangerschaftsausgang ("Geburstyp")	männlich	weiblich	unbekannt	gesamt	Anteil in %
Lebendgeburt, nicht verstorben	881	588	9	1.478	88,19
Lebendgeburt, verstorben	50	28	0	78	4,65
<i>Lebendgeburt insgesamt</i>	<i>931</i>	<i>616</i>	<i>9</i>	<i>1.556</i>	<i>92,84</i>
Spontanabort	16	8	0	24	1,43
induzierter Abort	32	24	7	63	3,76
Totgeburt	12	11	1	24	1,43
Geburstyp unbekannt	1	5	3	9	0,54

## Differenzierung großer Einzelfehlbildungen nach Organsystemen:

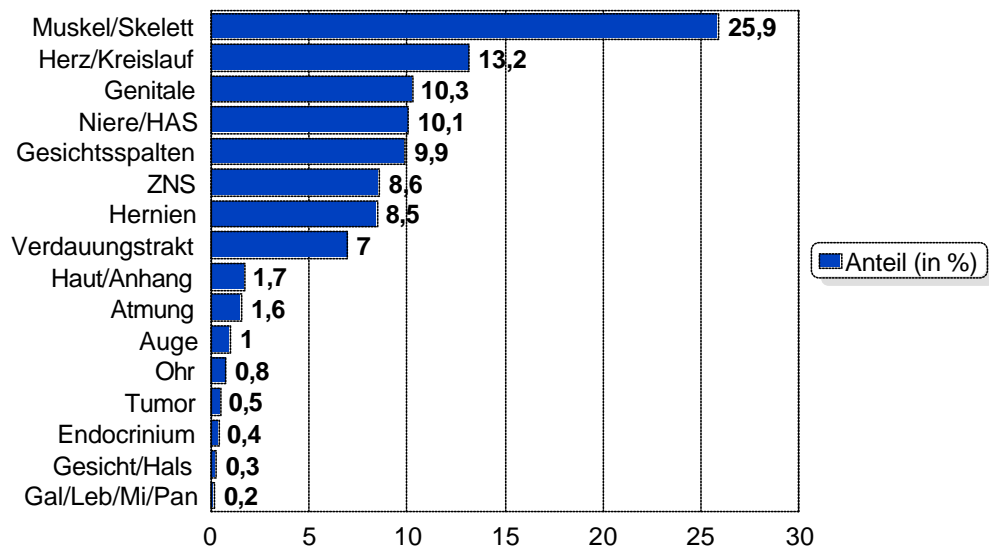


Abbildung 5: Differenzierung großer Einzelfehlbildungen nach Organsystemen (Bezug: 1987 bis 1996, N = 1.675 Geborene mit Fehlbildungen)

### Kommentar:

Die 1982 beobachtete Häufung der allgemeinen Fehlbildungsrate in der Stadt Magdeburg kommt auch bei der Analyse der Einzelfehlbildungen zum Tragen. Mit 3,5 % ist dieser Anteil 1982 signifikant erhöht.

Bei der Analyse des Schwangerschaftsausganges bei Geborenen mit großen Einzelfehlbildungen fällt auf, daß 4,7 % der Kinder innerhalb der ersten sieben Lebenstage verstorben sind (Tab. 12). Die Bedeutung des Fehlbildungsgeschehens für die peripartale Morbidität wird hier deutlich. In 3,7 % wurden die Fehlbildungen pränatal diagnostiziert und die Schwangerschaften durch einen induzierten Abort beendet.

Die Analyse der Organmanifestation bei großen Einzelfehlbildungen ergibt, daß das Muskel-Skelett-System mit Abstand am häufigsten betroffen ist. Dies resultiert in erster Linie aus der relativ großen Zahl der mitgeteilten Fälle mit Fußdeformitäten, den Ultraschallbefunden der Hüftuntersuchungen und den Polydactylien bzw. Syndactylien. Klinisch und gesundheitspolitisch bedeutungsvoller ist der relativ hohe Anteil von Fehlbildungen des Herzens und der herznahen großen Gefäße und des Urogenitalsystems (Abb. 5).

Die Berechnung bezieht sich auf alle mitgeteilten großen Einzelfehlbildungen. Das heißt, die multiplen congenitalen Anomalien sind in dieser Aufstellung nicht berücksichtigt worden (siehe hierzu Kap. 3.1.2.).

### 3.1.2. Multiple congenitale Anomalien (MCA)

Tabelle 13: Prävalenz multipler großer Fehlbildungen in der Stadt Magdeburg  
1980 bis 1996

<b>Jahr</b>	<b>männlich</b>	<b>weiblich</b>	<b>unbekannt/ unklar</b>	<b>gesamt</b>	<b>Prävalenz/ 10.000 Geborene</b>
1980	11	12	0	23	56,9
1981	10	14	0	24	61,1
1982	23	15	0	38	95,0
1983	16	13	1	30	75,1
1984	6	13	0	19	47,7
1985	14	8	1	23	61,3
1986	16	12	1	29	75,9
1987	14	13	1	28	75,5
1988	13	14	0	27	71,9
1989	16	7	0	23	66,0
1990	9	6	0	15	48,3
1991	6	8	0	14	73,3
1992	12	10	0	22	139,6
1993	9	12	1	22	158,3
1994	18	12	0	30	214,6
1995	20	11	0	31	229,1
1996	13	15	0	28	185,3
<b>1980 bis 1996</b>	<b>226</b>	<b>195</b>	<b>5</b>	<b>426</b>	<b>84,0</b>
<b>1987 bis 1996</b>	<b>130</b>	<b>108</b>	<b>2</b>	<b>240</b>	<b>103,5</b>

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 1,2

Tabelle 14: Prävalenz multipler großer Fehlbildungen in den Landkreisen  
1987 bis 1996

<b>Jahr</b>	<b>männlich</b>	<b>weiblich</b>	<b>unbekannt/ unklar</b>	<b>gesamt</b>	<b>Prävalenz/ 10.000 Geborene</b>
1987	43	25	3	71	52,8
1988	47	28	0	75	58,3
1989	33	22	0	55	47,0
1990	40	32	2	74	64,8
1991	20	22	0	42	58,2
1992	18	15	1	34	56,1
1993	33	18	0	51	92,4
1994	32	24	1	57	92,5
1995	50	34	0	84	132,2
1996	55	30	0	85	114,7

<b>1987 bis 1996</b>	<b>371</b>	<b>250</b>	<b>7</b>	<b>628</b>	<b>71,2</b>
----------------------	------------	------------	----------	------------	-------------

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 1,5

Tabelle 15: Prävalenz multipler großer Fehlbildungen in der Region Magdeburg  
1987 bis 1996

<b>Jahr</b>	<b>männlich</b>	<b>weiblich</b>	<b>unbekannt/ unklar</b>	<b>gesamt</b>	<b>Prävalenz/ 10.000 Geborene</b>
1987	57	38	4	99	57,7
1988	60	42	0	102	61,4
1989	49	29	0	78	51,3
1990	49	38	2	89	61,2
1991	26	30	0	56	61,4
1992	30	25	1	56	73,4
1993	42	30	1	72	105,6
1994	50	36	1	87	115,1
1995	70	45	0	115	149,2
1996	68	45	0	113	126,6
<b>1987 bis 1996</b>	<b>501</b>	<b>358</b>	<b>9</b>	<b>867</b>	<b>77,8</b>

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 1,40

**Basisprävalenz multipler congenitaler Anomalien (MCA):**

Magdeburg	1980 bis 1996	84,0/10.000 Geborene	(KI 95%: 76,6 – 92,2/10.000 Geborene)
Landkreise	1987 bis 1996	71,2/10.000 Geborene	(KI 95%: 66,0 – 76,9/10.000 Geborene)
Region	1987 bis 1996	77,8/10.000 Geborene	(KI 95%: 72,9 – 83,1/10.000 Geborene)

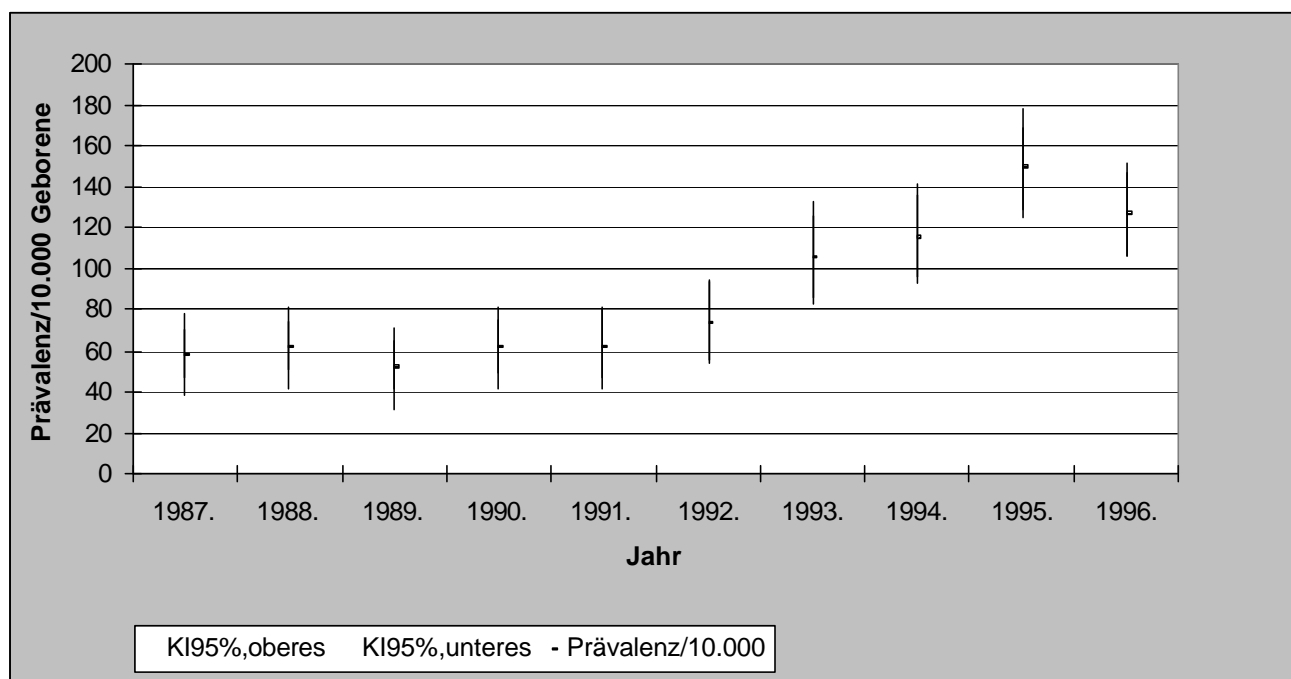


Abbildung 6: Prävalenz multipler congenitaler Anomalien (MCA) in der Region

## Magdeburg 1987 bis 1996

### Statistische Bewertung:

→ Teste für die Stadt ab 1980, für Landkreise und Region ab 1987

Im jährlichen Vergleich ergaben sich sowohl für die Stadt Magdeburg als auch für die Landkreise und die Region hochsignifikante Prävalenzunterschiede ( $p < 0,01$ ).

Auffällige Jahre waren:

Für die Stadt: 1992, 1993, 1994, 1995, 1996

Für die Landkreise: 1995, 1996

Für die Gesamtregion: 1993, 1994, 1995, 1996

Der Vergleich zwischen Stadt und Landkreisen ergibt für die Jahre 1987 bis 1996 signifikant höhere Prävalenzen in der Stadt ( $p < 0,01$ ).

Tabelle 16: Schwangerschaftsausgang bei Geborenen mit MCA in der Region Magdeburg 1987 bis 1996

Schwangerschaftsausgang ("Geburstyp")	männlich	weiblich	unbekannt	gesamt	Anteil in %
Lebendgeburt, nicht verstorben	326	220	2	548	63,0
Lebendgeburt, verstorben	64	50	2	116	13,3
<i>Lebendgeburt insgesamt</i>	<i>390</i>	<i>270</i>	<i>4</i>	<i>664</i>	<i>76,3</i>
Spontanabort	15	7	1	23	2,7
induzierter Abort	76	61	4	141	16,2
Totgeburt	22	20	0	42	4,8
Geburstyp unbekannt	0	0	0	0	0

Tabelle 17: Häufigkeit des Auftretens von MCA im Vergleich zu allen großen Fehlbildungen

Erfassungsregion und Zeitraum	Geborene mit gros- sen Fehlbildungen insgesamt	Geborene mit MCA	Anteil Geborener mit MCA (in %)
Magdeburg 1980 bis 1996	1.386	426	30,7
Magdeburg 1987 bis 1996	738	240	32,5
Landkreise 1987 bis 1996	1.806	629	34,8
Region Magdeburg 1987 bis 1996	2.544	869	34,2



**Kommentar:**

Als Ausdruck einer verbesserten Diagnostik, insbesondere durch bildgebende Verfahren, kam es 1992 im Stadtgebiet Magdeburg zu einer Prävalenzerhöhung, die sich 1993 bis 1995 auch als Folge des Mainzer Modells fortsetzte. Bei gleichbleibenden Diagnosestandards ist davon auszugehen, daß sich die Gesamtrate der MCA in der Region bei etwa 130/10.000 Geborene als Basiswert einpegeln wird. Der Anteil von 13,3 % von innerhalb der ersten sieben Lebens-tage verstorbenen Lebendgeborenen unterstreicht auch hier die Bedeutung angeborener Fehlbildungen für die peripartale Sterblichkeit. In ca. 16 % erfolgte nach einer pränatalen Diagnostik eine Abortinduktion in der Spätschwangerschaft. Der Anteil von etwa 30 % MCA an allen großen Fehlbildungen ist im Vergleich zu entsprechenden Literaturangaben relativ hoch. Daraus läßt sich schlußfolgern, daß es sich bei einem großen Teil der Fehlbildungen, die entweder nicht diagnostiziert oder uns nicht mitgeteilt werden, vorwiegend um Einzelfehlbildungen handelt.

## 4. Darstellung von Einzelergebnissen

### 4.1. Neuralrohrdefekte (NTD – Neural Tube Defects)

Die Neuralrohrdefekte gehören zu den häufigsten und klinisch bedeutsamsten Fehlbildungen des Zentralnervensystems (ZNS). Sie können isoliert oder als Teil eines übergeordneten Syndroms auftreten (z. B. bei Chromosomenkrankheiten). Wahrscheinlich sind die *Anencephalie*, die *Encephalocele* und die *Spina bifida* kausal heterogen. Etwa 20 % der Anencephalien haben Begleitfehlbildungen, 30 % Begleitfehlbildungen werden bei der Spina bifida erwartet und etwa 60 % bei der Craniorhachischisis [22]. Die Defekte entstehen in der 3. bis 4. Woche post konzeptionem. Die Prävalenz dieser Fehlbildungsgruppe ist regional unterschiedlich und innerhalb ethnischer Gruppen verschieden [23]. Ursächlich wird in über 90 % der Fälle von einer polygen-multifaktoriellen Vererbung ausgegangen, wobei der Anteil genetischer Faktoren unklar ist [24, 25, 26]. Neben den genetischen sind eine Reihe exogener Ursachen als auslösend oder mitauslösend für die NTD bekannt. So führen hohe Dosen Isotretinoin und Etretinat zu Schlußstörungen des Neuralrohres, das gleiche gilt für Retinol [27]. Frauen mit einem insulinabhängigen Diabetes haben gegenüber der Gesamtpopulation ein etwa 20mal höheres Risiko [28], Kinder mit NTD zu bekommen. Ein gegenüber der Population etwa um das Doppelte erhöhtes allgemeines Fehlbildungsrisiko für Kinder mit NTD liegt für Frauen vor, die an einer Epilepsie erkrankt sind. Werden diese Frauen mit Valproat behandelt, liegt das Risiko für NTD bei 1 bis 2 % [29]. Unklar ist, ob Frauen nach Ovulationsinduktion ein höheres Risiko für Kinder mit NTD haben [30, 31]. Ebenfalls umstritten ist die Bedeutung der Hyperthermie in der Frühschwangerschaft als NTD auslösender Faktor [32, 33]. Von unmittelbarer praktischer Bedeutung ist die Erkenntnis, daß Folsäureantagonisten NTD's induzieren können. Eine Reihe von Studien hat bewiesen, daß die Fehlbildungsrate der Kinder von Frauen erhöht ist, bei denen eine Folsäuredefizienz besteht. Auf dieser Erkenntnis basieren Präventionen von NTD's in Risikoschwangerschaften oder in Populationen mit hohen NTD-Prävalenzen durch perikonzeptionelle Folsäuregabe [34, 35, 36 u. a.].

Eine pränatale Diagnostik wird inzwischen routinemäßig bei beinahe allen Schwangeren durchgeführt (Ultraschalluntersuchungen und Triple-Test zum Nachweis von AFP im mütterlichen Serum). Besonders der Einsatz von Ultraschalluntersuchungen hat dazu geführt, daß

kaum noch Kinder mit Anencephalien lebend geboren werden. Auch im eigenen Untersuchungsgut enden jetzt etwa 50 % aller Schwangerschaften mit einem Föten mit einer NTD als induzierter Abort nach pränataler Diagnostik (Abb. 7).

### Schwangerschaftsausgang bei Neuralrohrdefekten

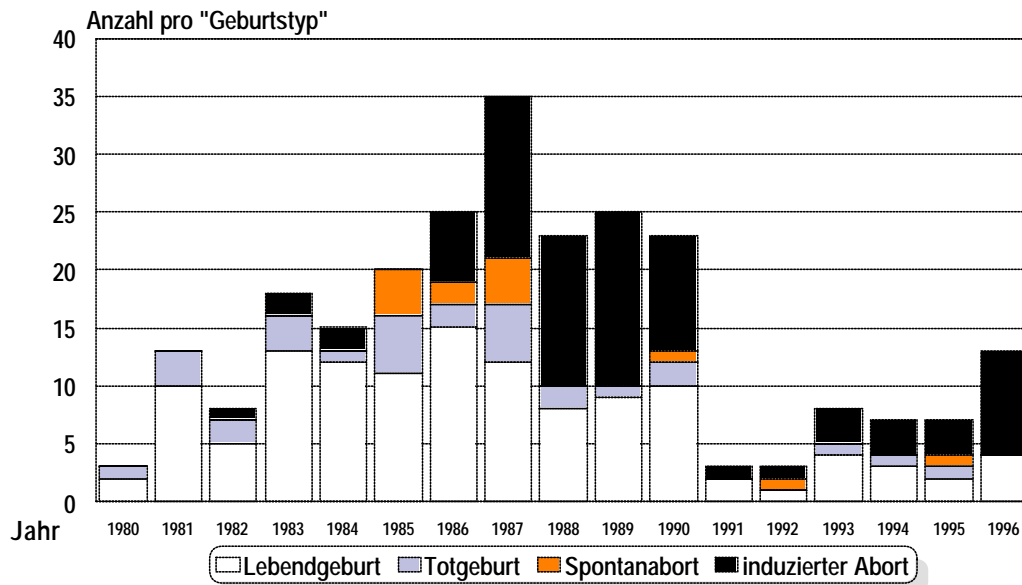


Abbildung 7: Schwangerschaftsausgang bei Neuralrohrdefekten (Absolutzahlen)

Tabelle 18: Neuralrohrdefekte insgesamt (absolut und Prävalenz/10.000 Geborene)

Jahr	Anzahl			Prävalenz/10.000 Geborene		
	Magdeburg	Landkreise	Region	Magdeburg	Landkreise	Region
1980	3	0	3	7,4	0	1,7
1981	7	6	13	17,8	4,3	7,3
1982	7	1	8	17,5	0,7	4,5
1983	4	14	18	10,0	10,4	10,3
1984	8	7	15	20,1	5,2	8,7
1985	5	15	20	13,3	11,2	11,7
1986	8	17	25	20,9	13,1	14,8
1987	10	25	35	27,0	18,6	20,4
1988	8	15	23	21,3	11,7	13,8

1989	9	16	25	25,8	13,7	16,5
1990	5	18	23	16,1	15,8	15,8
1991	1	2	3	5,2	2,8	3,3
1992	1	2	3	6,4	3,3	3,9
1993	3	5	8	21,6	9,1	11,6
1994	3	4	7	21,5	6,5	9,3
1995	1	6	7	7,4	9,4	9,1
1996	0	13	13	0	17,5	14,6

**Anmerkung:** Die grau unterlegten Bereiche in der Tabelle beschreiben zu dieser Zeit unvollständig erfaßte Territorien. Das bedeutet, die ermittelte Fallzahl und die daraus errechnete Prävalenz entspricht nicht den wahren Verhältnissen.

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 0,9

### Basisprävalenz Neuralrohrdefekte, insgesamt:

Magdeburg	1980 bis 1996	16,4/10.000 Geborene	(KI 95%: 13,0 – 20,3/10.000 Geborene)
Landkreise	1987 bis 1996	12,0/10.000 Geborene	(KI 95%: 10,0 – 14,4/10.000 Geborene)
Region	1987 bis 1996	13,2/10.000 Geborene	(KI 95%: 11,3 – 15,4/10.000 Geborene)

EUROCAT (1980 bis 1994): 14,7/10.000 Geborene (von 5,5\* bis 27,2\*\*/ 10.000 Geborene)

Legende: \* - Zentrum mit niedrigster Durchschnittsprävalenz- Schweiz  
\*\* - Zentrum mit höchster Durchschnittsprävalenz - Glasgow

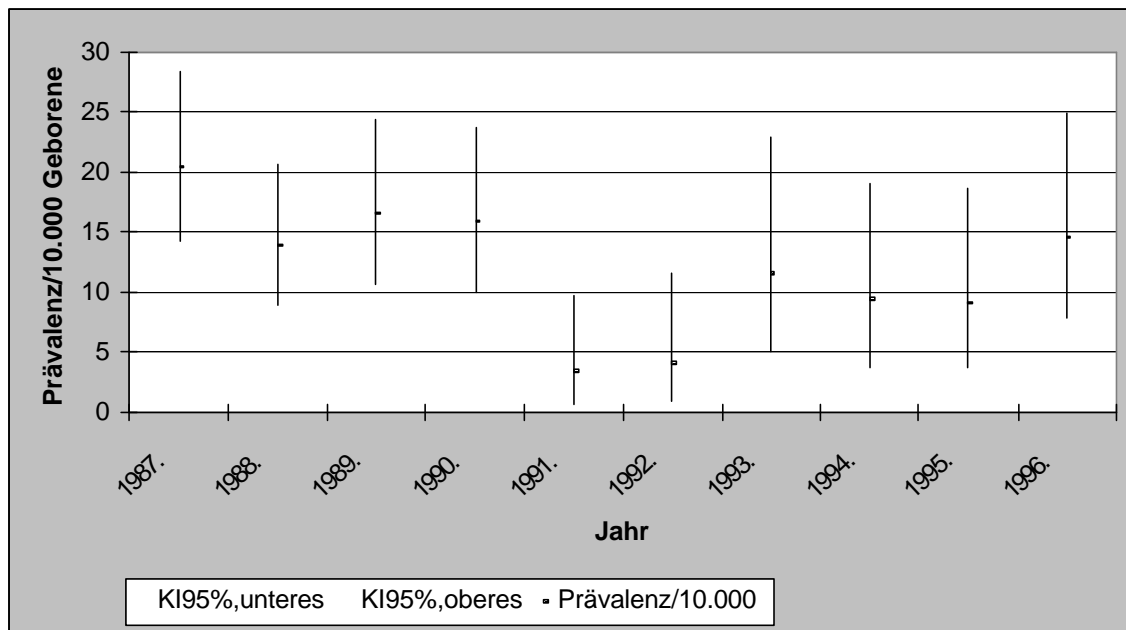


Abbildung 8: Prävalenz von Neuralrohrdefekten (gesamt) in der Region Magdeburg 1987 bis 1996

### Statistische Bewertung:

→ Tests für die Stadt ab 1980, für Landkreise und Region ab 1987

Im jährlichen Vergleich ergaben sich für die Stadt Magdeburg keine signifikanten Prävalenzunterschiede, jedoch sind diese für die Landkreise und die Gesamtregion nachweisbar ( $p < 0,01$ ).

Auffällige Jahre waren:

Für die Stadt: keine

Für die Landkreise: 1987, 1996

Für die Gesamtregion: 1987

Der Vergleich zwischen Stadt und Landkreisen ergibt für die Jahre 1987 bis 1996 keine signifikanten Prävalenzunterschiede.

**Kommentar:**

Mit einer Prävalenz von 16,4/10.000 Geborene ist der Basiswert für Neuralrohrdefekte in der Stadt Magdeburg ungewöhnlich hoch. Die Differenz zu den Landkreisen ist nicht signifikant. Auffällig sind die Werte 1987 mit 27/10.000 Geborene in der Stadt und mit 19/10.000 Geborene in den Landkreisen. Die im Vergleich zu EUROCAT hohen Werte werden vor allen Dingen durch Prävalenzen bei der Spina bifida verursacht.

Tabelle 19: Anencephalien (absolut und Prävalenz/10.000 Geborene)

Jahr	Anzahl			Prävalenz/10.000 Geborene		
	Magdeburg	Landkreise	Region	Magdeburg	Landkreise	Region
1980	1	0	1	2,5	0	0,6
1981	1	2	3	2,6	1,4	1,7
1982	2	0	2	5,0	0	1,1
1983	1	4	5	2,5	3,0	2,9
1984	3	1	4	7,5	0,8	2,3
1985	1	5	6	2,7	3,7	3,5
1986	1	1	2	2,6	0,8	1,2
1987	1	9	10	2,7	6,7	5,8
1988	1	8	9	2,7	6,2	5,4
1989	2	3	5	5,7	2,6	3,3
1990	1	2	3	3,2	1,8	2,1
1991	0	0	0	0	0	0
1992	1	0	1	6,4	0	1,3
1993	1	3	4	7,2	5,4	5,8
1994	0	1	1	0	1,6	1,3
1995	1	0	1	7,4	0	1,3
1996	0	6	6	0	8,1	6,7

**Anmerkung:** Die grau unterlegten Bereiche in der Tabelle beschreiben zu dieser Zeit unvollständig erfaßte Territorien. Das bedeutet, die ermittelte Fallzahl und die daraus errechnete Prävalenz entspricht nicht den wahren Verhältnissen.

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 1,3

<b>Basisprävalenz Anencephalien:</b>			
Magdeburg	1980 bis 1996	3,6/ 10.000 Geborene	(KI 95%: 2,1 – 5,6/10.000 Geborene)
Landkreise	1987 bis 1996	3,6/ 10.000 Geborene	(KI 95%: 2,5 – 5,1/10.000 Geborene)
Region	1987 bis 1996	3,6/ 10.000 Geborene	(KI 95%: 2,6 – 4,9/10.000 Geborene)

EUROCAT (1980 bis 1994): 5,7/ 10.000 Geborene (von 1,6\* bis 10,3\*\*/ 10.000 Geborene)

---

Legende:      \* - Zentrum mit niedrigster Durchschnittsprävalenz- Schweiz  
                 \*\* - Zentrum mit höchster Durchschnittsprävalenz - Glasgow

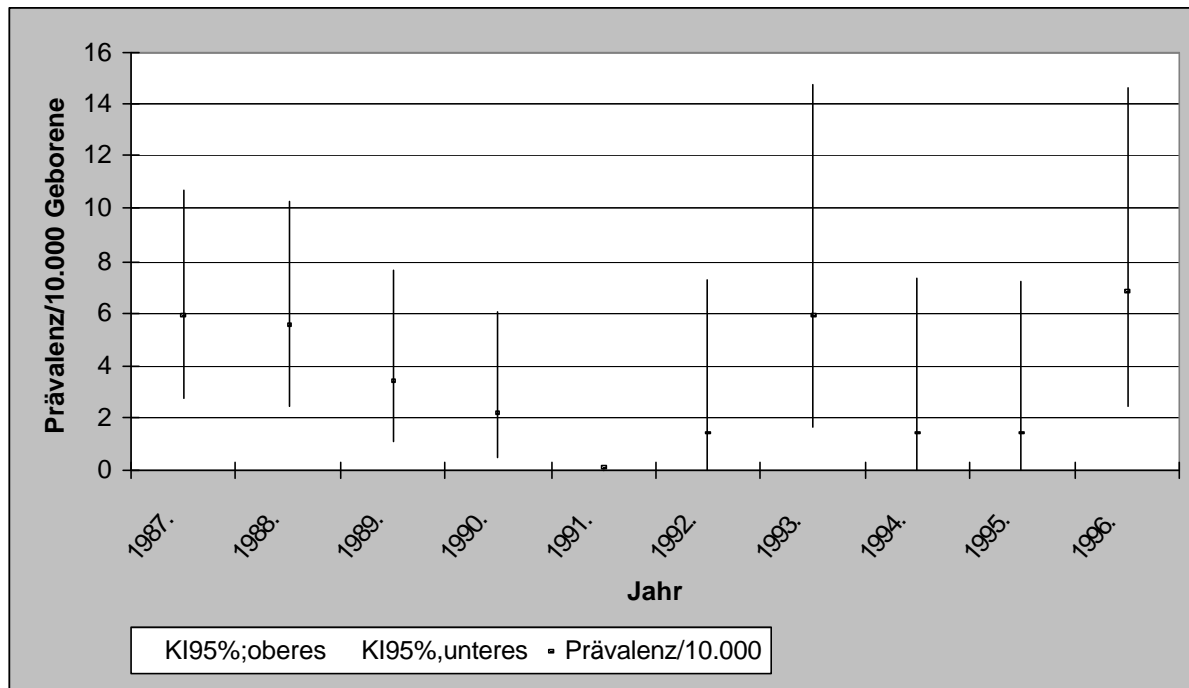


Abbildung 9: Prävalenz der Anencephalien in der Region Magdeburg 1987 bis 1996

### Statistische Bewertung:

→ Teste für die Stadt ab 1980, für Landkreise und Region ab 1987

Im jährlichen Vergleich ergaben sich für die Stadt Magdeburg keine signifikanten Prävalenzunterschiede. Sowohl in den Landkreisen ( $p < 0,01$ ) als auch in der Gesamtregion ( $p = 0,02$ ) waren jedoch signifikante Prävalenzunterschiede zu verzeichnen.

Auffällige Jahre waren:

Für die Stadt:	keine
Für die Landkreise:	1987, 1988
Für die Gesamtregion:	1987, 1988

Der Vergleich zwischen Stadt und Landkreisen ergibt für die Jahre 1987 bis 1996 keine signifikanten Unterschiede.

### Kommentar:

Die Gesamtprävalenz der Anencephalien mit 3,6/10.000 Geborene liegt im Vergleich zu den anderen EUROCAT-Zentren im unteren Drittel. Die Prävalenzerhöhung in den Landkreisen und der Region im Jahr 1987 wird für die Stadt in geringerem Umfang bei der Spina bifida beobachtet. In den Landkreisen sind verhältnismäßig mehr Kinder mit Anencephalien als in der Stadt geboren worden. Diese Differenz ist jedoch nicht signifikant.

Tabelle 20: Spina bifida (absolut und Prävalenz/10.000 Geborene)

Jahr	Anzahl			Prävalenz/10.000 Geborene		
	Magdeburg	Landkreise	Region	Magdeburg	Landkreise	Region
1980	2	0	2	5,0	0	1,1
1981	5	4	9	12,7	2,9	5,0
1982	5	1	6	12,5	0,7	3,4
1983	2	10	12	5,0	7,4	6,9
1984	3	5	8	7,5	3,7	4,6
1985	4	10	14	10,7	7,5	8,2
1986	6	14	20	15,7	10,8	11,9
1987	9	13	22	24,3	9,7	12,8
1988	7	7	14	18,7	5,4	8,4
1989	6	10	16	17,2	8,5	10,5
1990	4	15	19	12,9	13,1	13,1
1991	1	1	2	5,2	1,4	2,2
1992	0	2	2	0	3,3	2,6
1993	2	0	2	14,4	0	2,9
1994	3	3	6	21,5	4,9	7,9
1995	0	6	6	0	9,4	7,8
1996	0	6	6	0	8,1	6,7

**Anmerkung:** Die grau unterlegten Bereiche in der Tabelle beschreiben zu dieser Zeit unvollständig erfaßte Territorien. Das bedeutet, die ermittelte Fallzahl und die daraus errechnete Prävalenz entspricht nicht den wahren Verhältnissen.

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 0,7

Basisprävalenz Spina bifida:			
Magdeburg	1980 bis 1996	11,6/ 10.000 Geborene	(KI 95%: 8,9 – 15,0/10.000 Geborene)
Landkreise	1987 bis 1996	7,1/ 10.000 Geborene	(KI 95%: 5,5 – 9,1/10.000 Geborene)
Region	1987 bis 1996	8,5/ 10.000 Geborene	(KI 95%: 6,9 – 10,4/10.000 Geborene)

EUROCAT (1980 bis 1994): 7,3 / 10.000 Geborene (von 3,3\* bis 13,1\*\*/ 10.000 Geborene)

Legende: \* - Zentrum mit niedrigster Durchschnittsprävalenz- Schweiz  
 \*\* - Zentrum mit höchster Durchschnittsprävalenz - Glasgow



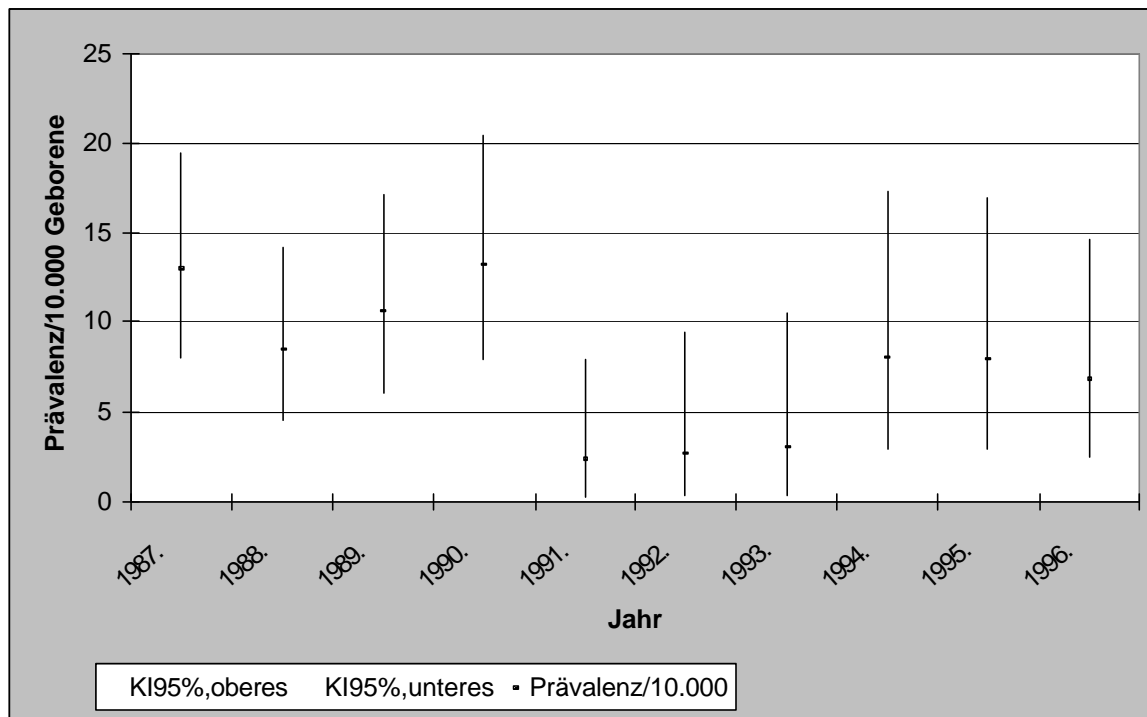


Abbildung 10: Prävalenz der Spina bifida in der Region Magdeburg 1987 bis 1996

#### Statistische Bewertung:

→ Teste für die Stadt ab 1980, für Landkreise und Region ab 1987

Im jährlichen Vergleich ergaben sich sowohl für die Stadt Magdeburg keine signifikanten Prävalenzverschiebungen. Für die Landkreise ( $p = 0,04$ ) und für die Gesamtregion sind signifikante Prävalenzunterschiede erkennbar.

Auffällige Jahre waren:

Für die Stadt: keine (1987 gering über Konfidenzgrenze)

Für die Landkreise: 1990

Für die Gesamtregion: 1990

Der Vergleich zwischen Stadt und Landkreisen ergibt für die Jahre 1987 bis 1996 keine signifikanten Unterschiede.

#### Kommentar:

Die Gesamtprävalenz von 11,6/10.000 Geborene im Stadtgebiet ist höher als in Dublin, dem Zentrum mit der höchsten Durchschnittsprävalenz. 1987 war eine gering über der Konfidenzgrenze liegende Prävalenzerhöhung zu beobachten. Die gleiche Prävalenzbewegung zeigt sich 1990 für die Landkreise und die Gesamtregion. Das Stadt/Land-Gefälle ist statistisch nicht signifikant.

Tabelle 21:

Encephalocelen (absolut und Prävalenz/10.000 Geborene)

Jahr	Anzahl			Prävalenz/10.000 Geborene		
	Magdeburg	Landkreise	Region	Magdeburg	Landkreise	Region
1980	0	0	0	0	0	0
1981	1	0	1	2,6	0	0,6
1982	0	0	0	0	0	0
1983	1	0	1	2,5	0	0,6
1984	2	1	3	5,0	0,8	1,7
1985	0	0	0	0	0	0
1986	1	2	3	2,6	1,5	1,8
1987	0	3	3	0	2,2	1,8
1988	0	0	0	0	0	0
1989	1	3	4	2,9	2,6	2,6
1990	0	1	1	0	0,9	0,7
1991	0	1	1	0	1,4	1,1
1992	0	0	0	0	0	0
1993	0	2	2	0	3,6	2,9
1994	0	0	0	0	0	0
1995	0	0	0	0	0	0
1996	0	1	1	0	1,4	1,1

**Anmerkung:** Die grau unterlegten Bereiche in der Tabelle beschreiben zu dieser Zeit unvollständig erfaßte Territorien. Das bedeutet, die ermittelte Fallzahl und die daraus errechnete Prävalenz entspricht nicht den wahren Verhältnissen.

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 1,8

<b>Basisprävalenz Encephalocelen:</b>			
Magdeburg	1980 bis 1996	1,2 / 10.000 Geborene	(KI 95%: 0,4 – 2,6/10.000 Geborene)
Landkreise	1987 bis 1996	1,3 / 10.000 Geborene	(KI 95%: 0,6 – 2,2/10.000 Geborene)
Region	1987 bis 1996	1,1 / 10.000 Geborene	(KI 95%: 0,6 – 1,9/10.000 Geborene)

EUROCAT (1980 bis 1994): 1,6 / 10.000 Geborene (von 0,3\* bis 3,2\*\*/ 10.000 Geborene)

Legende: \* - Zentrum mit niedrigster Durchschnittsprävalenz- Antwerpen  
 \*\* - Zentrum mit höchster Durchschnittsprävalenz - Glasgow

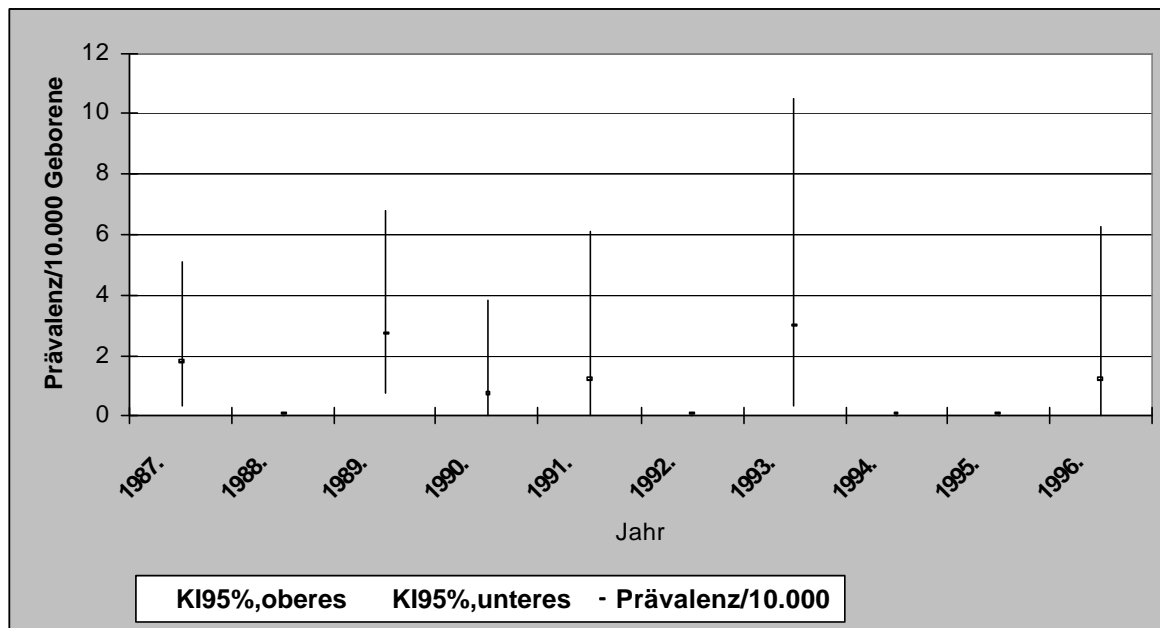


Abbildung 11: Prävalenz der Encephalocelen in der Region Magdeburg 1987 bis 1996

#### Statistische Bewertung:

→ Tests nur für die Gesamtregion ab 1987, da die Fallzahlen in den Teilbereichen zu klein sind.

Innerhalb der Beobachtungszeit wurden keine signifikanten Prävalenzunterschiede nachgewiesen.

#### Kommentar:

Bei den Encephalocelen wird die durchschnittliche Prävalenz der EUROCAT-Zentren im Einzugsgebiet nicht erreicht. In den Landkreisen sind im Verhältnis mehr Kinder mit Encephalocelen als in der Stadt geboren worden. Diese Differenz ist jedoch statistisch nicht signifikant.

## 4.2. Congenitale Hydrocephalie

Etwa 40 % aller Hydrocephalus-Fälle treten in Kombination mit Neuralrohrdefekten auf. Ca. 20 % sind vermutlich polygen-multifaktoriell bedingt. In 5 bis 10 % ist der Hydrocephalus Folge einer X-chromosomal vererbten Aquäduktstenose [37, 38]. Relativ selten ist ein Zustand nach intrauterin abgelaufenen Infektionen (Toxoplasmose!). In der Zusammenstellung wird nur der isolierte Hydrocephalus ohne Neuralrohrdefekt dargestellt.

Beim Neugeborenen kann der Hydrocephalus internus ohne vergrößerten Schädelumfang eine Zufallsdiagnose bei routinemäßig durchgeführter Schädelsonografie sein. Eine pränatale Ultraschalldiagnostik ist im II./III. Trimenon möglich.

Tabelle 23: Congenitale Hydrocephalien (absolut und Prävalenz/10.000 Geborene)

Jahr	Anzahl			Prävalenz/10.000 Geborene		
	Magdeburg	Landkreise	Region	Magdeburg	Landkreise	Region
1980	3	2	5	7,4	1,4	2,6
1981	1	2	3	2,6	1,4	1,7
1982	2	0	2	5,0	0	1,1
1983	1	4	5	2,5	3,0	2,9
1984	1	4	5	2,5	3,0	2,9
1985	1	3	4	2,7	2,2	2,3
1986	2	4	6	5,2	3,1	3,6
1987	1	7	8	2,7	5,2	4,7
1988	2	8	10	5,3	6,2	6,0
1989	2	3	5	5,7	2,6	3,3
1990	2	3	5	6,4	2,6	3,4
1991	4	4	8	20,9	5,6	8,8
1992	2	3	5	12,7	5,0	6,6
1993	6	2	8	43,2	3,6	11,6
1994	3	6	9	21,6	9,7	11,9
1995	1	5	6	7,4	7,9	7,8
1996	1	6	7	6,6	8,1	7,8

**Anmerkung:** Die grau unterlegten Bereiche in der Tabelle beschreiben zu dieser Zeit unvollständig erfaßte Territorien. Das bedeutet, die ermittelte Fallzahl und die daraus errechnete Prävalenz entspricht nicht den wahren Verhältnissen.

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 0,7

<b>Basisprävalenz congenitaler Hydrocephalien:</b>			
Magdeburg	1980 bis 1996	6,9 /10.000 Geborene	(KI 95%: 4,8 – 9,6/10.000 Geborene)
Landkreise	1987 bis 1996	5,3 /10.000 Geborene	(KI 95%: 3,9 – 7,1/10.000 Geborene)
Region	1987 bis 1996	6,4/10.000 Geborene	(KI 95%: 4,9 – 8,0/10.000 Geborene)

EUROCAT (1980 bis 1994): 5,1 / 10.000 Geborene (von 2,4\* bis 7,8\*\*/ 10.000 Geborene)

Legende: \* - Zentrum mit niedrigster Durchschnittsprävalenz- Galway  
 \*\* - Zentrum mit höchster Durchschnittsprävalenz - Paris

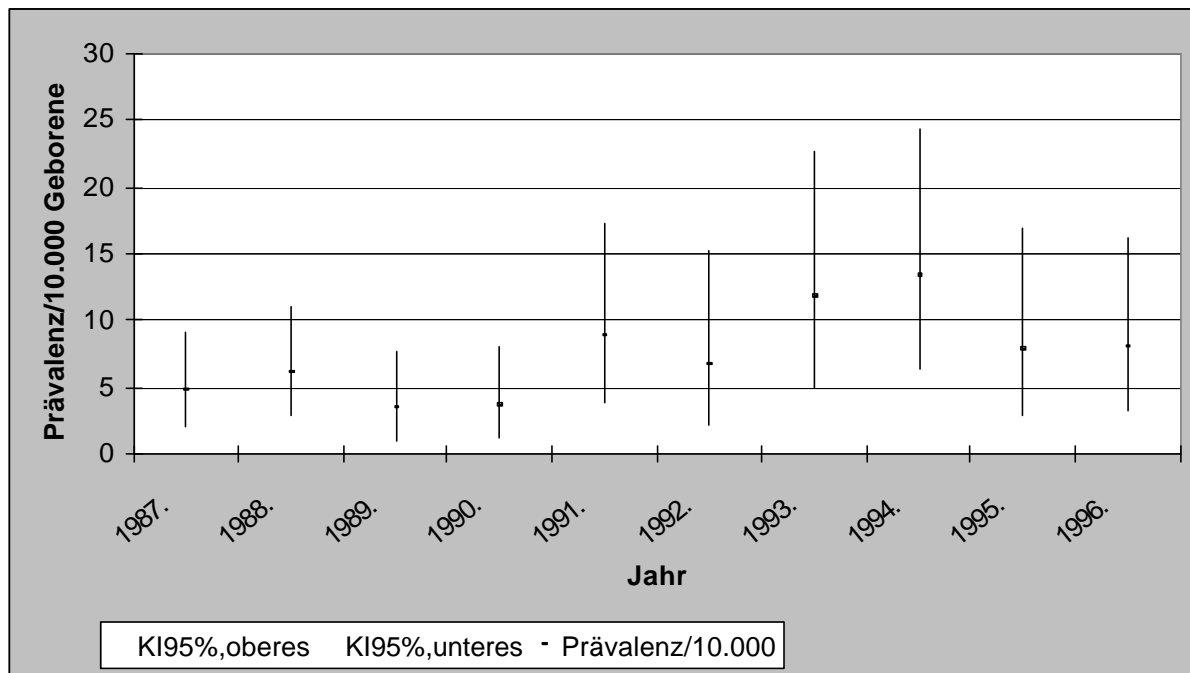


Abbildung 12: Prävalenz der congenitalen Hydrocephalien in der Region Magdeburg 1987 bis 1996

#### Statistische Bewertung:

→ Teste für die Stadt ab 1980, für Landkreise und Region ab 1987

Im jährlichen Vergleich ergaben sich für die Stadt Magdeburg signifikante Prävalenzunterschiede ( $p = 0,01$ ), für die Landkreise und für die Gesamtregion waren solche nicht nachweisbar.

Auffällige Jahre waren:

Für die Stadt: 1993, 1994

Für die Landkreise: keine

Für die Gesamtregion: keine

Der Vergleich zwischen Stadt und Landkreisen ergibt für die Jahre 1987 bis 1996 signifikant höhere Prävalenzen in der Stadt ( $p = 0,01$ ).

#### Kommentar:

Die gefundene Basisprävalenz für die congenitalen Hydrocephalien entspricht in etwa den Angaben von EUROCAT. Die für 1993 und 1994 festgestellten signifikant erhöhten Prävalenzsteigerungen resultieren möglicherweise aus der lückenloseren Durchführung der Ultraschalldiagnostik während der Erprobung des Mainzer Modells. Es ist anzunehmen, daß ein Teil congenitaler Hydrocephalus-Fälle Ultraschalldiagnosen sind, die klinisch nicht durch einen Macrocephalus imponieren müssen.

### 4.3. Microcephalie

Obwohl die Microcephalien nicht zu den Indikatorfehlbildungen zählen, sollen sie wegen ihrer klinischen Bedeutung bei ZNS-Fehlbildungen in die Übersicht aufgenommen werden. Der Microcephalus kann isoliert oder als Teil eines übergeordneten Syndroms auftreten. Er wird häufig als Symptom bei Embryopathien (Röteln, Zytomegalie, Toxoplasmose) beobachtet. Intrauterine Röntgenstrahlenbelastung und CO<sub>2</sub>-Vergiftungen während der Schwangerschaft sollen zur Microcephalusausbildung führen können [39]. 20 % der Kinder, die intrauterinen Cocainwirkungen ausgesetzt waren, bilden einen Microcephalus aus [40]. Begleitfehlbildungen auch ohne definierte Syndromzuweisung sind nicht selten. Abzugrenzen von den symptomatischen Formen ist die Microcephalia vera, eine Microcephalusform ohne Begleitfehlbildungen, die vermutlich autosomal-rezessiv vererbt wird. Eine pränatale Diagnostik des Microcephalus durch Ultraschall ist häufig erst in der Spätschwangerschaft möglich.

Tabelle 24: Microcephalien (absolut und Prävalenz/10.000 Geborene)

Jahr	Anzahl			Prävalenz/10.000 Geborene		
	Magdeburg	Landkreise	Region	Magdeburg	Landkreise	Region
1980	0	3	3	0	2,1	1,7
1981	0	5	5	0	3,6	2,8
1982	2	0	2	5,0	0	1,1
1983	1	1	2	2,5	0,7	1,2
1984	2	5	7	5,0	3,7	4,0
1985	1	3	4	2,7	2,2	2,3
1986	4	8	12	10,5	6,1	7,1
1987	0	4	4	0	3,0	2,3
1988	1	2	3	2,7	1,6	1,8
1989	1	1	2	2,9	0,9	1,3
1990	0	4	4	0	3,5	2,8
1991	0	2	2	0	2,8	2,2
1992	1	3	4	6,4	5,0	5,2
1993	1	1	2	7,19	1,81	2,89
1994	0	0	0	0	0	0
1995	0	3	3	0	4,7	3,9
1996	2	3	5	13,2	4,0	5,6

**Anmerkung:** Die grau unterlegten Bereiche in der Tabelle beschreiben zu dieser Zeit unvollständig erfaßte Territorien. Das bedeutet, die ermittelte Fallzahl und die daraus errechnete Prävalenz entspricht nicht den wahren Verhältnissen.

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 0,7

# Basisprävalenz Microcephalien:

Magdeburg	1980 bis 1996	3,2/10.000 Geborene	(KI 95%: 1,8-5,1 /10.000 Geborene)
Landkreise	1987 bis 1996	2,6/10.000 Geborene	(KI 95%: 1,7-3,9/10.000 Geborene)
Region	1987 bis 1996	2,6/10.000 Geborene	(KI 95%: 1,7-3,7/10.000 Geborene)

EUROCAT (1980 bis 1994): 3,2 / 10.000 Geborene (von 1,7\* bis 6,6\*\*/ 10.000 Geborene)

Legende: \* - Zentrum mit niedrigster Durchschnittsprävalenz- Baskenland  
\*\* - Zentrum mit höchster Durchschnittsprävalenz - Glasgow

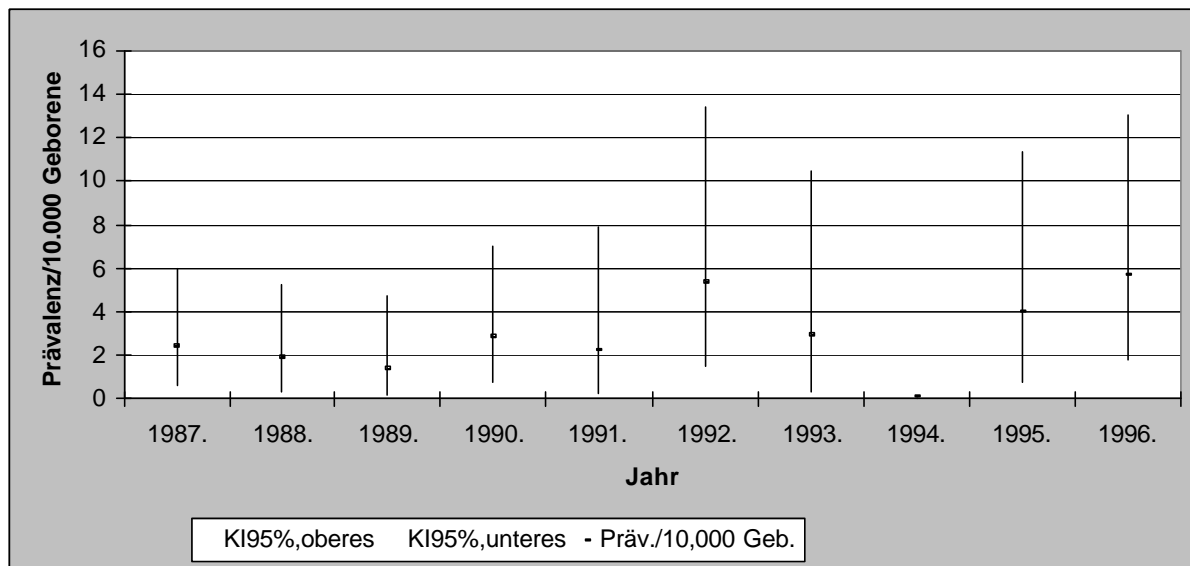


Abbildung 13: Prävalenz der Microcephalien in der Region Magdeburg 1987 bis 1996

## Statistische Bewertung:

→ Tests für die Stadt ab 1980, für Landkreise und Region ab 1987

Im Jahresvergleich ergaben sich weder für die Stadt Magdeburg noch für die Landkreise und die Gesamtregion signifikante Prävalenzunterschiede.

Auffällige Jahre waren:

Für die Stadt: keine (1986 gering über Konfidenzgrenze)

Für die Landkreise: keine

Für die Gesamtregion: keine

Der Vergleich zwischen Stadt und Landkreisen ergibt für die Jahre 1987 bis 1996 keine Prävalenzunterschiede.

## Kommentar:

---

Die Gesamtprävalenz der Microcephalien in der Region entspricht mit 2,6/10.000 Geborene dem Mittel der Angaben der EUROCAT-Zentren. Die zeitlichen Häufigkeitsschwankungen können Ausdruck einer sogenannten „natürlichen“ Oszillation sein.



#### 4.4. Anotie/Microtie

Die Microtie und/oder Anotie kann als eigenständige Fehlbildung oder als Teil eines übergeordneten Syndroms auftreten. Etwa 20 bis 40 % aller Kinder mit Microtie/Anotie haben zusätzliche Fehlbildungen [41, 42]. Am häufigsten sind sie als oculo-auriculo-vertebraler Komplex, mit Ohr-, Augen- und Wirbelsäulenfehlbildungen vergesellschaftet. Zwischen 8 % und 16 % der Kinder mit Microtie/Anotie haben einen sensorineuralen Hörverlust. Autosomal-rezessive und autosomal-dominante Vererbung ist möglich. Die Microtie kann auch teratogen bedingt sein [43] (z. B. beim embryofetalen Alkoholsyndrom, beim mütterlichen Diabetes und bei der Vitamin-A-Embryopathie). In 10 % der Fälle tritt die Microtie einseitig auf, etwa 80 % der Kinder haben zusätzlich eine Meatusatresie [44].

Tabelle 24: Microtien/Anotien (absolut und Prävalenz/10.000 Geborene)

Jahr	Anzahl			Prävalenz/10.000 Geborene		
	Magdeburg	Landkreise	Region	Magdeburg	Landkreise	Region
1980	0	0	0	0	0	0
1981	0	0	0	0	0	0
1982	1	0	1	2,5	0	0,6
1983	0	0	0	0	0	0
1984	0	0	0	0	0	0
1985	0	0	0	0	0	0
1986	1	1	2	2,6	0,8	1,2
1987	0	0	0	0	0	0
1988	0	0	0	0	0	0
1989	0	0	0	0	0	0
1990	0	0	0	0	0	0
1991	0	1	1	0	1,4	1,1
1992	0	0	0	0	0	0
1993	0	0	0	0	0	0
1994	1	0	1	7,2	0	1,3
1995	0	0	0	0	0	0
1996	0	0	0	0	0	0

**Anmerkung:** Die grau unterlegten Bereiche in der Tabelle beschreiben zu dieser Zeit unvollständig erfaßte Territorien. Das bedeutet, die ermittelte Fallzahl und die daraus errechnete Prävalenz entspricht nicht den wahren Verhältnissen.

## Basisprävalenz Anotie/Microtie:

Magdeburg	1980 bis 1996	0,6/10.000 Geborene	(KI 95%: 0,1 – 1,7/10.000 Geborene)
Landkreise	1987 bis 1996	0,1/10.000 Geborene	(KI 95%: 0 – 0,6/10.000 Geborene)
Region	1987 bis 1996	0,2/10.000 Geborene	(KI 95%: 0 – 0,6/10.000 Geborene)

EUROCAT (1980 bis 1994): 1,0 / 10.000 Geborene (von 0\* bis 2,2\*\*/ 10.000 Geborene)

Legende: \* - Zentrum mit niedrigster Durchschnittsprävalenz- Malta  
 \*\* - Zentrum mit höchster Durchschnittsprävalenz - Bouches-du-Rhone

**Kommentar:**

Eine statistische Bewertung wurde wegen zu geringer Fallzahlen nicht durchgeführt.

**4.5. Down-Syndrom**

Dem Down-Syndrom liegt eine Trisomie des Chromosoms 21 zugrunde. Trisomien entstehen durch das Nichtauseinanderweichen (Nondisjunktion) homologer Chromosomen während der Mitose oder Meiose (freie Trisomie). In 5 % der Fälle entsteht die Trisomie durch eine Chromosomentranslokation. Die Ursachen der Nondisjunktion sind unklar, aber auch hierfür sind ätiologisch genetische Faktoren anzunehmen. Das Risiko einer Frau, ein trisomes Kind zu bekommen, korreliert mit ihrem Alter: Eine 20jährige Frau hat ein empirisches Risiko von ca. 0,2 % und eine 45jährige Frau ein Risiko von ca. 5 %, daß ihr Kind eine Trisomie haben wird. Kinder mit Down-Syndrom sind in 75 % schwerst geistig behindert, in 20 % schwer und in 5 % leicht geistig behindert. Das Risiko für Patienten mit Down-Syndrom, eine akute Leukämie zu bekommen ist 20mal größer als bei nicht trisomen Kindern. 60 % der Patienten leiden an einem Herzfehler. Der klinische Verdacht auf das Vorliegen eines Down-Syndroms beim Neugeborenen muß unbedingt zytogenetisch gesichert werden [45].

Durch die Bestimmung von Alphafetoprotein, von Humanchoriongonadotropin und Östriol im sogenannten Triple-Test aus dem mütterlichen Serum läßt sich in Relation zum mütterlichen Alter im Screening-Verfahren das Risiko für die Geburt eines Kindes mit einer Trisomie berechnen [46]. Bei auffälligen Werten und bei älteren Schwangeren wird eine pränatale Chromosomendiagnostik angeboten. Auf dieser Grundlage ist davon auszugehen, daß etwa 50 % der Kinder mit Down-Syndrom pränatal diagnostiziert und die Schwangerschaften durch Abruptiones beendet werden.

Für die hier errechnete Basisprävalenz von 9,3/10.000 Geborene muß das durchschnittliche Alter der Mütter der Kinder mit Chromosomenstörungen Berücksichtigung finden.

Tabelle 25: Down-Syndrome (absolut und Prävalenz/10.000 Geborene)

Jahr	Anzahl			Prävalenz/10.000 Geborene		
	Magdeburg	Landkreise	Region	Magdeburg	Landkreise	Region
1980	4	5	9	9,9	3,6	5,0
1981	4	12	16	10,2	8,6	9,0
1982	6	16	22	15,0	11,7	12,4
1983	7	7	14	17,5	5,2	8,0
1984	7	7	14	17,6	5,2	8,1
1985	5	7	12	13,3	5,2	7,0
1986	4	14	18	10,5	10,8	10,7
1987	4	8	12	10,8	5,9	7,0
1988	1	8	9	2,7	6,2	5,4
1989	3	9	12	8,6	7,7	7,9
1990	2	11	13	6,4	9,6	8,9
1991	2	11	13	10,5	15,3	14,3
1992	4	6	10	25,4	9,9	13,1
1993	0	4	4	0	7,3	5,8
1994	1	5	6	7,2	8,1	7,9
1995	4	7	11	29,6	11,0	14,3

1996	3	11	14	19,9	14,8	15,7
------	---	----	----	------	------	------

**Anmerkung:** Die grau unterlegten Bereiche in der Tabelle beschreiben zu dieser Zeit unvollständig erfasste Territorien. Das bedeutet, die ermittelte Fallzahl und die daraus errechnete Prävalenz entspricht nicht den wahren Verhältnissen.

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 1,2

#### Basisprävalenz Down-Syndrom:

Magdeburg	1980 bis 1996	12,0/10.000 Geborene	(KI 95%: 9,2 – 15,5/10.000 Geborene)
Landkreise	1987 bis 1996	9,1/10.000 Geborene	(KI 95%: 7,2 – 11,3/10.000 Geborene)
Region	1987 bis 1996	9,3/10.000 Geborene	(KI 95%: 7,7 – 11,2/10.000 Geborene)

EUROCAT (1980 bis 1994): 16,1/ 10.000 Geborene (von 11,5\* bis 22,0\*\*/ 10.000 Geborene)

Legende: \* - Zentrum mit niedrigster Durchschnittsprävalenz - Antwerpen  
\*\* - Zentrum mit höchster Durchschnittsprävalenz - Paris

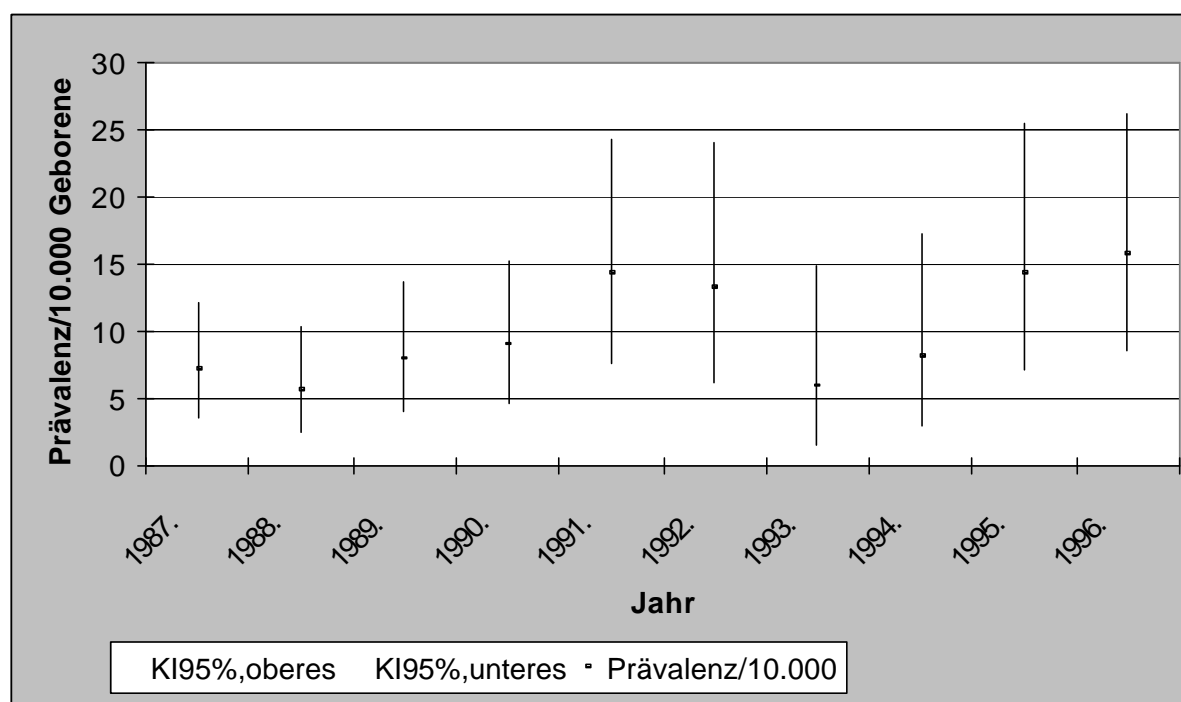


Abbildung 14: Prävalenz der Down-Syndrome in der Region Magdeburg 1987 bis 1996

#### Statistische Bewertung:

→ Teste für die Stadt ab 1980, für Landkreise und Region ab 1987

Im zeitlichen Vergleich konnten sowohl für die Stadt Magdeburg als auch für die Landkreise und für die Gesamtregion keine nachweisbaren Signifikanzunterschiede festgestellt werden.

Der Vergleich zwischen Stadt und Landkreisen ergibt für die Jahre 1987 bis 1996 ebenfalls keine signifikanten Prävalenzunterschiede.

Tabelle 26: Altersverteilung von Müttern der Kinder mit Chromosomenstörungen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Quelle: Mainzer Modell in Magdeburg)

Altersgruppe	Chromosomenstörung (Anteil in %)	Kontrollgruppe (Anteil in %)
unter 18 Jahren	0	1,2
18 bis 24 Jahre	29	32,7
25 bis 29 Jahre	31,4	40,8
30 bis 34 Jahre	14	19,1
35 bis 39 Jahre	16,3	5,1
40 und älter	9,3	1,1

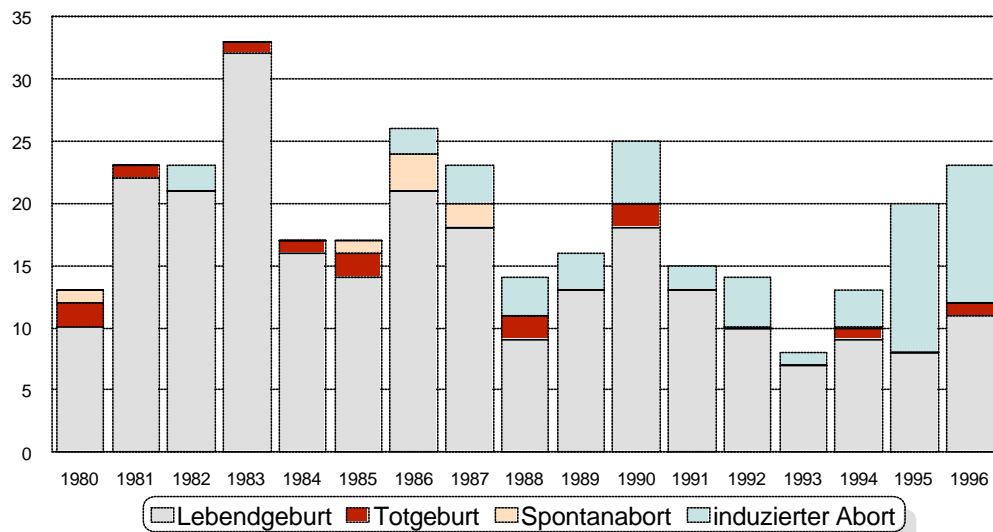


Abbildung 15: Schwangerschaftsausgang bei Chromosomenaberrationen (Absolutzahlen)

**Kommentar:**

Die Basisprävalenz beim Down-Syndrom sowohl in der Stadt Magdeburg mit 12,0/10.000 Geborene als auch in der Region von 9,3/10.000 Geborene entspricht, bezogen auf das durchschnittliche Alter der Mütter, den Literaturangaben. Die Schwankung der Prävalenz kann als natürliche Oszillation angesehen werden. Die sichtbare Prävalenzzunahme - insbesondere in der Stadt Magdeburg 1992 und 1995 - ist statistisch nicht signifikant und dem Fehler der kleinen Zahl anzulasten. Der in Westberlin beobachtete Häufigkeitsanstieg von Down-Syndromen nach dem Reaktorunfall von Tschernobyl läßt sich in der Region nicht nachvollziehen [47]. Trotz zunehmender Akzeptanz der pränatalen Diagnostik sinkt die Prävalenz der Lebendgeborenen mit Down-Syndrom nicht, obwohl die Hälfte aller Kinder mit Chromoso-

menstörungen pränatal diagnostiziert und die Schwangerschaften durch einen induzierten Abort abgebrochen werden (siehe Abb. 15). Ursächlich könnte hierfür die Zunahme der Altersgruppe Schwangerer über 35 Jahre verantwortlich sein. Die Ergebnisse der Mainzer Studie in Magdeburg zeigten, daß ca. 25 % aller Mütter von Kindern mit Chromosomenstörungen 35 Jahre und älter waren (siehe Tab. 26). Ob allen Frauen über 32 Jahren im Rahmen der Schwangerenberatung eine pränatale Diagnostik angeboten wird, kann hier nicht beurteilt werden.

#### 4.6. Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Gaumenspalten

Die oralen Spalten sind die häufigsten Fehlbildungen im Bereich des Kopfes. Sie können isoliert oder als Teil eines übergeordneten Syndroms auftreten. Es sind bisher über 300 Syndrome beschrieben, bei denen orale Spalten obligat oder fakultativ auftreten können [48, 49]. Bei der Hälfte der Kinder mit oralen Spalten werden zusätzliche große oder kleine Anomalien beschrieben [50]. In der Hälfte der Fälle wird von einer polygen-multifaktoriellen Vererbung ausgegangen. In 5 % sind exogene Faktoren als für diese Fehlbildungen auslösend zu betrachten. So treten orale Spalten nach Hydantoin- oder Trimethadion- bzw. Einnahme von Valproat in der Schwangerschaft vermehrt auf. Orale Spalten können Symptom bei der Alkoholembryofetopathie sein [51]. Neuerdings wird ein Zusammenhang zwischen mütterlichem Rauchen und dem Auftreten von oralen Spalten beschrieben [52].

Multivitaminangaben und/oder Folsäureapplikation haben wahrscheinlich ähnlich wie bei den Verschlüßstörungen des Neuralrohres eine protektive Wirkung. Ebenfalls wie bei den Neuralrohrdefekten ist eine protektive Wirkung jedoch nur durch perikonzeptionelle Applikation zu erwarten [53].

Tabelle 27: Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (absolut und Prävalenz/10.000 Geborene)

Jahr	Anzahl			Prävalenz/10.000 Geborene		
	Magdeburg	Landkreise	Region	Magdeburg	Landkreise	Region
1980	5	2	7	12,4	1,4	3,9
1981	4	3	7	10,2	2,2	3,9
1982	8	0	8	20,0	0	4,5
1983	11	10	21	27,6	7,4	12,0
1984	7	9	16	17,6	6,7	9,2
1985	2	12	14	5,3	8,9	8,2
1986	5	14	19	13,1	10,8	11,3
1987	6	10	16	16,2	7,4	9,3
1988	8	23	31	21,3	17,9	18,6
1989	8	7	15	22,9	6,0	9,9
1990	5	15	20	16,1	13,1	13,7
1991	4	8	12	20,9	11,1	13,2
1992	1	7	8	6,4	11,6	10,5
1993	1	7	8	7,2	12,7	11,6
1994	6	6	12	43,0	9,7	15,9
1995	2	6	8	14,8	9,4	10,4
1996	6	6	12	39,7	8,1	13,5

**Anmerkung:** Die grau unterlegten Bereiche in der Tabelle beschreiben zu dieser Zeit unvollständig erfaßte Territorien. Das bedeutet, die ermittelte Fallzahl und die daraus errechnete Prävalenz entspricht nicht den wahren Verhältnissen.

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 1,9

**Basisprävalenz Lippen-Kiefer-Gaumenspalten:**

Magdeburg	1980 bis 1996	17,6/10.000 Geborene	(KI 95%: 14,1 – 21,6/10.000 Geborene)
Landkreise	1987 bis 1996	10,8/10.000 Geborene	(KI 95%: 8,7 – 13,2/10.000 Geborene)
Region	1987 bis 1996	12,8/10.000 Geborene	(KI 95%: 10,9 -- 14,9/10.000 Geborene)

EUROCAT (1980 bis 1994): 9,0 / 10.000 Geborene (von 5,5\* bis 15,8\*\*/ 10.000 Geborene)

Legende: \* - Zentrum mit niedrigster Durchschnittsprävalenz- Baskenland  
 \*\* - Zentrum mit höchster Durchschnittsprävalenz - Odense

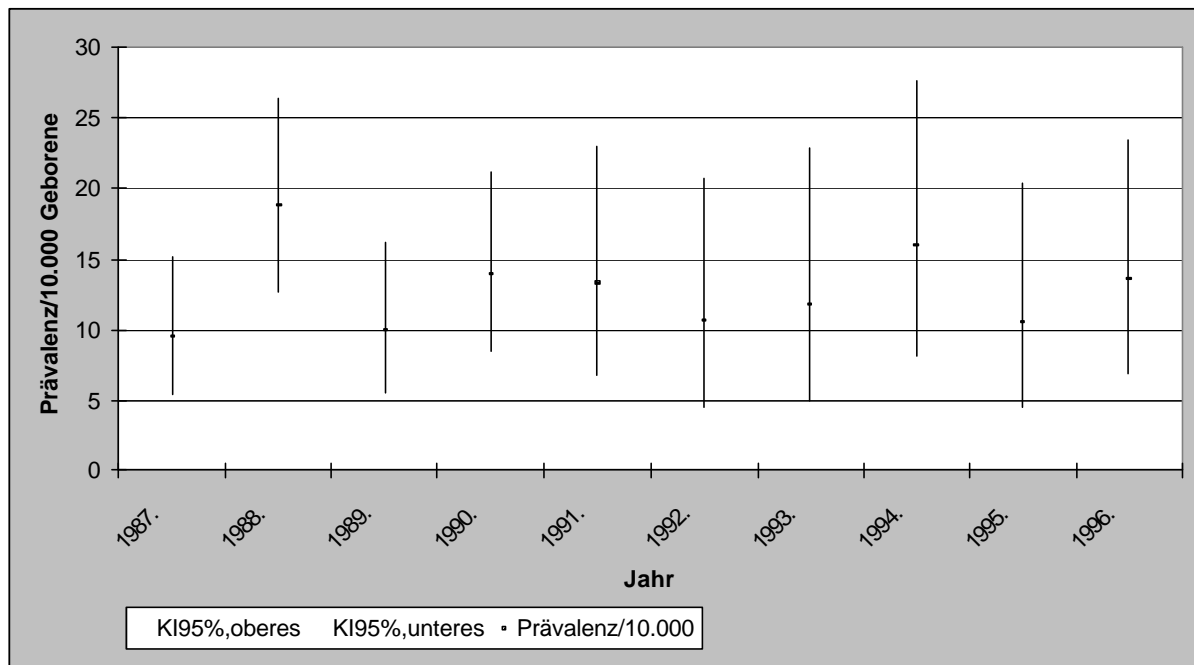


Abbildung 16: Prävalenz der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten in der Region Magdeburg 1987 bis 1996

**Statistische Bewertung:**

→ Teste für die Stadt ab 1980, für Landkreise und Region ab 1987.  
 Im jährlichen Vergleich konnten sowohl für die Stadt Magdeburg als auch für die Landkreise und für die Gesamtregion keine nachweisbaren Signifikanzunterschiede festgestellt werden.  
 Der Vergleich zwischen Stadt und Landkreisen ergibt für die Jahre 1987 bis 1996 dennoch hochsignifikante Unterschiede ( $p < 0,01$ ), die durch deutlich höhere Prävalenzen in der Stadt gekennzeichnet sind.

**Kommentar:**

In der Stadt Magdeburg ist die errechnete Basisprävalenz von 17,6/10.000 Geborene im Vergleich zu den EUROCAT-Zentren hoch. Trotz signifikanter Prävalenzunterschiede zum Auftreten von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten zwischen der Stadt Magdeburg und den Landkreisen ist die Gesamtprävalenz mit 12,8/10.000 Geborene annähernd so hoch wie in Nordniederlande, einer Region mit bekannter hoher Lippen-Kiefer-Gaumenspalten-Prävalenz. Auffällig war eine Prävalenzsteigerung 1988 sowohl in der Stadt als auch in den Landkreisen, die sich in der Stadt auch noch bis 1989 nachvollziehen läßt. Das Stadt/Land-Gefälle, welches bei beinahe allen Fehlbildungen auffällt, läßt sich nicht exakt erklären. Inwieweit unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten (unterschiedliches Angebot an Vitaminen) oder unterschiedliche Lebensgewohnheiten (Rauchen, Alkohol) für das Stadt/Land-Gefälle verantwortlich gemacht werden können, läßt sich nicht verifizieren, da entsprechende Angaben dazu nicht vorliegen. Eine vorläufige Analyse der Fallzahlen 1997 ergibt einen erneuten Prävalenzanstieg in der Region. Auswirkungen einer Vitamin- bzw. Folsäuregabe als präventive Maßnahme lassen sich hier noch nicht erkennen (siehe auch Kap. 5.4.).

Tabelle 28: Gaumenspalten (absolut und Prävalenz/10.000 Geborene)

Jahr	Anzahl			Prävalenz/10.000 Geborene		
	Magdeburg	Landkreise	Region	Magdeburg	Landkreise	Region
1980	1	0	1	2,5	0	0,6
1981	2	0	2	5,1	0	1,1
1982	2	0	2	5,0	0	1,1
1983	3	1	4	7,5	0,7	2,3
1984	5	3	8	12,6	2,2	4,6
1985	2	7	9	5,3	5,2	5,2
1986	5	3	8	13,1	2,3	4,8
1987	5	3	8	13,5	2,2	4,7
1988	3	2	5	8,0	1,6	3,0
1989	1	13	14	2,9	11,1	9,2
1990	1	4	5	3,2	3,5	3,4
1991	0	1	1	0	1,4	1,1
1992	0	4	4	0	6,6	5,2
1993	2	2	4	14,4	3,6	5,8
1994	0	4	4	0	6,5	5,3
1995	0	7	7	0	11,0	9,0
1996	0	2	2	0	2,7	2,2

**Anmerkung:** Die grau unterlegten Bereiche in der Tabelle beschreiben zu dieser Zeit unvollständig erfaßte Territorien. Das bedeutet, die ermittelte Fallzahl und die daraus errechnete Prävalenz entspricht nicht den wahren Verhältnissen.

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 0,7

# Basisprävalenz Gaumenspalten:

Magdeburg	1980 bis 1996	6,3/10.000 Geborene	( KI 95%: 4,3 – 8,9/10.000 Geborene)
Landkreise	1987 bis 1996	4,5/10.000 Geborene	( KI 95%: 3,2 – 6,2/10.000 Geborene)
Region	1987 bis 1996	4,7/10.000 Geborene	( KI 95%: 3,5 – 6,1/10.000 Geborene)

EUROCAT (1980 bis 1994): 6,5 / 10.000 Geborene (von 3,0\* bis 8,9\*\*/ 10.000 Geborene)

Legende: \* - Zentrum mit niedrigster Durchschnittsprävalenz- Antwerpen  
 \*\* - Zentrum mit höchster Durchschnittsprävalenz - Glasgow

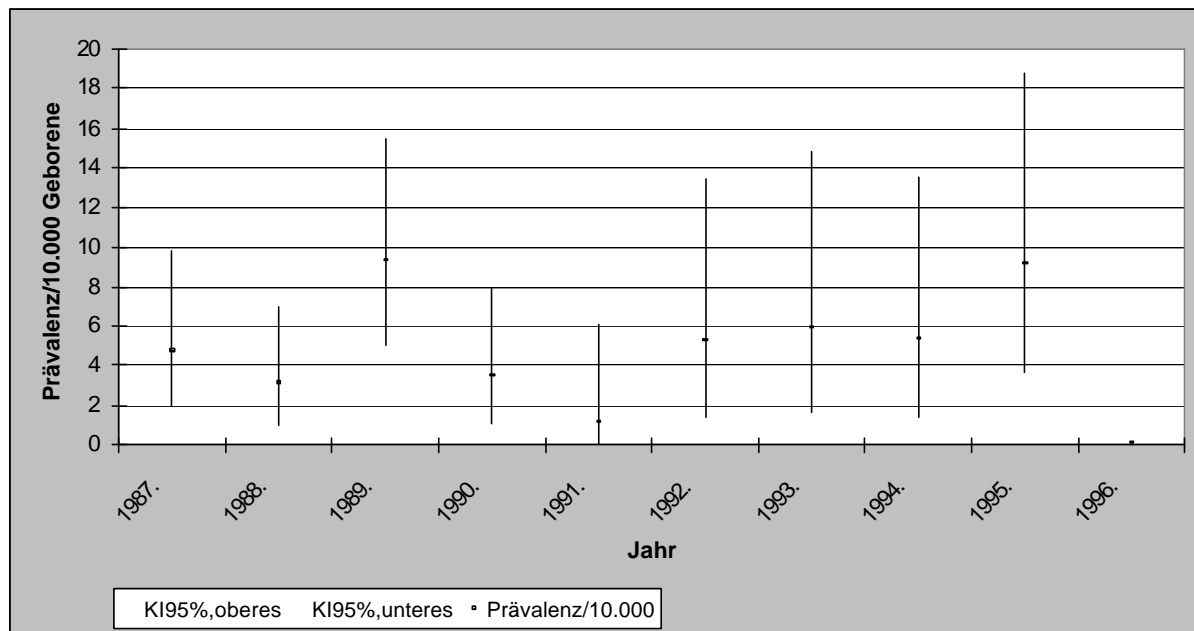


Abbildung 17: Prävalenz der Gaumenspalten in der Region Magdeburg 1987 bis 1996

## Statistische Bewertung:

→ Tests für die Stadt ab 1980, für Landkreise und Region ab 1987

Im Jahresvergleich ergaben sich für die Stadt Magdeburg keine signifikanten Prävalenzunterschiede, diese waren aber für die Landkreise ( $p = 0,01$ ) und für die Gesamtregion ( $p = 0,03$ ) nachweisbar.

Auffällige Jahre waren:

Für die Stadt: keine

Für die Landkreise: 1989, 1995

Für die Gesamtregion: 1989

Der Vergleich zwischen Stadt und Landkreisen ergibt für die Jahre 1987 bis 1996 keine Prävalenzunterschiede.

## Kommentar:

Im Gegensatz zu den Lippen-Kiefer-Gaumenspalten ist die Prävalenz der Gaumenspalten im Vergleich zu den EUROCAT-Zentren unauffällig und bewegt sich im unteren Bereich. Für



die signifikanten Prävalenzsteigerungen 1989 und 1995 in den ländlichen Gebieten lassen sich retrospektiv keine Erklärungen finden. Die Tatsache, daß sich bei den Gaumenspalten keine Stadt/Land-Differenz ergibt, unterstreicht die beobachtete Differenz bei den Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Es wird deutlich, daß die Unterschiede nicht durch unterschiedliches Meldeverhalten bedingt sein können (siehe Kap. 5.4.).

# 4.7. Omphalocelen

Omphalocelen können als eigenständige Fehlbildung oder als Teil eines übergeordneten Syndroms auftreten. Ca. 50 % der Kinder mit einer Omphalocele haben zusätzliche, meist schwere Fehlbildungen. Omphalocelen sind ein häufiges Symptom bei Chromosomenstörungen [54]. Ca. 25 % der betroffenen Kinder werden tot geboren, so daß eine Assoziation zu Letalfaktoren angenommen werden muß [55]. Pränatal sind Omphalocelen durch Ultraschalluntersuchungen und durch AFP-Bestimmungen im mütterlichen Serum erkennbar. Da sie von einer Membran bedeckt sind, ist die Feststellung von Omphalocelen durch die AFP-Bestimmung unsicher. Wenn bei der Ultraschalluntersuchung eine Omphalocele festgestellt wird, sollte der Schwangeren zum Ausschluß einer Chromosomenstörung des Kindes eine vorgeburtliche Chromosomendiagnostik angeboten werden.

Tabelle 29: Omphalocelen (absolut und Prävalenz/10.000 Geborene)

Jahr	Anzahl			Prävalenz/10.000 Geborene		
	Magdeburg	Landkreise	Region	Magdeburg	Landkreise	Region
1980	3	2	5	7,4	1,4	2,8
1981	1	4	5	2,6	2,9	2,8
1982	0	0	0	0	0	0
1983	0	2	2	0	1,5	1,2
1984	0	4	4	0	3,0	2,3
1985	2	1	3	5,3	0,8	1,8
1986	1	1	2	2,6	0,8	1,2
1987	1	7	8	2,7	5,2	4,7
1988	3	8	11	8,0	6,2	6,6
1989	1	8	9	2,9	6,8	5,9
1990	4	2	6	12,9	1,8	4,1
1991	0	1	1	0	1,4	1,1
1992	0	1	1	0	1,7	1,3
1993	0	3	3	0	5,4	4,3
1994	0	0	0	0	0	0
1995	0	0	0	0	0	0
1996	0	3	3	0	4,1	3,4

**Anmerkung:** Die grau unterlegten Bereiche in der Tabelle beschreiben zu dieser Zeit unvollständig erfaßte Territorien. Das bedeutet, die ermittelte Fallzahl und die daraus errechnete Prävalenz entspricht nicht den wahren Verhältnissen.

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 1

Basisprävalenz Omphalocelen:			
Magdeburg	1980 bis 1996	3,2/10.000 Geborene	( KI 95%: 1,8 – 5,1/10.000 Geborene)
Landkreise	1987 bis 1996	3,7/10.000 Geborene	( KI 95%: 2,6 – 5,3/10.000 Geborene)
Region	1987 bis 1996	3,8/10.000 Geborene	( KI 95%: 2,7 – 5,1/10.000 Geborene)

EUROCAT (1980 bis 1994): 2,7 / 10.000 Geborene (von 1,4\* bis 4,3\*\*/ 10.000 Geborene)

Legende: \* - Zentrum mit niedrigster Durchschnittsprävalenz- Asturien  
 \*\* - Zentrum mit höchster Durchschnittsprävalenz - Glasgow

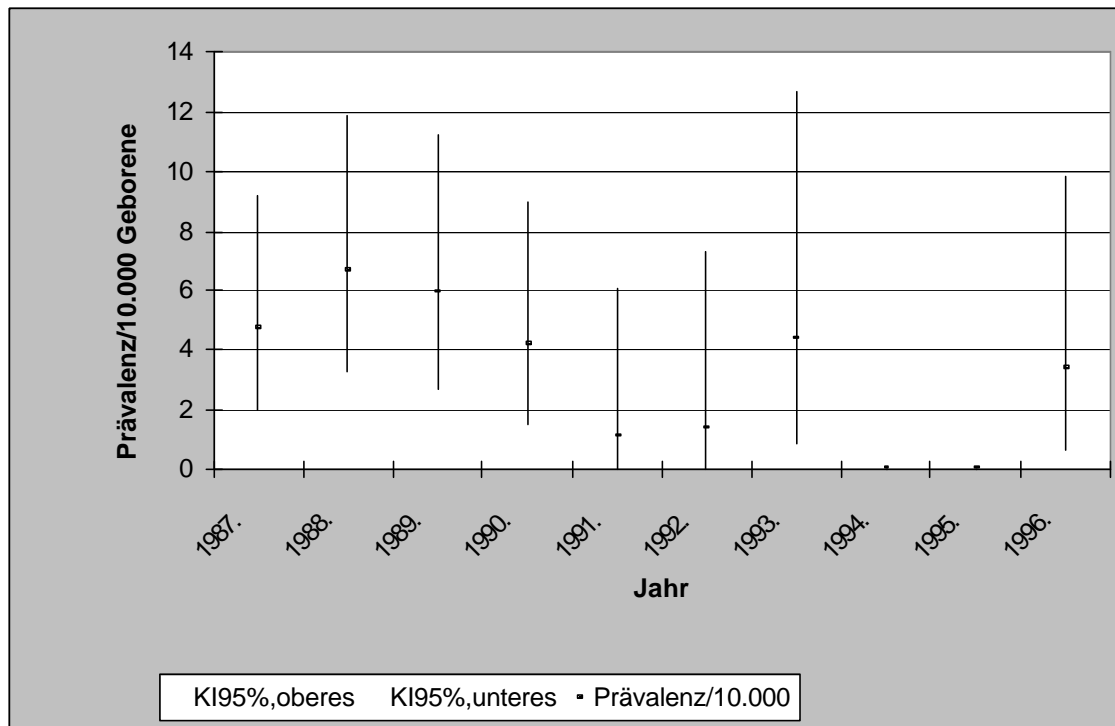


Abbildung 18: Prävalenz der Omphalocelen in der Region Magdeburg 1987 bis 1996

#### Statistische Bewertung:

→ Tests für die Stadt ab 1980, für Landkreise und Region ab 1987

Im Jahresvergleich ergaben sich weder für die Stadt Magdeburg noch für die Landkreise und für die Gesamtregion signifikante Prävalenzunterschiede.

Der Vergleich zwischen Stadt und Landkreisen ergibt für die Jahre 1987 bis 1996 keine Prävalenzunterschiede.

#### Kommentar:

Wie schon bei den Neuralrohrdefekten und den Lippen-Kiefer-Gaumenspalten zeigen die ventralen Spaltbildungen im Vergleich zu den EUROCAT-Daten hohe Prävalenzen. Mit einer Prävalenz von 3,8/10.000 Geborene in der Gesamtregion werden im Vergleich zu den anderen EUROCAT-Zentren die zweithöchsten Werte erreicht. Es besteht kein Stadt/Land-Unterschied (siehe auch Kap. 5.4.).

## 4.8. Gastroschisis

Die Gastroschisis kann als eigenständige Fehlbildung oder als Teil eines übergeordneten Syndroms auftreten. In 20 bis 30 % der Fälle bestehen zusätzliche, meist schwere Fehlbildungen in Form von Agenesien oder Disruptionssequenzen [56, 57]. Die Prävalenz von Gastroschisis-Fällen soll auffällig schwankend sein und in den letzten 10 Jahren in den USA zugenommen haben. Frauen unter 20 Jahren haben offensichtlich gegenüber älteren Frauen ein deutlich erhöhtes Risiko, ein Kind mit einer Gastroschisis zu bekommen [57]. Die pränatale Diagnostik der Fehlbildung ist durch Ultraschalluntersuchungen und Bestimmung des Alphafetoproteins im mütterlichen Serum möglich. In den meisten Fällen ist die Azetylcholinesterase im Fruchtwasser deutlich erhöht.

Tabelle 30: Gastroschisis (absolut und Prävalenz/10.000 Geborene)

Jahr	Anzahl			Prävalenz/10.000 Geborene		
	Magdeburg	Landkreise	Region	Magdeburg	Landkreise	Region
1980	2	1	3	5,0	0,7	1,7
1981	1	0	1	2,6	0	0,6
1982	0	0	0	0	0	0
1983	0	0	0	0	0	0
1984	0	1	1	0	0,8	0,6
1985	0	1	1	0	0,8	0,6
1986	0	1	1	0	0,8	0,6
1987	1	1	2	2,7	0,7	1,2
1988	1	1	2	2,7	0,8	1,2
1989	0	1	1	0	0,9	0,7
1990	1	1	2	3,2	0,9	1,4
1991	1	3	4	5,2	4,2	4,4
1992	2	0	2	12,7	0	2,6
1993	0	1	1	0	1,8	1,5
1994	0	2	2	0	3,3	2,7
1995	0	1	1	0	1,6	1,3
1996	4	1	5	26,5	1,4	5,6

**Anmerkung:** Die grau unterlegten Bereiche in der Tabelle beschreiben zu dieser Zeit unvollständig erfaßte Territorien. Das bedeutet, die ermittelte Fallzahl und die daraus errechnete Prävalenz entspricht nicht den wahren Verhältnissen.

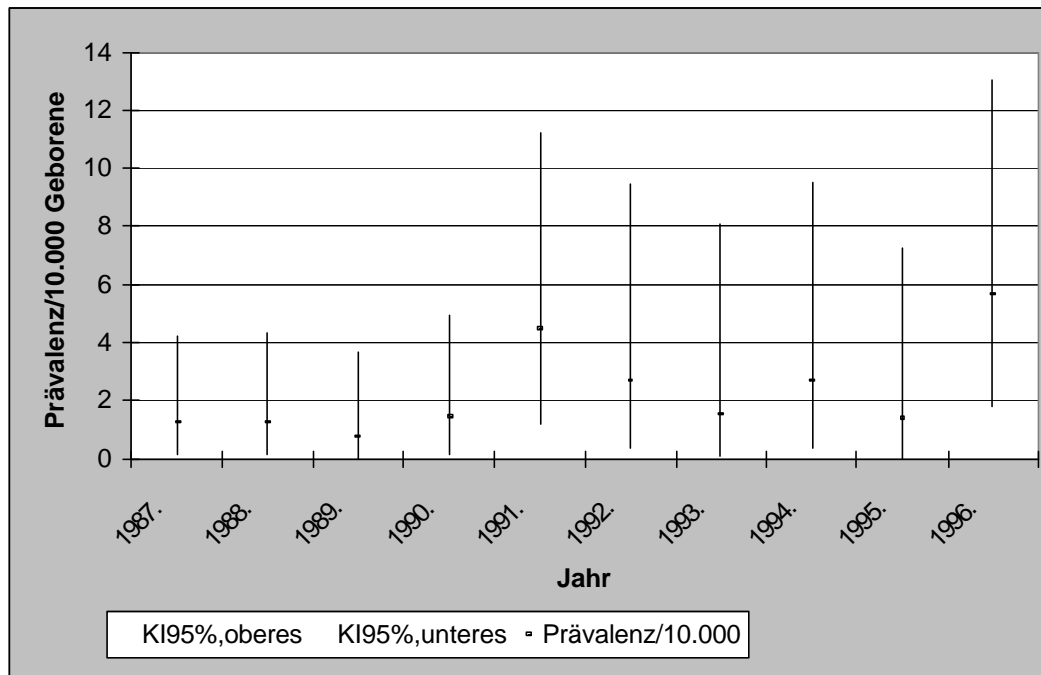
Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 1,8

Basisprävalenz Gastroschisis:			
Magdeburg	1980 bis 1996	2,6/10.000 Geborene	( KI 95%: 1,4 – 4,4/10.000 Geborene)
Landkreise	1987 bis 1996	1,4/10.000 Geborene	( KI 95%: 0,7 – 2,4/10.000 Geborene)
Region	1987 bis 1996	2,0/10.000 Geborene	( KI 95%: 1,2 – 3,0/10.000 Geborene)

EUROCAT (1980 bis 1994): 1,1 / 10.000 Geborene (von 0,5\* bis 1,7\*\*/ 10.000 Geborene)

Legende: \* - Zentrum mit niedrigster Durchschnittsprävalenz- Asturien

\*\* - Zentrum mit höchster Durchschnittsprävalenz - Hainaut-Namur



Abbildungen 19: Prävalenz der Gastroschisis in der Region Magdeburg 1987 bis 1996

### Statistische Bewertung:

→ Teste für die Stadt ab 1980, für Landkreise und Region ab 1987

Im jährlichen Vergleich ergaben sich für die Stadt Magdeburg signifikante Prävalenzunterschiede ( $p = 0,01$ ). In den Landkreisen und für die Gesamtregion waren derartige Prävalenzunterschiede nicht nachweisbar.

Auffällige Jahre waren:

Für die Stadt: 1992, 1996

Für die Landkreise: keine

Für die Gesamtregion: keine

Der Vergleich zwischen Stadt und Landkreisen ergibt für die Jahre 1987 bis 1996 signifikant höhere Prävalenzen in der Stadt ( $p = 0,008$ ).

### Kommentar:

Die Häufigkeiten in der Stadt Magdeburg von 1980 bis 1996 liegen deutlich über den höchsten Angaben aus anderen EUROCAT-Zentren. In der Stadt Magdeburg wurden signifikant mehr Gastroschisis-Fälle als in den Landkreisen beobachtet. Auch die Prävalenz in der Region von annähernd 2/10.000 Geborene ist vergleichsweise immer noch hoch, so daß festgestellt werden kann, daß, bis auf die Gaumenspalten, die große Fehlbildungsgruppe der Spaltbildungen in der Region Magdeburg insgesamt im Vergleich zu den anderen Meldezentren von EUROCAT überdurchschnittlich hohe Prävalenzwerte aufweist.

Regionale Unterschiede in den Häufigkeiten aller Spaltbildungen sind bekannt. Ein Vergleich mit anderen Regionen in der Bundesrepublik ist nicht möglich, da derartige Werte über einen so langen Zeitraum nicht vorliegen.

Die postulierte Protektion mit Folsäure bzw. Multivitaminpräparaten insbesondere für die Neuralrohrdefekte, aber eventuell auch für die Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, hat im Beo-

bachtungszeitraum nicht eingesetzt. Es ist davon auszugehen, daß eine effiziente perikonzeptionelle Folsäure-und/oder Vitaminprophylaxe in der Region Magdeburg nicht stattfindet.

#### 4.9. Linksherzhypoplasie-Syndrom

Es handelt sich um schwere zyanotische Herzfehlbildungen, mit einer Hypoplasie des linken Ventrikels, des linken Vorhofes und u. U. der Aorta ascendens. Die linksseitigen Ostien sind meist stenosiert. Die Ätiologie dieser schweren Herzfehlbildungen ist unklar. Die beobachtete Wiederholungswahrscheinlichkeit in Familien mit einem Merkmalsträger ist größer, als sich durch eine multifaktorielle Vererbung erklären läßt, so daß in einigen Familien von einer autosomal-rezessiven Vererbung ausgegangen werden muß [58]. Zusätzliche Begleitfehlbildungen sind nicht selten. Das Linksherzhypoplasie-Syndrom galt bis vor kurzem als lebenswidrige Fehlbildung. Inzwischen sind Operationsverfahren entwickelt worden, die in Einzelfällen das Überleben der Kinder ermöglichen. Hypoplastische Linksherzsyndrome machen ca. 8 % der congenitalen Herzfehler aus, eine pränatale Diagnostik durch Ultraschall ist im II./III. Trimenon möglich.

Tabelle 31: Linksherzhypoplasie-Syndrom  
(absolut und Prävalenz/10.000 Geborene)

Jahr	Anzahl			Prävalenz/10.000 Geborene		
	Magdeburg	Landkreise	Region	Magdeburg	Landkreise	Region
1980	3	0	3	7,4	0	1,7
1981	1	2	3	2,6	1,4	1,7
1982	0	0	0	0	0	0
1983	0	7	7	0	5,2	4,0
1984	1	4	5	2,5	3,0	2,9
1985	1	5	6	2,7	3,7	3,5
1986	1	8	9	2,6	6,1	5,3
1987	3	6	9	8,0	4,5	5,2
1988	1	3	4	2,7	2,3	2,4
1989	0	9	9	0	7,7	5,9
1990	4	3	7	12,9	2,6	4,8
1991	0	0	0	0	0	0
1992	0	3	3	0	5,0	3,9
1993	0	0	0	0	0	0
1994	0	2	2	0	3,3	2,7
1995	2	2	4	14,8	3,2	5,2
1996	1	4	5	6,6	5,4	5,6

**Anmerkung:** Die grau unterlegten Bereiche in der Tabelle beschreiben zu dieser Zeit unvollständig erfaßte Territorien. Das bedeutet, die ermittelte Fallzahl und die daraus errechnete Prävalenz entspricht nicht den wahren Verhältnissen.

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 2,1

<b>Basisprävalenz Linksherzhypoplasie-Syndrome:</b>			
Magdeburg	1980 bis 1996	3,6/10.000 Geborene	( KI 95%: 2,1 – 5,6/10.000 Geborene)
Landkreise	1987 bis 1996	3,6/10.000 Geborene	( KI 95%: 2,5 – 5,1/10.000 Geborene)
Region	1987 bis 1996	3,9/10.000 Geborene	( KI 95%: 2,8 – 5,2/10.000 Geborene)

EUROCAT (1980 bis 1994): 2,3 / 10.000 Geborene (von 0,6\* bis 2,9\*\*/ 10.000 Geborene)

Legende: \* - Zentrum mit niedrigster Durchschnittsprävalenz- Malta  
 \*\* - Zentrum mit höchster Durchschnittsprävalenz - Paris

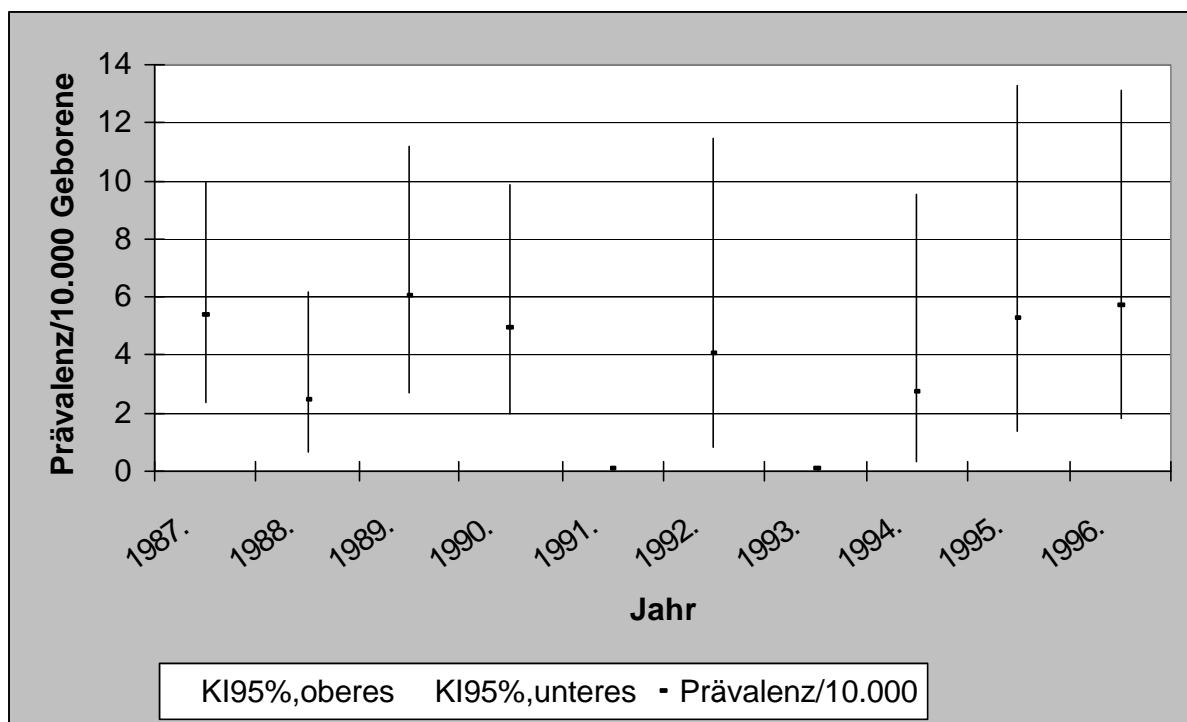


Abbildung 20: Prävalenz des Linksherzhypoplasie-Syndroms in der Region Magdeburg 1987 bis 1996

### Statistische Bewertung:

→ Tests für die Stadt ab 1980, für Landkreise und Region ab 1987

Im jährlichen Vergleich ergaben sich weder für die Stadt Magdeburg noch für die Landkreise und für die Gesamtregion signifikante Prävalenzunterschiede.

Auffällige Jahre waren:

Für die Stadt: keine (1990, 1995 gering über Konfidenzgrenze)

Für die Landkreise: keine

Für die Gesamtregion: keine

Der Vergleich zwischen Stadt und Landkreisen ergibt für die Jahre 1987 bis 1996 keine Prävalenzunterschiede.

**Kommentar:**

Die vorliegenden Häufigkeiten dieser schweren Herzfehlbildungen zeigen keine Stadt/Land-Differenzen. Ihre Prävalenzen sind in der Region von 1987 bis 1996 mit beinahe 4/10.000 Geborene im Vergleich zu den anderen EUROCAT-Zentren hoch. Der zeitliche Verlauf ergibt eine weitgehende Homogenität. 1990 und 1995 waren allerdings geringfügige Steigerungen in der Stadt Magdeburg zu erkennen. Hier könnte der statistische Fehler der kleinen Zahl die Ursache sein.

## 4.10. Transposition der großen Gefäße (TGA)

Es handelt sich um einen schweren, zyanotischen Herzfehler, bei dem ein irregulärer Ausgang der Arteria pulmonalis bzw. der Aorta aus dem Herzen besteht. Knaben sind häufiger betroffen als Mädchen (Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 2:1). Die TGA wird mit bestimmten Teratogenen (Amphetamin, Progesteron/Östrogen, Trimetadion), aber auch einem mütterlichen Diabetes in Zusammenhang gebracht. Die Ätiologie dieser Herzfehler ist unklar. Bei monogenen Fehlbildungssyndromen oder chromosomalen Anomalien ist die TGA ein selten auftretender Herzfehler. Etwa 5 % aller angeborenen Herzfehler sollen TGA sein. In einigen Fällen ist eine operative Korrektur möglich [59].

Tabelle 32: Transposition der großen Gefäße (absolut und Prävalenz/10.000 Geborene)

Jahr	Anzahl			Prävalenz/10.000 Geborene		
	Magdeburg	Landkreise	Region	Magdeburg	Landkreise	Region
1980	0	0	0	0	0	0
1981	0	0	0	0	0	0
1982	2	0	2	5,0	0	1,1
1983	1	1	2	2,5	0,7	1,2
1984	1	2	3	2,5	1,5	1,7
1985	1	3	4	2,7	2,2	2,3
1986	0	2	2	0	1,5	1,9
1987	1	4	5	2,7	3,0	2,9
1988	1	5	6	2,7	3,9	3,6
1989	0	3	3	0	2,6	2,0
1990	0	0	0	0	0	0
1991	2	1	3	10,5	1,4	3,3
1992	2	1	3	12,7	1,7	3,9
1993	3	0	3	21,6	0	4,3
1994	1	2	3	7,2	3,3	4,0
1995	0	1	1	0	1,6	1,3
1996	0	3	3	0	4,1	3,4

**Anmerkung:** Die grau unterlegten Bereiche in der Tabelle beschreiben zu dieser Zeit unvollständig erfaßte Territorien. Das bedeutet, die ermittelte Fallzahl und die daraus errechnete Prävalenz entspricht nicht den wahren Verhältnissen.



Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 5,0

### Basisprävalenz Transpositionen großer Gefäße (TGA):

Magdeburg	1980 bis 1996	3,0/10.000 Geborene	( KI 95%: 1,7 – 4,9/10.000 Geborene)
Landkreise	1987 bis 1996	3,0/10.000 Geborene	( KI 95%: 1,4 – 3,5/10.000 Geborene)
Region	1987 bis 1996	2,7/10.000 Geborene	( KI 95%: 1,8 – 3,8/10.000 Geborene)

EUROCAT (1980 bis 1994): 3,6 / 10.000 Geborene (von 1,8\* bis 5,6\*\*/ 10.000 Geborene)

Legende: \* - Zentrum mit niedrigster Durchschnittsprävalenz- Belfast  
\*\* - Zentrum mit höchster Durchschnittsprävalenz - Nord Niederlande

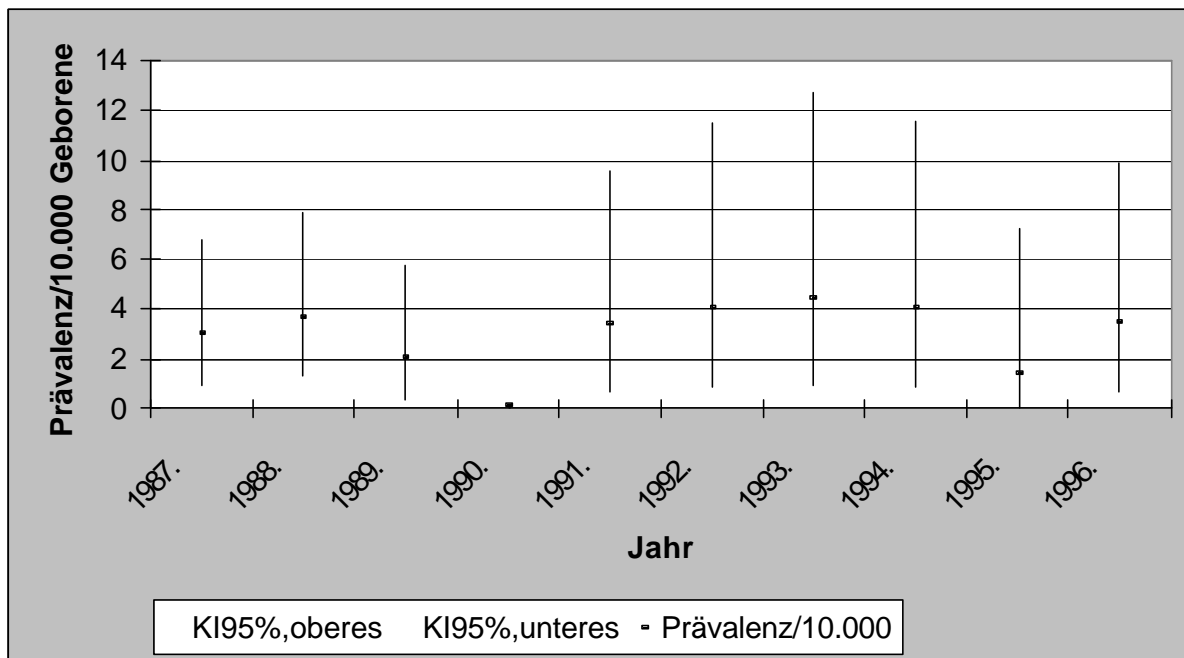


Abbildung 21: Prävalenz der Transposition großer Gefäße in der Region Magdeburg 1987 bis 1996

### Statistische Bewertung:

→ Tests für die Stadt ab 1980, für Landkreise und Region ab 1987

Im Jahresvergleich wurden für die Stadt Magdeburg signifikante Prävalenzunterschiede beobachtet ( $p = 0,01$ ). Diese waren für die Landkreise und für die Gesamtregion nicht nachweisbar.

Auffällige Jahre waren:

Für die Stadt: 1992, 1993

Für die Landkreise: keine

Für die Gesamtregion: keine

Der Vergleich zwischen Stadt und Landkreisen ergibt für die Jahre 1987 bis 1996 signifikant höhere Prävalenzen in der Stadt ( $p = 0,03$ ).

---

**Kommentar:**

Im Gegensatz zum Linksherzhypoplasie-Syndrom besteht bei der Transposition großer Gefäße eine signifikante Stadt/Land-Differenz. Für die Stadt Magdeburg werden 1992 und 1993 signifikante Prävalenzerhöhungen beobachtet bei einer sonst weitgehend zeitlich homogenen Häufigkeitsverteilung.

Sowohl das Linksherzhypoplasie-Syndrom als auch die Transposition der großen Gefäße sind schwere, hämodynamisch wirksame Herzfehler, deren Diagnose in den meisten Fällen auch ohne Ultraschall-Doppler-Sonografie möglich war bzw. als Obduktionsdiagnose gestellt wurde. Auch nach Einführung neuer Ultraschalltechniken war hier erwartungsgemäß keine diagnostikbedingte Prävalenzerhöhung zu beobachten (siehe auch Kap. 5.2.).

## 4.11. Reduktionsdeformitäten der Extremitäten

Reduktionsdeformitäten stellen eine heterogene Gruppe nicht seltener Fehlbildungen des Skeletts dar. Sie können isoliert auftreten oder als Teil eines übergeordneten Syndroms. In 30 bis 50 % der Fälle werden weitere Fehlbildungen gefunden [60]. Zusätzliche morphologische Veränderungen sind am häufigsten am Muskel-Skelett-System (20 %), im Kopf- und Halsbereich (15 %), am kardiovaskulären System (10 %), gastrointestinalen System (10 %) und Urogenitalsystem (10 %) zu finden [61].

Als MCA stellen die Fehlbildungskombinationen in vielen Fällen definierte Syndrome mit einem monogenen Erbgang dar. Die Defektbildungen können eine oder mehrere Extremitäten betreffen und vollständig oder inkomplett sein. Die oberen Extremitäten sind im Vergleich zu den unteren etwa doppelt so häufig betroffen. Einseitige Defekte werden etwa 4mal häufiger als bilaterale Defizienzen gesehen.

Unter den einseitigen Defekten werden rechtsseitige Defekte häufiger beobachtet. Es besteht eine leichte Prädominanz des männlichen Geschlechts [62]. Ursächlich spielen neben genetischen Faktoren Umweltfaktoren eine Rolle. In den späten 50er Jahren und Anfang der 60er Jahre wurden schätzungsweise 6.000 bis 8.000 Kinder mit schweren Extremitätenfehlbildungen als Folge einer Thalidomideinnahme (Contergan) [63] der Schwangeren geboren. Warfarin- [64], Hydantoin- [65] oder Cocaineinnahmen in der Schwangerschaft bewirken ebenso Extremitätendefekte der Kinder wie ein mütterlicher Diabetes [66]. Etwa 1 % aller Kinder von Frauen mit einem Diabetes mellitus werden mit Extremitätenfehlbildungen geboren [67]. Das sogenannte Amnionbändersyndrom bewirkt sehr häufig die unterschiedlichsten Reduktionsdeformitäten (ADAM-Komplex) [68, 69].

Eine pränatale Diagnose der meisten Extremitätenfehlbildungen ist durch Ultraschall-diagnostik im II. Trimenon möglich.

Tabelle 33: Reduktionsdeformitäten der Extremitäten, obere und untere (absolut und Prävalenz/10.000 Geborene)

Jahr	Anzahl			Prävalenz/10.000 Geborene		
	Magdeburg	Landkreise	Region	Magdeburg	Landkreise	Region
1980	6	5	11	14,9	3,6	6,1
1981	2	2	4	5,1	1,4	2,2
1982	2	0	2	5,0	0	1,1
1983	4	4	8	10,0	3,0	4,6
1984	1	7	8	2,5	5,2	4,6
1985	1	10	11	2,7	7,5	6,4
1986	2	7	9	5,2	5,4	5,3
1987	3	5	8	8,1	3,7	4,7
1988	2	1	3	5,3	0,8	1,8
1989	6	7	13	17,2	6,0	8,6
1990	3	14	17	9,7	12,3	11,7
1991	0	2	2	0	2,8	2,2
1992	4	5	9	25,4	8,3	11,8
1993	1	1	2	7,2	1,8	2,9
1994	2	3	5	14,3	4,9	6,6
1995	4	1	5	29,6	1,6	6,5
1996	1	5	6	6,6	6,7	6,7

**Anmerkung:** Die grau unterlegten Bereiche in der Tabelle beschreiben zu dieser Zeit unvollständig erfaßte Territorien. Das bedeutet, die ermittelte Fallzahl und die daraus errechnete Prävalenz entspricht nicht den wahren Verhältnissen.

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 2,2

<b>Basisprävalenz Reduktionsdeformitäten der Extremitäten (obere + untere):</b>			
Magdeburg	1980 bis 1996	8,7/10.000 Geborene	( KI 95%: 6,3 – 11,7/10.000 Geborene)
Landkreise	1987 bis 1996	5,0/10.000 Geborene	( KI 95%: 3,6 – 6,7/10.000 Geborene)
Region	1987 bis 1996	6,3/10.000 Geborene	( KI 95%: 4,9 – 7,9/10.000 Geborene)

EUROCAT (1980 bis 1994): 6,0 / 10.000 Geborene (von 2,6\* bis 9,8\*\*/ 10.000 Geborene)

Legende: \* - Zentrum mit niedrigster Durchschnittsprävalenz- Galway  
 \*\* - Zentrum mit höchster Durchschnittsprävalenz - Asturien

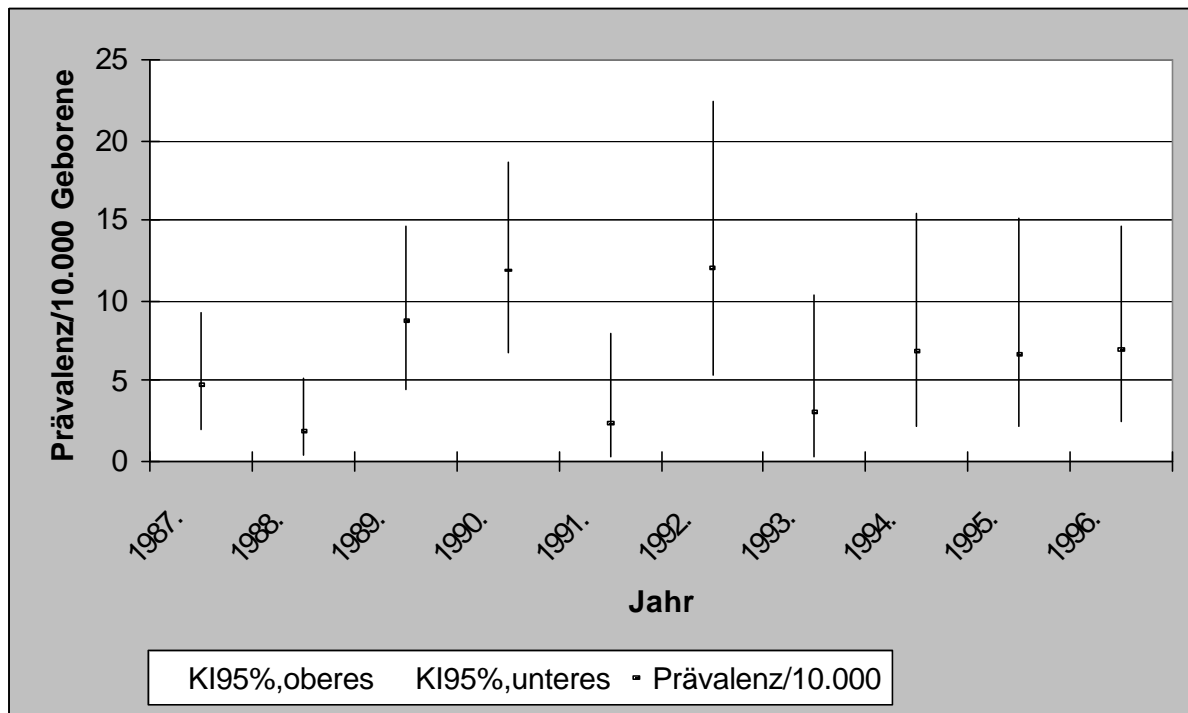


Abbildung 22: Prävalenz der Reduktionsdeformitäten der Extremitäten (obere + untere) in der Region Magdeburg 1987 bis 1996

#### Statistische Bewertung:

→ Teste für die Stadt ab 1980, für Landkreise und Region ab 1987

Im zeitlichen Vergleich ergaben sich für die Stadt Magdeburg keine signifikanten Prävalenzunterschiede. Für die Landkreise ( $p = 0,01$ ) und für die Gesamtregion ( $p = 0,02$ ) werden im zeitlichen Verlauf signifikante Prävalenzunterschiede deutlich.

Auffällige Jahre waren:

Für die Stadt: (1992, 1995 gering über Konfidenzgrenze)

Für die Landkreise: 1990

Für die Gesamtregion: 1990

Der Vergleich zwischen Stadt und Landkreisen zeigt für die Jahre 1987 bis 1996 signifikant höhere Prävalenzen in der Stadt ( $p < 0,01$ ).

#### Kommentar:

Der Stadt/Land-Vergleich zeigt auch hier signifikant höhere Prävalenzen in der Stadt Magdeburg. 1992 und 1995 kam es in der Stadt zu gering über den Konfidenzgrenzen liegenden Prävalenzerhöhungen. Für die Landkreise und damit für die Region war 1990 ein signifikanter Peak dieser Fehlbildungsgruppe zu verzeichnen. Mit einer Gesamthäufigkeit in der Region von 6,3/10.000 Geborene entsprechen die Angaben den gemittelten Werten anderer EUROCAT-Zentren. Differenziert nach Reduktionsdeformitäten der oberen und unteren Extremitäten zeigt sich, daß bei beiden Fehlbildungsgruppen im Vergleich zu den EUROCAT-Zentren durchschnittliche Werte in der Region festgestellt wurden. Von besonderem Interesse sind hier die Reduktionsdeformitäten der oberen Extremitäten. In der Stadt Magdeburg wurde 1992 eine geringe Prävalenzsteigerung beobachtet. 1990 bestand auch für die Gesamtregion eine signifikante Prävalenzzunahme. Die 1993 und 1994 in Südeuropa und Norddeutschland

beobachtete Häufung von „Kindern ohne Hände“ läßt sich anhand der vorgelegten Zahlen für die Region Magdeburg nicht nachvollziehen. Die gleichen Aussagen lassen sich für Reduktionsdeformitäten der unteren Extremitäten treffen. Auch hier liegen die Prävalenzen in der Stadt signifikant höher als in den Landkreisen. Zeitliche Häufigkeitsauffälligkeiten waren bis auf eine geringe Erhöhung 1989 und 1995 in der Stadt Magdeburg - nicht zu verzeichnen.

Tabelle 34: Reduktionsdeformitäten der oberen Extremitäten  
(absolut und Prävalenz/10.000 Geborene)

Jahr	Anzahl			Prävalenz/10.000 Geborene		
	Magdeburg	Landkreise	Region	Magdeburg	Landkreise	Region
1980	5	2	7	12,4	1,4	3,9
1981	1	2	3	2,6	1,4	1,7
1982	2	0	2	5,0	0	1,1
1983	4	3	7	10,0	2,2	4,0
1984	0	6	6	0	4,5	3,5
1985	1	7	8	2,7	5,2	4,7
1986	0	6	6	0	4,6	3,6
1987	2	3	5	5,4	2,2	2,9
1988	1	1	2	2,7	0,8	1,2
1989	3	3	6	8,6	2,6	4,0
1990	2	12	14	6,4	10,5	9,6
1991	0	1	1	0	1,4	1,1
1992	4	3	7	25,4	5,0	9,2
1993	1	1	2	7,3	1,8	2,9
1994	2	1	3	14,3	1,6	4,0
1995	2	0	2	14,8	0	2,6
1996	1	3	4	6,6	4,1	4,5

**Anmerkung:** Die grau unterlegten Bereiche in der Tabelle beschreiben zu dieser Zeit unvollständig erfaßte Territorien. Das bedeutet, die ermittelte Fallzahl und die daraus errechnete Prävalenz entspricht nicht den wahren Verhältnissen.

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 1,9

<b>Basisprävalenz Reduktionsdeformitäten der oberen Extremitäten:</b>			
Magdeburg	1980 bis 1996	6,1/10.000 Geborene	( KI 95%: 4,2 – 8,7/10.000 Geborene )
Landkreise	1987 bis 1996	3,2/10.000 Geborene	( KI 95%: 2,1 – 4,6/10.000 Geborene )
Region	1987 bis 1996	4,1/10.000 Geborene	( KI 95%: 3,0 – 5,5/10.000 Geborene )

EUROCAT (1980 bis 1994): 4,4 / 10.000 Geborene (von 1,9\* bis 7,1 \*\*/ 10.000 Geborene)

Legende: \* - Zentrum mit niedrigster Durchschnittsprävalenz- Galway  
\*\* - Zentrum mit höchster Durchschnittsprävalenz - Glasgow

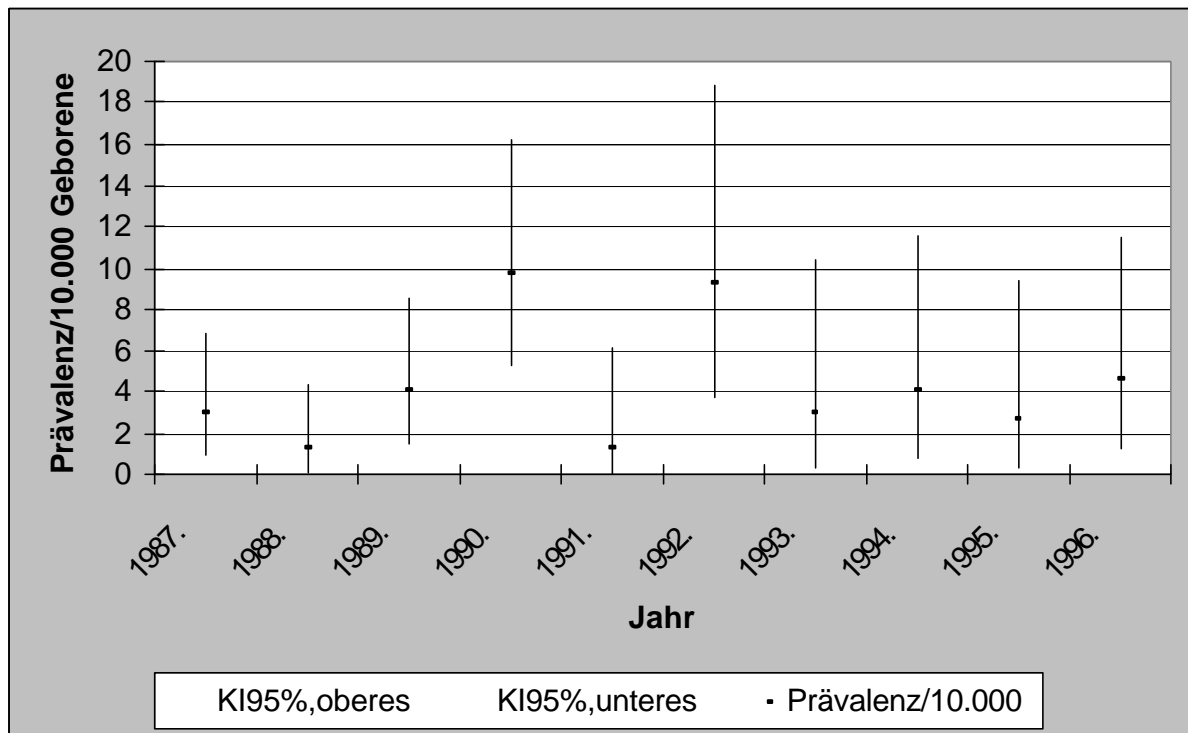


Abbildung 23: Reduktionsfehlbildungen der oberen Extremitäten in der Region Magdeburg 1987 bis 1996

#### Statistische Bewertung:

→ Tests für die Stadt ab 1980, für Landkreise und Region ab 1987

Im zeitlichen Vergleich ergaben sich für die Stadt Magdeburg keine signifikanten Prävalenzunterschiede. In den Landkreisen ( $p = 0,02$ ) können signifikante Prävalenzunterschiede nachgewiesen werden, diese wirken sich auf die Gesamtregion nur geringfügig aus.

Auffällige Jahre waren:

Für die Stadt: keine (1992 gering über Konfidenzgrenze)

Für die Landkreise: 1990

Für die Gesamtregion: keine (1990, 1992 gering über Konfidenzgrenze)

Der Vergleich zwischen Stadt und Landkreisen ergibt für die Jahre 1987 bis 1996 signifikant höhere Prävalenzen in der Stadt ( $p < 0,01$ ).

Tabelle 35: Reduktionsdeformitäten der unteren Extremitäten  
(absolut und Prävalenz/10.000 Geborene)

Jahr	Anzahl			Prävalenz/10.000 Geborene		
	Magdeburg	Landkreise	Region	Magdeburg	Landkreise	Region
1980	1	3	4	2,5	2,1	2,2
1981	1	0	1	2,6	0	0,6
1982	0	0	0	0	0	0
1983	0	1	1	0	0,7	0,6
1984	1	1	2	2,5	0,8	1,2
1985	0	3	3	0	2,2	1,8
1986	2	1	3	5,2	0,8	1,8
1987	1	2	3	2,7	1,5	1,8
1988	1	0	1	2,7	0	0,6
1989	3	4	7	8,6	3,4	4,6
1990	1	2	3	3,2	1,8	2,1
1991	0	1	1	0	1,4	1,1
1992	0	2	2	0	3,3	2,6
1993	0	0	0	0	0	0
1994	0	2	2	0	3,3	2,7
1995	2	1	3	14,8	1,6	3,9
1996	0	2	2	0	2,7	2,2

**Anmerkung:** Die grau unterlegten Bereiche in der Tabelle beschreiben zu dieser Zeit unvollständig erfaßte Territorien. Das bedeutet, die ermittelte Fallzahl und die daraus errechnete Prävalenz entspricht nicht den wahren Verhältnissen.

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 5,0

<b>Basisprävalenz Reduktionsdeformitäten der unteren Extremitäten:</b>			
Magdeburg	1980 bis 1996	2,6/10.000 Geborene	( KI 95%: 1,4 – 4,4/10.000 Geborene)
Landkreise	1987 bis 1996	1,8/10.000 Geborene	( KI 95%: 1,0 – 3,0/10.000 Geborene )
Region	1987 bis 1996	2,2/10.000 Geborene	( KI 95%: 1,4 – 3,2/10.000 Geborene )

EUROCAT (1980 bis 1994): 2,1 / 10.000 Geborene (von 0,7\* bis 3,9\*\*/ 10.000 Geborene)

Legende: \* - Zentrum mit niedrigster Durchschnittsprävalenz- Galway  
\*\* - Zentrum mit höchster Durchschnittsprävalenz - Glasgow

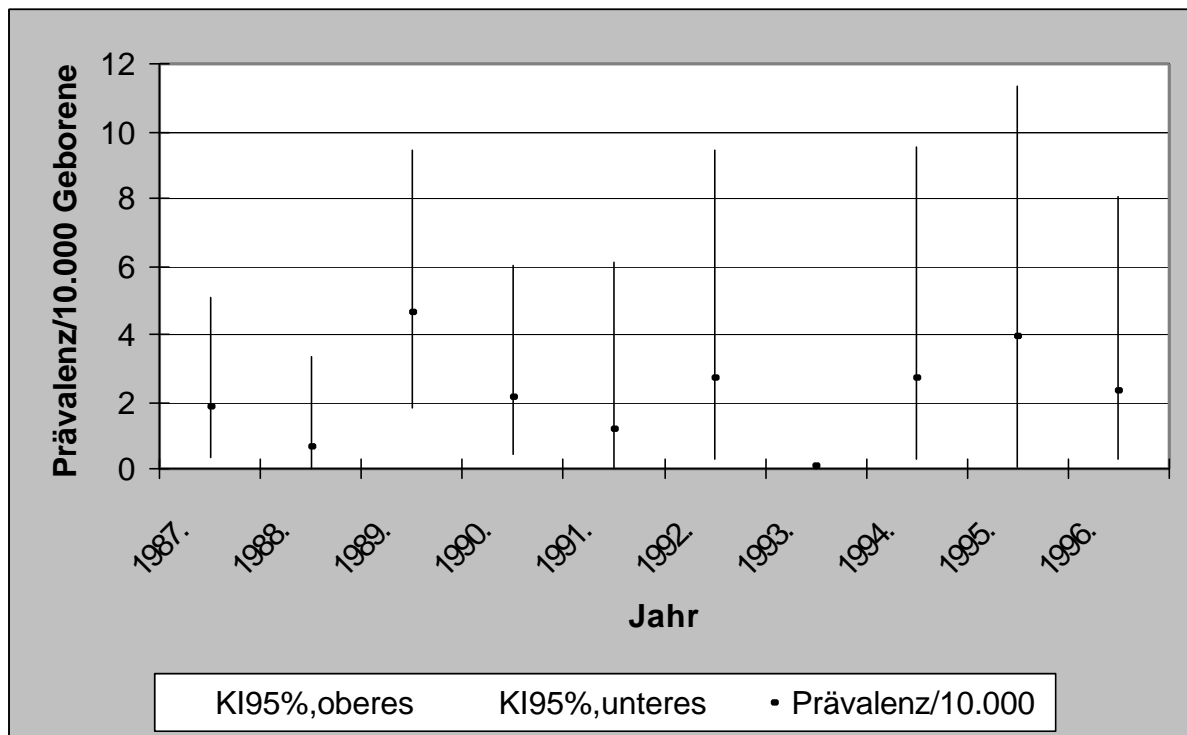


Abbildung 24: Prävalenz der Reduktionsfehlbildungen der unteren Extremitäten in der Region Magdeburg 1987 bis 1996

### Statistische Bewertung:

→ Teste für die Stadt ab 1980, für Landkreise und Region ab 1987

Im zeitlichen Vergleich waren sowohl für die Stadt Magdeburg als auch für die Landkreise und für die Gesamtregion keine signifikanten Prävalenzunterschiede nachweisbar.

Auffällige Jahre waren:

Für die Stadt: keine (1989, 1995 gering über Konfidenzgrenze)

Für die Landkreise: keine

Für die Gesamtregion: keine

Der Vergleich zwischen Stadt und Landkreisen ergibt für die Jahre 1987 bis 1996 signifikant höhere Prävalenzen in der Stadt ( $p = 0,05$ ).



#### 4.12. Ösophagusatresie/ -stenose/ -fistel

In den meisten Fällen tritt die Ösophagusatresie zusammen mit einer tracheo-bronchialen Fistel auf [70]. Dieser Fehlbildungskomplex kommt isoliert oder als Teil eines übergeordneten Syndroms vor. In ca. 50 % der Fälle bestehen zusätzliche Fehlbildungen, wobei in etwa 30 % das cardiovasculäre System, in etwa 15 % anorectale Fehlbildungen, in etwa 20 % Skeletdefekte (Wirbelsäule), in 15 % Fehlbildungen des Urogenitalbereichs und in 10 % weitere gastrointestinale Fehlbildungen bestehen [71, 72, 73, 74]. Ösophago-tracheale Fisteln treten häufig bei Chromosomenkrankheiten auf. In über der Hälfte der Fälle besteht ein Polyhydramnion, welches immer hinweisend auf eine Ösophagusatresie ist. Eine spezielle Fehlbildungsassoziation ist die VACTERL-Assoziation (V- Vertebrale Anomalie, A- Anale und Anorectale Fehlbildung, C- Cardiale Fehlbildung, T- Trachealfehlbildung, E- Ösophageale Fehlbildung (esophageal), R- Renale Fehlbildung, L- Extremitätenfehlbildung (limb)). Die Ursachen der Ösophagusatresie sind unklar, eine polygen-multifaktorielle Vererbung wird angenommen.

Tabelle 36: Ösophagusatresie/ -stenose/ -fistel  
(absolut und Prävalenz/10.000 Geborene)

Jahr	Anzahl			Prävalenz/10.000 Geborene		
	Magdeburg	Landkreise	Region	Magdeburg	Landkreise	Region
1980	0	0	0	0	0	0
1981	1	1	2	2,6	0,7	1,1
1982	1	0	1	2,5	0	0,6
1983	1	7	8	2,5	5,2	4,6
1984	1	5	6	2,5	3,7	3,5
1985	0	1	1	0	0,8	0,6
1986	1	2	3	2,6	1,5	1,8
1987	0	5	5	0	3,7	2,9
1988	1	3	4	2,7	2,3	2,4
1989	3	0	3	8,6	0	2,0
1990	1	6	7	3,2	5,3	4,8
1991	0	1	1	0	1,4	1,1
1992	1	2	3	6,4	3,3	3,9
1993	0	0	0	0	0	0
1994	0	0	0	0	0	0
1995	1	0	1	7,4	0	1,3
1996	2	2	4	13,2	2,7	4,5

**Anmerkung:** Die grau unterlegten Bereiche in der Tabelle beschreiben zu dieser Zeit unvollständig erfaßte Territorien. Das bedeutet, die ermittelte Fallzahl und die daraus errechnete Prävalenz entspricht nicht den wahren Verhältnissen.

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 3,2

### Basisprävalenz Ösophagusatresie/-stenose/-fistel:

Magdeburg	1980 bis 1996	8,7/10.000 Geborene	( KI 95%: 6,3– 11,7/10.000 Geborene )
Landkreise	1987 bis 1996	5,0/10.000 Geborene	( KI 95%: 3,6 – 6,7/10.000 Geborene )
Region	1987 bis 1996	6,3/10.000 Geborene	( KI 95%: 4,9 - 7,9/10.000 Geborene )

EUROCAT (1980 bis 1994): 2,9 / 10.000 Geborene (von 0,9\* bis 4,4\*\*/ 10.000 Geborene)

Legende: \* - Zentrum mit niedrigster Durchschnittsprävalenz- Antwerpen  
\*\* - Zentrum mit höchster Durchschnittsprävalenz - Asturien

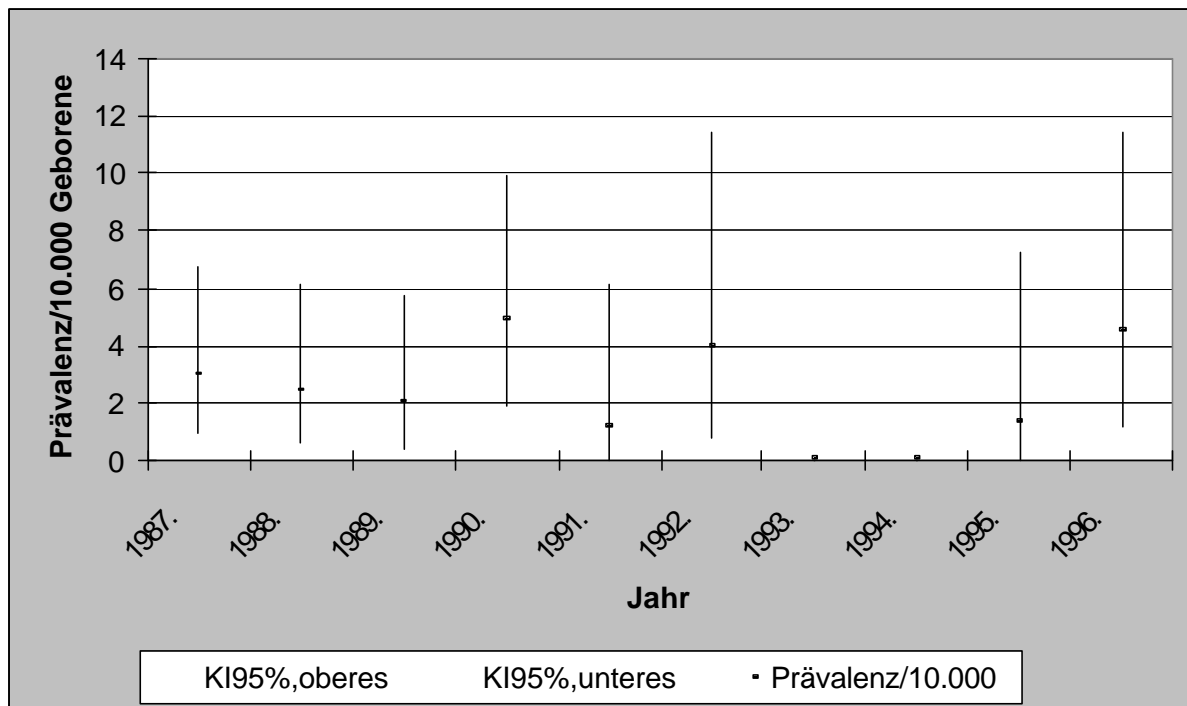


Abbildung 25: Prävalenz der Ösophagusatresien/ -stenosen/ -fisteln in der Region Magdeburg 1987 bis 1996

#### Statistische Bewertung:

→ Tests für die Stadt ab 1980, für Landkreise und Region ab 1987

Im zeitlichen Vergleich waren sowohl für die Stadt Magdeburg als auch für die Landkreise und für die Gesamtregion keine signifikanten Prävalenzunterschiede nachweisbar.

Auffällige Jahre waren:

Für die Stadt: keine (1996 gering über Konfidenzgrenze)

Für die Landkreise: keine

Für die Gesamtregion: keine

Der Vergleich zwischen Stadt und Landkreisen ergibt für die Jahre 1987 bis 1996 signifikant höhere Prävalenzen in der Stadt ( $p = 0,05$ ).

**Kommentar:**

Auch bei diesen Fehlbildungen besteht ein signifikanter Stadt/Land-Unterschied. Deutlich signifikante Häufigkeitsschwankungen über die Jahre waren nicht zu beobachten. Im Vergleich zu anderen EUROCAT-Zentren fällt auf, daß mit einer Prävalenz von 6,3/10.000 Geborene deutlich mehr Kinder mit Ösophagusatresien in der Beobachtungsregion gesehen wurden. Mit einer Prävalenz von 8,7/10.000 Geborene für die Jahre 1980 bis 1996 liegt dieser Wert fast doppelt so hoch, wie das in EUROCAT-Zentren mit den höchsten Durchschnittsprävalenzen zu verzeichnen gewesen ist. Bemerkenswert ist, daß mit 25 Fällen die auf Seite 64 beschriebene VACTERL-Assoziation als multiple congenitale Anomalie im Literaturvergleich verhältnismäßig häufig auftritt. Die Ursachen dieser Assoziation sind weitgehend unbekannt.

**4.13. Nierenagenesie/ -dysgenesie**

Bei den dysgenetischen Zystennieren handelt es sich um eine frühembryonale Entwicklungsstörung. Das Spektrum dieser Störung reicht von der bilateralen Nierenagenesie bis zu geringen zystischen Veränderungen in der Nierenrinde mit hydronephrotischen Strukturen. Abzugrenzen davon sind die autosomal-rezessiven Zystennieren, die obligat mit einer Leberfibrose einhergehen und die stets bilateral auftreten oder die adulte polyzystische Nierenerkrankung Typ Potter III. Hier kann es in seltenen Fällen auch schon im Neugeborenenalter zur Zystenbildung kommen [75]. Die Typ-Potter-III-Nieren können auch im Rahmen anderer Syndrome und bei Chromosomenerkrankungen vorkommen. Eine pränatale Ultraschalldiagnostik ist bei der Nierenagenesie bzw.-dysplasie im II. Trimenon möglich, bei den autosomal-rezessiven oder autosomal-dominanten Zystennieren jedoch unsicher oder fraglich. Bei den monogenen Formen kann z. T. eine molekulargenetische pränatale Diagnostik zur Anwendung kommen [76].

Tabelle 37: Nierenagenesien/-dysgenesien (absolut und Prävalenz/10.000 Geborene)

Jahr	Anzahl			Prävalenz/10.000 Geborene		
	Magdeburg	Landkreise	Region	Magdeburg	Landkreise	Region
1980	0	0	0	0	0	0
1981	3	3	6	7,6	2,2	3,4
1982	0	0	0	0	0	0
1983	1	5	6	2,5	3,7	3,4
1984	0	5	5	0	3,7	2,9
1985	4	4	8	10,7	3,0	4,7
1986	2	0	2	5,2	0	1,2
1987	3	9	12	8,1	6,7	7,0
1988	6	9	15	16,0	7,0	9,0
1989	4	6	10	11,5	5,1	6,6
1990	1	4	5	3,2	3,5	3,4
1991	2	1	3	10,5	1,4	3,3
1992	1	1	2	6,4	1,7	2,6
1993	3	3	6	21,6	5,4	8,7
1994	3	2	5	21,5	3,3	6,6
1995	6	3	9	44,4	4,7	11,7
1996	4	6	10	26,5	8,1	11,2

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 2,0

**Anmerkung:** Die grau unterlegten Bereiche in der Tabelle beschreiben zu dieser Zeit unvollständig erfasste Territorien. Das bedeutet, die ermittelte Fallzahl und die daraus errechnete Prävalenz entspricht nicht den wahren Verhältnissen.

<b>Basisprävalenz Nierenagenesie/ -dysgenesie:</b>			
Magdeburg	1980 bis 1996	8,5/10.000 Geborene	( KI 95%: 6,1 – 11,4/10.000 Geborene )
Landkreise	1987 bis 1996	5,0/10.000 Geborene	( KI 95%: 3,6 – 6,7/10.000 Geborene )
Region	1987 bis 1996	6,9/10.000 Geborene	( KI 95%: 5,5 – 8,6/10.000 Geborene )

Bei EUROCAT: als ein und doppelseitige Nierenagenesie getrennt ausgewiesen

Einseitige Nierenagenesie:

EUROCAT (1980 bis 1994): 2,4 / 10.000 Geborene (von 0\* bis 5,4\*\*/ 10.000 Geborene)

Legende: \* - Zentrum mit niedrigster Durchschnittsprävalenz- Malta  
\*\* - Zentrum mit höchster Durchschnittsprävalenz - Straßburg

Doppelseitige Nierenagenesie:

EUROCAT (1980 bis 1994): 2,3 / 10.000 Geborene (von 0,2\* bis 3,9\*\*/ 10.000 Geborene)

Legende: \* - Zentrum mit niedrigster Durchschnittsprävalenz- Malta  
\*\* - Zentrum mit höchster Durchschnittsprävalenz - Glasgow

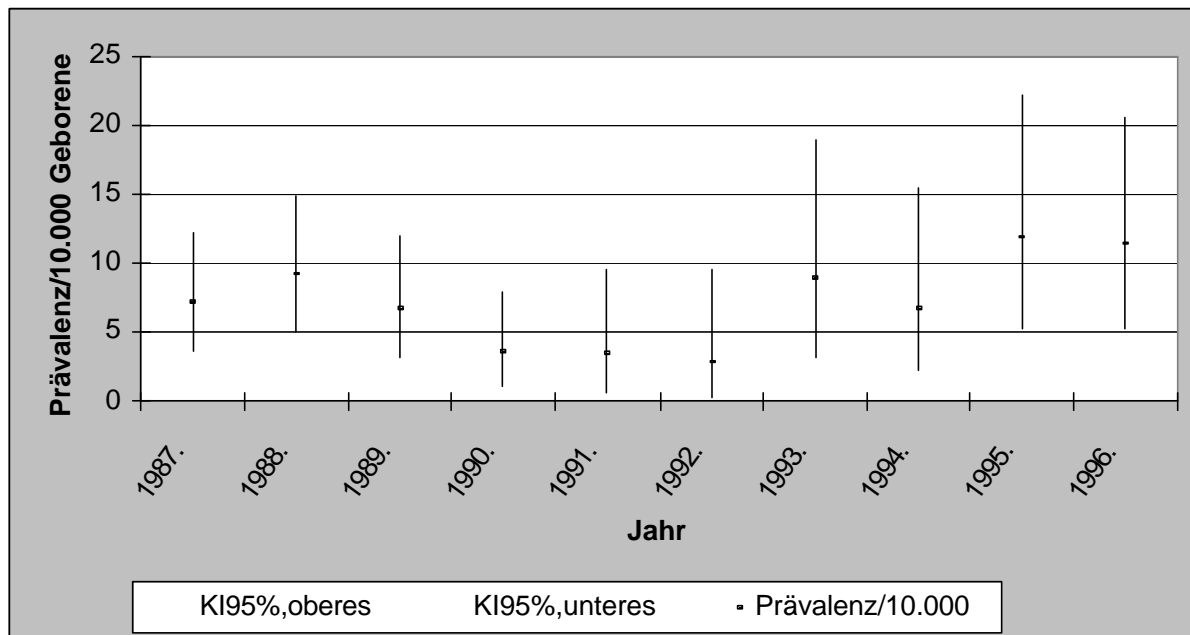


Abbildung 26: Prävalenz der Nierenagenesien/ -dysgenesien in der Region Magdeburg 1987 bis 1996

**Statistische Bewertung:**

→ Teste für die Stadt ab 1980, für Landkreise und Region ab 1987

Im zeitlichen Vergleich waren für die Stadt Magdeburg signifikante Prävalenzunterschiede nachweisbar ( $p < 0,01$ ). Für die Landkreise und für die Gesamtregion konnten keine derartigen Prävalenzunterschiede nachgewiesen werden.

Auffällige Jahre waren:

Für die Stadt: 1995, 1996

Für die Landkreise: keine

Für die Gesamtregion: keine

Der Vergleich zwischen Stadt und Landkreisen ergibt für die Jahre 1987 bis 1996 signifikant höhere Prävalenzen in der Stadt ( $p < 0,01$ ).

**Kommentar:**

Bei der Darstellung dieser Fehlbildungsgruppe wird nicht zwischen ein- und doppelseitigen Veränderungen differenziert. In dieser Gruppe werden die autosomal-rezessiven Zystennieren, die beim Neugeborenen klinisch und sonografisch zu erkennen sind und die autosomal-dominanten Zystennieren (Potter III), die in der Regel erst im späteren Alter manifest werden, nicht berücksichtigt. Die Gruppe der Nierenagenesien und Nierendysgenesien kann seitens der Einteilung und der Definition nicht befriedigen. Hier werden frühembryonal entstandene Entwicklungsstörungen zusammengefaßt, ohne daß immer exakt ätiologisch differenziert wird. Bei den Nierenagenesien bzw.-dysgenesien wäre eine ätiologische Differenzierung möglich. In der Stadt Magdeburg werden 1995 und 1996 auffällig hohe Prävalenzen beobachtet, die ihre Ursache im obligaten Ultraschallscreening innerhalb der Mainzer Studie haben könnten. Die gefundenen Prävalenzen in den Landkreisen zeigen eine homogene zeitliche Verteilung. Ebenso zeigt die Betrachtung der Prävalenzen dieser Fehlbildungsgruppe in der Region keine zeitlichen Auffälligkeiten. Im Stadt/Land-Vergleich besteht auch hier wieder ein signifikantes Stadt/Land-Gefälle. Im Mittel werden mit etwa 7/10.000 Geborene Werte erreicht, die im oberen Bereich der Mitteilungen der EUROCAT-Zentren liegen.

**4.14. Colon-/Analatresie, /-stenose, /-fistel**

Die Colonatresie bzw. Analatresie können als Einzelfehlbildungen oder als Teil eines übergeordneten Syndroms auftreten. Etwa 20 % der betroffenen Kinder haben zusätzliche Fehlbildungen im Bereich der ableitenden Harnwege und 10 % Skelettfehlbildungen, insbesondere im unteren Bereich der Wirbelsäule. Ebenfalls bei 10 % finden sich Fehlbildungen des Intestinaltraktes [77]. Die Analatresie ist Teil der VACTERL-Assoziation. Die Analatresie kann in unterschiedlicher Höhe und dementsprechend in unterschiedlichem Schweregrad auftreten. Es werden je nach Höhe des Verschlusses drei Typen unterschieden. Die isolierte Analatresie ist selten genetisch bedingt, nur bei der Atresia ani simplex läßt sich in manchen Familien ein X-chromosomal-rezessiver Erbgang nachweisen. Als teratogene Ursachen sind das Thalidomid und ein mütterlicher Diabetes als auslösend bekannt. Eine pränatale Diagnostik ist nur für die Syndrome möglich, in denen die assoziierte(n) Anomalie(n) durch Ultraschalluntersuchung(en) festgestellt werden kann (können). Eine isolierte Rectoanalatresie entzieht sich meist der Routine-Ultraschalldiagnostik, da sie nicht zu einem Polyhydramnion oder zu einer Erweiterung des Colons führt.

Tabelle 38: Colon-/Analtresien, /-stenosen, /-fisteln  
(absolut und Prävalenz/10.000 Geborene)

Jahr	Anzahl			Prävalenz/10.000 Geborene		
	Magdeburg	Landkreise	Region	Magdeburg	Landkreise	Region
1980	0	3	3	0	2,1	1,7
1981	1	1	2	2,6	0,7	1,1
1982	1	0	1	2,5	0	0,6
1983	0	1	1	0	0,7	0,6
1984	1	6	7	2,5	4,5	4,0
1985	1	3	4	2,7	2,2	2,3
1986	2	4	6	5,2	3,1	3,6
1987	2	2	4	5,4	1,5	2,3
1988	1	5	6	2,7	3,9	3,6
1989	2	5	7	5,7	4,3	4,6
1990	1	5	6	3,2	4,4	4,1
1991	1	4	5	5,2	5,6	5,5
1992	1	2	3	6,4	3,3	3,9
1993	0	0	0	0	0	0
1994	1	1	2	7,2	1,6	2,7
1995	2	2	4	14,8	3,2	5,2
1996	0	1	1	0	1,4	1,12

**Anmerkung:** Die grau unterlegten Bereiche in der Tabelle beschreiben zu dieser Zeit unvollständig erfaßte Territorien. Das bedeutet, die ermittelte Fallzahl und die daraus errechnete Prävalenz entspricht nicht den wahren Verhältnissen.

Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich = 2,1

# Basisprävalenz Colon- /Analtresien/-stenosen/- fisteln:

Magdeburg	1980 bis 1996	3,4/10.000 Geborene	( KI 95%: 2,0 – 5,4/10.000 Geborene )
Landkreise	1987 bis 1996	3,1/10.000 Geborene	( KI 95%: 2,0 – 4,5/10.000 Geborene )
Region	1987 bis 1996	3,4/10.000 Geborene	( KI 95%: 2,4 – 4,7/10.000 Geborene )

EUROCAT (1980 bis 1994): 3,4 / 10.000 Geborene (von 1,2\* bis 4,9\*\*/ 10.000 Geborene)

Legende: \* - Zentrum mit niedrigster Durchschnittsprävalenz- Galway  
\*\* - Zentrum mit höchster Durchschnittsprävalenz - Straßburg

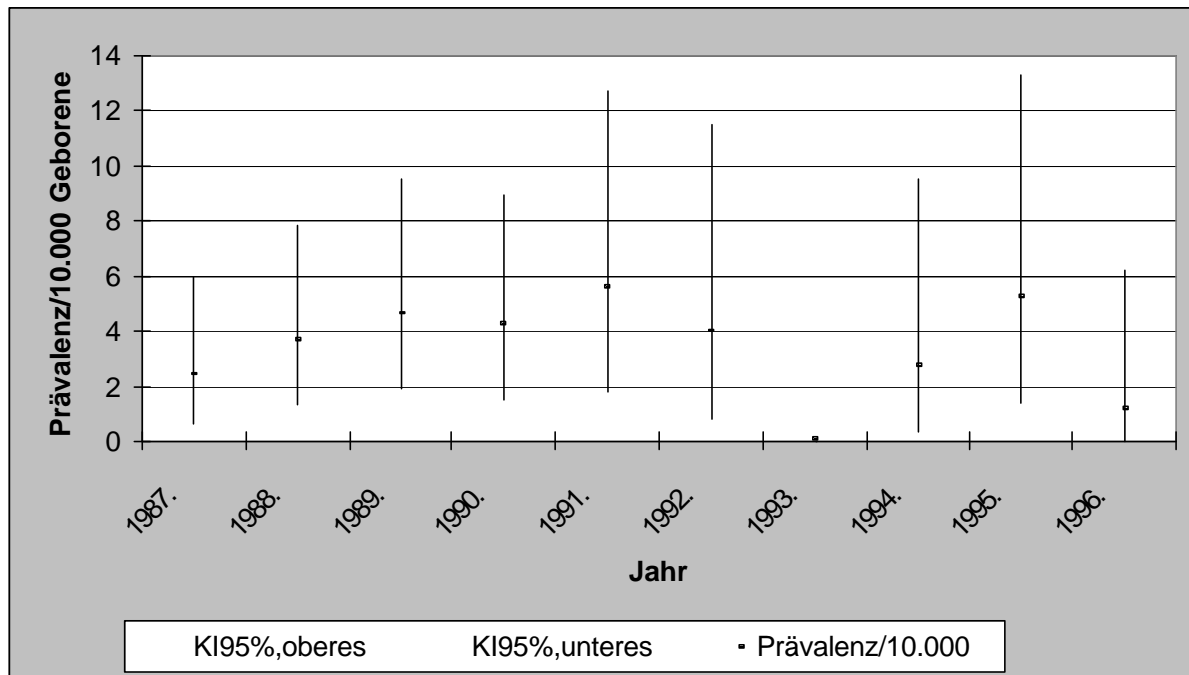


Abbildung 27: Prävalenz der Colon-/Analatresie, /-stenose, /-fistel in der Region Magdeburg 1987 bis 1996

#### Statistische Bewertung:

→ Tests für die Stadt ab 1980, für Landkreise und Region ab 1987

Im zeitlichen Vergleich waren sowohl für die Stadt Magdeburg als auch für die Landkreise und für die Gesamtregion keine signifikanten Prävalenzunterschiede nachweisbar.

Auffällige Jahre waren:

Für die Stadt: keine (1995 gering über Konfidenzgrenze)

Für die Landkreise: keine

Für die Gesamtregion: keine

Der Vergleich zwischen Stadt und Landkreisen ergibt für die Jahre 1987 bis 1996 keine signifikanten Prävalenzunterschiede.

#### Kommentar:

Diese Gruppe von Fehlbildungen zeigt keine Stadt/Land-Differenz und liegt mit etwa 3,4/ 10.000 Geborene im Mittel der Prävalenzwerte aus anderen EUROCAT-Zentren. Im zeitlichen Verlauf bestehen keine deutlichen Häufigkeitsschwankungen. Eine Differenzierung dieser Fehlbildungsgruppe in unterschiedliche Typen ist aufgrund der Meldungen nicht möglich.

# 4.15. Hypospadie

Die Hypospadie beschreibt die Verlagerung der Mündung der männlichen Harnröhre an die ventrale Seite oder an die Basis des Penis bzw. in das Scrotum. Sie kann isoliert oder als Teil eines übergeordneten Syndroms auftreten. In 45 % werden weitere Fehlbildungen des Urogenitalsystems beschrieben, in etwa 10 % sollen extragenitale Auffälligkeiten bestehen. Bei kombinierten Fehlbildungen liegen in 5 % Chromosomenstörungen vor [78]. Ätiologisch wird bei einem Teil eine Gestagenexposition der Mutter im ersten Trimenon für die Entstehung einer Hypospadie verantwortlich gemacht [79]. Die meisten Fälle von isolierter Hypospadie werden polygen-multifaktoriell vererbt. In einigen wenigen Fällen ist eine autosomal-rezessive oder eine autosomal-dominante Vererbung möglich [80]. Die ausgeprägteste Form der Hypospadie, die pseudovaginale, perineoscrotale Hypospadie, ist Teil des Pseudohermaphroditismus masculinus (inkomplette testikuläre Feminisierung Typ II durch  $\alpha$ -Reductase-mangel).

Tabelle 39: Hypospadie – alle Schweregrade  
(absolut und Prävalenz/10.000 Geborene)

Jahr	Anzahl			Prävalenz/10.000 Geborene		
	Magdeburg	Landkreise	Region	Magdeburg	Landkreise	Region
1980	8	1	9	19,8	0,7	5,0
1981	5	6	11	12,7	4,3	6,2
1982	5	1	6	12,5	0,7	3,4
1983	8	2	10	20,0	1,5	5,7
1984	9	6	15	22,6	4,5	8,7
1985	4	5	9	10,7	3,7	5,2
1986	1	6	7	2,6	4,6	4,2
1987	6	14	20	16,2	10,4	11,7
1988	5	18	23	13,3	14,0	13,8
1989	7	21	28	20,1	17,9	18,4
1990	2	10	12	6,4	8,8	8,3
1991	5	9	14	26,2	12,5	15,4
1992	6	12	18	38,1	19,8	23,6
1993	7	12	19	50,4	21,7	27,5
1994	5	8	13	35,8	13,0	17,2
1995	4	12	16	29,6	18,9	20,8
1996	3	11	14	19,9	14,8	15,7

**Anmerkung:** Die grau unterlegten Bereiche in der Tabelle beschreiben zu dieser Zeit unvollständig erfaßte Territorien. Das bedeutet, die ermittelte Fallzahl und die daraus errechnete Prävalenz entspricht nicht den wahren Verhältnissen.

**Basisprävalenz Hypospadie:**



---

Magdeburg	1980 bis 1996	17,8/10.000 Geborene	(KI 95%: 14,3 – 21,8/10.000 Geborene)
Landkreise	1987 bis 1996	14,4/10.000 Geborene	(KI 95%: 12,2 – 17,0/10.000 Geborene)
Region	1987 bis 1996	15,9/10.000 Geborene	(KI 95%: 13,8 – 18,3/10.000 Geborene)

EUROCAT (1980 bis 1994): 10,9 / 10.000 Geborene (von 3,4\* bis 25,0\*\*/ 10.000 Geborene)

Legende: \* - Zentrum mit niedrigster Durchschnittsprävalenz- Galway  
\*\* - Zentrum mit höchster Durchschnittsprävalenz - Straßburg

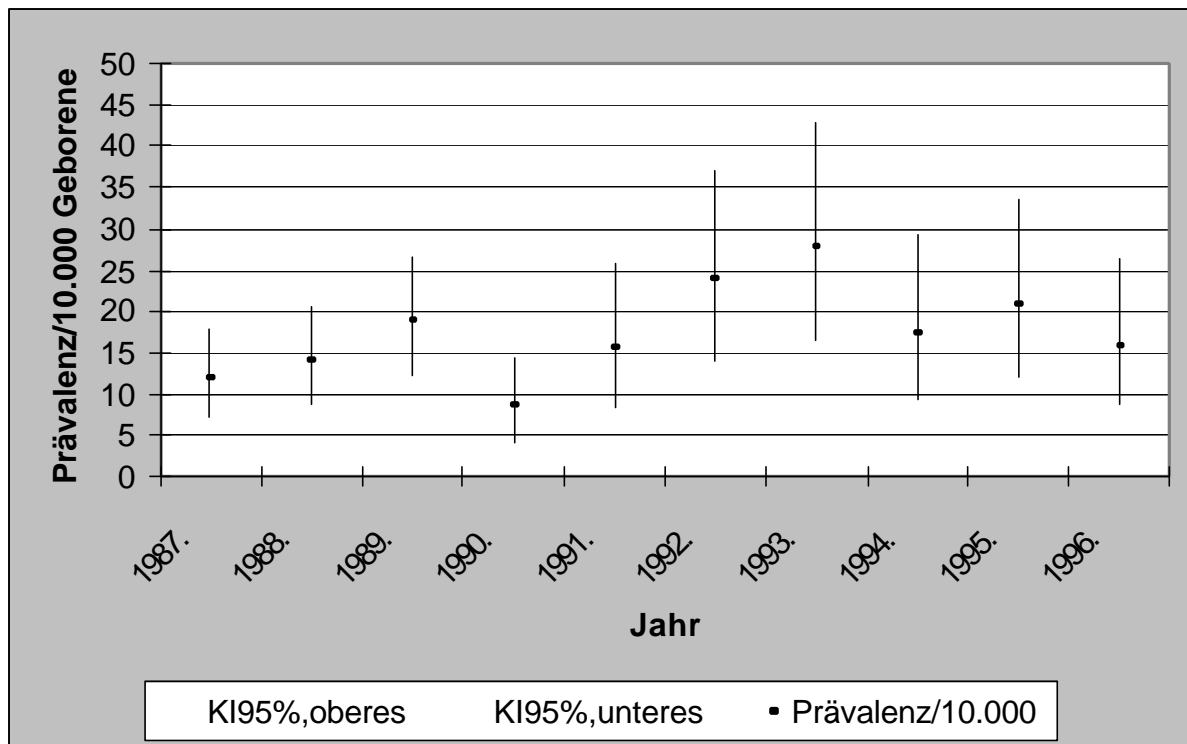


Abbildung 28: Prävalenz der Hypospadie in der Region Magdeburg 1987 bis 1996

### Statistische Bewertung:

→ Teste für die Stadt ab 1980, für Landkreise und Region ab 1987  
Im zeitlichen Vergleich waren für die Stadt Magdeburg signifikante Prävalenzunterschiede nachweisbar ( $p = 0,04$ ). Für die Landkreise gab es derartige Prävalenzunterschiede nicht. In der Gesamtregion waren ebenfalls signifikante Prävalenzunterschiede nachweisbar ( $p = 0,03$ ).

Auffällige Jahre waren:

Für die Stadt: 1993

Für die Landkreise: keine

Für die Gesamtregion: 1993

Der Vergleich zwischen Stadt und Landkreisen ergibt für die Jahre 1987 bis 1996 signifikant höhere Prävalenzen in der Stadt ( $p < 0,01$ ).

### Kommentar:

Bei der Bewertung der Hypospadien wurde zwischen den verschiedenen Schweregraden nicht differenziert. Inwieweit sich unter den uns mitgeteilten Fällen über „intersexuelles Genitale“ eine perineoscrotale oder eine pseudovaginale Hypospadie verbirgt, läßt sich aus den Meldungen nicht entnehmen. Auch hier besteht ein signifikantes Stadt/Land-Gefälle. In der zeitlichen Bewertung fiel für die Stadt 1993 eine Zunahme der Fehlbildungshäufigkeit auf, die sich auch auf die Prävalenz in der Gesamtregion auswirkt. Mit 16 Hypospadien pro 10.000 Geborene ist die Gesamtprävalenz in der Region im Vergleich zu den Mitteilungen der anderen EUROCAT-Zentren im oberen Bereich anzusiedeln. Die Diagnose der Hypospadie ist insofern von Bedeutung, da 45 % dieser Fehlbildungen mit weiteren Anomalien im Bereich der

ableitenden Harnwege und der Nieren einhergehen. Die Diagnose einer Hypospadie sollte in jedem Fall eine weiterführende Fehlbildungsdiagnostik nach sich ziehen.

#### 4.16. Indikatorfehlbildungen des ICBDMs, gesamt

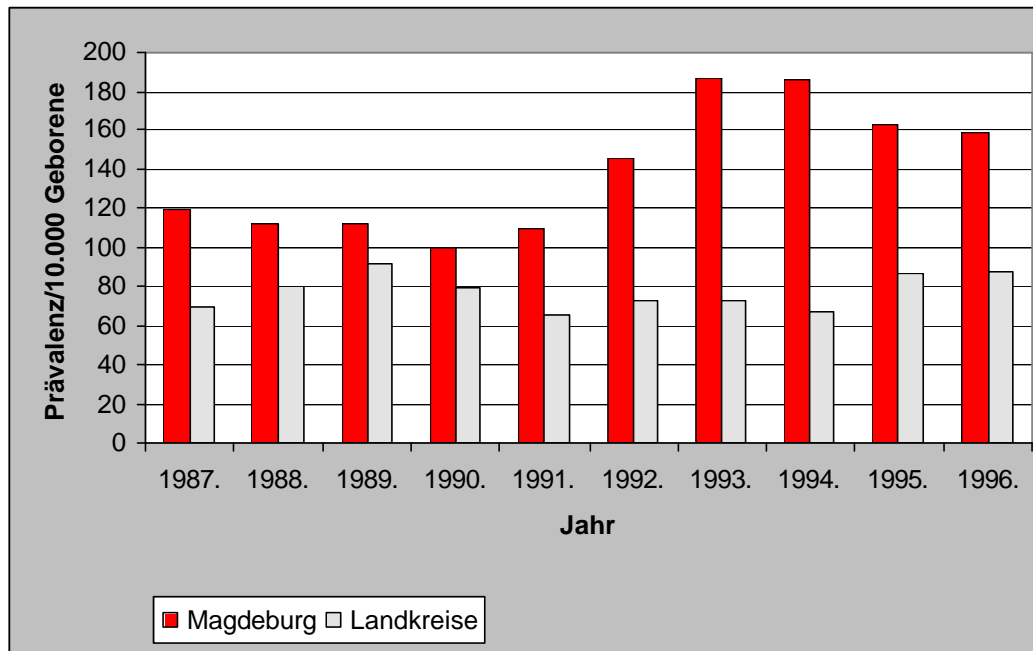


Abbildung 29: Indikatorfehlbildungen des ICBDMs, insgesamt; Vergleich von Stadt und Landkreisen in den Jahren 1987 bis 1996

#### Statistische Bewertung:

→ Tests für die Stadt ab 1980, für Landkreise und Region ab 1987

Im zeitlichen Vergleich waren für die Stadt Magdeburg hochsignifikante Prävalenzunterschiede nachweisbar ( $p < 0,01$ ). Für die Landkreise gab es derartige Prävalenzunterschiede nicht. In der Gesamtregion waren ebenfalls keine signifikanten Prävalenzunterschiede nachweisbar.

Auffällige Jahre waren:

Für die Stadt: 1993, 1994

Für die Landkreise: keine (1989 gering über Konfidenzgrenze)

Für die Gesamtregion: keine

Der Vergleich zwischen Stadt und Landkreisen ergibt für die Jahre 1987 bis 1996 signifikant höhere Prävalenzen in der Stadt ( $p < 0,01$ ).

Tabelle 40: Auftreten von Indikatorfehlbildungen, isoliert bzw. in Kombination mit anderen Fehlbildungen (Bezug: 1980 bis 1996):

<b>Indikatorfehlbildung</b>	<b>isoliert ( Anteil in % )</b>	<b>kombiniert (Anteil in % )</b>
Anencephalus	77,8	22,2
Spina bifida	31,9	68,1
Encephalocele	70,0	30,0
Neuralrohrdefekte gesamt	46,6	53,4
Congenitaler Hydrocephalus	47,5	52,5
Microtie/Anotie	20,0	80,0
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten	81,6	18,4
Gaumenspalte	69,7	30,3
Ösophagusatresie/-stenose/ -fistel	40,8	59,2
Colon-/Analatresie/-stenose/ fistel	45,2	54,8
Omphalocele	49,2	50,8
Gastroschisis	66,7	33,3
Hypospadie	89,3	10,7
Nierenagenesie/-dysgenesie	36,8	63,2
Down-Syndrom	70,8	29,2
Linksherzhypoplasie-Syndrom	71,1	28,9
Transposition großer Gefäße	85,7	14,3
Reduktionsfehlbildungen der Extremitäten	47,3	52,7
Reduktionsfehlbildungen der oberen Extremitäten	48,2	51,8
Reduktionsfehlbildungen der unteren Extremitäten	36,8	63,2

**Kommentar:**

Der Stadt/Land-Vergleich zeigt, daß die Gesamtheit der Indikatorfehlbildungen in der Stadt Magdeburg signifikant über denen der Landkreise liegt. Deutliche Prävalenzzunahmen für die Stadt wurden 1993 und 1994 beobachtet, die zum Teil durch die Erprobung des Mainzer Modells zu erklären sind (Ultraschalldiagnostik von Herz, Schädel, Nieren). Auch 1995 und 1996 fällt in der Stadt Magdeburg eine deutlich höhere Prävalenz als in den Landkreisen auf. Hier wird deutlich, was bei der Darstellung der einzelnen Indikatorfehlbildungen zum Ausdruck gekommen ist: Diese werden in der Stadt Magdeburg häufiger beobachtet als in den Landkreisen. In der Zusammenfassung der Bewertung ist aus der heutigen Sicht festzustellen, daß die besonders seit 1992 deutlich werdenden Stadt/Land-Differenzen durch folgende Faktoren hervorgerufen sein können:

1. Verbesserte Diagnostikmöglichkeiten in den Jahren nach 1990 zunächst in den Krankenhäusern der Stadt Magdeburg.
2. In der Erprobung des Mainzer Modells mit der Untersuchung aller Neugeborenen mittels Ultraschall und durch speziell ausgebildete Ärzte.
3. Es ist davon auszugehen, daß in der Summe die Indikatorfehlbildungen in der Stadt tatsächlich häufiger als in den Landkreisen auftreten.

4. Totgeborene Kinder oder Kinder, die in den ersten sieben Lebenstagen an den Folgen einer Fehlbildung verstorben sind, werden nicht mehr alle obduziert. Die Obduktionshäufigkeit in Magdeburg ist größer als in den Landkreisen, so daß uns hier prozentual mehr Obduktionsdiagnosen zur Verfügung gestanden haben, als dies bei totgeborenen oder verstorbenen Kindern aus den Landkreisen der Fall war.

Die in Tabelle 40 dargestellte Übersicht zum Auftreten der Indikatorfehlbildungen in isolierter Form bzw. in Kombination mit anderen Fehlbildungen zeigt, daß dies bei den einzelnen Indikatoren sehr unterschiedlich sein kann. So ist das kombinierte Auftreten des Down-Syndroms, beispielsweise mit Herzfehlern, bekannt. Ein Drittel aller im Register erfaßten Fälle hatte Begleitfehlbildungen.

Anencephalien treten zumeist isoliert auf (bei uns in 78 %), wogegen die Spina bifida häufiger mit anderen Fehlbildungen kombiniert ist (in der untersuchten Population in 68 %).

#### 4.17. Sonstige Syndrome/ Assoziationen/ Komplexe/ Sequenzen/ Embryopathien

Die Diagnosestellung für monogen bedingte Erkrankungen, chromosomale Aberrationen, Sequenzen, Assoziationen, Embryopathien und andere Syndrome fällt im Neugeborenenalter häufig schwer, da sich bestimmte Fehlbildungen erst später manifestieren, Dysmorphiezeichen nicht entsprechend bewertet werden und Befunde beispielsweise zytogenetischer Untersuchungen noch nicht vorliegen. Häufig bedarf es einer Verlaufsbeobachtung, um die statomotorische und mentale Entwicklung des Kindes einschätzen zu können, die entscheidend zur Diagnosestellung beitragen.

Die in den Kapiteln 4.17. bis 4.19. dargestellten Übersichten listen die uns mitgeteilten o. g. Entitäten auf, erheben jedoch nicht den Anspruch auf Vollständigkeit. Daher wurden keine Prävalenzberechnungen angestellt. Die Vielzahl der aufgeführten Diagnosen spiegelt das breite Spektrum angeborener Erkrankungen und Fehlbildungen wider. Es wird deutlich, mit wievielen Problemen der geburtshilflich und neonatologisch tätige Arzt konfrontiert werden kann.

Tabelle 41: Erfassung sonstiger Syndrome, Assoziationen, Komplexe, Sequenzen und Embryopathien

<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl (1980 bis 1996)</b>
Arnold-Chiari-Syndrom	3
Caudales Regressionssyndrom	1
CHILD-Syndrom	1
Cornelia-de-Lange-Syndrom	2
Indifferentes Geschlecht / Pseudohermaphroditismus	1
Männlicher Pseudohermaphroditismus	1
Unbestimmtes Geschlecht/ fehlendes Genitale	1
Weiblicher Pseudohermaphroditismus	1
Fetofetale Transfusion	3
Goldenhar-Syndrom (oculo-auriculo-vertebrales Syndrom)	2

<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl (1980 bis 1996)</b>
Ivemark- Syndrom	2
Kasabach-Merritt-Syndrom	1
Klippel-Feil-Syndrom	3
Klippel-Trenaunay-Syndrom	6
Potter IV, Nierenbecken/ Ureter, obstruktiv	10
Situs inversus	13
Sturge-Weber-Syndrom	3
CHARGE-Assoziation	2
SCHISIS-Assoziation	4
VACTERL-Assoziation	25
ADAM-Komplex (Amniogene Schnürfurchen)	9
OEIS-Komplex (Omphalocele/ Exstrophia cloacae/ Imperforate anus)	1
Di-George-Sequenz	2
Pierre-Robin-Sequenz	18
Poland- Sequenz	1
Potter-Sequenz (bilaterale Nierenagenesie)	27
• <i>davon 2 mal in Kombination mit VACTERL-Assoziation</i>	
prune-belly-Sequenz	10
Sirenomelie-Sequenz	1
Alkoholsyndrom, embryofetales	18
Parvovirus-B-Infektion	2
Listeriose, angeboren	3
Rötelnembryopathie	10
Toxoplasmose, angeboren	12
Warfarin-Embryopathie	1
Zytomegalie, angeboren	4
Hydrops fetalis durch Isoimmunisation	25
Hypophysenunterfunktion	1
Hypothyroidismus	7
Immunmechanismus, andere spezifische Störungen	1

<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl (1980 bis 1996)</b>
Mineralstoffwechsel, andere Störungen	1
Thrombocytopathien/ Plättchenanomalien	1

#### 4.18. Monogen bedingte Erkrankungen\*

\* - Monogen bedingte Erkrankungen und Normabweichungen werden kontinuierlich im Katalog von Mc Kusick [15] registriert und eigenständig codiert. Der Mc-Kusick-Code ist inzwischen international anerkannt und wird in der Fachliteratur gleichbedeutend zur WHO-Klassifikation der Krankheiten verwendet. Der Aufbau des Mc Kusick-Kataloges gestattet eine ständige Erweiterung, ohne Systembruch, was aufgrund des rasanten Wissenszuwachses in der Molekulargenetik notwendig ist. Der ICD-Code ist hierfür wegen seiner groben Einteilung und der begrenzten Codierungsmöglichkeiten nicht geeignet.

Tabelle 42: Anzahl mitgeteilter Kinder/Feten mit monogen bedingten Erkrankungen

<b>Mc Kusick-Katalog Nummer</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl (1980 bis 1996)</b>
100050	Aarskog-Syndrom	1
100800	Achondroplasie	8
101600	Acrocephalosyndactylie (Typ Pfeiffer)	1
107600	Aplasia cutis congenita	1
108110	Arthrogryposis multiplex congenita	4
122600	Dystostosis spondylocostalis	1
123700	Cutis laxa congenita, autosomal-dominant	2
130650	Wiedemann-Beckwith-Syndrom	2
131700	Epidermolysis bullosa	4
142900	Holt-Oram-Syndrom	1
142945	Holoprosencephalie	20
145400	Greig-Syndrom	2
146000	Hypochondroplasie	1
153470	Macrocephalus, dominant vererbt	1
154100	Franceschetti-Syndrom	1
154400	Treacher-Collins-Syndrom	1
154700	Marfan-Syndrom	3
156540	Metaphyseale Dysplasie	1
160900	Myotone Dystrophie Curschman-Steinert	1

<b>Mc Kusick-Katalog Nummer</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl (1980 bis 1996)</b>
163950	Noonan-Syndrom	2
176270	Prader-Willi-Syndrom	1
182900	Sphärocytose, hereditär	1
185900	Syndactylie	1
186000	Syndactylie	3
187300	Morbus Rendu-Osler	1
193400	Hämoglobinopathien, andere	1
194050	Williams-Beuren-Syndrom	1
201910	AGS (adrenogenitales Syndrom)	5
208500	Asphyxierende Thoraxdysplasie	1
210900	Bloom-Syndrom	1
214100	Zellweger-Syndrom (Cerebro-Hepato-Renales Syndrom)	1
214150	Cerebrooculofacioskeletal-Syndrom (COFS)	1
219600	Zystenlunge, angeboren	1
219700	Cystische Fibrose	22
224100	Hämolytische Anämie durch Enzymdefizienz	1
230400	Galaktosämie	4
232000	Glykogenose	1
234100	Hallermann-Streiff-Syndrom	1
236700	McKusick-Kaufman-Syndrom (Hydrometrocolpos/Polydactylie)	1
242100	Ichthyosis congenita	2
242300	Ichthyosis congenita	2
242500	Ichthyosis congenita	2
245600	Larsen-Syndrom	2
246400	Abt-Letterer-Siwe-Syndrom (Histiocytosis X)	1
247200	Agyrie/Lissencephalie/Miller-Dieker-Syndrom	1
249000	Meckel-Gruber-Syndrom	2
251800	Microtie mit Meatusatresie und Schwerhörigkeit	1
253300	Muskelatrophie Werdnig-Hoffmann	7
253800	Muskeldystrophie (Fukuyama-Syndrom)	1



<b>Mc Kusick-Katalog Nummer</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl (1980 bis 1996)</b>
258900	Störungen im Harnstoffzyklus	2
259400	Osteogenesis imperfecta	13
261580	Phenylketonurie	1
263200	Potter I- autosomal-rezessiv, infantil (mit Leberzysten)	3
265900	Metaphyseale Dysplasie	1
268300	Roberts-Syndrom	2
268600	Rubinstein-Taybi-Syndrom	3
270400	Smith-Lemli-Opitz-Syndrom	1
274000	TAR-Syndrom	1
999999	Stoffwechselstörungen, spezifische, andere	6
999999	Störungen des Aminosäurestoffwechsels	2
300500	Albinismus (ohne nähere Differenzierung)	1
306700	Faktor-VIII-Mangel, hereditär	5
306900	Faktor-IX-Mangel, hereditär	2
308300	Bloch-Sulzberger-Syndrom (Incontinentia pigmenti)	1
310200	Duchenne-Muskeldystrophie	1
311250	Störungen im Harnstoffzyklus	1

#### 4.19. Chromosomenaberrationen

Tabelle 43: Anzahl mitgeteilter Kinder/Feten mit chromosomalen Aberrationen:

<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl (1980 bis 1996)</b>	<b>Anteil (in %)</b>
Down- Syndrom (Trisomie 21)	209	68,4
• <i>davon klinischer Verdacht auf (ohne Karyotyp)</i>	8	
• <i>Translokation</i>	11	
Patau- Syndrom (Trisomie 13)	10	3,3
• <i>davon klinischer Verdacht auf (ohne Karyotyp)</i>	3	
Edwards- Syndrom (Trisomie 18)	19	6,2
• <i>davon klinischer Verdacht auf (ohne Karyotyp)</i>	3	

<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl (1980 bis 1996)</b>	<b>Anteil (in %)</b>
Cri – du – chat-Syndrom	6	2,0
sonstige autosomale Aberrationen	16	5,2
autosomale Duplikationen	3	1,0
autosomale Deletionen	1	0,3
Turner-Syndrom	37	12,1
• <i>davon klinischer Verdacht auf (ohne Karyotyp)</i>	24	
Klinefelter-Syndrom	1	0,3
Gonosomale Veränderungen, andere	2	0,6
Verdacht auf Chromosomenstörung (ohne Vorliegen der Karyotypisierung)	2	0,6
	<b>306</b>	<b>100%</b>

Tabelle 44: Altersverteilung der Eltern von Kindern/Feten mit Chromosomenaberrationen

	<b>Geborene ohne Chromosomenaberration</b>	<b>Geborene mit Chromosomenaberration</b>
<b>Mütterliches Durchschnittsalter</b>	26,7 Jahre	28,7 Jahre
<b>Väterliches Durchschnittsalter</b>	29,8 Jahre	30,5 Jahre

Anmerkung: Grundlagen dieser Berechnungen sind überwiegend die Jahre nach 1990. Sowohl das elterliche Alter als auch Angaben zu einer Kontrollgruppe ohne große Fehlbildungen liegen mit einer größeren Vollständigkeit erst seit dieser Zeit vor. In die Berechnung der Altersstruktur der Eltern von Geborenen mit Chromosomenaberrationen gingen Angaben von 1/3 der Mütter und 1/5 der Väter ein.

# Schwangerschaftsausgang („Geburstyp“) bei diagnos- tizierten Chromosomenaberrationen

Im Erfassungszeitraum wurden 235 Lebendgeborene mit chromosomalen Aberrationen beobachtet, 15 Kinder waren tot geboren, Chromosomenstörungen bei Spontanaborten wurden 7mal gesehen, und in 48 Fällen war eine Abortinduktion nach pränataler Diagnostik einer Chromosomenaberration durchgeführt worden. In einem Fall war der Landkreis des mütterlichen Wohnortes unbekannt, so daß eine territoriale Zuordnung nicht möglich war.

Die jährliche Aufschlüsselung des Schwangerschaftsausgangs bei Chromosomenaberrationen wurde bereits in der Abb. 15 dargestellt.

---

# 5. Einige ausgewählte Aspekte der Magdeburger Fehlbildungserfassung

## 5.1. Ausgewählte Fehlbildungen mit Organbezug

In der nachfolgenden Übersicht wird die Anzahl der wichtigsten klinisch bedeutsamen Fehlbildungen, im Zeitraum zwischen 1987 und 1996 registriert, organbezogen dargestellt.

Tabelle 45: Anzahl ausgewählter Fehlbildungen mit Organbezug

<b>Fehlbildung</b>	<b>Anzahl (1987 bis 1996)</b>
<b>1. ZNS</b>	
Anencephalus	40
Spina bifida	95
Encephalocele	12
Hydrocephalus (congenitaler)	71
Microcephalus	30
	248
<b>2. Auge</b>	
Anophthalmie	1
Microphthalmie	13
Katarakt	7
Colobome	4
Augenfehlbildungen, andere	15
	40
<b>3. Herz/ Kreislauf</b>	
Ductus arteriosus Botalli, offener, persistierender	98
Transposition der großen Gefäße	30
Fallot-Tetralogie	13

Ventricel-Septum-Defekt	134
Vorhof-Septum-Defekt, Sekundum-Typ	115

---

Linksherzhypoplasie	43
Klappen-Anomalien (Pulmonalis, Mitralis, Aorta)	47
Herz-Kreislauf-Fehlbildungen, andere	219

---

699

#### **4. Atmungssystem**

Choanalatresie	15
Atmungssystem, andere	40

---

55

#### **5. Gesichtspalten**

Lippen- und Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	152
Gaumenspalte	55
Pierre-Robin-Sequenz	8

---

215

#### **6. Verdauungsorgane**

Ösophagusatresie	24
Darm, Atresie und Stenose	37
Fehlbildungen Verdauungstrakt, andere	171

---

232

#### **7. Urogenitalsystem**

Nierenagenesie, einseitig	53
Potter-Sequenz (bilaterale Nierenagenesie)	16
Zystennieren, n.n.bez.(incl. Markschwammniere)	31
Harntransportstörung ab II.Grades	48
Niere/Harnableitendes System, andere	254
Hypospadie	161
Genitalfehlbildungen, andere	51

---

614

**8. Muskel-Skelett-System**

Hüftluxation, angeboren	26
Hüfte, Subluxation	59
Klumpfuß varus (Pes equinovarus)	149
Polydactylie	105
Syndactylie	72
Reduktionsfehlbildungen der oberen Extremitäten	46
Reduktionsfehlbildungen der unteren Extremitäten	24
<hr/>	
	481

**9. Andere**

Omphalocele	42
Gastroschisis	22
Hydrops fetalis anderer Ursache als Isoimmunisation	19
<hr/>	
	83

**10. Tumore**

Tumore, gesamt	13
<hr/>	
	13

---

## 5.2. Zur Problematik der Fehlbildungserfassung von congenitalen Herzfehlern (CHF)

CHF gehören zu den häufigsten Fehlbildungen des Menschen. Die Prävalenz der CHF wird auf 100/10.000 Neugeborene geschätzt. Fehlbildungen mit so hohen Prävalenzen sind auch im Rahmen von Fehlbildungsregistern von besonderer Bedeutung, da durch ihre Erfassung

- Aussagen über die Qualität der Diagnostik möglich werden
- sich Angaben zu den sozialen und ökonomischen Folgen ableiten lassen
- bei unterschiedlichen Prävalenzen in unterschiedlichen Populationen und/oder zu unterschiedlichen Zeiten eine Ursachenforschung ermöglicht wird.

Veränderungen, wie die TGA, Linksherzhypoplasie oder die Fallot'sche Tetralogie, sind im Neugeborenenalter aufgrund ihrer Schwere bereits manifest. Hämodynamisch nicht gleich wirksame Herzfehler, wie z. B. eine geringgradige Pulmonalstenose oder kleine Vorhof- und Ventricel-Septum-Defekte, werden bei der klinischen Untersuchung der Kinder häufig nicht erkannt. So liegt die durchschnittliche Prävalenz der CHF in 16 EUROCAT-Zentren gemittelt aus den Angaben der Jahre 1980 bis 1994 bei 58,7/10.000 Geborenen (Lebendgeborene, Totgeborene und induzierte Aborte). Obwohl die Veränderungen bereits bei der Geburt vorhanden sind, wird eine etwa 90 %ige Erfassung dieser Fehlbildungsgruppe erst ab dem 4. bis 5. Lebensjahr erreicht [81, 82].

Neue diagnostische Möglichkeiten können veränderte epidemiologische Aussagen bewirken, die sich in sprunghaften Prävalenzsteigerungen darstellen. Hier entsteht dann die Frage, ob allein eine verbesserte Diagnostik zu scheinbaren Häufigkeitsanstiegen geführt hat, oder ob es sich um wirkliche Prävalenzerhöhungen handelt [83]. Bei den CHF war durch die Einführung der Ultraschall-Doppler-Sonografie eine nichtinvasive diagnostische Möglichkeit gegeben, bereits erkannte Herzfehler exakter zu definieren und/oder klinisch stumme Veränderungen einer frühen Diagnostik zuzuführen. So werden die in einer Reihe von Studien beobachteten Prävalenzanstiege, insbesondere der Ventricel- und Vorhof-Septum-Defekte, eindeutig als Folge der Einführung der Echocardiografie und nicht als reale Häufigkeitszunahmen ausgewiesen [84, 85, 86, 87, 88]. Als beweisend dafür kann die im wesentlichen unveränderte Prävalenz der auch ohne Sonografie diagnostizierbaren Herzfehler angesehen werden [89]. Eine solche Interpretation der Daten in einem Fehlbildungsregister könnte dann Auskunft über den Stand der diagnostischen Möglichkeiten in den einzelnen Einrichtungen zulassen. Das heißt, bei unveränderten oder geringen Prävalenzanstiegen ist davon auszugehen, daß Ultraschalluntersuchungen des Herzens beim Neugeborenen nicht oder nur in ungenügender Qualität erfolgen. Prävalenzerhöhungen wären dann ein Indiz dafür, daß die Kindercardiologie modernen Standards entspricht. Hier kann die Fehlbildungserfassung zum Instrument der Qualitätskontrolle werden.



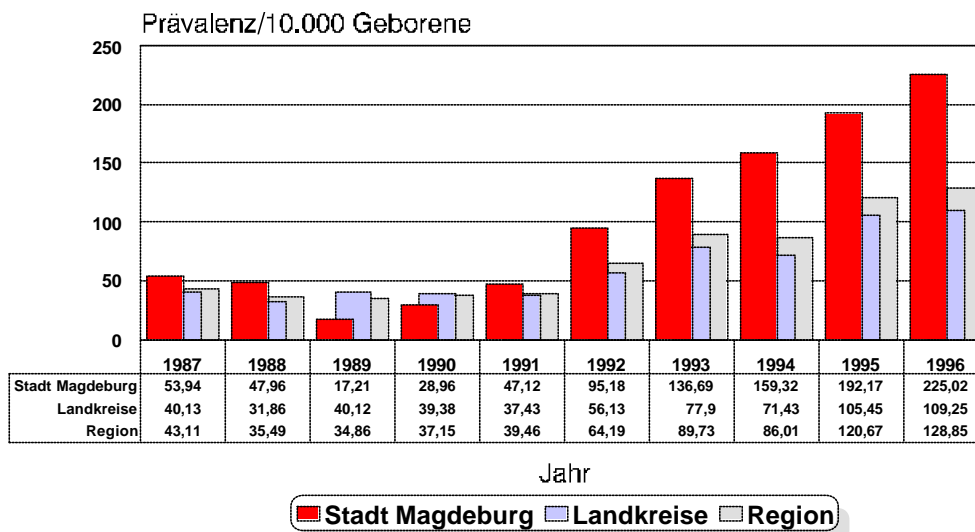


Abbildung 30: Prävalenz von innerhalb der ersten 7 Lebensstage diagnostizierten Herzfehlern 1987 bis 1996

Die Analyse der gemeldeten CHF im Magdeburger Fehlbildungsregister bestätigt diese Beobachtung. So beträgt die durchschnittliche Prävalenz der CHF bis zur vollendeten ersten Lebenswoche in der Region Magdeburg im Beobachtungszeitraum (1987 bis 1996) 59,3/10.000 Geborene. Das entspricht den ermittelten Häufigkeiten großer internationaler epidemiologischer Studien (Pexieder [90]: 81,4/10.000 Geborene, Schoetzau [91]: 56,1/10.000 Geborene, EUROCAT [81] 58,7/10.000 Geborene). Im Untersuchungszeitraum betragen die durchschnittlichen Prävalenzen definierter Fehlbildungen: Ventricel-Septum-Defekt – 12,0/10.000 Geborene, Vorhof-Septum-Defekt – 10,3/10.000 Geborene, Transposition großer Arterien – 2,7/10.000 Geborene, Linksherzhypoplasie – 3,9/10.000 Geborene. Beginnend in den Jahren nach der politischen Wende mit der Verbesserung der Geräteausstattung in den Entbindungseinrichtungen kam es zu signifikanten Zunahmen der Häufigkeit der bis zur vollendeten ersten Lebenswoche diagnostizierten Herzfehler. Während die zum Vergleich herangezogene Transpositionen der großen Gefäße und die Linksherzhypoplasie-Syndrome in ihren Häufigkeiten keine signifikanten Anstiege aufwiesen (siehe Abb. 20, Abb. 21), stieg die Zahl der diagnostizierten Ventricel-Septum-Defekte und Vorhof-Septum-Defekte seit 1994 kontinuierlich an (Abb. 31, Abb. 32).

Es wird deutlich, daß die Erhöhung der Gesamtprävalenz von CHF eindeutig diese beiden Veränderungen betrifft. Mit einer Gesamtprävalenz aller CHF in der Region 1996 von 128,9 auf 10.000 Geborene wird ein Level erreicht, der den internationalen Schätzungen entspricht. Für die Stadt Magdeburg wurden noch höhere Prävalenzen ermittelt: Unter Zugrundelegung der Angaben der Jahre 1995 und 1996 muß hier sogar davon ausgegangen werden, daß die Häufigkeit des Auftretens der CHF bei zwei Betroffenen pro 100 Kinder liegt.

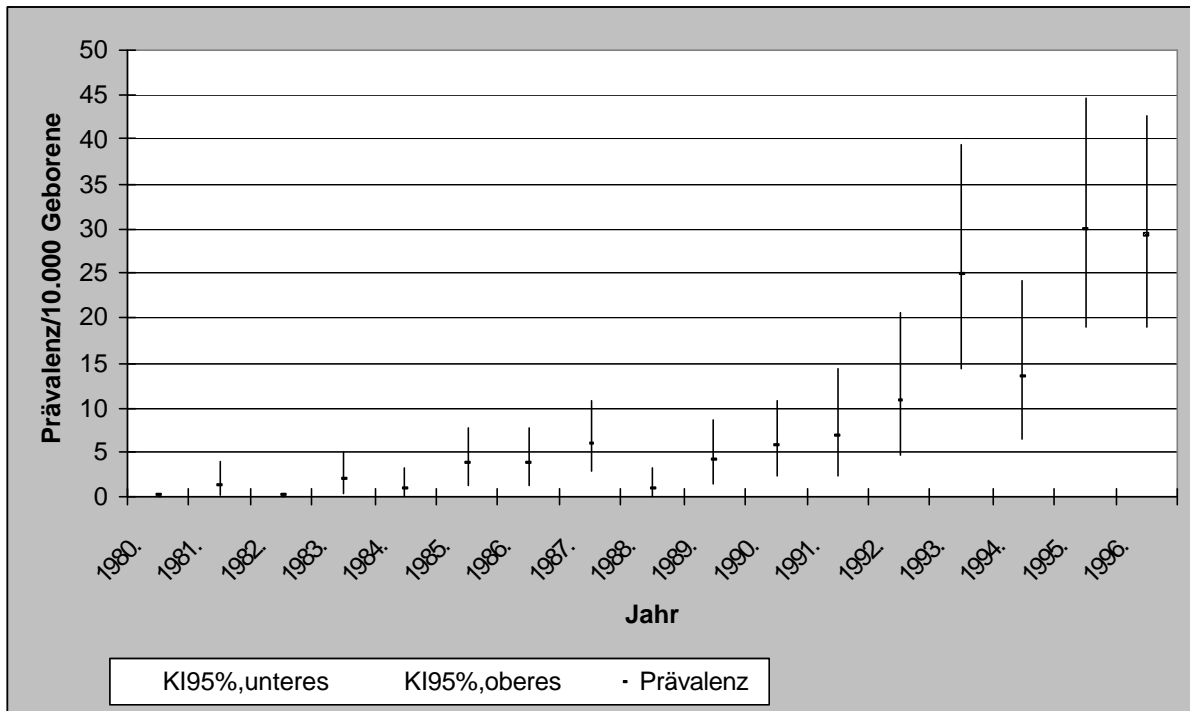


Abbildung 31: Prävalenz des Vorhof-Septum-Defektes in der Region Magdeburg 1980 bis 1996

Durchschnittliche Prävalenz 1980-1996: 5,7/10.000 Geborene

Durchschnittliche Prävalenz 1992-1996: 21,7/10.000 Geborene

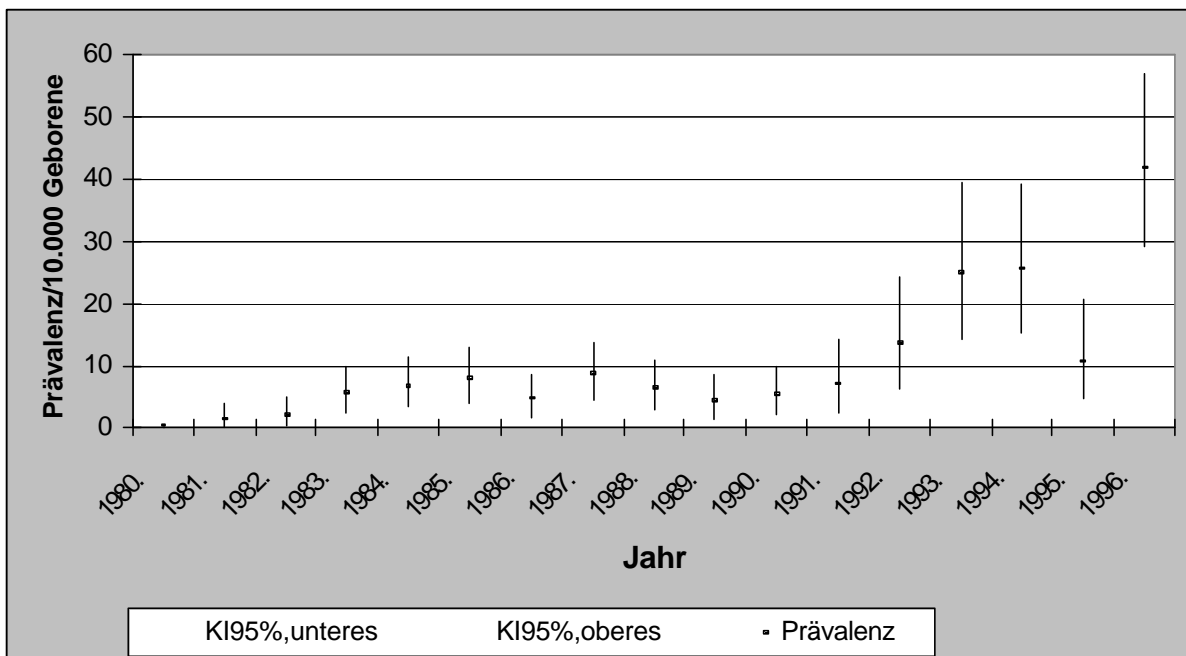


Abbildung 32: Prävalenz des Ventricel-Septum-Defektes in der Region Magdeburg 1980 bis 1996

Durchschnittliche Prävalenz 1980-1996: 7,7/10.000 Geborene

Durchschnittliche Prävalenz 1992-1996: 23,5/10.000 Geborene

### 5.3. Operationsbedürftigkeit von Fehlbildungen

Im Zeitraum von 1990 bis 1994 wurden 508 Kinder gemeldet (das entspricht 1,1 % der Neugeborenen), deren Fehlbildungen unbedingt einer operativen Therapie bedürfen. Diese werden nachfolgend als „obligat“ operationsbedürftig bezeichnet. Bei 44 Kindern sind wahrscheinlich mehrere operative Eingriffe notwendig. Von 1.033 Kindern (das entspricht 2,3 % der Neugeborenen) war anzunehmen, daß deren Fehlbildungen wahrscheinlich operationspflichtig sind, jedoch über den Zeitpunkt einer Operation noch keine Angaben möglich sind. Für diese Fälle wurde der Begriff „fakultativ“ operationsbedürftig gewählt. Da ein Kind mehrere operationspflichtige Fehlbildungen haben kann, ist die Zahl der aufgeführten Fehlbildungen größer als die Anzahl der Kinder in der Datei. Die Untersuchungen beziehen sich auf 45.548 Lebendgeborene der Region Magdeburg (Abb. 33):

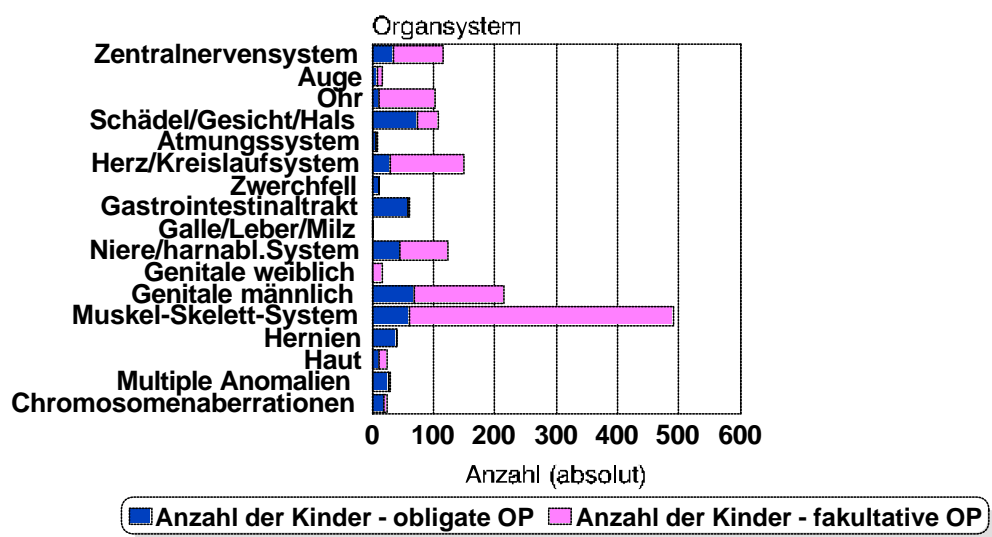


Abbildung 33: Obligat und fakultative Operationspflichtigkeit bei Fehlbildungen

Eine detaillierte Aufschlüsselung der einzelnen Fehlbildungen, bezogen auf die Organsysteme, ist in den Anlagen zum Bericht aufgeführt.

---

#### 5.4. Umweltereignisse und Fehlbildungshäufigkeiten

Über mögliche teratogene und mutagene Auswirkungen des fall-outs von Tschernobyl existieren in der Bundesrepublik zwei bemerkenswerte Studien mit kontroversen Ergebnissen.

Schoetzau führte eine retrospektive Untersuchung durch, in die Kinder der Geburtsjahrgänge 1984 bis 1987 mit isolierten Fehlbildungen einzelner Organe oder Organsysteme, mit Down-Syndromen und Kinder mit zufälligen Kombinationen verschiedener Fehlbildungen aufgenommen wurden. Ferner wurden die allgemeine perinatale Mortalität und die Säuglingssterblichkeit sowie Fehlbildungen als Todesursache im ersten Lebensjahr analysiert. Als Belastungskriterium für die Strahlenexposition wurden die Aktivitäten der Cäsiumisotope 134 und 137 in Bodenproben zugrunde gelegt. Bei keiner der genannten Zielvariablen wurden signifikante Veränderungen, die als Folge einer erhöhten Strahlenexposition zu werten wären, gefunden [92]. Dagegen fanden Sperling et al. [93] einen möglichen Zusammenhang zwischen einer Niedrigstrahlendosis um den Konzeptionstermin herum und der Induktion von Chromosomenfehlverteilungen in den Keimzellen. Die Autoren fanden eine überdurchschnittliche Prävalenz der Trisomie 21 exakt 9 Monate nach dem Unfall im Stadtgebiet von Westberlin. Ursächlich dafür soll ein vorhandener relativer Jodmangel zu einer verstärkten Aufnahme von radioaktivem Jod führen, der dann zu einem direkten Strahlenkontakt auf die Gonaden zum Konzeptionszeitpunkt führte.

Während die 1992 publizierten ersten Ergebnisse der europäischen Leukämie-Lymphom-Studie im Kindesalter keinen Unterschied in den Inzidenzen im Vergleich vor und nach dem Reaktorunfall nachweisen konnten [94], liegen aus Belorußland Untersuchungen vor, die besagen, daß bei Kindern aus den Gebieten, die ca. 300 km von Tschernobyl entfernt sind, eine 20fache Zunahme von Schilddrüsenkarzinomen beobachtet wurde [95]. Untersuchungsergebnisse zu Prävalenzänderungen angeborener Anomalien aus dem Gebiet um Tschernobyl liegen bisher nicht vor.

Mit Hilfe des norwegischen Fehlbildungsregisters fanden Lie et al. [96] positive Assoziationen zwischen totalen, das heißt, externen fall-out-bedingten und internen, das heißt nahrungsbedingten inkorporierten Strahlendosen und dem Auftreten eines Hydrocephalus, während für das Down-Syndrom eine solche Assoziation nicht nachzuweisen war. Die von einer EURO-CAT-Arbeitsgruppe 1988 vorgelegte Studie zu den Auswirkungen des Reaktorunfalls auf die Prävalenz von Neuralrohrdefekten ergab nur in Odense (Dänemark) [97] eine signifikante Prävalenzzunahme. Eine ähnliche Untersuchung liegt aus der Osttürkei vor. Hier untersuchten Guvenc et al. 1993 für den Zeitraum 1985 bis 1990 Prävalenzentwicklungen von Neuralrohrdefekten nach dem Unfall von Tschernobyl [98]. Die Autoren fanden signifikante Erhöhungen des Auftretens von Neuralrohrdefekten, insbesondere von Anencephalien. Bei diesen Untersuchungen fehlen allerdings Angaben zu unfallbedingten Strahlenbelastungen der untersuchten Population.

Im Gebiet von Magdeburg ist im Zeitraum von 1987 bis 1989 eine vergleichsweise hohe Prävalenz der Neuralrohrdefekte, hauptsächlich bedingt durch die Zunahme der Prävalenz der Spina bifida, zu erkennen. 1988 wurde eine Prävalenzerhöhung der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und der Omphalocelen beobachtet.

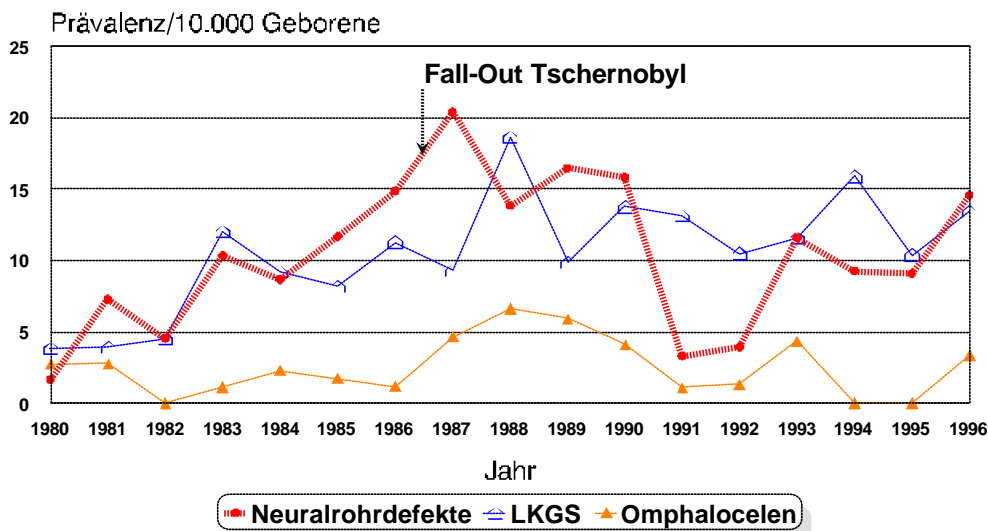


Abbildung 34: Vergleich der Prävalenzentwicklungen bei Neuralrohrdefekten, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Omphalocelen in der Region Magdeburg 1980 bis 1996

Ein kausaler Zusammenhang wurde zwischen dem Unfall von Tschernobyl und den Prävalenzerhöhungen zunächst als unwahrscheinlich angesehen, da unter anderem bei den Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und den Omphalocelen ein zu großer Zeitverzug zwischen dem Ereignis und dem Auftreten der Peaks zu beobachten war. Die Befunde von Körblein und Küchenhoff [99], daß eine Erhöhung der perinatalen Säuglingssterblichkeit in der Bundesrepublik nach dem Tschernobyl-Unfall in zwei Peaks auftrat und der zweite Peak durch eine verzögerte Cäsiumwirkung durch den Umweg über die Nahrungskette erklärt wurde, läßt auch die Prävalenzerhöhungen der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und der Omphalocelen unter Umständen verständlich werden: Die Prävalenzen der drei genannten Spaltfehlbildungen sind in der Region Magdeburg, insbesondere im Stadtgebiet, im Vergleich zu den EURO-CAT-Daten sehr hoch, so daß in der Population eine besondere Disposition zu diesen Fehlbildungsgruppen angenommen werden kann (Abb. 34). Durch einen Summationseffekt zwischen einer erhöhten Disposition und einer vergleichsweise geringen Erhöhung der allgemeinen Strahlendosis könnte es zu einer Realisierung der genannten Fehlbildungsmuster gekommen sein.

Obwohl nach Berechnungen der Deutschen Strahlenschutzkommission die zusätzliche mittlere effektive Dosis im ersten Folgejahr nach dem Unfall nördlich der Donau 0,2 MSV betrug, was etwa einer Erhöhung der effektiven Dosis um 10 % ausmacht, ist sie als gering einzuschätzen. Unter der Voraussetzung eines relativen Folsäuremangels und damit einer Disposition zur Ausbildung von Spaltbildungen ist ein solcher teratogener Effekt aber nicht ausgeschlossen.

Da es in den Folgejahren in Deutschland offensichtlich nicht zur Erhöhung der Leukämie- oder Karzinomprävalenzen gekommen ist, scheinen somatische Mutationen nicht in erhöhtem

Maße aufgetreten zu sein. Keimzellenmutationen können in der F1-Generation nur an autosomal-dominanten oder an X-chromosomalen Mutationen erkannt werden. Autosomal-rezessive Mutationen würden sich erst in der F2-Generation bemerkbar machen. Das Fehlbildungsregister in Magdeburg ist aufgrund der zeitlichen Begrenzung nicht geeignet, Prävalenzzunahmen von autosomal-dominanten oder X-chromosomalen Erkrankungen innerhalb kurzer Zeit zu erkennen, so daß zur Frage der Keimzellenmutationen keine Stellung bezogen werden kann.

Am 01. Juni 1996 kam es auf dem Gelände der Deutschen Bundesbahn AG in Schönebeck in der Nähe eines dicht besiedelten Gebietes zu einem Umweltunfall, bei dem Vinylchlorid und in Folge thermischer Reaktionen toxische Folgeprodukte in die Umwelt gelangten. Eine genotoxikologische Untersuchung, bei der Analysen von Chromosomenaberrationen von Betroffenen durchgeführt wurden, ergab eine geringfügige, aber statistisch signifikante Erhöhung insbesondere der Chromosomenbruchrate bei belasteten Personen. Vom Vinylchlorid ist bei langdauernder und hochdosierter Kontamination bekannt, daß es krebsauslösend wirkt und deshalb zu den mutagenen Substanzen gezählt wird [100]. Teratogene Wirkungen dagegen sind vom Vinylchlorid nicht eindeutig beschrieben [101]. Untersuchungen von Infante, daß Frauen von Chemiarbeitern, die mit Vinylchlorid kontaminiert waren, eine erhöhte Fehlgeburtenrate hatten [102], konnten andere Untersucher nicht bestätigen [103, 104]. Unter extrem hohen Dosen zeigte Vinylchlorid im Tierversuch jedoch einen leichten embryotoxischen Effekt [105].

Der Chemieunfall in Schönebeck führte aus mehreren Gründen in der Bevölkerung zur Beunruhigung. Neben den Befürchtungen, daß mit Vinylchlorid belastete Einwohner Schönebecks einem höheren Krebsrisiko unterliegen, bestand auch die Frage nach einer teratogenen Wirkung. Obwohl aufgrund der vermutlich geringen Kontaminationszeit und der wahrscheinlich geringen Dosierung der Vinylchloridexposition der Schwangeren mit keiner erhöhten Fehlgebildungsrate zu rechnen war, wurde das Fehlbildungsgeschehen im Landkreis Schönebeck gesondert dargestellt und ausgewertet. Bei der Analyse der Indikatorfehlbildungen ergaben sich folgende Verhältnisse:

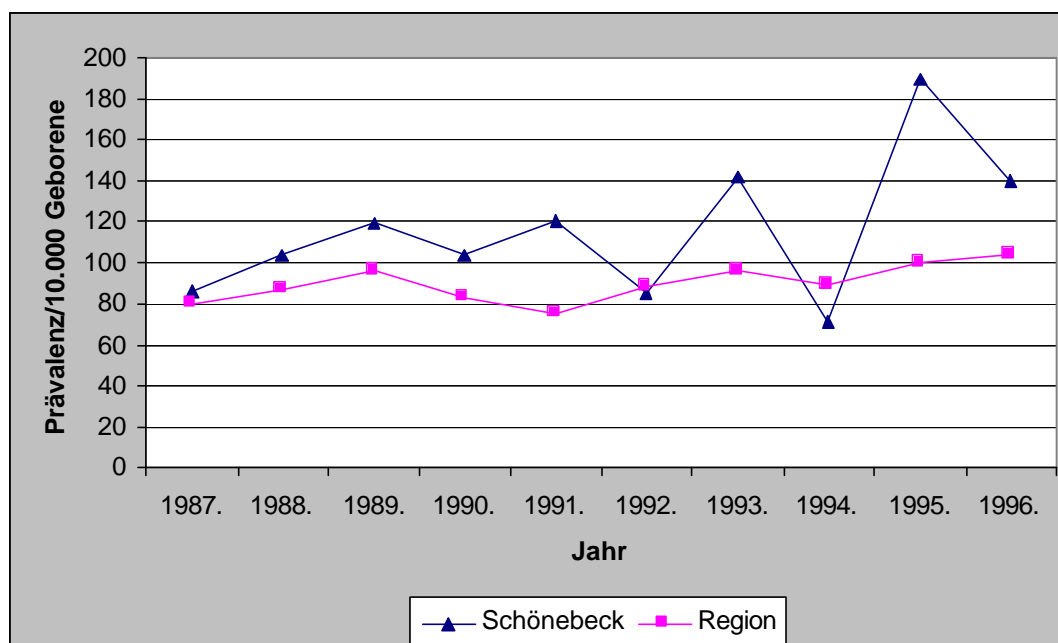


Abbildung 35: Prävalenz von Indikatorfehlbildungen (gesamt) im Landkreis Schönebeck im Vergleich zur Gesamtregion

*Chemieunfall Schönebeck: 01.06.1996,*

*Geburtstermin von Kindern, deren Konzeption etwa am 01.06.1996 war: ca. 20.02.1997*

Tabelle46: Fehlbildungen bei Geborenen des Landkreises Schönebeck seit Dezember 1996

<b>Geburtsmonat</b>	<b>Fehlbildung</b>	<b>Schwangerschaftsausgang</b>
Dezember 1996	-	
Januar 1997	Sacralgrübchen	Lebendgeburt
Februar 1997	Down-Syndrom	induzierter Abort
Februar 1997	flächenhafter Nävus flammeus	Lebendgeburt
März 1997	fehlende Nabelarterie	Lebendgeburt
Mai 1997	Turner-Syndrom (Mosaik)	induzierter Abort
Mai 1997	partielle Syndactylie 2./3.Zeh	Lebendgeburt
Juli 1997	persistierender Ductus arteriosus Botalli	Lebendgeburt
August 1997	Vorfußadduktion beidseitig	Lebendgeburt
September 1997	persistierender Ductus arteriosus Botalli/ offenes Foramen ovale/ pulmonale Hypertension	Lebendgeburt
Oktober 1997	CHARGE-Assoziation	Lebendgeburt
Oktober 1997	präaxiale Polydactylie	Lebendgeburt
Oktober 1997	Hämangiom	Lebendgeburt
November 1997	Harntransportstörung III./IV.Grades	Lebendgeburt

Die Prävalenz der Indikatorfehlbildungen im Kreis Schönebeck bewegt sich bis 1992 auf einem immer etwa gleichbleibenden Level. Im Vergleich zur Gesamtregion ist er nicht signifikant erhöht, 1993 und 1995 kommt zu einem Peak. Die starken Schwankungen sind dem statistischen Fehler der kleinen Zahlen nach dem Geburtenrückgang zuzurechnen. Nach einer vorläufigen Hochrechnung von 1997 ist ein weiteres Absinken der Prävalenz der Indikatorfehlbildungen auf einen Wert von etwa 60/10000 Geborene zu erwarten. In Tab. 46 sind die gemeldeten großen Fehlbildungen bei Geborenen des Landkreises seit Dezember 1996 aufgeführt. Danach beträgt die Gesamtfehlbildungsrate bis November 1997 ca. 2,8 %, und liegt damit unter dem von 1996 ermittelten Wert von 4,2 %. Die aufgeführten Fehlbildungen zeigen, daß ätiologisch unterschiedliche Veränderungen registriert wurden und daß ungewöhnliche Fehlbildungskomplexe nicht aufgetreten sind. Bei einer vermuteten uniformen Kausalität durch Vinylchlorid wäre zu erwarten, daß eine bestimmte Fehlbildung oder eine bestimmte Fehlbildungsgruppe vermehrt aufgetreten wäre. Dies ist nicht der Fall. Kinder, deren Konzeption um den Termin des Chemieunfalls gelegen hat, hätten in der Zeit von Februar bis März 1997 geboren werden müssen. In diesem Zeitraum war in Schönebeck keine Besonderheit der fehlbildungsbedingten Morbidität oder Mortalität zu verzeichnen. Aus den Befunden kann

geschlußfolgert werden, daß es z. Z. keine Hinweise auf eine zusätzliche teratogene Belastung der Bevölkerung in Schönebeck durch den Chemieunfall gibt.

### 5.5. Erprobung des Mainzer Modells zur Fehlbildungserfassung in der Stadt Magdeburg

Die Förderung durch das Bundesgesundheitsministerium ermöglichte die Erprobung des Mainzer Modells zur Fehlbildungserfassung [16] in den neuen Bundesländern in Magdeburg. In der Zeit vom 01.09.92 bis 31.08.95 erfolgte in den Geburtskliniken der Stadt Magdeburg eine Erfassung von Kindern mit Fehlbildungen nach den Vorgaben des Mainzer Modells. In diesem Zeitraum wurden in den Magdeburger Kliniken 5.206 Kinder lebend oder tot geboren. In die Untersuchungen gingen außerdem Befunde von 6 Spontanaborten und 33 aus medizinischer Indikation abortierten Föten ein.

Im Gesamtstudienzeitraum wurden 4.111 Kinder geboren, deren Mütter ihren Hauptwohnsitz in Magdeburg hatten. Im Abgleich mit den Daten des Statistischen Landesamtes in Magdeburg kann von einem Erfassungsgrad von 98,6 % aller Geborenen ausgegangen werden. 21,8 % der Mütter von in Magdeburg geborenen Kindern kamen aus dem Umland.

Aus Tabelle 47 geht hervor, daß bei insgesamt 7,8 % der untersuchten Geborenen eine große Fehlbildung festgestellt wurde.

Tabelle 47: Geborene mit großen Fehlbildungen, Differenzierung nach Magdeburger und Nicht-Magdeburger Geborenen

Studienjahr	Magdeburger	Anteil (in%)	Nicht-Magdeburger	Anteil (in%)	gesamt	Anteil (in%)
1.Studienjahr	108	7,5	45	12,2	153	8,5
2.Studienjahr	92	6,8	50	14,4	142	8,3
3.Studienjahr	58	4,4	56	13,2	114	6,6
gesamt:	258	6,3	151	13,2	409	7,8

Magdeburger Geborene: 6,3 % ( KI95%: 6,24 - 6,31 )

Nicht-Magdeburger Geborene: 13,2 % ( KI95%: 13,09 - 13,31 )

Die Differenzierung nach der Häufigkeit großer Fehlbildungen zwischen Magdeburger und Nicht-Magdeburger Kindern ergibt einen hochsignifikanten Unterschied ( $p < 0,01$ ). Der Anteil der Magdeburger Kinder mit einer großen Fehlbildung liegt bei 6,3 %. Die Nicht-Magdeburger Kinder haben in 13,2 % eine große Fehlbildung. Die Interpretation dieses Befundes ergibt, daß die durchschnittliche Häufigkeit von großen Fehlbildungen in der Magdeburger Population nach dem Magdeburger Modell eines Fehlbildungsregisters mit 4,1 % niedriger ist. Die höhere Prävalenz, die entsprechend dem Studiendesign des Mainzer Modells den wahren Häufigkeiten der erkennbaren angeborenen großen Fehlbildungen nahekommt, ist dadurch begründet, daß die Untersuchung der Neugeborenen durch speziell für diese Aufgabe freigestellte Ärzte erfolgt. Außerdem decken die routinemäßig durchgeführten Ultraschalluntersuchungen der Hüften, der Nieren und des Schädels und z. T. des Herzens klinisch stumme Anomalien auf, die ohne diese Untersuchung beim Neugeborenen nicht erkennbar sind (siehe Kap. 5.2.).

Der Anteil von 13,2 % von Kindern mit großen Fehlbildungen aus der Nicht-Magdeburger Population repräsentiert in dieser Höhe die wahren Fehlbildungshäufigkeiten nicht. Bei den ca. 20 % in den Magdeburger Kliniken entbundenen Frauen, die nicht in Magdeburg wohnen,



handelt es sich zu einem großen Teil um Risikoschwangerschaften. Die Frauen wurden wegen der besseren Versorgungsmöglichkeiten des Neugeborenen und der Mütter aufgrund bestehender Schwangerschaftsrisiken vor der Entbindung nach Magdeburg verlegt. Aus diesen Risikoschwangerschaften resultiert eine erhöhte allgemeine Fehlbildungsrate der Kinder.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse zeigt, daß mit dem Mainzer Modell valide Angaben zu wahren Häufigkeiten von großen Fehlbildungen in einer definierten Population (hier die der Stadt Magdeburg) getroffen werden können. Entsprechende Aussagen für die umliegende Region sind aufgrund des nicht auslesefreien Patientengutes in Magdeburg nicht möglich. Eine Hochrechnung aus den in Magdeburger Kliniken beobachteten Fehlbildungshäufigkeiten zur Ermittlung entsprechender Prävalenzen in der Region kann damit nicht durchgeführt werden.

Nach dem Mainzer Modell werden neben den großen Fehlbildungen definierte kleine morphologische Auffälligkeiten (Normvarianten und Minoranomalien/Fehlbildungen) erfaßt. Der Diagnosekatalog gründet sich auf internationale Standards. Die Häufigkeit der gefundenen kleinen Fehlbildungen in der Gesamtstudienpopulation gibt Tabelle 48 wieder.

Tabelle 48: Häufigkeit der definierten kleinen Fehlbildungen in der Gesamtstudienpopulation

Studienjahr	Magdeburger	Prävalenz (in %)	Nicht-Magdeburger	Prävalenz (in %)	gesamt	Prävalenz (in %)
1.Studienjahr	788	55,0	189	51,1	977	54,2
2.Studienjahr	659	48,4	175	50,3	834	48,8
3.Studienjahr	535	40,7	167	39,2	702	40,3
gesamt:	<b>1.982</b>	<b>48,2</b>	<b>531</b>	<b>46,4</b>	<b>2.513</b>	<b>47,8</b>

Die Differenzierung zwischen Magdeburger und Nicht-Magdeburger Kindern erfolgt in Anlehnung an die Differenzierung des Auftretens von großen Fehlbildungen. Es zeigt sich, daß bei insgesamt 47,8 % aller untersuchten Geborenen mindestens eine der genannten kleinen Anomalien vorhanden war. Eine Aufschlüsselung nach dem Geschlecht (Tab. 49) ergibt mit männlich/weiblich = 1,0 keinen wesentlichen Unterschied zur natürlichen Geschlechtsverteilung in der Studienpopulation.

Tabelle 49: Geschlechtsverhältnis bei kleinen Fehlbildungen (lt. Schlüssel) in der Gesamtstudienpopulation

Studienjahr	männlich	Anteil (in %)	weiblich	Anteil (in %)	gesamt	Geschlechtsverhältnis
1.Studienjahr	473	48,4	504	51,6	977	0,9
2.Studienjahr	408	48,9	426	51,1	834	1,0
3.Studienjahr	343	48,9	359	51,1	702	1,0
gesamt:	<b>1.224</b>	<b>48,7</b>	<b>1.289</b>	<b>51,3</b>	<b>2.513</b>	<b>1,0</b>

Die Erfassung von kleinen Fehlbildungen erfolgte mit der Fragestellung, ob das Auftreten von mehreren Minoranomalien hinweisend auf das Vorhandensein einer großen Fehlbildung sein könnte. So stellten unter anderem Marden und Lepping [106] die Theorie auf, daß bei Auftreten von drei und mehr kleinen Fehlbildungen das Vorhandensein einer großen Fehlbildung vermutet werden muß. Mehes und Mitarbeiter untersuchten kleine Fehlbildungen in einer unausgewählten Neugeborenenpopulation [107]. Sie fanden Assoziationen zu großen Fehlbil-

---

dungen und stellten außerdem einen Zusammenhang des Auftretens kleiner Fehlbildungen mit Frühgeburtlichkeit fest.

In der folgenden Zusammenstellung wurde die mögliche Assoziation von kleinen mit großen Fehlbildungen überprüft (Tab. 50):

Tabelle 50: Anzahl und Anteil Geborener mit 1 und 2 bzw. 3 und mehr kleinen Fehlbildungen in Relation zum Auftreten großer Fehlbildungen

	<b>kleine Fehlbildungen, gesamt</b>	<b>Anzahl bzw. Anteil mit zusätzlicher großer Fehlbildung</b>
<b>1 und 2 kleine Fehlbildungen</b>	2.329	142 (6,1%)
<b>3 und mehr kleine Fehlbildungen</b>	184	18 (9,8%)
<b>gesamt:</b>	<b>2.513</b>	<b>160 (6,4%)</b>

Bei einem Anteil von 6,4 % der Geborenen mit kleinen Fehlbildungen wurde gleichzeitig mindestens eine große Fehlbildung festgestellt.

Tabelle 50 stellt die Anzahl und den Anteil Geborener mit ein und zwei bzw. drei und mehr kleinen Fehlbildungen und gleichzeitig mindestens einer großen Fehlbildung dar. Es zeigt sich, daß 9,8 % aller Kinder, die drei oder mehr kleine Fehlbildungen hatten, auch eine große Fehlbildung aufwiesen und daß nur 6,1 % der Geborenen mit einer oder zwei kleinen Fehlbildungen eine große Fehlbildung hatten. Das heißt, beim Auftreten von drei und mehr kleinen Fehlbildungen nimmt die Assoziation zu großen Fehlbildungen deutlich zu.

Für die Entscheidung, ob eine „Signalfunktion“ für definierte kleine Fehlbildungen oder Anomalien vorliegt, ist der Vergleich entscheidend, in welchem Verhältnis diese Anomalie in der gesunden Gruppe und in der Gruppe der Geborenen mit großen Fehlbildungen auftritt. Zu den ausgewählten kleinen Fehlbildungen, die signifikant gehäuft mit großen Fehlbildungen auftraten, gehören die Vier-Finger-Furche, die präauriculären Anhängsel und die Rectusdiastase.

Die Erfassung kleiner Fehlbildungen und Anomalien ist nicht nur als Signalfunktion für das Vorliegen großer Fehlbildungen von Bedeutung, sondern auch für eine ätiologische Zuordnung von Mehrfachfehlbildungen, z. B. für eine Syndromidentifikation. Für die Umsetzung in die Praxis bzw. Übernahme in das Magdeburger Fehlbildungsregister erscheint selbst ein Pool von 54 definierten kleinen Fehlbildungen und Anomalien, deren Aufdeckung eine Ja/Nein-Entscheidung voraussetzt (z. B. Vier-Finger-Furche, Ohranhang), jedoch zu groß, um im Routinebetrieb einer Entbindungseinrichtung Beachtung zu finden. Die auf Seite 8 ausgewählten kleinen Fehlbildungen sind jedoch dem Neonatologen bekannt und in ihrer diagnostischen Wertigkeit so wichtig, daß sie mit erfaßt werden sollten. Die Erfahrungen des Magdeburger Fehlbildungsregisters zeigen jedoch, daß in der Regel diese kleinen Minoranomalien in einem multizentrischen Studiendesign durch die untersuchenden Kinderärzte zu wenig berücksichtigt werden, da sie keinen Krankheitswert haben und somit auch nicht dem Monitoring-Zentrum zur Kenntnis gebracht werden. Hierin zeigt sich ein nicht unerheblicher Nachteil einer multizentrischen Fehlbildungserfassung.

## 5.6. Das embryofetale Alkoholsyndrom (FAS)

Die Häufigkeit des embryofetalen Alkoholsyndroms (FAS) wird von Hanson [108] und Abel [109] mit 1:700 Lebendgeborenen für die U.S.A., von Olegard [110] mit 1:600 Lebendgeborenen (Schweden) angegeben. Dehaene [111] ermittelte in Nordfrankreich eine Inzidenz von 1:208 Kindern. Diese Häufigkeiten wurden im regionalen Fehlbildungsregister nie erreicht. In 17 Jahren (1980 bis 1996) wurde insgesamt 18mal die Diagnose FAS mitgeteilt. Das entspricht dem Auftreten eines FAS von 1:12.425 Lebendgeborene.

Da die Folgen des mütterlichen Alkoholkonsums beim Kind in ihrer Vielseitigkeit und quantitativen Ausprägung sehr verschieden sein können, fällt die Diagnosestellung im Neugeborenenalter ohne genaue Kenntnis der mütterlichen Vorgeschichte offensichtlich schwer, zumal sich Schwachformen auch ohne die typischen somatischen Merkmale als „Alkoholeffekte“ manifestieren. Die Diagnose erfordert häufig eine längere Verlaufskontrolle, um insbesondere die mentale und statomotorische Entwicklung beurteilen zu können.

Im Zusammenhang mit der Planung möglicher Präventionsprogramme wurde die Frage gestellt, ob es möglich sei, anhand der gewonnenen Daten Angaben zur Häufigkeit des FAS zu machen.

Da im regionalen Fehlbildungsregister nur große Fehlbildungen und bereits postpartal gestellte Syndromdiagnosen registriert werden, bestand nur die Möglichkeit, die 3jährigen Erfahrungen mit dem Mainzer Modell in der Stadt Magdeburg zu nutzen. Die Modellbedingungen sind an anderer Stelle bereits beschrieben worden (siehe Kap. 5.5.). Bei der Untersuchung der Neugeborenen wird neben den großen Fehlbildungen auch auf kleine Fehlbildungen und Dysmorphiezeichen geachtet.

Mit dem Instrumentarium des Mainzer Modells wurden insgesamt 5.255 Geborene untersucht. Davon waren 5.186 Kinder lebend geboren worden. Lediglich bei einem Kind war die Diagnose FAS innerhalb der ersten Lebenswoche gestellt worden. Hier war der mütterliche Alkoholabusus bekannt.

Unter den Voraussetzungen, daß zum einen ein großer Merkmalskatalog zur Verfügung stand, um neben den diagnostizierten Fehlbildungen auch Dysmorphiezeichen bei Neugeborenen zu erfassen, zum anderen aber aufgrund der zeitlichen Begrenzung keine Aussagen zur weiteren Entwicklung der Kinder möglich waren, wurde folgende Hypothese aufgestellt: durch die Anwendung des Majewski-Scores [112], der durch die Untersuchung einer Vielzahl von Kindern mit FAS entstanden ist, auf die Studienpopulation müßte es möglich sein, im Umkehrschluß retrospektiv eine gefährdete Gruppe von Kindern zu identifizieren. Da Aussagen zur statomotorischen und mentalen Entwicklung ausgeschlossen bleiben, wurde lediglich der Schädigungsgrad I eines FAS, das heißt 10 Punkte nach dem Majewski-Score als Grenze gesetzt. Von den 5.186 Lebendgeborenen konnten 44 Kinder ermittelt werden, die einen Punkte-Score über 10 hatten. Die erreichte Höchstpunktzahl war 19. Bei näherer Sichtung dieser potentiellen Risikokinder stellte sich heraus, daß 4 von ihnen eine Chromosomenaberration hatten (2x Down-Syndrom, 1x Triploidie, 1x Turner-Syndrom). Bei zwei Kindern lag ein unklares Fehlbildungssyndrom vor. Diese 6 Kinder wurden aus der weiteren Sichtung ausgeschlossen. Wenn die übrigen 38 Kinder Symptome der Alkoholembryopathie hätten, entspräche das einem gefährdeten Kind auf 137 Lebendgeborene (im folgenden als Risikogruppe bezeichnet).

Die prozentuale Häufigkeit der einzelnen Symptome bei FAS-Kindern nach Majewski und Löser [51] mit dem zugeordneten Punktwert und die Häufigkeit ihres Auftretens in der Risikogruppe wird in der folgenden Tabelle dargestellt. Aufgeführt wurden nur solche Symptome, die in der Risikogruppe aufgetreten waren.

Tabelle 52: Häufigkeit von Symptomen des Majewski-Scores bei FAS-Kindern (nach Majewski und anderen) im Vergleich zur eigenen Risikogruppe

Punkte	Klinische Zeichen	Häufigkeit Majewski/ Löser/andere	Häufigkeit in Risikogruppe
4	Untergewicht, intrauteriner Minderwuchs	83%- Ma*/ 88%- Lö**/ >80% - CL***	24%
3	verkürzter Nasenrücken	51%- Ma/ 52%- Sp****	34%
1	schmales Lippenrot	65%- Ma/ 69%- Sp	5%
2	Hypoplasie der Mandibula	65%- Ma/ >50%- Cl/ 82%- Sp	8%
2	hoher Gaumen	27%- Ma/ >80%- Cl/ 69%- Sp	18%
4	Gaumenspalte	7%- Ma/ 7%- Sp/ 4,4%- Lö	3%
2	Epicanthus	54%- Ma/ 68%- Sp/ 26-50%- Cl	5%
2/4	Genitalfehlbildungen	40%- Ma/ 32%- Lö/ 39%- Sp	63%
4	Nierenfehlbildungen	10%- Ma/ 9%- Bra´/ 8%- Sp	45%
4	Herzfehlbildungen	30%- Ma/ 29%- Lö	29%
3	Anomalien der Handfurchen	7%- Ma/ 52%- Sp	68%
2	Brachy-/Klinodactylie V	38%- Ma/ 65%- Sch <sup>+</sup> / 61%- Sp	5%
2	Hüftluxation/-Dysplasie	11%- Ma/ 14%- Sp/ 7%- Sch	3%
2	Hernien	12%- Lö/ 25%- Sp/ 25%- Cl	8%
1	Fovea coccygea	51%- Ma/ 59%- Sp	5%
2	Muskuläre Hypotonie	57%- Ma/ 65%- Sp	3%
4	Hyperaktivität/ Exzitabilität	74%- Ma/ 72% Lö/ 72%- Sp	3%

**Legende:**

- Ma\* - Majewski [zitiert bei 113]
- Lö\*\* - Löser [113]
- CL\*\*\* - Clarren und Smith [zitiert bei 113]
- Sp\*\*\*\* - Spohr [zitiert bei 113]
- Bra´ - Brachmann [zitiert bei 113]
- Sch<sup>+</sup> - Schubert [zitiert bei 113]

In der untersuchten Gruppe waren nicht aufgetreten: Microcephalie, Haaraufstrich im Nacken, Nasolabialfalten, Ptosis, Blepharophimose, Kamptodactylie, Hypoplasie der Endphalangen bzw. Nägel und die radioulnare Synostose.

Tabelle 53 zeigt, wie häufig andere, von Majewski nicht mit einem Punktwert belegte, aber bei FAS-Kindern gesehene Fehlbildungen und Dysmorphiezeichen in der Risikogruppe waren. Es konnten dabei nur solche Anomalien berücksichtigt werden, die bis zum 7. Lebensjahr diagnostizierbar sind.

Tabelle 53: Häufigkeit anderer Symptome des Majewski-Scores ohne Punktwert bei FAS-Kindern (nach Majewski und anderen) im Vergleich zur eigenen Risikogruppe

Klinische Zeichen	Häufigkeit Majweski/Löser/ andere	Häufigkeit in Risikogruppe (N=38)
Fehlendes/flaches/verlängertes Philtrum	95% - Lö	8%
Dysplastische, tief ansetzende Ohren	31% - Ma/ 59% - Sp/ 26-50% - Cl	21%
Augenfehlbildungen	3- 27%, je nach Art	8%
Hämangiome	10% - Ma/ 11,1% - Sp/ 8,3% Lö	34%
Kielbrust	6% - Lö/ 7% - Sp/ 1-25% - Cl	5%
Rippenanomalien	10% - Lö/ 10% - He	-
Wirbelanomalien	5% - Sch	-

Die Symptome Scoliose, Trichterbrust, Rippenanomalien und Wirbelanomalien waren in der Risikogruppe nicht aufgetreten.

Schließlich sind in Tabelle 54 die Fehlbildungen und Dysmorphiezeichen aufgeführt, die bei den 38 Kindern zusätzlich zu den von Majewski und Löser bei FAS-Kindern gesehenen aufgetreten waren.

Tabelle 54: Häufigkeit des Auftretens zusätzlicher Symptome und Fehlbildungen in der eigenen Risikogruppe

Klinische Zeichen	Häufigkeit in der Risiko- gruppe (N=38)
Omphalocele	3%
Agnesie des Corpus callosum	3%
Porencephalie	3%
Gutartiger Hauttumor	3%
Auffälligkeiten Schädel, Gesicht, Hals, Kiefer, n.n.bez.	5%
Prominente Stirn	3%
Prominentes Hinterhaupt	3%
Hypotelorismus	3%
Ohrkerbe, unilateral	3%
Kinngrübchen	5%
Anomalien des Nasenbeines	3%
Haaranomalien	5%
Hüfte- eingeschränkte Beweglichkeit bzw. retardierte Reife	39%
Fußdeformitäten (Sichelfuß, Knickfuß)	8%
Überlappende Zehen	5%
Mongolenfleck	8%
Sandalenlücke	3%
Einzelne Plantarfurche	3%
Kurzer Hallux (zweite Zehe überragt Großzeh)	11%
Syndactylie II./III.Zehe (>1/3.)	3%

Tabelle 55: Vergleich einiger medizinischer Begleitdaten und sozial- bzw. schwangerschaftsanamnestischer Angaben der Risikogruppe zur gesamten Studienpopulation

<b>Merkmal</b>	<b>Risikogruppe N=38</b>	<b>Studien- population (5.255 Kinder)</b>
Geschlecht = männlich	39,5%	51,4%
Geschlecht = weiblich	60,5%	48,6%
Durchschnittliches Gestationsalter	38,8 Wochen	38,7 Wochen
Durchschnittliches Geburtsgewicht	2975 g	3260 g
Durchschnittliche Geburtslänge	50,1 cm	51,1 cm
Perinatale Störungen (Atmung, Infektion)	42,1%	24,8%
Vorausgegangene Schwangerschaften	1,95	1,21
Medikamenteneinnahmen in der Schwangerschaft (außer Vitamine, Ei- sen, Magnesium)	29%	46,9%
Alkohol der Mutter	3,2%	0,02
Alkohol des Vaters	3,2%	0,02
Rauchen Mutter	31,6%	20,3%
Rauchen Vater	28,9%	35,0%
Fehlbildungen der Mutter	5,3%	2,8%
Fehlbildungen bei Geschwistern	5,3%	2,6%
Durchschnittliches mütterliches Alter	28,2 Jahre	26,3 Jahre
Durchschnittliches väterliches Alter	30,6 Jahre	29,4 Jahre
Anteil arbeitsloser Mütter	21,1%	24,5%
Anzahl Ultraschalluntersuchungen in Schwangerschaft	3,88	4,09

Der Vergleich von medizinischen Begleitdaten und sozial- bzw. schwangerschaftsanamnestischen Angaben der Risikogruppe zur gesamten Studienpopulation zeigt vielfach Übereinstimmungen zwischen beiden Gruppen. Auffällig ist die Dominanz des weiblichen Geschlechtes in der Risikogruppe.

Aufgrund der kleinen Fallzahl der Risikogruppe können Unterschiede nur bedingt bewertet werden. Näherer Untersuchungen bedürfen z. B. die Rauchgewohnheiten der Eltern und die hohe Zahl von Kindern der Risikogruppe mit perinatalen Störungen.

Eine retrospektive deskriptive Charakterisierung der Risikogruppe als FAS-Kinder mit einer FAS-Teilsymptomatik an Fehlbildungen und Dysmorphiezeichen ist nicht möglich. Ein neonatales Fehlbildungserfassungssystem, wie es das Mainzer Modell darstellt, erscheint aber durchaus geeignet, Verdachtsfälle von FAS oder mit Alkoholeffekten zu ermitteln. Die Aufdeckung von Kindern mit Chromosomenstörungen bzw. Fehlbildungssyndromen macht dies deutlich.

Follow-up-Studien der so entdeckten Neugeborenen wären angezeigt, um die Verdachtsdiagnose zu bestätigen oder auszuschließen. Die Datenschutzbestimmungen lassen ein solches Vorgehen nicht zu. Dadurch ist die neonatale Fehlbildungserfassung als erster Schritt für ein weiterführendes FAS-Screening nicht einsetzbar.

## 6. Schlußbemerkungen

Die hier auszugsweise vorgestellten Daten einer seit 17 Jahren in der Stadt und seit 10 Jahren in der Region Magdeburg durchgeführten Fehlbildungserfassung geben einen Anhalt über die Größenordnung dieser heterogenen Gruppe von Erkrankungen. Sie gestatten - bei aller Zurückhaltung - die Berechnung von Basisprävalenzen als Voraussetzung für die Möglichkeit des Erkennens von Prävalenzanstiegen einzelner Entitäten. Es sollte am Beispiel der operationspflichtigen Fehlbildungen bzw. der Darstellung der Häufigkeit betroffener Organsysteme aufgezeigt werden, daß ein Fehlbildungsregister geeignet ist, auch andere Detailfragen zu beantworten.

Die Ergebnisse, die in Magdeburg im Laufe der Erprobung des „Mainzer Modells“ ermittelt wurden, spiegeln die Problematik unterschiedlicher Studiendesigns einer solchen Erfassung wider. Die mit dem Design des Mainzer Modells festgestellte Fehlbildungsrate von 6,3 % bei Kindern aus der Stadt Magdeburg ist höher, als sie in den Jahren davor und auch danach beobachtet wurde. Es wird aber auch deutlich, daß eine Übertragung der Verhältnisse, wie sie bei den Nicht-Magdeburger Kindern gefunden wurde, auf das Umland nicht möglich ist. Die dort ermittelte Fehlbildungsrate von 13,2 % hat ihre Ursache in dem ausgewählten Patientengut von Risikoschwangeren. Die Praktikabilität des Mainzer Modells für die Beobachtung der Fehlbildungsmorbidität in einer großen Region wird dadurch in Frage gestellt. Es wird kaum möglich sein, Neonatologen oder Gynäkologen auch für die Aufdeckung und Dokumentation von klinisch nicht relevanten Minoranomalien zu gewinnen und schon gar nicht zu jedem Kind bis zu 200 Daten aufzuzeichnen einschließlich der Befunde von routinemäßig durchzuführenden Ultraschalluntersuchungen von Hüften, Nieren, Herz und Schädel bei jedem Neugeborenen.

Die bei den meisten Indikatorfehlbildungen beobachteten Stadt/Land-Differenzen - auch in den Jahren außerhalb des „Mainzer Modells“ - lassen die Frage unbeantwortet, ob diese durch eine unzureichende Meldedisziplin oder ungenügende Diagnostik bedingt sind oder ob sie der Realität entsprechen. Vermutlich sind alle diese Faktoren ursächlich an den zum Teil signifikanten Unterschieden beteiligt. Daß nicht nur eine unterschiedliche Meldequalität oder -quantität dafür von Bedeutung ist, läßt sich unter anderem daraus ableiten, daß z. B. die Gaumenspalten kein Stadt/Land-Gefälle zeigen, während sich die Lippen-Kiefer-Gaumenspalten in ihren Prävalenzen signifikant unterscheiden. Die jährlich erstellten Statistiken des Monitoring-Zentrums weisen die Fehlbildungsraten auch klinikbezogen aus. Die dabei festgestellten Differenzen zwischen den einzelnen Häusern sind bis auf wenige Ausnahmen gering.

Welchen Einfluß moderne Untersuchungstechniken auf Fehlbildungsprävalenzen haben können, wurde am Beispiel der Herzfehler dokumentiert. Ventricel-Septum-Defekte und Vorhof-Septum-Defekte sind in ihren Häufigkeiten in den Jahren nach der politischen Wende sprunghaft angestiegen - eine Auswirkung der eingeführten Ultraschalltechnik. Es zeigt sich, daß die Berechnung von Prävalenzen bestimmter Fehlbildungen auch im Sinne einer diagnostischen Qualitätskontrolle genutzt werden kann. Auf dem Gebiet der Geräteausstattung mag ein Stadt/Land-Gefälle noch eine gewisse Rolle spielen. In der Zusammenfassung dieser Überlegungen und der Ergebnisse einer ausführlichen Auswertung aller Daten muß doch davon ausgegangen werden, daß die allgemeine Fehlbildungsrate im urbanen Gebiet höher als in den mehr ländlichen Regionen ist.

In einer merkantil geprägten Zeit wird die Realisierung des Kinderwunsches zunehmend auch ein ökonomisches Problem. Einen solchen Zusammenhang gab es in der DDR in diesem Ausmaß offensichtlich nicht. Der dramatische und besorgniserregende Geburtenrückgang nach 1990 und das zunehmende Alter von Paaren, die sich zu einem Kind entschließen, dokumentieren dies. So sind die Bestrebungen der Schwangeren, alle Möglichkeiten einer Risi-

---

kominimierung für ihr zu erwartendes Kind auszuschöpfen, nur allzu verständlich, was trotz aller Gegenbestrebungen zu einer breiten Akzeptanz der Methoden der pränatalen Diagnostik geführt hat. Die Tatsache, daß etwa die Hälfte aller Schwangerschaften mit Kindern mit Chromosomenstörungen oder Neuralrohrdefekten pränatal diagnostiziert und durch induzierten Abort beendet wird, macht diese Entwicklung deutlich.

Die Aufnahme von pränatal erhobenen Befunden und Obduktionsbefunden von induzierten Aborten ist deshalb für eine Fehlbildungsepidemiologie von zunehmender Bedeutung.

Die Protektion von Neuralrohrdefekten und oralen Spalten durch Folsäure oder hohe Dosen von Vitamin-B-Komplex hat sich offensichtlich in der Beobachtungsregion noch nicht durchgesetzt. Ein Rückgang der Prävalenzen bei den Spaltbildungen konnte bisher jedenfalls nicht beobachtet werden. Eine der wenigen Möglichkeiten der primären Fehlbildungsprophylaxe bleibt weitgehend ungenutzt.

Das Fehlbildungsmonitoring weist für die vergangenen Jahre für verschiedene Entitäten einzelne signifikante Prävalenzanstiege aus, die jedoch nur über kurze Zeiträume zu beobachten waren. Wenn teratogene Umweltnoxen zu einer Belastung der beobachteten Population geführt hätten, wären längerfristige Prävalenzanstiege zu erwarten gewesen. Es bestehen zur Zeit keine sicheren Hinweise auf teratogene Ursachen durch die beobachteten Häufungen von einzelnen Fehlbildungen. Daß angeborene Anomalien oder morphologische Veränderungen diskontinuierliche Häufigkeiten zeigen, ist bekannt. Der Terminus „natürliche Oszillation“ dagegen beschreibt eher die Unkenntnis der Ursachen und gibt dafür keine wirkliche Erklärung. Eine Ausnahme stellen die Auffälligkeiten der Neuralrohrdefekte und der oralen und ventralen Spalten den Jahren 1987 bis 1989 dar. Der geäußerte Verdacht auf einen Zusammenhang mit dem Tschernobyl-Unfall bedarf jedoch mehrerer Hilfhypothesen und läßt sich letztlich retrospektiv nicht mehr klären. Es zeigt sich jedoch, daß solche Auffälligkeiten durch das Monitoring erkannt werden können und damit ein Ausgangspunkt für weiterführende Ursachenforschung geschaffen ist.

Das Magdeburger Fehlbildungsregister stellt in seiner jetzigen Organisationsform sicher kein optimales Fehlbildungsmonitoring dar. Solange jedoch keine legislativen Voraussetzungen für eine suffiziente Erfassung von Fehlbildungen in Deutschland bestehen, scheint es ein gangbarer Weg, um überhaupt einigermaßen verlässliche Daten über diese Krankheitsgruppe zu erhalten. Voraussetzung ist die Mitarbeit der Ärztinnen und Ärzte aus den beteiligten Einrichtungen, die freiwillig und ohne finanzielle Vergütung erfolgt. So wird das System von der Kollegialität und der Einsicht in die Notwendigkeit einer solchen Erfassung getragen. Für diese Kollegialität und Einsicht ist den Beteiligten nicht genug zu danken.



# 7. Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer - Wissenschaftlicher Beirat: Erhebung von Fehlbildungen. In: Dt. Ärzteblatt 90 (1993), Heft 9, S. C-431-434
2. Cordero, J.F.: Registries of birth defects and genetic diseases. In: Medical Genetics 39 (1992), S. 65-77
3. Kalter, H.; Warkany, J.: Congenital malformations. Etiologic factors and their role in prevention. In: New Engl. J. Med. 308 (1983), S. 424-431 and 491-497
4. Kallen, B.: Population surveillance of congenital malformations - possibilities and limitations. In: Acta Paediatr. Scand. 78 (1989), S. 657-663
5. Baird, P.A.; Sadovnick, A.D.; Yee, I.M.L.: Maternal age and birth defects: a population study. In: Lancet 337 (1991), S. 527-530
6. Owens, J.R.; Simphin, J.M.; McGuinness, L.; Harris, F.: The Liverpool Congenital Malformations Registry. In: Paediatric and Perinatal Epidemiology 2 (1988), S. 240-252
7. Czeizel, A.: Hungarian surveillance of germinal mutations. In: Hum. Genetics 82 (1989), S. 359-366
8. Von Aschoff, L.: Mißbildungen. In: Schwalbe, E.: Pathologische Anatomie.- Jena: Fischer, 1911
9. Czeizel, A.: Multiple congenital abnormalities. Budapest, Akademie Verlag, 1988
10. Cornel, M.: Registration and prevention of congenital anomalies. Habilitationsschrift an der Universität Groningen, Niederlande, 1993
11. Schulte, F.J.; Spranger, J.: Lehrbuch der Kinderheilkunde. Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. - 27. Aufl.- Stuttgart : Fischer, 1993
12. Opitz, J.M.: The study of genetic diseases and malformations. In: Birth Defects Original Article Series 13 (1977), S. 45-66
13. Schoetzau, A.; Irl, C.; Van Santen, F.; Grosche, B.: Angeborene Fehlbildungen in Bayern 1984-1991.- Bericht im Rahmen des Strahlenbiologischen Umweltmonitorings Bayern
14. De Walle, H.E.K.; Cornel, M.C.; Leertouwer-Havemann, T.M.; Breed, A.C.: Time trends and regional distribution. Tables 1981-1991. In: EUROCAT-registration of congenital anomalies
15. McKusick, V.A.: Mendelian inheritance in man: catalogs of autosomal-dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes (10th edition). Baltimore, The John Hopkins University Press, 1992

- 
16. Queißer-Luft, A.; Schlaefer, K.; Hauck, G., Schicketanz, K.; Spranger, J.: Einrichtung eines Erfassungsprogramms für angeborene Fehlbildungen bei Neugeborenen. (Mainzer Modell), Universitätskinderklinik und Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Abteilung für Epidemiologie des Deutschen Krebsforschungszentrums, Heidelberg, 1996
  17. Mücke, J.; Wiedemann, H.R.: Syndromzuordnung in der Praxis. Hinweise zum Vorgehen. In: Pädiatr. Praxis 45 (1993), S. 585-593
  18. Rösch, C.; Hort, A.; Brand, H.; Reinhard, H.: Verfahrensweise für eine flächendeckende Dokumentation angeborener Fehlbildungen in Deutschland - Erfahrungen aus bestehenden Modellstudien. In: Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie GMDS`96. 41. Jahrestagung der GMDS Bonn, September 1996, S. 604-606
  19. Ahlboom, A.; Norell, S.: Einführung in die moderne Epidemiologie. - München: MMV, 1991
  20. SPSS Inc. (1997). SPSS Base 7.5 for Windows User`s Guide. SPSS Inc. Chicago
  21. Sachs, L.: Angewandte Statistik. 7. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, 1992
  22. Stumpf, D.A.; Cranford, R.E.; Elias, S. et al.: The infant with anencephaly. The medical task force on anencephaly. In: N. Engl. J. Med. 322 (1990), S. 669
  23. Gardner, W.J.: Klippel-Feil syndrome, anencephalus, hindbrain hernia and mirror movements. In: Childs Brain 5 (1979), S. 361
  24. Campbell, L.R.; Dayton, D. H.; Sohal, G.S.: Neural tube defects: a review of human and animal studies on the etiology of neural tube defects. In: Teratology 34 (1986), S. 171
  25. Frecker, M.F.; Fraser, F.C.; Heneghan, W.D.: Are „upper“ and „lower“ neural tube defects aetiologically different? In: J. Med. Genet. 25 (1988), S. 503
  26. Lalouel, J.M.; Morton, N.E.; Jackson, J.: Neural tube malformations: complex segregation analysis and calculation of recurrence risk. In: J. Med. Genet. 16 (1979), S. 8
  27. Ornoy, A.; Arnon, J.: Clinical teratology. In: Western J. Med. 159 (1993), S. 382-390
  28. Zacharias, J.F.; Jenkins, J.H.; Marion, J.P.: The incidence of neural tube defects in the fetus and neonate of the insulin-dependent diabetic woman. In: Am. J. Obstet. Gynecol. 150 (1984), S. 797
  29. Lammer, E.J.; Sever, L.E.; Oakley, G.P.: Teratogen update: valproic acid. In: Teratology 35 (1987), S. 46
  30. Cornel, M.C.; Ten Kate, L.P.; Te Meermann, G.J.: Ovulation induction, in vitro fertilisation, and neural tube defects. In: Lancet 2 (1989), S. 1530

31. Vollset, S.E.: Ovulation induction and neural tube defects. In: *Lancet* 1 (1990), S. 178
32. Warkany, J.: Teratogen update: hyperthermia. In: *Teratology* 33 (1986), S. 365
33. Shiota, K.: Neural tube defects and maternal hyperthermia in early pregnancy: epidemiology in a human embryo population. In: *Am. J. Med. Genet.* 12 (1982), S. 281
34. Smithells, R.W.; Sheppard, S.; Wild, J. et al.: Prevention of neural tube defect recurrences in Yorkshire: final report. In: *Lancet* 2 (1989), S. 498
35. MRC Vitamin Study Research Group: Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council vitamin study. In: *Lancet* 2 (1991), S. 131
36. Gardiki-Kouidou, P.; Seller, M.J. Amniotic fluid folate, vitamin B 12 and transcobalamins in neural tube defects. In: *Clin. Genet.* 33 (1988), S. 441
37. Burton, B.K.: Recurrence risk for congenital hydrocephalus. In: *Clin. Genet.* 16 (1979), S. 47
38. Renier, D.; Sainete-Rose, C.; Pierre-Kahn, A. et al.: Prenatal hydrocephalus: outcome and prognosis. In: *Childs. Nerv. Syst.* 4 (1988), S. 213
39. Theile, U.: Checkliste genetische Beratung. Thieme Verlag Stuttgart, S. 219-220, 1992
40. Fulroth, R.; Phillips, B.; Durand, D.J.: Perinatal outcome of infants exposed to cocaine and/or heroin in utero. In: *Am. J. Child.* 43 (1989), S. 905
41. Kaye, C.; Rollnick, B.R.; Hauck, W.W. et al.: Microtia and associate anomalies: statistical analysis. In: *Am. J. Med. Genet.* 34 (1989), S. 574
42. Jahrsdoerfer, R.: Congenital malformations of the ear: analysis of 94 operations. In: *Ann. Otol.* 89 (1980), S. 348
43. Sulik, K.K.; Johnston, M.C.; Smiley, S.J. et al: Mandibulofacial dysostosis (Treacher Collins syndrome): a new proposal pathogenesis. In: *Am. J. Med. Genet.* 27 (1987), S. 359
44. Melnick, M.; Myriantopoulos, N.C.: External ear malformations: epidemiology, genetics, and natural history. In: *BDOAS XV* 9 (1979), S.1
45. Murken, J.; Cleve, H.: „Down Syndrom“ in Humangenetik. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1988, S. 57-60
46. Rauskolb., R.: Blutuntersuchungen bei Schwangeren zur pränatalen Erkennung von Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekten (sog. Triple Test). In: *Frauenarzt* 34 (1993), S. 254-256
47. Pelz, J.; Graetschel, G.; Sperling, K.: Population Monitoring von Chromosomenanomalien. Konzept und erste Ergebnisse. In: *Med. Genetik* 1 (1992), S. 29-35

- 
48. Cohen, M.M. jr.; Bankier, A.: Syndrome delineation involving craniofacial clefting. In: Cleft Palate Craniofac. J. 28 (1991), S. 119-120
49. Gorlin, R.J.; Cohen, M.M. jr.; Levin, L.S.: Orofacial Clefting Syndromes: General Aspects. In: Syndromes of the Head and Neck. Oxford University Press New York, S. 700
50. Rösch, C.; Steinbicker, V.; Gosch, G.; Weise, W.; Knittel, B.; Canzler, E.: Fehlbildungserfassung nach dem Mainzer Modell in Magdeburg. In: Zeitschr. für Geburtshilfe und Neonatologie (1997) - (in Druck)
51. Löser, H.: Diagnostik der Alkoholembryopathie in der Praxis. In: hautnah 4 (1996), S. 266-271
52. Khuory, M.J.; Weinstein, A.; Panny, S.; Holtzmann, N.A.; Lindsay, P.R.; Farrel, K.; Eisenberg, N.: Maternal cigarette smoking and oral clefts. A population based study. In: Am. J. Public Health 77 (1987), S. 623-625
53. Czeizel, A.E.; Toth, M.; Rockenbauer, M.: Population-based case control study of folic acid supplementation during pregnancy. In: Teratology 53 (1996), S. 345-351
54. Kaplan, M.S.; Mc Gregor, S.N.: Perinatal management of congenital diaphragmatic hernia and anterior abdominal wall defect. In: Clin. Perinatol. 16 (1989), S. 917
55. Greenwoor, R.D.; Rosenthal, A.; Nedus, A.S.: Cardiovascular malformations associated with omphalocele. In: J. Pediatr. 85 (1990), S. 818
56. Hoyme, H.E.; Jones, M.C.; Jones, K.L.: Gastroschisis: abdominal wall disruption secondary to early gestational interruption of the omphalomesenteric artery. In: Semin Perinatol. 7 (1983), S. 294
57. Torfs, C.; Curry, C; Roeper, P.: Gastroschisis. In: J. Pediatr. 116 (1990), S. 1
58. Nora, J.; Berg, R.; Nora, A.H.: Cardiovascular diseases. Oxford University Press. S. 67-68, 1991
59. Nora, J.; Berg, R.; Nora, A.H.: Cardiovascular diseases. Oxford University Press. S. 74-75, 1991
60. Kallen, B.; Rahmani, T; Windberg, J.: Infants with congenital limb reduction registered in the Swedish register of congenital malformations. In: Teratology 29 (1984), S. 73
61. Froster-Iskenius, U.G.; Baird, P.A.: Limb reduction defects in over one million consecutive livebirths. In: Teratology 39 (1989), S. 127
62. Stevenson, R.E.; Hall, J.G.; Goodman, R. M.: Human Malformations and Related Anomalies Volume II. Oxford University Press. S. 715, 1993
63. Lenz, W.: A short history of thalidomide embryopathy. In: Teratology 38 (1988), S. 203
64. Shaul, W.L.; Emery, H.; Hall; J.G.: Chondrodysplasia punctata at maternal warfarin use during pregnancy. In: Am. J. Dis. Child. 129 (1975), S. 360

65. Barr, M.J.; Poznanski, A.K.; Schmickel, R.D.: Digital hypoplasia and anticonvulsants during gestation: a teratogenic syndrome? In: *J. Pediatr.* 84 (1974), S. 254
66. Stevenson, R.E.: *The Fetus and Newly Born Infant*, ed 2. CV Mosby Co, St. Louis. S. 46, 1977
67. Becerra, J.E.; Khoury, M.J.; Codero, J.F. et al.: Diabetes mellitus during pregnancy and the risk for specific birth defects: a population based case-control study. In: *Pediatrics* 85 (1990), S. 1
68. Kennedy, L.A.; Persaud, T.V.N.: Pathogenesis of developmental defects induced in the rat by amniotic sac puncture. In: *Acta Anat* 97 (1977), S. 23
69. Lockwood, C.; Ghidini, A.; Romero, R. et al.: Amniotic band syndrome: reevaluation of its pathogenesis. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 160 (1989), S. 1030
70. Warkany, J.: *Congenital Malformations: Notes and Comments*. Year Book Medical Publishers, Chicago, S. 678, 1971
71. Wright, V.M.: Esophageal atresia. In: *Br. J. Hosp. Med.* 42 (1989), S. 452
72. Ein, S.H., Shandling, B.; Wesson, D. et al.: Esophageal atresia and distal tracheoesophageal fistula: associated anomalies and prognosis in the 1980's. In: *J. Pediatr. Surg.* 24 (1989), S. 1055
73. Cudmore, R.E.: Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. In: *Neonatal Surgery*. P.P. Rickham, J. Lister, I.M. Irving. eds. Butterworth's, London. S. 191, 1978
74. Chittmittrapap, S.; Spitz, L.; Kiely, E. et al.: Esophageal atresia and associated anomalies. In: *Arch. Dis. Child.* 64 (1989), S. 364
75. Witkowski, R.; Prokop, O.; Ullrich, E.: *Lexikon der Syndrome und Fehlbildungen*, Springer Verlag, 1995
76. Berufsverband Medizinische Genetik e. V.: Molekulargenetische Diagnostik in Deutschland und in den Nachbarländern. In: *Med. Genetik* 8 (1997), S. 505-523
77. Pinsky, C: The syndromology of anorectal malformations (atresia, stenosis, ectopia). In: *Am. J. Med. Genet.* 1 (1978), S. 461-474
78. Leung, T.J.; Baird, P.A.; Mc Gillivray, B.C.: Hypospadias in British Columbia. In: *Am. J. Med. Genet.* 21 (1985), S. 39
79. Neto, R.M.; Castilla, E.E.; Paz, J.E.: Hypospadias: an epidemiological study in Latin America. In: *Am. J. Med. Genet.* 10 (1981), S. 5
80. Lowry, R.B.; Kliman, M.R.: Hypospadias in successive generations- possible dominant gene inheritance. In: *Clin. Genet.* 9 (1976), S. 285

- 
81. EUROCAT Working Group: 15 years of surveillance of congenital anomalies in EUROCAT 1980 bis 1994 Brüssel, 1997
  82. Hoffman, J.I.E.: Incidence of Congenital Heart Disease in postnatal incidence. In: *Pediatr. Cardiol.* 16 (1995), S. 103-113
  83. Ferencz, C.; Czeizel, A.; Lys, F.: The problem of comparative analysis of birth prevalence of congenital cardiovascular malformations. In: *Acta Paediatr. Hung.* 30 (1990), S. 169-189
  84. Anderson, C.E.; Edmonds, L.D.; Erickson, B.D.: Patent ductus arteriosus and ventricular septal defect: trend in reported frequency. In: *Am. J. Epidemiol.* 107 (1978), S. 281-289
  85. Edmonds, L.D.; James, L.M.: Temporal trends in the incidence of malformation in the United States, selected years 1970-71, 1982-83. In: *MMWR* 34 (1985), S. 199-399
  86. Pinkley, K.; Stoefz, P.A.: Current trends: ventricular septal defects. In: *MMWR* 30 (1981), S. 609-610
  87. Layde, P.M.; Dooley, K.; Erickson, J.D.; Edmonds, L.D.: Is there an epidemic of ventricular septal defects in the USA? In: *Lancet* I (1980), S. 407-408
  88. Layde, P.M.; Dooley, K.; Erickson, J.D.; Edmonds, L.D.: Reply to Cook D.; Jzuka, T.; Rowe, R. (1980): An epidemic ventricular defects. In: *Lancet* I (1980), S. 1297-1298
  89. Fixler, D.E.; Pastor, P.; Chamberlin, M.; Sigman, E.; Eifler, C.W.: Trends in congenital heart disease in Dallas county birth 1971-1984. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 21(1990), S. 1722-1726
  90. Pexieder, T.; De Wals, P.; Bein, G. et al.: EUROCAT Guide (n°2) for the registration and follow-up of congenital heart disease. EUROCAT Working Group on CHD, Department of Epidemiology, Catholic University of Louvain, Brussels, S. 1-21, 1986
  91. Schoetzau, A.; Irl, C.; Van Santen, F.; Grosche, B.: Angeborene Fehlbildungen in Bayern 1984-1991. Bericht im Rahmen des Strahlenbiologischen Umweltmonitorings Bayern. Bayerisches Staatsministerium für Landesentwicklung und Umweltfragen 1995
  92. Schoetzau, A.; Van Santen, F.; Irl, C.; Grosche, B.: Zur Frage gesundheitlicher Wirkungen nach dem Reaktorunfall in Tschernobyl. In: *Dtsch. Ärzteblatt* 92 (1995) Heft 30, S. 2062-2068
  93. Sperling, K.; Wegener, R.D.; Schulzke, I.; Struck, E.: Frequency of trisomy 21 in Germany before and after Chernobyl accident. In: *Biomed. Pharmacother* 45 (1991), S. 255-262
  94. Parkin, D.M.; Cardis, E.; Masuyer, E.; Friedl, H.P.; Hansluwka, H.; Bobev, D.; Ivanov, E.; Sinnaeve, J.; Augustin, J.; Plesko, I.: Childhood leukaemia following the Chernobyl accident: the European Childhood Leukaemia-Lymphoma Incidence Study (ECLIS). In: *Eur. J. Cancer.* 29 A (1992), S. 87-95

95. Abelin, T.; Averkin, J.I.; Egger, M.; Egloff, B.; Furmanchuk, A.W.; Gurtner, F.; Korotkevich, J.A.; Marx, A.; Matveyntko, I.I.; Okeanov, A.E.; Ruchti, C.; Schaeppi, W.: Thyroid cancer in Belarus post-Chernobyl: Improved detection or increased incidence? In: *Soz. Präventivmed.* 29 (1994), S. 189-197
96. Lie, R.T.; Igens, L.M.; Skjaerven, R.; Reitan, J.B.; Strand, P.; Strand, T.: Birth defects in Norway by levels of external and food-based exposure to radiation from Chernobyl. In: *Am. J. Epidemiol.* 136 (1992), S. 377-388
97. EUROCAT-Projekt: Preliminary results of the EUROCAT survey on the frequency of chromosomal anomalies after radiological contamination from the Chernobyl accident. In: *EUROCAT-Newsletter* (1987), Nr. 2
98. Guvenc, H.; Uslu, M.A.; Guvenc, M.; Ozekici, U.; Kocabay, K.; Bektas, S.: Changing trend of neural tube defects in eastern Turkey. In: *J. Epidemiol. Community Health* 47 (1993), S. 40-41
99. Küchenhoff, H.; Körblein, A.: Perinatal mortality in Germany following the Chernobyl accident. In: *Radiat. Environ. Biophys.* 36 (1997), S. 3-7
100. Giri, A.K.: Genetic toxicology of vinyl chloride- a review. In: *Mutation Research* 339 (1995), S. 1-14
101. Sheppard, H.T.: *Catalog of Teratogenic Agents.* J. Hopkins University Press, Baltimore, London, 11. Aufl. 1995
102. Infante, P.F.; Wagoner, J.K.; McMichael, A.J.; Waxweiler, R.J.; Falk, H.: Genetic risk of vinyl chloride. In: *Lancet* 1 (1976), S. 734-735
103. Sanotsky, I.V.; Davtian, R.M.; Glushchenko, V.I.: Study of the reproductive function in men exposed to chemicals. In: *Gig. Tr. Prof. Zabol. (USSR)* 5 (1980), S. 28-32
104. Lindbohm, M.; Hemminki, K.; Kyyronen, P.: Spontaneous abortions among women employed in the plastics industry. In: *Am. J. Med.* 8 (1985), S. 579-586
105. Salnikova, L.S.; Kitsovskaya, I.A.: Effect of vinyl chloride on embryogenesis in the rat. In: *Gig. Tr. Prof. Zabol. (USSR)* 3 (1980), S. 46-47
106. Marden und Lepping: Predictive value of minor anomalies - Association with major malformations. In: *J. Paediat.*, April 1987
107. Mehes, K.; Mestyan, J.; Knoch, V.; Vinceller, M.: Minor malformations in the neonate. In: *Helv. paediat. Acta* 28 (1973), S. 477-483
108. Hanson, J.W.; Streissguth, A.-P.; Smith, D.W.: The effects of moderate alcohol consumption during pregnancy on fetal growth and morphogenesis. In: *J. Padiatr.* 92 (1978), S. 457-460
109. Abel, E.L.; Sokol, R.J.: A revised conservative estimate of the incidence of FAS and its economic impact. In: *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 15 (1991), S. 514-524

- 
- 110.Olegard, R.; Sabel, K.G.; Aronsson, M.; Sandin, B.; Johannsson, P.R.; Carlsson, C.; Kyllerman, M.; Iversen, K.; Hrbek, A.: Effects on the child of alcohol abuse during pregnancy. Retrospective and prospective studies. In: Acta. Paediatr. Scand. (Suppl.) 275 (1979), S. 112-121
- 111.Dehaene, P.; Crepin, G.; Delahousse, G.; Querleu, D.; Walbaum, R.; Titran, M.; Samaille-Villette, C.: Aspects epide'miologiques du syndrome d' alcoolisme foetal. 45 observations en 3 ans. In: Nouv. Presse Me'd. 10 (1981), S. 2639-2643
- 112.Majewski, E.; Embryopathien und Fetopathien. In: Betke, K.; Künzer, W. und Schaub, J.: Lehrbuch für Kinderheilkunde. - 6. Aufl. - Stuttgart und New York: Thieme, S. 141-185, 1991
- 113.Löser, H.: Alkoholembryopathie und Alkoholeffekte. – 1.Aufl. – Stuttgart, Jena, New York, S.7-8, 1995