
**Veröffentlichungen aus der
Forschungsstelle für Theoretische Pathologie**
(Professor Dr. med. Dr. phil. Dr. h. c. H. Schipperges)
der Heidelberger Akademie der Wissenschaften



W.-W. Höpker

Mißbildungen

Interrelationen, Assoziationen
und diagnostische Validität

Unter Mitarbeit von H.-U. Burkhardt

Mit 50 Abbildungen und 30 Tabellen



Springer-Verlag
Berlin Heidelberg New York Tokyo
1984

Professor Dr. med. W.-W. Höpker
Pathologisches Institut der
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 220/221
D-6900 Heidelberg 1

ISBN-13:978-3-642-69947-4 e-ISBN-13:978-3-642-69946-7
DOI: 10.1007/978-3-642-69946-7

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek.
Höpker, Wilhelm-Wolfgang: Missbildungen : Interrelationen, Assoziationen u. diagnost. Validität / W.-W. Höpker. Unter Mitarb. von H.-U. Burkhardt. - Berlin ; Heidelberg ; New York ; Tokyo : Springer, 1984. (Veröffentlichungen aus der Forschungsstelle für Theoretische Pathologie der Heidelberger Akademie der Wissenschaften)
ISBN-13:978-3-642-69947-4

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen bleiben, auch bei nur auszugsweise Verwertung, vorbehalten. Die Vergütungsansprüche des § 54, Abs. 2 UrhG werden durch die „Verwertungsgesellschaft Wort“, München, wahrgenommen.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1984
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1984

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Für Doris

Vorwort

Etwa $\frac{2}{3}$ aller Mißbildungen sind ätiologisch bzw. pathogenetisch nicht geklärt, ein noch größerer Prozentsatz wird erst autoptisch verifiziert: Unser gegenwärtiger Wissensstand über die Häufigkeit und Interaktionen von Mißbildungen ist unzureichend. Die Katastrophen von Hiroshima und Nagasaki, die Thalidomid- und Seveso-Katastrophe und zahlreiche kleinere „Unfälle“ haben es nicht vermocht, unsere Aufmerksamkeit konsequent und vor allem kontinuierlich auf dieses Problem zu lenken. Dies ist angesichts der globalen Bedeutung nicht zuletzt für die Zukunft unserer Species recht erstaunlich.

Das seit 1841 lückenlos dokumentierte Obduktionsgut des Pathologischen Institutes der Universität Heidelberg ist die umfangreichste auswertbare Sammlung von Sektionsfällen überhaupt und bietet sich für ein Spektrum von wissenschaftlichen Auswertungsfragen an, die uns auf anderen Wegen mit den heute zur Verfügung stehenden Mitteln verschlossen bleiben. Aussagekraft und Verallgemeinerungsfähigkeit der Ergebnisse sind trotz aller Mängel und erhebungsbedingten Unzulänglichkeiten erstaunlich groß, setzt man diese in Parenthese zu tierexperimentellen Ergebnissen. Nur korrekte Fragen ermöglichen korrekte Antworten, so schwierig die Spanne zwischen Frage und Antwort auch sein mag. Sie wird durch unser methodisches (hier: statistisches) Spektrum bestimmt; sie kann nur tastend überbrückt werden.

So ist eine Vielzahl aktueller medizinischer Probleme nur über die Obduktion und deren statistische Zusammenstellung zu klären: die Validität neuer bildgebender Untersuchungsverfahren, das Spektrum der Nebenwirkungen von Chemotherapeutika, charakteristische Muster von Nebenerkrankungen bei Krebsleiden — um nur einige zu nennen. Hier sind es die Mißbildungen. Ein kurzer Abriss gibt Einblicke in Ätiologie, Pathogenese und Häufigkeitsverhalten. Die eigenen korrelationsstatistischen Untersuchungen gehen von der Validität der klinischen Diagnostik aus — zu Recht, wie die Ergebnisse belegen. Die Un-

tersuchungen zur Interaktion von Mißbildungen machen den größeren Teil der Zusammenstellung aus.

Der große Vorzug einer umfangreicheren Zusammenstellung von Sektionsfällen liegt in der gleichmäßig guten Befunderhebung. Diese ist an die seit Generationen konstante Sektionstechnik gebunden. Selbstverständlich ist sie nicht für alle Untersucher (und sicherlich nicht für einen größeren Zeitraum) gleich gut. Formal läßt sich jedoch zeigen, daß diagnostische Fehlklassifikationen (auch gegenüber dem Null-Befund) tatsächlich vorhandene Unterschiede zwischen Verstorbenen mit einer bestimmten Krankheit gegenüber den Kontrollfällen verringern, nicht aber verstärken bzw. (fälschlicherweise) vortäuschen. Dies gilt auch für die hier vorgelegte Untersuchung, in der ein solcher Klassifikationsfehler angenommen werden muß, ohne daß er quantifiziert werden kann. Man darf davon ausgehen, daß die errechneten Differenzen nicht größer als die tatsächlichen Unterschiede sind.

Das größere über Jahre sich hinziehende Arbeitsprogramm stand unter dem Titel „Anomaliekomplex und Zufallssyndromie“ — Titel einer Mitteilung von Hans GÜNTHER/Leipzig 1949. Das damals von Hans GÜNTHER benutzte und explizit erläuterte Begriffssystem hat zwischenzeitlich durch die Anwendung standardisierter statistischer Methoden nicht nur eine Differenzierung, sondern auch eine sehr weitgehende Änderung seines Bedeutungsinhaltes erfahren. Der Titel der Untersuchung trägt diesem Wandel Rechnung.

Der Kommission „Theoretische Pathologie“ der mathematisch-naturwissenschaftlichen Klasse der HEIDELBERGER AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN schulde ich Dank in mehrfacher Hinsicht: dem Vorsitzenden der Kommission, Prof. Dr. Dr. h. c. mult. W. DOERR, für die Unterstützung während der langjährigen Bearbeitung des Problemereiches; dem Vorsitzenden des Arbeitskreises „Modelle“, Prof. Dr. Dr. h. c. H. SCHAEFER insbesondere, die Mitglieder des Arbeitskreises eingeschlossen, verdanke ich vielfältige Anregungen resultierend aus stetigen Kontakten gemeinsamer Arbeit. Der nachdrückliche und wiederholte Hinweis auf die Notwendigkeit derartiger Untersuchungen kam aus diesem Kreis. Prof. Dr. N. VICTOR (Abteilung für Medizinische Dokumentation und Statistik) und Prof. Dr. F. VOGEL (Abteilung Allgemeine Humangenetik) danke ich für Durchsicht und Anbringung von Korrekturen.

Inhaltsverzeichnis

<i>I. Prolog</i>	1
<i>II. Begriffliche Abgrenzung</i>	2
<i>III. Stand der Forschung</i>	7
1. Häufigkeit	7
2. Unsicherheiten statistischer Angaben	13
3. Allgemeines Modell	14
4. Pathogenese	16
a) Allgemeines	16
b) Anlage	18
c) Lokalfaktoren	19
d) Physikalische Einflüsse	19
e) Chemische und sonstige Einflüsse	20
f) Pharmaka	23
g) Möglichkeiten der Identifikation pathogenetisch wirksamer Mißbildungsfaktoren	26
5. Erbliche Krankheiten, Krebs (ohne Inborn errors of metabolism)	26
<i>IV. Eigene Untersuchungen</i>	28
1. Material und Methode	28
2. Validität der ärztlichen Diagnostik	37
3. Assoziationen	41
a) Herz-Kreislaufsystem	42
b) Magen-Darm-System	46
c) Organe des Abdomens	49
d) Uropoetisches System	52
e) Genitalsystem	54
f) Respiratorisches System	57
g) Zentralnervensystem	59
h) Endokrines System	62
i) Gesichtsschädel	64
j) Extremitäten	67
k) Skelettsystem	69
l) Syndrome	72
4. Cluster	73

X	Inhaltsverzeichnis	
	5. Syndromatische Interrelationen	75
	6. Mißbildung und Krebs	78
V.	<i>Diskussion</i>	86
	1. Definition	86
	2. Untersuchungsgut und Statistik	87
	3. Pathogenese	89
	4. Ätiologie	94
	5. Validität	96
	6. Ontogenese und Selektion	97
VI.	<i>Zusammenfassung</i>	100
VII.	<i>Epilog</i>	102
VIII.	<i>Literatur</i>	103
IX.	<i>Sachverzeichnis</i>	116