

Aus der Abteilung für Kinderchirurgie, Kindertraumatologie und Kinderurologie  
der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß und Transplantationschirurgie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Prävalenz und 1-Jahres-Überlebensrate ausgewählter Majoranomalien  
in Sachsen-Anhalt in den Jahren 2000-2017**

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von	Friederike Pauline Stimming
aus	Henstedt-Ulzburg
Magdeburg	2023

# **Dokumentationsblatt**

## **Bibliographische Beschreibung**

Stimming, Friederike Pauline:

Prävalenz und 1-Jahres-Überlebensrate ausgewählter Majoranomalien in Sachsen-Anhalt in den Jahren 2000-2017. - 2023. - 86 Blatt, 7 Abbildungen, 8 Tabellen, 3 Anlagen

## **Kurzreferat**

Angeborene Anomalien spielen weltweit eine wichtige Rolle in Hinblick auf die Säuglingsmorbidity und -mortality. Mit der vorliegenden Studie werden aktuelle Daten zur Prävalenz, zu den Schwangerschaftsausgängen und den 1-Jahres-Überlebensraten für von folgenden ausgewählten angeborenen Anomalien betroffenen Kindern in Sachsen-Anhalt, Deutschland bereitgestellt: HLHS (hypoplastisches Linksherzsyndrom), TGA (Transposition der großen Gefäße), TOF (Fallot-Tetralogie), EA (Oesophagusatresie), RA (Rektumatresie), CDH (Zwerchfellhernie), SB (Spina bifida), OM (Omphalozele) und GAS (Gastroschisis).

Es erfolgte eine retrospektive Analyse einer populationsbasierten Kohorte aus den Jahren 2000 bis 2017, unter Einschluss von 1.012 Fällen. Bei der Survivalanalyse wurden verschiedene Einflussfaktoren berücksichtigt. Die Gesamtprävalenzraten reichten von 2,5 (CDH) bis 5,8 (SB) pro 10.000 Geburten. Die Lebendgeburtenprävalenzen waren niedriger. Insgesamt überlebten 88,3% der lebendgeborenen Kinder das erste Lebensjahr. Die 1-Jahres-Überlebensrate *aller* Fälle, einschließlich der fetalen Verluste, betrug lediglich 61,6%. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 35,6% für syndromale Fehlbildungen, 57,6% für Mehrfachfehlbildungen und 68,6% für isolierte Fehlbildungen. Während des angegebenen Studienzeitraums wurde keine kontinuierliche Verbesserung der Überlebensrate verzeichnet. Die Überlebensraten von Säuglingen mit angeborenen Anomalien in Sachsen-Anhalt sind mit nationalen und internationalen Studien vergleichbar.

## **Schlüsselwörter**

Majoranomalien, Prävalenz, 1-Jahres-Überlebensrate

# Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt .....	I
Bibliographische Beschreibung.....	I
Kurzreferat .....	I
Schlüsselwörter .....	I
Inhaltsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis .....	V
Abkürzungsverzeichnis .....	VI
1. Einführung.....	1
1.1. Angeborene Fehlbildungen .....	1
1.2. Definitionen angeborener Fehlbildungen.....	1
1.3. Ursachen angeborener Fehlbildungen.....	2
1.4. Pränataldiagnostik .....	2
1.5. Gesetzliche Regelung zum Schwangerschaftsabbruch in Deutschland .....	4
1.6. Ausgewählte Majoranomalien.....	4
1.6.1. Hypoplastisches Linksherzsyndrom (Q23.4) .....	5
1.6.2. Fallot-Tetralogie (Q21.3) .....	6
1.6.3. Transposition der großen Gefäße (Q20.1/Q20.3).....	7
1.6.4. Spina bifida (Q05).....	8
1.6.5. Zwerchfellhernie (Q79.0-Q79.1).....	8
1.6.6. Oesophagusatresie (Q39.0-Q39.4) .....	9
1.6.7. Rektumatresie (Q42.0-Q42.3).....	10
1.6.8. Omphalozele (Q79.2) .....	11
1.6.9. Gastroschisis (Q79.3).....	12
1.7. Fehlbildungsregister .....	13
1.7.1. Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt.....	13
1.7.2. EUROCAT .....	14
1.7.3. ICBDSR .....	14
1.7.4. KiRaFe .....	15
1.8. Lebend- und Totgeborene in Sachsen-Anhalt.....	15
1.9. Zielstellung.....	16
2. Material und Methoden .....	18
2.1. Datenerhebung .....	18
2.2. Datenverarbeitung .....	19
2.3. Datenanalyse und statistische Auswertung .....	22

2.4.	Berechnung der Prävalenz.....	23
3.	Ergebnisse .....	25
3.1.	Gesamt- und Lebendgeborenenprävalenzen .....	25
3.2.	Geschlechtsverteilung .....	27
3.3.	Maternales Alter.....	28
3.4.	Isolierte, syndromale und Mehrfachfehlbildungen.....	29
3.5.	Pränatale Diagnose.....	30
3.6.	Schwangerschaftsausgang .....	32
3.7.	Survivalanalyse .....	34
3.8.	Einflussfaktoren .....	37
3.8.1.	Auftreten als isolierte, syndromale und Mehrfachfehlbildungen .....	38
3.8.2.	Vorliegen einer pränatalen Diagnose .....	39
3.8.3.	Geburtsgewicht und Gestationsalter.....	39
3.8.4.	Häufigkeiten der verschiedenen Schwangerschaftsausgänge, Mortalität im ersten Lebensjahr und 1-Jahres-Überlebensrate in Bezug auf die Terzile.....	41
3.9.	Vergleich des Geburtsgewichtes mit der sachsen-anhaltischen Gesamtgeburtstkohorte aus den Jahren 2000-2012.....	42
4.	Diskussion.....	44
4.1.	Prävalenz.....	44
4.2.	Geschlecht.....	45
4.3.	Pränatale Diagnose.....	46
4.4.	Survivalanalyse .....	48
4.4.1.	Berücksichtigung der induzierten Aborte.....	49
4.4.2.	Einflussfaktoren .....	51
5.	Zusammenfassung.....	55
6.	Anmerkung.....	56
	Literaturverzeichnis.....	57
	Danksagung.....	67
	Ehrenerklärung.....	68
	Darstellung des Bildungsweges .....	69
	Veröffentlichungen .....	70
	Anhang .....	71
	Anlage I: Meldebogen grün.....	71
	Anlage II: Meldebogen weiß.....	77
	Anlage III: Ethikvotum .....	79

# **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Prävalenzen, Lebendgeborene und pränatale Diagnosen .....	26
Tabelle 2: Verteilung von isolierten, syndromalen und Mehrfachfehlbildungen, Alter der Mütter und Geschlechtsverteilung .....	28
Tabelle 3: Schwangerschaftsausgänge .....	33
Tabelle 4: 1-Jahres-Überleben aller Fälle mit ausgewählten Majoranomalien in Sachsen-Anhalt .....	35
Tabelle 5: 1-Jahres-Überleben der Lebendgeborenen mit Majoranomalien in Sachsen-Anhalt ..	36
Tabelle 6: Einflussfaktoren des Schwangerschaftsausganges, der Mortalität im ersten Lebensjahr und der 1-Jahres-Überlebensrate .....	38
Tabelle 7: Einfluss des Geburtsgewichtes und des Gestationsalters auf die 1-Jahres-Überlebensrate der Lebendgeborenen .....	40
Tabelle 8: Verteilung des Geburtsgewichtes der Lebendgeborenen und Vergleich mit einer sachsen-anhaltischen Gesamtkohorte .....	43

# **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Entwicklung der jährlichen Geburtenzahlen (Lebend- und Totgeborene) in Sachsen-Anhalt während der Jahre 2000-2017 .....	16
Abbildung 2: Gesamt- und Lebendgeborenenprävalenzen der Majoranomalien pro 10.000 Geburten in Sachsen-Anhalt.....	27
Abbildung 3: Altersverteilung der Mütter in der Studienkohorte zum Zeitpunkt der Geburt bzw. des Abortes.....	29
Abbildung 4: Prozentualer Anteil der Fälle mit pränataler Diagnose einer Fehlbildung .....	32
Abbildung 5: Häufigkeiten der verschiedenen Schwangerschaftsausgänge in Abhängigkeit von der Diagnose.....	34
Abbildung 6: 1-Jahres-Überleben der Lebendgeborenen mit Majoranomalien in Sachsen-Anhalt .....	37
Abbildung 7: Vergleich der Überlebensraten unter Berücksichtigung aller Fälle während der verschiedenen Terzile.....	41

# **Abkürzungsverzeichnis**

AOK - Allgemeine Ortskrankenkasse

B-HCG - humanes Choriongonadotropin

CDH - Zwerchfellhernie

DIMDI - Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information

DNS - Desoxyribonukleinsäure

EA - Oesophagusatresie

ECMO - extrakorporale Membranoxygenierung

ELBW - extremely low birth weight

ETS - Ersttrimesterscreening

EUROCAT - European Surveillance of Congenital Anomalies

FETO - fetoscopic endoluminal tracheal occlusion

GAS - Gastroschisis

GenDG - Gendiagnostikgesetz

HLHS - Hypoplastisches Linksherzsyndrom

ICBDSR - International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research

ICD 10 GM - International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Version, German Modification

KI - Konfidenzintervall

KiRaFe - Kinder Register für angeborene Fehlbildungen

LBW - low birth weight

NIPT - nicht-invasiver Pränataltest

OM - Omphalozele

PAPP-A - pregnancy associated plasmaprotein A

RA - Rektumatresie

SB - Spina bifida

SSW - Schwangerschaftswoche

TGA - Transposition der großen Gefäße

TOF - Fallot-Tetralogie

VLBW - very low birth weight

WHO - World Health Organization

# **1. Einführung**

## **1.1. Angeborene Fehlbildungen**

Angeborene Fehlbildungen gehören nach Angaben des European Perinatal Health Report von 2015 neben der Frühgeburtlichkeit und der intrauterinen Wachstumsretardierung zu den Hauptursachen der perinatalen Morbidität und Mortalität in Europa.<sup>1</sup> Sie machten in den USA in den Jahren 2010 bis 2012 31% der Todesursachen bei reifgeborenen Säuglingen aus.<sup>2</sup> Auch in Europa waren in den Jahren 2000 bis 2015 26% der Todesfälle bei Kindern innerhalb des ersten Lebensjahres auf angeborene Fehlbildungen zurückzuführen.<sup>3</sup> In Deutschland rangieren angeborene Fehlbildungen seit 20 Jahren auf Platz zwei der häufigsten Todesursachen im Säuglingsalter.<sup>4</sup>

Der größte Teil der durch angeborene Fehlbildungen verursachten Todesfälle findet innerhalb des ersten Lebensjahres statt.<sup>3,5,6</sup>

## **1.2. Definitionen angeborener Fehlbildungen**

Nach WHO-Definition handelt es sich bei angeborenen Fehlbildungen um strukturelle oder funktionelle Anomalien, die während der pränatalen Entwicklung entstehen.<sup>7</sup> Angeborene Fehlbildungen können sowohl intrauterin, zur Geburt oder zu einem späteren Zeitpunkt diagnostiziert werden, wobei sich der Begriff *angeboren* auf das Bestehen vor bzw. bei der Geburt bezieht.<sup>7</sup> Sie können isoliert, als Mehrfachfehlbildungen oder im Rahmen von Sequenzen oder Syndromen auftreten.<sup>8</sup> Als Mehrfachfehlbildung wird das Auftreten von zwei oder mehr, voneinander unabhängigen Fehlbildungen, welche nicht durch ein zugrundeliegendes Syndrom oder eine Sequenz erklärt werden können, bezeichnet.<sup>9</sup>

Bei großen Fehlbildungen, auch Majoranomalien genannt, handelt es sich um solche, die die Lebensfähigkeit und -qualität der betroffenen Kinder beeinträchtigen und interventionsbedürftig sind.<sup>10</sup> Dagegen handelt es sich bei kleinen Fehlbildungen, sogenannten Minoranomalien, um morphologische Auffälligkeiten, welche keinen individuellen Krankheitswert aufweisen.<sup>11</sup>

In Europa sind nach Angaben von EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) etwa 2,4% der Geborenen von einer Majoranomalie betroffen.<sup>10</sup>



### **1.3. Ursachen angeborener Fehlbildungen**

Die genauen Ursachen vieler Fehlbildungen sind noch ungeklärt, man geht aktuell von einer genetisch-multifaktoriellen Genese aus.

So gibt es eine Reihe bekannter genetischer, umweltbedingter und anderer Risikofaktoren. Zu den genetischen Faktoren gehören beispielsweise die Chromosomenanomalien oder die Genmutationen. Umweltbedingte Risikofaktoren umfassen unter anderem ionisierende Strahlung, polychlorierte Biphenyle, verschiedene Arzneimittel (z. B. Thalidomid, Retinoide) sowie Alkohol, Tabak und andere Rauschmittel. Neben Infektionskrankheiten (z. B. Röteln, Syphilis) können auch Stoffwechselerkrankungen der Mutter, wie z. B. eine Phenylketonurie, zu Fehlbildungen führen. Als sozioökonomische Faktoren sind ein geringes Einkommen und ein niedriger sozioökonomischer Status zu berücksichtigen, welche mit einem häufigeren Auftreten angeborener Fehlbildungen assoziiert sind. Erklärungsversuche bestehen hier in einem schlechteren Ernährungszustand der werdenden Mutter (z. B. Folsäuremangel), einer verstärkten Exposition gegenüber ansteckenden Krankheiten oder schädlichen Substanzen sowie einem schlechteren Zugang zu medizinischer Versorgung.<sup>7,8,10-12</sup>

Weitere Risikofaktoren bestehen in einem jüngeren oder, in Bezug auf Chromosomenanomalien und das Down Syndrom, einem erhöhten maternalen Alter.<sup>13-15</sup> Zudem wurden nach assistierter Reproduktion erhöhte Fehlbildungsraten beobachtet.<sup>16,17</sup>

### **1.4. Pränataldiagnostik**

Angeborene Fehlbildungen können, wie bereits erwähnt, prä- oder postnatal diagnostiziert werden. Zur Diagnose während der Schwangerschaft stehen in Deutschland verschiedene pränataldiagnostische Maßnahmen zur Verfügung. Der Begriff der Pränataldiagnostik umfasst alle vorgeburtlichen Untersuchungen, die darauf zielen, Informationen über das Kind, bzw. über mögliche Erkrankungen oder Fehlbildungen desselben, zu gewinnen.<sup>18</sup> In Abhängigkeit von der vorliegenden Diagnose können eine optimierte perinatale Behandlung und bei Bedarf die Entbindung in einem spezialisierten Zentrum ermöglicht werden oder, im Falle besonders schwerwiegender Fehlbildungen, Überlegungen zu einem Schwangerschaftsabbruch initiiert werden.<sup>19</sup>

Der Anteil pränatal diagnostizierter Fälle variiert deutlich zwischen den verschiedenen Erkrankungen und zwischen Fällen mit isolierten Fehlbildungen, multiplen Fehlbildungen oder solchen, die im Rahmen von genetischen Syndromen auftreten.<sup>19-22</sup>

Als gesetzliche Grundlage dienen in Deutschland neben dem Gendiagnostikgesetz (GenDG) vom 1. Februar 2010 die vom gemeinsamen Bundesausschuss veröffentlichten Mutterschafts-Richtlinien.<sup>23</sup> Nach Angabe der Mutterschafts-Richtlinien sollen jeder Frau während einer Schwangerschaft drei Routine-Ultraschalluntersuchungen, in der 9.-12. SSW (1. Screening), in der 19.-22. SSW (2. Screening) und in der 29.-32. SSW (3. Screening), angeboten werden. Bei Auffälligkeiten können sie durch weiterführende Untersuchungen, wie einer Doppler-Sonographie oder einem Fein-Ultraschall, ergänzt werden. Bei Risikoschwangerschaften, zu denen nach Mutterschafts-Richtlinien unter anderem die Schwangerschaften Erstgebärender nach dem 35. Lebensjahr zählen, können weitere diagnostische Maßnahmen angeboten werden. Es besteht die Möglichkeit mithilfe einer Amniozentese (Fruchtwasserpunktion), welche als Goldstandard gilt, alternativ einer Chorionzottenbiopsie (Plazentapunktion) oder einer Chordozentese (Nabelschnurpunktion), Material für eine zytogenetische Untersuchung zu gewinnen.<sup>23</sup> Die genannten Untersuchungen gehören zu den invasiven pränataldiagnostischen Maßnahmen und sind mit Risiken wie Infektionen, vorzeitiger Wehentätigkeit, Früh- oder Fehlgeburtslichkeit verbunden. In aktuellen Studien aus großen Zentren beträgt das Fehlgeburtsrisiko nach Chordozentese mittlerweile <1% und entspricht nach Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese dem Fehlgeburtsrisiko der Kontrollgruppe ohne vorausgegangene invasive Diagnostik.<sup>24,25</sup>

Nachdem früher hauptsächlich das maternale Alter für die Indikationsstellung einer invasiven Diagnostik von Bedeutung war, stehen heute zusätzlich nicht-invasive Verfahren zur Verfügung.<sup>26</sup> So ist beispielsweise das Ersttrimesterscreening (ETS) als individuelle Risikobestimmung für kindliche Trisomien verfügbar. Diese erfolgt anhand biochemischer Laborwerte (PAPP-A (pregnancy associated plasmaprotein A) und freies  $\beta$ -HCG (humanes Choriongonadotropin)) und sonographischer Parameter in Kombination mit dem maternalen Alter.<sup>26</sup> Als weiteres Verfahren steht der nicht-invasive Pränataltests (NIPT) mit Analyse der zellfreien fetoplazentaren DNS im maternalen Blut zur Verfügung. Mithilfe des NIPT können mit relativ hoher Sicherheit fetale Trisomien und Störungen der Gonosomen bestimmt werden.<sup>26</sup>

Allerdings handelt es sich beim ETS und dem NIPT per definitionem nicht um diagnostische Verfahren, da je nach gewählter Methode und vorliegender Erkrankung unterschiedlich hohe Raten falsch-positiver Ergebnisse resultieren. So wird bei einem erhöhten Risiko im ETS bzw. bei auffälligen Testergebnissen im NIPT jeweils eine invasive Diagnostik zur Befundbestätigung empfohlen. Beide Verfahren sind bisher keine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung und müssen von den werdenden Eltern in der Regel selbst bezahlt werden.<sup>26</sup>

## **1.5. Gesetzliche Regelung zum Schwangerschaftsabbruch in Deutschland**

Grundsätzlich gilt ein Schwangerschaftsabbruch in Deutschland als strafbar. Die Paragraphen 218-219 des Strafgesetzbuches (StGb) regeln, unter welchen Umständen ein Abbruch erlaubt ist. So sind Schwangerschaftsabbrüche auch ohne zeitliche Frist rechtmäßig, wenn nach ärztlicher Erkenntnis das Leben der Schwangeren in Gefahr ist oder eine schwerwiegende Beeinträchtigung des körperlichen oder seelischen Gesundheitszustandes der Schwangeren droht und diese nicht auf eine andere zumutbare Weise abgewendet werden kann.

Auch wenn kindliche Fehlbildungen in der Gesetzgebung nicht explizit erwähnt werden, könnten sie im Sinne einer medizinischen Indikation einen Abbruch nach pränataler Diagnosestellung erlauben.

Im Jahr 2021 wurden dem Statistische Bundesamt insgesamt 94.596 durchgeführte Schwangerschaftsabbrüche in Deutschland gemeldet. Davon wurden 4,1% aufgrund einer „medizinischen Indikation“ vorgenommen.<sup>27</sup>

## **1.6. Ausgewählte Majoranomalien**

Im Folgenden werden nähere Erläuterungen zu den einzelnen Diagnosen der in der vorliegenden Arbeit analysierten Majoranomalien gegeben. Es handelt sich im Einzelnen um das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS), die Fallot-Tetralogie (TOF), die Transposition der großen Gefäße (TGA), die Spina bifida (SB), die Zwerchfellhernie (CDH), die Oesophagusatresie (EA), die Rektumatresie (RA), die Omphalozele (OM) und die Gastroschisis (GAS).

### **1.6.1. Hypoplastisches Linksherzsyndrom (Q23.4)**

Das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) ist eine der schwersten angeborenen Herzfehlbildungen und besteht in der Unfähigkeit des linken Ventrikels eine ausreichende systemische Perfusion zu ermöglichen.<sup>28</sup> Dabei ist ein hypoplastischer linker Ventrikel mit einer Aorten- und bzw. oder Mitralklappenatresie oder -stenose und gegebenenfalls weiteren Herzfehlbildungen assoziiert.<sup>29</sup> Die Prävalenz wird mit 2,3 bis 2,9 pro 10.000 Geburten angegeben.<sup>10,30,31</sup> Es liegen eher selten nichtkardiale Begleitfehlbildungen, Chromosomenanomalien oder Syndrome vor, verschlechtern dann jedoch die Prognose.<sup>32-34</sup>

Die Diagnose erfolgt oft schon intrauterin durch eine Sonographie.<sup>28,35</sup> Nach pränataler Diagnose entscheiden sich die Eltern häufig für einen Schwangerschaftsabbruch.<sup>34,36</sup>

Bei versäumter pränataler Diagnosestellung wird das meist zunächst stabile Neugeborene postnatal mit Verschluss des Ductus arteriosus Botalli rasch symptomatisch, wobei der Verlauf bei Kindern ohne oder mit nur geringer interarterialer Kommunikation dramatischer ist. Entscheidend ist in diesem Moment die rasche Initiierung einer Prostaglandininfusion. Ohne Operation ist die Diagnose eines HLHS letal. Bei pränataler Verdachtsdiagnose wird die Entbindung in einem spezialisierten Zentrum prognoseempfohlen.<sup>28,37</sup>

Die komplexe operative Versorgung erfolgt in der Regel über mehrere Jahre, klassischerweise in drei Stufen, beginnend mit dem Bilden einer Neo-Aorta aus Aorta und Pulmonalarterie bei der Norwood-Operation in der ersten Lebenswoche. Im Alter von 3-6 Monaten erfolgt die obere cavopulmonale Anastomose nach Glenn oder Hemi-Fontan und im Kleinkindalter die totale cavopulmonale Anastomose nach Fontan. Das finale Ziel besteht in einer Kreislaufumleitung über den rechten Ventrikel und einer passiven Perfusion der Lungenstrombahn.<sup>28,37</sup> Dabei handelt es sich per definitionem um ein „palliatives“ Vorgehen, da das Ziel nicht in der anatomischen Korrektur mit Erreichen einer normalen Kreislaufsituation besteht, sondern in einer Krankheits- bzw. Symptomlinderung.<sup>38</sup> Bei Therapieversagen der Palliation ist eine Herztransplantation angezeigt.<sup>37</sup>

Bei der Gießen-Hybrid-Therapie als Alternative zur klassischen Therapie wird der erste Schritt durch ein Pulmonalarterienbanding und Stentanlage im Ductus arteriosus, gegebenenfalls kombiniert mit einer Atriöseptostomie, ersetzt.<sup>39</sup> Zu den neueren

Therapieansätzen gehören die ultraschallgesteuerten fetalen perkutanen Herzkatheterinterventionen, wie beispielsweise die fetale aortale Ballonvalvuloplastie.<sup>40</sup> Auch wenn sich durch die Therapie die Überlebenschancen betroffener Kinder im Laufe der Jahre verbessert hat, bleibt die Prognose des HLHS sehr ernst, was sich in hohen Mortalitätszahlen innerhalb des ersten Lebensjahres zeigt. 20,0-54,0% der betroffenen Kinder überleben das erste Lebensjahr.<sup>5,6,32,41</sup>

### **1.6.2. Fallot-Tetralogie (Q21.3)**

Bei der Fallot-Tetralogie (TOF) handelt es sich um eine Herzfehlbildung, die aus einer Kombination von Ventrikelseptumdefekt, reitender Aorta, infundibulärer Pulmonalstenose und meist resultierender rechtsventrikulärer Hypertrophie besteht.<sup>29</sup> Die Prävalenz der TOF liegt zwischen 2,9 und 4,61/10.000.<sup>10,30,31,42</sup>

Der Anteil pränatal diagnostizierter Fälle ist mit den Jahren gestiegen.<sup>43</sup> Jedoch erfolgt, verglichen mit anderen Herzfehlbildungen wie beispielsweise dem univentrikulären Herzen, die Diagnosestellung bei vielen Patienten weiterhin erst nach der Geburt.<sup>35,44,45</sup> Die postnatale Symptomatik hängt vom Grad der rechtsventrikulären Ausflussbehinderung und der daraus resultierenden arteriell-venösen Durchmischung des Blutes ab. Sie kann von einer leichtgradigen Herzinsuffizienz bei geringer Obstruktion bis zu einer schweren Zyanose bei deutlicher Obstruktion reichen.<sup>46,47</sup>

Es können weitere Herzfehlbildungen sowie etwas seltener Koronaranomalien bestehen, die das notwendige therapeutische Vorgehen beeinflussen und die Prognose verschlechtern können. Aus diesem Grunde ist eine sorgfältige Diagnostik mittels Echokardiographie, bei Bedarf durch eine Herzkatheteruntersuchung ergänzt, notwendig.<sup>46,47</sup> Der überwiegende Anteil der Patienten weist keine extrakardialen Fehlbildungen auf.<sup>43,48</sup>

Das therapeutische Ziel besteht in einer Erweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes und einem Verschluss des Ventrikelseptumdefektes. Die Operation wird bei Kardioplegie mithilfe einer Herz-Lungen-Maschine durchgeführt.<sup>47</sup> Aufgrund erhöhter perioperativer Morbidität und Mortalität im Neugeborenenalter wird die Operation in der Regel im Alter von 3–12 Monaten angestrebt.<sup>47,49,50</sup> Bei initial schwerer oder im Verlauf progredienter Symptomatik kann eine Frühkorrektur notwendig werden. Angesichts oben genannter Verschlechterung der Prognose werden jedoch im Vorfeld palliative Maßnahmen, wie eine Prostaglandin- oder Betablocker-Therapie, eine Ballon-Valvuloplastie, eine Stent-Versorgung oder eine palliative Operation mit Blalock-

Taussig-Anastomose, in Betracht gezogen.<sup>47,49</sup> Die palliative Therapie hat dabei das Erreichen einer adäquaten Lungendurchblutung und die Stabilisierung bis zur Korrekturoperation zum Ziel.<sup>46</sup> Behandelt weist die TOF mittlerweile sehr gute 1-Jahres-Überlebensraten (85,7-97,6%)<sup>5,41</sup> bzw. eine geringe Säuglingssterblichkeit 11,1%<sup>44</sup> auf.

### **1.6.3. Transposition der großen Gefäße (Q20.1/Q20.3)**

Als Transposition der großen Gefäße (TGA) wird eine schwere, zyanotische Herzfehlbildung bezeichnet, bei welcher die Aorta dem rechten und die Pulmonalarterien dem linken Ventrikel entspringen. Auch die TGA kann sowohl in Kombination mit anderen, als auch ohne weitere Herzfehlbildungen auftreten.<sup>9,29</sup>

Mit einer Prävalenz von 3,0-3,71/10.000<sup>10,30,31,42</sup> gehört die TGA zu den häufigsten schweren Herzfehlbildungen. Sie ist eher selten mit Begleitfehlbildungen oder Chromosomenstörungen assoziiert.<sup>48,51</sup>

Die pränatale Diagnosestellung ist schwieriger als beispielsweise beim HLHS, da die Diagnose nicht im 4-Kammer-Blick, sondern nur unter Visualisierung des Ausflusstraktes möglich ist.<sup>44,52</sup> In den letzten Jahren ist der Anteil pränatal diagnostizierter Fälle angestiegen. Trotzdem findet bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten die Diagnose erst postnatal, manchmal erst nach einigen Tagen, statt.<sup>45,51,52</sup>

Die Symptomatik und der Schweregrad derselben sind abhängig von der vorliegenden Form bzw. den begleitenden Herzfehlbildungen und dem Grad der Durchmischung des venösen und arteriellen Blutes. Dabei kann sie von Symptomen einer Herzinsuffizienz über eine Zyanose bei Anstrengung bis hin zu einer ständigen generalisierten Zyanose reichen.<sup>53</sup> Bei nicht ausreichender Durchmischung des Blutes kann neben einer Prostaglandininfusion zum Offenhalten des Ductus eine notfallmäßige Ballonatrioseptostomie notwendig werden.<sup>51,53</sup>

Die endgültige Therapie erfolgt in der Regel innerhalb der ersten zwei Lebenswochen. Therapie der Wahl ist bei der häufigsten Form, der d-Transposition, die arterielle Switchoperation, bei der die Lungenvenen und die Aorta inklusive der Koronargefäße abgetrennt und in der anatomisch korrekten Position wieder anastomosiert werden.<sup>53,54</sup>

Die postoperative Prognose hat sich im Laufe der Jahre verbessert und die TGA weist mittlerweile gute 1-Jahres-Überlebensraten (75,7-92,5%),<sup>5,6,41</sup> bzw. eine geringe Säuglingssterblichkeit (4,2%) auf.<sup>44</sup>

#### **1.6.4. Spina bifida (Q05)**

Eine Spina bifida (SB) entsteht durch einen fehlerhaften Verschluss des Neuralrohrs zwischen der 3. und 4. Woche der embryonalen Entwicklung.<sup>55,56</sup> Sie ist gekennzeichnet durch eine Herniation von Hirnhäuten und bzw. oder Rückenmark durch eine unvollständig verschlossene Wirbelsäule. Eine Unterteilung der SB erfolgt in Meningozele, Myelomeningozele, Myelozele und Rhachischisis.<sup>9,29</sup>

In der Literatur werden Prävalenzraten von 3,5-5,1/10.000 angegeben.<sup>10,30,31,57</sup>

Die vorliegende Form und Höhe der Läsion bestimmen die neurologische Symptomatik sowie die Kurz- und Langzeitprognose. Die Symptome können von leichten neurologischen Auffälligkeiten über sensomotorische Querschnittsläsionen und Störungen der Enddarm- und Blasenfunktion bis zu kognitiven Einschränkungen reichen.<sup>56,58</sup> Die SB liegt in den meisten Fällen als isolierte Fehlbildung vor.<sup>57,59</sup>

Auch wenn eine perikonzeptionelle Folsäuresubstitution zur Prophylaxe allgemein anerkannt ist, ist die praktische Umsetzung selbiger in Europa bisher nur mäßig erfolgreich.<sup>58,60</sup>

Über erhöhte  $\alpha$ -Fetoprotein- und Acetylcholinesterase-Werte im mütterlichen Blut oder der Amnionflüssigkeit sowie die standardmäßige Sonographie werden sehr gute Raten pränatal diagnostizierter Fälle erzielt.<sup>58,59</sup> Der Diagnose einer SB schließt sich häufig die Entscheidung zu einem Schwangerschaftsabbruch an.<sup>10,57,59,61</sup>

Bei offenen Neuralrohrdefekten sollte spätestens 24-48 h postnatal eine chirurgische Deckung, unter anderem zum Infektionsschutz, erfolgen.<sup>56</sup> Alternativ zur postnatalen Versorgung werden mittlerweile offene fetalchirurgische oder fetoskopische Eingriffe angeboten.<sup>62,63</sup> In der „The Management of Myelomeningocele Study“ von Tulipan et al.<sup>64</sup> war in 44,0% der Fälle nach pränataler chirurgischer Versorgung und in 83,7% nach postnataler Versorgung die Anlage eines Shunts bei Hydrocephalus innerhalb des ersten Lebensjahres notwendig. Insgesamt werden bei von einer SB betroffenen Kindern mit 80,4-97,4% recht gute 1-Jahres-Überlebensraten verzeichnet.<sup>5,6,41,57</sup>

#### **1.6.5. Zwerchfellhernie (Q79.0-Q79.1)**

Bei der Zwerchfellhernie (CDH) prolabieren Abdominalorgane durch einen angeborenen Defekt des Zwerchfells, es kommt zum sogenannten Enterothorax, unter Umständen zu einer Mediastinalverlagerung und häufig zu einer Lungenhypoplasie.<sup>65,66</sup>

Die kongenitale CDH tritt mit einer Prävalenz von 2,61-2,8/10.000 auf.<sup>10,30,31</sup>

In der Studie von Colvin et al.<sup>67</sup> befand sich der Defekt in 84,0% der Fälle auf der linken Seite, in 14% auf der rechten Seite und in 2% der Fälle zentral.

Die Diagnosestellung erfolgt mit zunehmender Häufigkeit pränatal per Sonographie.<sup>67</sup> Postnatal variieren die Symptome, bestimmt durch den Ausprägungsgrad der Fehlbildung, zwischen deutlichen respiratorischen und mildereren gastrointestinalen Symptomen.<sup>68</sup> Begleitfehlbildungen und Chromosomenaberrationen liegen häufig vor.<sup>67,69</sup>

Zu den negativ-prognostischen Faktoren gehören eine Leberbeteiligung, eine relevante Lungenhypoplasie und die pulmonal-arterielle Hypertonie.<sup>65,70,71</sup>

In Abhängigkeit von der Defektart und resultierenden Prognose werden mittlerweile fetalchirurgische Eingriffe wie die minimalinvasive FETO (fetoscopic endoluminal tracheal occlusion) in Erwägung gezogen.<sup>72</sup> Die initiale postnatale Therapie besteht in einer kardiopulmonalen Stabilisierung. Sie beinhaltet bedarfsweise eine sofortige Intubation mit folgender schonender Beatmung mit permissiver Hyperkapnie, gegebenenfalls eine Hochfrequenzbeatmung oder eine Stickstoffmonoxid-Inhalation. In schweren Fällen kann eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) notwendig sein.<sup>65,66</sup>

Ziel der kurativen Therapie ist der operative Verschluss des Zwerchfeldefektes. Dafür stehen thorakoskopische und offen chirurgische Verfahren zur Verfügung.<sup>73</sup>

Die Kinder mit angeborener CDH haben nach wie vor keine gute Prognose. Trotz oben genannter Maßnahmen werden nicht unerhebliche Mortalitätszahlen verzeichnet. In der Literatur wird von eingeschränkten 1-Jahres-Überlebensraten zwischen 52,1% und 74,5% berichtet.<sup>5,6,41,67</sup>

#### **1.6.6. Oesophagusatresie (Q39.0-Q39.4)**

Bei der Oesophagusatresie/-stenose/-fistel, im Weiteren Oesophagusatresie (EA) genannt, handelt es sich um eine Kontinuitätsunterbrechung oder Stenosierung unterschiedlichen Grades des Oesophagus mit oder ohne Trachealfistel.<sup>74</sup>

Die EA tritt mit einer Prävalenz von 2,17 -2,41/10.000 auf.<sup>10,30,31</sup>

Eine Klassifikation kann anhand der anatomischen Form vorgenommen werden, bestimmt durch den jeweiligen Sprachraum sind die Klassifikationen nach Vogt<sup>75</sup> oder Gross<sup>76</sup> verbreitet.

Es liegen häufig Begleitfehlbildungen, insbesondere Herzfehlbildungen,<sup>77</sup> Syndrome oder Chromosomenstörungen vor.<sup>65,78,79</sup>



Pränatal können ein wiederholt sonographisch nicht darstellbarer oder kleiner Magen sowie ein zunehmendes Polyhydramnion hinweisend sein.<sup>79,80</sup> Die in der Literatur angegebenen Raten pränatal diagnostizierter Fälle weisen einen breiten Schwankungsbereich auf.<sup>77,79,80</sup> Postnatal imponiert ein rezidivierendes Verschlucken beim Füttern, welches meist eine rasche Diagnosestellung ermöglicht.<sup>65,78</sup> Die Diagnosesicherung und gegebenenfalls eine erste Klassifikation erfolgen postnatal durch eine Röntgenaufnahme des Thorax, nur bedarfsweise mit Kontrastmittel,<sup>65</sup> sowie häufig mithilfe einer Bronchoskopie.<sup>79</sup>

Die kurative Therapie kann thorakoskopisch oder offen chirurgisch erfolgen.<sup>79</sup> Sie beinhaltet in Abhängigkeit von der vorliegenden Form den Verschluss der tracheo-oesophagealen Fistel und bzw. oder eine Anastomosierung der Oesophagus-Enden. Bei sehr langer Distanz zwischen den Enden ist dafür ein mehrzeitiges Vorgehen notwendig.<sup>65</sup> Insbesondere die isolierten Fälle weisen mit 1-Jahres-Überlebensraten von 97,1-100% eine sehr gute Prognose auf.<sup>5,6</sup>

### **1.6.7. Rektumatresie (Q42.0-Q42.3)**

Die anorektalen Malformationen, im Weiteren als Rektumatresie (RA) bezeichnet, definieren sich durch eine Kontinuitätsunterbrechung des anorektalen Kanals oder eine Stenose des Analkanals, jeweils mit oder ohne Fistelbildung zu benachbarten Organen.<sup>9</sup> Die in der Literatur angegebenen Prävalenzraten variieren zwischen 3,1 und 4,68 pro 10.000 Geburten.<sup>10,30,31</sup>

Die anorektalen Fehlbildungen werden in Abhängigkeit von den vorliegenden anatomischen Gegebenheiten, die die postoperative Prognose bezüglich der Enddarmfunktionalität und Kontinenz bestimmen, klassifiziert.<sup>81,82</sup> Sie sind häufig mit Begleitfehlbildungen assoziiert,<sup>82,83</sup> welche die Prognose maßgeblich beeinflussen.<sup>84</sup>

Die pränatale Diagnose ist schwierig,<sup>84</sup> insbesondere bei isolierten Fällen.<sup>82</sup> Sonographisch kann die RA durch eine Dilatation des distalen Kolons oder des Rektums und intraluminale Kalzifikationen auffallen.<sup>84</sup> Spätestens in der klinischen Untersuchung postnatal sollte die Diagnose gestellt werden.<sup>83</sup> Eine weitere Verzögerung der Diagnosestellung kann zu Komplikationen, wie beispielsweise einer Darmperforation, führen.<sup>83</sup> Zur weiteren Klassifizierung und Planung des operativen Vorgehens können Ultraschall, Röntgen oder eine Schnittbildgebung notwendig werden.<sup>81</sup>

Nach genauer Bestimmung der vorliegenden Form und Diagnostik sowie Erstversorgung eventueller Begleitfehlbildungen erfolgt die operative Therapie. In Abhängigkeit von der

Form und dem Geschlecht kann ein einzeitiges Vorgehen möglich oder ein mehrzeitiges Vorgehen, mit protektiver Kolostomie als Zwischenschritt und einer späteren endgültigen operativen Versorgung nach der Neugeborenenperiode, notwendig sein.<sup>81</sup>

Glinianaia et al.<sup>5</sup> verzeichneten für die Fälle mit isolierter RA mit 99,0% ausgesprochen gute 1-Jahres-Überlebensraten. In der Studie von Wang et al.<sup>41</sup> wurden auch unter Einschluss von Mehrfachfehlbildung 1-Jahres-Überlebensraten von 87,7% verzeichnet.

### **1.6.8. Omphalozele (Q79.2)**

Bei der Omphalozele (OM) treten Abdominalorgane hernienartig im Bereich des Nabelrings aus und sind von Peritoneum und Amnion umgeben.<sup>9,85</sup>

Für die OM werden Prävalenzen zwischen 1,86 und 3,0 pro 10.000 Geburten angegeben.<sup>10,30,31,86</sup> Sie gehört zu den häufigsten Bauchwanddefekten und wird in der Regel pränatal sonographisch diagnostiziert.<sup>65</sup> Hinweisend kann ein erhöhtes alpha-Fetoprotein im maternalen Serum sein.<sup>87</sup>

Es liegen häufig Begleitfehlbildungen und Chromosomenstörungen vor, welche einen maßgeblichen Einfluss auf die Prognose der Patienten haben.<sup>85,86,88</sup> So liegen die Mortalitätsraten von isolierten Fällen deutlich unter denen der Fälle mit Begleitfehlbildungen oder Chromosomenstörungen.<sup>86,88</sup> In der Studie von Glinianaia et al.<sup>5</sup> wurden 93,1%-ige 1-Jahres-Überlebensraten für isolierte Fälle berichtet. Wang et al.<sup>41</sup> berichteten hingegen unter Einschluss von Mehrfachfehlbildung von 1-Jahres-Überlebensraten bei 69,5%.

Verglichen mit der Gastroschisis sind eher die Kinder älterer Mütter von einer OM betroffen.<sup>85,87</sup>

Sofern der die Organe umgebende Zelensack intakt ist, besteht neben der Diagnostik und Versorgung der Begleitfehlbildungen eine eher geringe Operationsdringlichkeit. Ziel des Eingriffs ist die Rückverlagerung der prolabierte Organe in die Bauchhöhle mit anschließendem Verschluss derselben. Bei sehr großen Defekten ist dies aufgrund eines zu geringen Fassungsvermögens der Bauchhöhle und eines damit postoperativ resultierenden zu hohen intraabdominellen Druckes nicht mit einem Eingriff möglich. In Abhängigkeit von der Größe kann ein mehrzeitiges Vorgehen über Tage bis Wochen vonnöten sein.<sup>65</sup>

Bei sehr großen, sogenannten Giant-Omphalozele, bei denen sich relevante Leberanteile im Bruchsack befinden und eine ausgeprägte viszero-abdominale Dysproportion sowie oftmals begleitend eine Lungenhypoplasie bestehen, muss zunächst ein konservatives

Vorgehen mit verzögertem Bauchdeckenverschluss nach vorübergehender Anlage beispielsweise einer speziellen Plastikfolie („silastic sheet“) oder eines Gore-Tex-Patches erwogen werden.<sup>89</sup>

### **1.6.9. Gastroschisis (Q79.3)**

Bei der Gastroschisis (GAS) handelt es sich um einen paraumbilikalischen Bauchwanddefekt unterschiedlicher Ausprägung, der üblicherweise rechts lateral der intakten Nabelschnur liegt. Durch den Defekt können Anteile des Dün- und Dickdarms, seltener auch des Magens oder der Leber hervortreten. Im Vergleich zur OM sind die Organe hier jedoch nicht von einem schützenden Zelensack umgeben und liegen frei.<sup>29,65</sup>

In der Literatur wird von steigenden Gastroschisisprävalenzen berichtet, sie liegen zwischen 2,5 und 5,12/10.000.<sup>10,30,31,90</sup>

Damit gehört die GAS neben der OM zu den häufigsten Bauchwanddefekten. Sie wird meist pränatal diagnostiziert.<sup>90</sup> Hinweisend kann, wie bei der OM, ein erhöhtes alpha-Fetoprotein im mütterlichen Serum sein.<sup>87</sup> Beweisend ist die sonographische Darstellung frei im Fruchtwasser schwimmender Darmanteile nach der 10.-12. SSW der embryonalen Entwicklung, welche normalerweise die Rückkehr des Darms in die Bauchhöhle markiert.<sup>87</sup>

Die GAS liegt in den meisten Fällen isoliert vor,<sup>85,87,90,91</sup> was zu einer im Vergleich zur OM geringeren Einschränkung des weiteren kindlichen Wachstums und der weiteren Entwicklung führt.<sup>87</sup>

Es bestehen häufig begleitend intestinale Atresien.<sup>85,87</sup> Allerdings werden die Atresien, neben den Malrotationen, von einigen Studien, wie auch in der vorliegenden Arbeit den Vorgaben des EUROCAT Guide 1.4 entsprechend, als Folge der GAS und damit nicht als eigenständige Fehlbildungen gesehen.<sup>9,90,91</sup> Betroffen sind eher die Kinder jüngerer Mütter.<sup>85,87,90</sup>

Nach initialer Stabilisierung ist eine baldige operative Versorgung notwendig. Diese hat wie bei der OM die vorsichtige Reposition der prolabierten Organe und den Verschluss der Bauchwand zum Ziel, in Abhängigkeit von der Defektgröße, mit ein- bis mehrzeitigem Vorgehen.<sup>65</sup> Die Prognose der GAS ist mit in der Literatur angegebenen 1-Jahres-Überlebensraten von 87,7-97,3% als günstig zu werten.<sup>5,6,41,90</sup>

## **1.7. Fehlbildungsregister**

Um verlässliche Zahlen über das Auftreten angeborener Fehlbildungen zu erhalten, sind aktive, populations-basierte Fehlbildungsregister notwendig.

Diese dienen dem Monitoring, der Untersuchung, der Ursachenerforschung und der Prävention angeborener Fehlbildungen. Sie können dabei als Frühwarnsysteme beim Erkennen von Clustern fungieren. Zudem können die erhobenen Daten und Erkenntnisse als Grundlage für neue gesundheitspolitische Maßnahmen zum Schutz der Bevölkerung vor teratogenen Einflüssen dienen. Außerdem ermöglichen sie eine Qualitätskontrolle der Pränataldiagnostik sowie die Beurteilung des Einflusses neuer pränataldiagnostischer Maßnahmen auf die Fehlbildungsprävalenzen.<sup>92,93</sup>

Bei einem populations-basierten Fehlbildungsregister handelt es sich um ein Register, welches die gesamte Bevölkerung eines bestimmten geografischen Gebietes umfasst, um repräsentative Prävalenzzahlen zu erhalten. Damit wird eine Verzerrung vermieden, wie sie durch Krankenhaus-basierte Register entstehen könnte. So könnten beispielsweise aus Datenerhebungen in Behandlungszentren für angeborene Fehlbildungen falsch-hohe Prävalenzzahlen resultieren.<sup>10</sup>

Die Unterscheidung von aktiven gegenüber passiven Fehlbildungsregistern ist nach Aussage von EUROCAT aufgrund der Verbreitung elektronischer Gesundheitsakten mittlerweile überholt.<sup>10</sup> Hingegen wiesen Parker et al.<sup>30</sup> im gleichen Jahr noch auf deutliche Unterschiede in den Prävalenzangaben angeborener Fehlbildungen zwischen aktiven und passiven Registern hin.

Einigkeit besteht bezüglich der Wichtigkeit der Inklusion von Spontanaborten, induzierten Aborten und Totgeburten zur Berechnung der Fehlbildungsprävalenzen, da letztere sonst gravierend unterschätzt würden.<sup>9,30,31,94,95</sup>

In Deutschland gibt es aktuell mit dem Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt in Magdeburg nur noch ein aktiv arbeitendes Fehlbildungsregister, da die aktive Erhebung des Geburtenregisters Mainzer Modell 2016 eingestellt wurde.<sup>96</sup>

### **1.7.1. Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt**

Das Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt besteht seit 1980, initial als „Fehlbildungsregister der Abteilung Humangenetik“ der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Magdeburg, welches Informationen zu angeborenen Fehlbildungen bei Neugeborenen aus den drei Entbindungskliniken der Stadt Magdeburg erhielt. Im

Rahmen der politischen Wende in Deutschland in den Jahren 1989-1990 stellten sich einige Veränderungen ein. Seit 1995 ist das Fehlbildungsmonitoring eine eigenständige Einrichtung an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg und wird durch das Ministerium für Arbeit, Soziales und Integration des Landes Sachsen-Anhalt finanziert. Nach schrittweiser Erweiterung erfasst das Fehlbildungsmonitoring seit dem Jahr 2000 Daten aus dem gesamten Bundesland Sachsen-Anhalt.<sup>97</sup>

Anhand von Meldebögen werden Daten zu angeborenen Fehlbildungen und Anomalien bei Lebendgeborenen, Totgeborenen, induzierten Aborten nach pränataler Diagnose und Spontanaborten erfasst. Zusätzlich werden Informationen zu Schwangerschaft und Geburt, Risikofaktoren sowie sozioökonomische Daten gesammelt.

Die Daten des Fehlbildungsmonitoring werden an das europäische Fehlbildungsregister EUROCAT sowie an die WHO assoziierte Organisation International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR, Clearinghouse) übermittelt.<sup>97,98</sup>

### **1.7.2. EUROCAT**

Seit 1979 existiert das European Surveillance of Congenital Anomalies-, kurz EUROCAT-Netzwerk, mit, seit 2015, Sitz in Ispra, Italien. Es besteht, Stand 2023, aus 41 populations-basierten Fehlbildungsregistern in 20 europäischen Ländern, dient der epidemiologischen Überwachung angeborener Fehlbildungen und erfasst mit 1,5 Millionen Geburten ca. 25% der Geburten in Europa. Zur Zielsetzung gehören die oben genannten allgemeinen Ziele von Fehlbildungsregistern. Dabei liegen die Stärken von EUROCAT in dem Zusammenschluss mehrerer Register sowie in der Etablierung klarer Definitionen und Leitlinien zur Fehlbildungserfassung, welche eine konsistente Arbeitsweise in den einzelnen Registern ermöglicht. So sind durch diesen Zusammenschluss valide Berechnungen auch für sehr seltene Fehlbildungen möglich, welche in den einzelnen Registern nicht ausreichend hohe Zahlen erreichen würden.<sup>93,99</sup>

### **1.7.3. ICBDSR**

Beim ICBDSR handelt es sich um eine seit 1974 bestehende, der WHO angeschlossene, internationale und gemeinnützige Organisation. Es beinhaltet mittlerweile 42 Mitgliedsprogramme in 36 Staaten weltweit, umfasst damit über vier Millionen

Geburten pro Jahr und hat ebenfalls die oben genannten Aufgaben und Ziele eines Fehlbildungsregisters.<sup>100</sup>

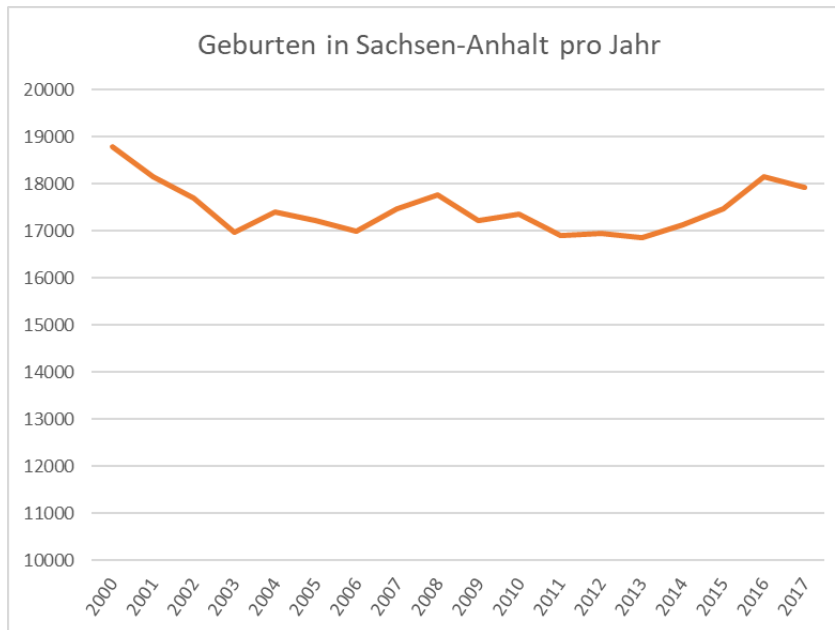
#### **1.7.4. KiRaFe**

Das KiRaFe (Kinder Register für angeborene Fehlbildungen) der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie ist ein sich im Aufbau befindendes Register, welches eine Erhebung der Daten von Kindern mit ausgewählten Fehlbildungen und gastrointestinalen Erkrankungen in Deutschland, die einer chirurgischen Versorgung im Neugeborenenalter bedürfen, anstrebt. Durch die Einbeziehung möglichst aller Kliniken in Deutschland über das Netzwerk der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie soll mithilfe eines multidisziplinären, multizentrischen Netzwerkes eine Analyse einer repräsentativen Patientengruppe ermöglicht werden. Langfristiges Ziel ist ein Beitrag zur Verbesserung der Betreuung, der Therapie und der Lebensqualität der betroffenen Kinder. Die Datenerhebung soll zur initialen Versorgung sowie bei regelmäßigen Verlaufskontrollen unter anderem mithilfe von Elternbefragungen erfolgen.<sup>101</sup>

### **1.8. Lebend- und Totgeborene in Sachsen-Anhalt**

Die

*Abbildung 1* zeigt die Entwicklung der jährlichen Geburtenzahlen (Lebend- und Totgeborene) in Sachsen-Anhalt während der Jahre 2000-2017. Das Diagramm wurde anhand von Daten aus der Veröffentlichung „Bevölkerungsstand, natürliche Bevölkerungsbewegung“ des Statistischen Landesamtes Sachsen-Anhalt aus dem Jahre 2019 erstellt.<sup>102</sup> Insgesamt fanden in dieser Zeit in Sachsen-Anhalt 314.445 Lebend- und Totgeburten statt. Die Zahl der Lebendgeborenen schwankte zwischen 16.797 und 18.723 pro Jahr, der Mittelwert betrug 17.399,4 Lebendgeborene pro Jahr. Die Zahl der Totgeborenen schwankte zwischen 54 und 87 jährlich, mit 69,7 Totgeborenen im Mittel.



**Abbildung 1: Entwicklung der jährlichen Geburtenzahlen (Lebend- und Totgeborene) in Sachsen-Anhalt während der Jahre 2000-2017**

*Das Diagramm wurde anhand von Daten aus der Veröffentlichung „Bevölkerungsstand, natürliche Bevölkerungsbewegung“ des Statistischen Landesamtes Sachsen-Anhalt aus dem Jahre 2019 erstellt.<sup>102</sup>*

## **1.9. Zielstellung**

Die Diagnose einer angeborenen Fehlbildung, insbesondere wenn es sich um eine Majoranomalie handelt, bedeutet eine enorme emotionale Belastung für die Eltern betroffener Kinder. In diesem Moment benötigen sie professionelle Unterstützung und eine möglichst genaue Aufklärung über die Erkrankung und die damit zusammenhängende Prognose ihres Kindes.

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollen aktuelle Daten zur Prävalenz, zum Schwangerschaftsausgang und zum Überleben innerhalb des ersten Lebensjahres von Kindern mit neun ausgewählten Majoranomalien (HLHS, TGA, TOF, EA, RA, CDH, SB, OM und GAS) in Sachsen-Anhalt aus den Jahren 2000-2017 dargestellt und analysiert werden. Die Analyse erfolgte retrospektiv anhand der prospektiv gesammelten Daten des Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt.

Folgende Teilaspekte sollen in der vorliegenden Studie untersucht werden:

- Wie sind die Prävalenzen und das 1-Jahres-Überleben der von Majoranomalien betroffenen Kinder in Sachsen-Anhalt im Vergleich mit aktuellen nationalen und internationalen Daten einzuordnen?

- Wie unterscheiden sich die Prävalenzraten, die Schwangerschaftsausgänge, die Mortalität im ersten Lebensjahr und die 1-Jahres-Überlebensraten zwischen den einzelnen Majoranomalien?
- Welche Einflussfaktoren auf den Schwangerschaftsausgang, die Mortalität im ersten Lebensjahr und auf die 1-Jahres-Überlebensrate können detektiert werden?
- Sind Unterschiede bezüglich der 1-Jahres-Überlebensraten über den Studienzeitraum hinweg festzustellen?



## **2. Material und Methoden**

Das Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt erfasst prospektiv Daten von Schwangerschaften und Kindern in Sachsen-Anhalt, die von angeborenen Fehlbildungen betroffen sind. In Zusammenarbeit mit der Abteilung für Kinderchirurgie, Kindertraumatologie und Kinderurologie der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß und Transplantationschirurgie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg wurden die gesammelten Daten zu den neun im Folgenden aufgeführten Majoranomalien aus der Zeit zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2017 selektiert und einer retrospektiven Analyse zugeführt: das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS), die Fallot-Tetralogie (TOF), die Transposition der großen Gefäße (TGA), die Spina bifida (SB), die Zwerchfellhernie (CDH), die Oesophagusatresie (EA), die Rektumatresie (RA), die Omphalozele (OM) und die Gastroschisis (GAS).

### **2.1. Datenerhebung**

Die prospektive Datenerhebung im Fehlbildungsmonitoring erfolgt anhand von Meldebögen (s. *Anlage I*). Neben den Geburts- und Sterbedaten werden Informationen zu Schwangerschaft, Geburt, Risikofaktoren sowie sozioökonomische Daten gesammelt. Eingeschlossen werden alle Fälle, bei welchen die Mutter zum Zeitpunkt der Geburt in Sachsen-Anhalt gemeldet war. Eine schriftliche Einverständniserklärung der Eltern wird eingeholt. Bei Verweigerung selbiger erfolgt die Übermittlung begrenzter Daten in Form eines Basisdatensatzes (s. *Anlage II*). Die Daten werden in den Geburts- und Kinderkliniken, Einrichtungen der prä- und postnatalen Diagnostik sowie pathologisch-anatomischen und humangenetischen Instituten und Praxen in Sachsen-Anhalt erhoben.<sup>98</sup> Die Herzzentren der Universitätsklinik für Kinderkardiologie in Leipzig sowie der Charité Berlin arbeiten ebenfalls dem Fehlbildungsmonitoring zu und übermitteln die Daten der aus Sachsen-Anhalt stammenden Kinder. Als obere Altersgrenze für die Aufnahme neuer Fälle gilt das vollendete erste Lebensjahr.

Bezüglich der Sterbedaten lebend geborener Kinder erhält das Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt Informationen aus den zuarbeitenden Kinderkliniken und Spezialambulanzen.

Neben den Lebendgeborenen mit prä- oder postnataler Diagnose werden auch alle Totgeborenen, Spontanaborte ab der 16. Schwangerschaftswoche sowie alle induzierten Aborte jeglicher Schwangerschaftswoche nach pränataler Diagnosestellung einer angeborenen Fehlbildung inkludiert.

Nach Eingang der Daten werden diese anonymisiert, ärztlich kontrolliert und entsprechend der vom DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) herausgegebenen ICD-10-GM (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Version, German Modification) und einer Erweiterung (Adaptation des Royal College of Paediatrics and Child Health) kodiert.

## **2.2. Datenverarbeitung**

Aus den in der oben genannten Arbeitsweise gesammelten Daten wurden für die vorliegende Studie die Fälle mit den folgenden Diagnosen einer Analyse zugeführt: das Hypoplastische Linksherzsyndrom (Q23.4), die Fallot-Tetralogie (Q21.3), die Transposition der großen Gefäße (Q20.1/Q20.3), die Spina bifida (Q05), die Zwerchfellhernie (Q79.0-Q79.1), die Oesophagusatresie (Q39.0-Q39.4), die Rektumatresie (Q42.0-Q42.3), die Omphalozele (Q79.2) und die Gastroschisis (Q79.3). Der Double outlet right ventricle (DORV) wurde der TGA mit zugeordnet.

In Anlehnung an den EUROCAT-Guide 1.4<sup>9</sup> wurden die folgenden Diagnosen exkludiert: bezüglich der SB die Spina bifida occulta und die mit einer Anenzephalie oder einer Enzephalozele kombinierte SB, bezüglich der CDH die Zwerchfellparese und die Hiatushernie und bezüglich der RA der ektope Anus, der keiner Korrektur bedarf, sowie die nicht korrekturbedürftigen Stenose.<sup>9</sup> Bei den Bauchwanddefekten, der OM und der GAS, wurden jeweils die Hypo- oder Aplasie der Bauchmuskeln und die hautgedeckte Nabelhernie ausgeschlossen.

Bei den analysierten Fehlbildungen handelt es sich um Majoranomalien, die alle zu den Indikatorfehlbildungen des ICBDSR gehören<sup>29</sup> und die üblicherweise innerhalb des ersten Lebensjahres operativ versorgt werden. Die eingeschlossenen Herzfehlbildungen gehören nach EUROCAT-Einteilung zu den schweren (TOF, TGA) bzw. zu den sehr schweren (HLHS) Herzfehlbildungen.<sup>36</sup> Die Kinder mit Mehrfach-Fehlbildungen wurden jeweils den verschiedenen Fehlbildungen zugleich zugeordnet, sodass die Summierung der Anzahl aller Fehlbildungen größer als die Gesamtzahl der identifizierten Fälle wäre.

Für die Analyse waren insbesondere der Schwangerschaftsausgang sowie die Geburts- und Sterbedaten von Bedeutung. Bezüglich des Schwangerschaftsausgangs wurden induzierte Aborte von Spontanaborten, Lebendgeburten und Totgeburten unterschieden. Um eine Lebendgeburt handelt es sich entsprechend der Verordnung zur Ausführung des Personenstandsgesetzes §31 Absatz 1 Personenstandsverordnung, „wenn bei einem Kind nach der Scheidung vom Mutterleib entweder das Herz geschlagen oder die Nabelschnur pulsiert oder die natürliche Lungenatmung eingesetzt hat“.

Endsprechend §31 Absatz 2 Satz 1 der Personenstandsverordnung wird eine Totgeburt wie folgt definiert: „Hat sich keines der in Absatz 1 genannten Merkmale des Lebens gezeigt, gilt die Leibesfrucht als ein tot geborenes Kind im Sinne des § 21 Absatz 2 des Gesetzes, wenn 1. das Gewicht des Kindes mindestens 500 Gramm beträgt oder 2. das Gewicht des Kindes unter 500 Gramm beträgt, aber die 24. Schwangerschaftswoche erreicht wurde,“. Die Begriffe Lebend- und Totgeburt werden in der vorliegenden Arbeit synonym zu den Begriffen Lebend- und Totgeborene verwendet. Die induzierten Aborte nach pränataler Diagnose wurden jeweils dem (Geburts-)Jahr zugeordnet, in dem die 40. SSW erreicht worden wäre, die Spontanaborte jeweils dem Jahr des Verlustes.

Für die Todesfälle innerhalb des ersten Lebensjahres wurde folgende Klassifikation vorgenommen: Tod innerhalb der frühen neonatalen Periode (Tag 1-7), Tod innerhalb der späten neonatalen Periode (Tag 8-28), Tod bis zum Ende des ersten Lebensjahres (Tag 29-365) und lebend, über den ersten Geburtstag hinaus. Der Geburts- bzw. erste Lebenstag wurde dabei als „Tag 1“ festgelegt. Die Definition der frühen und späten neonatalen Periode erfolgte gemäß einer Einteilung der WHO.<sup>12</sup>

Die Survivalanalyse wurde auf das Erreichen des ersten Lebensjahres begrenzt, da der größte Teil der Todesfälle der von einer Majoranomalie betroffenen, lebend geborenen Kinder innerhalb des ersten Lebensjahres verzeichnet wird.<sup>103,6,3,5</sup>

Für den Vergleich mit nationalen und internationalen Studien, die das Überleben angeborener Fehlbildungen untersuchten, erfolgte zudem eine Analyse des 1-Jahres-Überlebens *allein* der Lebendgeborenen, bei der die Fälle mit anderen Schwangerschaftsausgängen nicht berücksichtigt wurden.

Neben dem Schwangerschaftsausgang und den Geburts- und Sterbedaten waren in der vorliegenden Arbeit die Geschlechtsverteilung, das maternale Alter, das koinzidente

Auftreten mehrerer Majoranomalien bzw. das Auftreten im Rahmen von Syndromen, das Vorliegen einer pränatalen Diagnose sowie das Gestationsalter und das Geburtsgewicht der Lebendgeborenen von Interesse.

Das Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt in der analysierten Geburtskohorte wurden mit Daten zum Alter der Mütter in Sachsen-Anhalt verglichen. Letztere wurden durch das statistische Landesamt Sachsen-Anhalt bereitgestellt.

In Hinblick auf den Anteil pränatal diagnostizierter Fälle und den Schwangerschaftsausgang wurde die Kohorte in Bezug auf das maternale Alter unterteilt. Differenziert wurden die Mütter die zum Zeitpunkt der Geburt bzw. des Aborts jünger als 35 Jahre alt waren von solchen die 35 Jahre alt oder älter waren. Die Festlegung dieser Altersgrenze erfolgte, da Schwangerschaften Erstgebärender laut des Mutterschutzgesetzes ab einem maternalen Alter von 35 als Risikoschwangerschaften gewertet werden.<sup>23</sup>

Eine wesentliche Klassifizierung der Studienkohorte erfolgte in Anlehnung an den „Multiple Congenital Anomaly Algorithm“ des EUROCAT Guide 1.4. anhand ihrer zum Teil koinzident auftretenden Majoranomalien in drei große Gruppen.<sup>9</sup> Fälle mit isolierten Fehlbildungen wurden von chromosomalen, syndromalen und anderen Anomalien und solchen mit Mehrfachfehlbildungen unterschieden:

-Fälle mit Fehlbildungen, die nur ein Organsystem betreffen, wurden den isolierten Fehlbildungen zugeordnet. Sie wurden mithilfe des EUROCAT „Multiple Congenital Anomaly Algorithm“ identifiziert.

-Der zweiten Gruppe wurden all jene Fälle zugeordnet, bei welchen eine Chromosomenanomalie, eine Mikrodeletion, eine ursächliche genetische Anomalie oder ein teratogenes Syndrom, bzw. Symptomenkomplex diagnostiziert wurde. Im Folgenden werden diese als syndromale Fehlbildungen bezeichnet.

-Bei Mehrfachfehlbildungen, in diesem Zusammenhang auch MCA (multiple congenital anomalies) genannt, handelt es sich entsprechend EUROCAT-Definition um das Auftreten von zwei oder mehr voneinander unabhängigen Majoranomalien, welche nicht durch ein zugrundeliegendes Syndrom oder eine Sequenz erklärt werden können.

Die im Kapitel „Minor Anomalies for Exclusion“ des EUROCAT Guide 1.4. aufgeführten Diagnosen (wie z. B. Anisokorie, Klinodaktylie, Knickfuß) wurden für die oben genannte Klassifikation vernachlässigt. Es handelt sich hierbei nach EUROCAT-Definition um

Fehlbildungen, welche keine schwerwiegenden medizinischen, funktionellen oder kosmetischen Folgen für das betroffene Kind haben.<sup>9</sup>

Das Vorliegen einer pränatalen Diagnose wurde definiert als das Vorliegen einer bestätigten Diagnose einer der ausgewählten Majoranomalien vor der Geburt. Das Bestehen einzelner „sonographischer Softmarker“ allein war diesbezüglich nicht ausreichend. In Fällen von isolierten Anomalien spiegelt der Anteil der vorgeburtlich diagnostizierten Fälle die pränatale Diagnoserate für diese Anomalie wider. Bei Fällen mit zwei oder mehr Anomalien ist die pränatale Diagnoserate nicht spezifisch für eine einzelne Anomalie.

Das Gestationsalter und das Geburtsgewicht wurden gemäß einer Einteilung der WHO klassifiziert.<sup>12</sup> Beim Gestationsalter wurden extrem Frühgeborene („extremely preterm deliveries“: <28 SSW) von sehr Frühgeborenen („very preterm deliveries“: 28–31 SSW), moderat- bis spät Frühgeborenen („moderate-to-late preterm deliveries“: 32–36 SSW) und Reifgeborenen („term deliveries“: 37–42 SSW) unterschieden. Beim Geburtsgewicht wurden ein extrem niedriges (ELBW „extremely low birth weight“: <1000g) von einem sehr niedrigen (VLBW „very low birth weight“: 1000–1499g), einem niedrigen (LBW „low birth weight“: 1500–2499g) und einem normalen Geburtsgewicht (>2500g) unterschieden.

Auch das Geburtsgewicht und das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt wurde mit vom statistischen Landesamt Sachsen-Anhalt zur Verfügung gestellten Daten verglichen.

Ein positives Ethikvotum (s. *Anlage III*) wurde durch die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg erteilt (Az 82/18).

### **2.3. Datenanalyse und statistische Auswertung**

In der vorliegenden Arbeit wurden die Prävalenz der neun ausgewählten Majoranomalien für Sachsen-Anhalt, wie in Kapitel 2.4 *Berechnung der Prävalenz* beschrieben, berechnet. Zudem wurde die 1-Jahres-Überlebensrate der Fälle mit mindestens einer dieser neun Majoranomalien sowie der Einfluss verschiedener Faktoren auf den

Schwangerschaftsausgang, die Mortalität im ersten Lebensjahr und die 1-Jahres-Überlebensrate analysiert.

Einzelne Daten wurden sowohl für den Gesamtzeitraum 2000 bis 2017 als auch für drei Zeitabschnitte von jeweils sechs Jahren, (Terzil I: 2000-2005, Terzil II: 2006-2011, Terzil III: 2012-2017) analysiert und dargestellt. Die Fälle wurden jeweils dem Terzil zugeordnet, in welchem die Geburt oder der Abort stattfanden.

Die statistischen Analysen erfolgen unter Verwendung der SPSS Software Version 26.0 (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY, USA).

Zunächst wurden deskriptive Analysen durchgeführt, die im Ergebnis absolute und prozentuale Häufigkeiten inklusive der 95%-Konfidenzintervalle lieferten. Die 95%-Konfidenzintervalle wurden mithilfe des Bootstrapping-Verfahrens bestimmt, wobei die Ergebnisse auf 10.000 Bootstrap-Stichproben beruhten. Zur Darstellung von Zusammenhängen zwischen qualitativen Variablen wurden Kontingenztafelanalysen ausgeführt. Dabei fanden der Chi-Quadrat-Test nach Pearson und der exakte Test nach Fisher Anwendung.

Die 1-Jahres-Überlebensraten wurden zusätzlich mittels Kaplan-Meier-Verfahren untersucht. Zum Vergleich der Überlebenszeiten zwischen den drei Jahresabschnitten wurde der Log-Rank-Test verwendet.

Für die Analyse des maternalen Alters wurden die Mediane mit dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen berechnet. Die 95%-Konfidenzintervalle wurden mithilfe des Bootstrapping bestimmt, wobei die Ergebnisse auf 10.000 Bootstrap-Stichproben beruhten. Zum Vergleich des Alters der in dieser Studie eingeschlossenen Mütter mit dem aller Mütter in Sachsen-Anhalt wurde der Einstichproben-Wilcoxon-Test verwendet.

Als Signifikanzniveau bei den statistischen Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5\%$  angenommen.

## **2.4. Berechnung der Prävalenz**

Entsprechend internationaler Übereinkunft wird in der vorliegenden Arbeit der Begriff der Prävalenz statt der Inzidenz benutzt, um die Häufigkeiten von Fehlbildungen zu beschreiben.<sup>10,92,104,105</sup>

Die Fehlbildungsprävalenzen für Sachsen-Anhalt mit den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen wurden den Hinweisen des EUROCAT Guide 1.4 folgend

berechnet.<sup>9</sup> Für die Gesamtprävalenz wurden im Zähler die Fälle aller Lebendgeborenen, Totgeborenen, Spontanaborte ab der 16. SSW, anstatt der im Guide angegebenen 20. SSW, sowie aller induzierten Aborte jeglicher SSW nach pränataler Diagnose einer angeborenen Fehlbildung inkludiert. Der Nenner beinhaltet alle Lebend- und Totgeborenen in Sachsen-Anhalt in den Jahren 2000-2017. Die Daten für die Gesamtzahl der Lebend- und Totgeborenen in Sachsen-Anhalt wurden Dokumenten des statistischen Landesamtes Sachsen-Anhalt entnommen.<sup>102</sup>

Bei der Berechnung der Lebendgeborenenprävalenz stehen im Zähler alle lebend geborenen Fälle einer angeborenen Fehlbildung und im Nenner die Gesamtzahl der Lebendgeborenen in Sachsen-Anhalt.

Die Gesamt- und Lebendgeborenenprävalenz werden jeweils pro 10 000 Geborenen angegeben.

Bei der Gesamtprävalenz bestehen leichte Abweichungen zwischen Zähler und Nenner, da die induzierten Aborte nur in ersterem berücksichtigt werden. Gleiches gilt für die fetalen Todesfälle ab der 16. SSW, die noch nicht ein Geburtsgewicht von 500g bzw. die 24. SSW erreicht haben. Nach Aussage von EUROCAT hat dies jedoch durch die geringfügigen Zahlen keinen relevanten Einfluss auf die Prävalenz.<sup>9</sup>

Bei den Prävalenzberechnungen werden mehrfach fehlgebildete Kinder jeweils bei den Berechnungen von mehreren Fehlbildungen zugleich berücksichtigt, sodass die absoluten Zahlen der einzelnen Fehlbildungen die Gesamtzahl der in unsere Studie eingeschlossenen Fälle übersteigen.

## **3. Ergebnisse**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse einer populationsbasierten Geburtskohorte, für welche 1012 Fälle im definierten Zeitraum (01.01.2000-31.12.2017) identifiziert werden konnten. In dieser Zeit fanden in Sachsen-Anhalt 314.445 Lebend- und Totgeburten statt.<sup>102</sup> Im gleichen Zeitraum wurden für ganz Deutschland 12.797.107 Lebend- und Totgeburten verzeichnet,<sup>106</sup> so dass mit der vorliegenden Arbeit 2,46% der Geburten in Deutschland eingeschlossen wurden.

### **3.1. Gesamt- und Lebendgeborenenprävalenzen**

Die Gesamt- und Lebendgeborenenprävalenzen der neun ausgewählten Majoranomalien in Sachsen-Anhalt mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen wurden neben den absoluten Zahlen pro Jahresabschnitt (I: 2000-2005, II: 2006-2011, III: 2012-2017) sowie für den gesamten Studienzeitraum in der *Tabelle 1* dargestellt.

Die niedrigste Gesamtprävalenz wurde mit 2,5 pro 10.000 für die CDH erfasst, die höchste mit 5,8 pro 10.000 für die SB. Die Gesamtprävalenzen der restlichen Majoranomalien lagen zwischen 2,6 und 4,7 pro 10.000 Geburten. Bei den Lebendgeborenenprävalenzen wurde die niedrigste für die OM mit 1,2 pro 10.000 und die höchste mit 4,2 pro 10.000 Geburten für die TGA berechnet. Die übrigen Lebendgeborenenprävalenzen befinden sich zwischen 1,8 und 3,7 pro 10.000 Geburten. Die Gesamt- und Lebendgeborenenprävalenzen wurden in *Abbildung 2* einander gegenübergestellt.

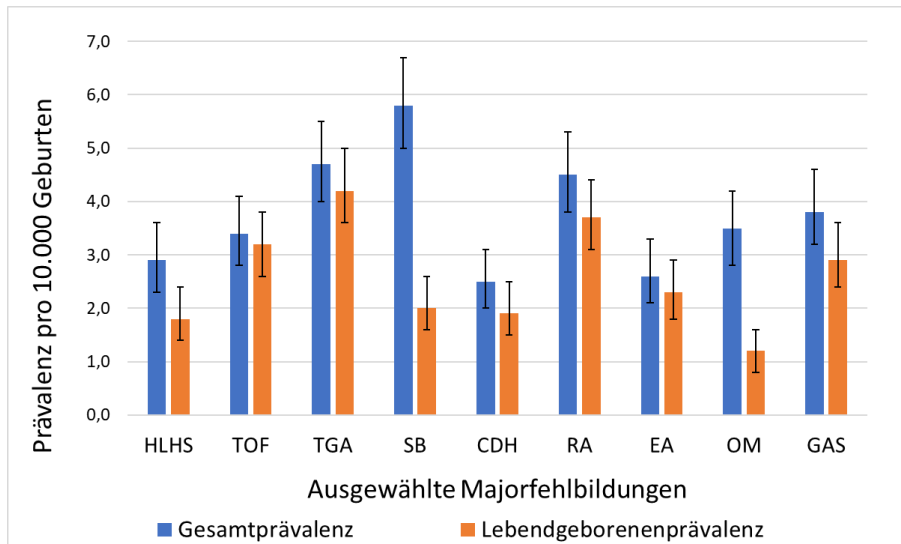


**Table 1: Prävalenzen, Lebendgeborene und pränatale Diagnosen**

Absolute Fallzahlen, Gesamt- und Lebendgeborenenprävalenzen inklusive der 95%-Konfidenzintervalle, prozentualer Anteil pränatal diagnostizierter Fälle, prozentualer Anteil Lebendgeborener ausgewählter Majoranomalien in Sachsen-Anhalt pro Terzil bzw. über den gesamten Studienzeitraum. Ein Fall mit mehreren Fehlbildungen kann gleichzeitig mehreren Majoranomalien zugeordnet werden, sodass die Gesamtzahl aller Fehlbildungen größer ist als die Gesamtzahl der identifizierten Fälle.

Angeborene Fehlbildungen	Geburtsjahr	Anzahl Fälle n	Gesamtprävalenz pro 10.000 Geburten	KI 95 %	Pränatal diagnostizierte Fälle n (%)	Lebendgeborene n (%)	Lebendgeborenenprävalenz pro 10.000 Geburten	KI 95 %
HLHS	2000-2005	35	3,3	2,3 - 4,6	23 (65,7)	20 (57,1)	1,9	1,2 - 2,9
	2006-2011	28	2,7	1,8 - 3,9	16 (57,1)	21 (75,0)	2,0	1,3 - 3,1
	2012-2017	28	2,7	1,8 - 3,9	24 (85,7)	17 (60,7)	1,6	0,9 - 2,6
	<b>total (2000-2017)</b>	<b>91</b>	<b>2,9</b>	<b>2,3 - 3,6</b>	<b>63 (69,2)</b>	<b>58 (63,7)</b>	<b>1,8</b>	<b>1,4 - 2,4</b>
TOF	2000-2005	34	3,2	2,2 - 4,5	10 (29,4)	31 (91,2)	2,9	2,0 - 4,2
	2006-2011	31	3,0	2,0 - 4,2	11 (35,5)	30 (96,8)	2,9	2,0 - 4,1
	2012-2017	42	4,0	2,9 - 5,4	23 (54,8)	38 (90,5)	3,7	2,6 - 5,0
	<b>total (2000-2017)</b>	<b>107</b>	<b>3,4</b>	<b>2,8 - 4,1</b>	<b>44 (41,1)</b>	<b>99 (92,5)</b>	<b>3,2</b>	<b>2,6 - 3,8</b>
TGA	2000-2005	56	5,3	4,0 - 6,8	19 (33,9)	48 (85,7)	4,5	3,3 - 6,0
	2006-2011	37	3,6	2,5 - 4,9	11 (29,7)	34 (91,9)	3,3	2,8 - 4,6
	2012-2017	54	5,2	3,9 - 6,7	30 (55,6)	51 (94,4)	4,9	3,6 - 6,4
	<b>total (2000-2017)</b>	<b>147</b>	<b>4,7</b>	<b>4,0 - 5,5</b>	<b>60 (40,8)</b>	<b>133 (90,5)</b>	<b>4,2</b>	<b>3,6 - 5,0</b>
SB	2000-2005	67	6,3	4,9 - 8,0	57 (85,1)	21 (31,3)	2,0	1,2 - 3,0
	2006-2011	57	5,5	4,2 - 7,1	45 (78,9)	23 (40,4)	2,2	1,4 - 3,3
	2012-2017	59	5,6	4,3 - 7,3	49 (83,1)	20 (33,9)	1,9	1,2 - 3,0
	<b>total (2000-2017)</b>	<b>183</b>	<b>5,8</b>	<b>5,0 - 6,7</b>	<b>151 (82,5)</b>	<b>64 (35,0)</b>	<b>2,0</b>	<b>1,6 - 2,6</b>
CDH	2000-2005	26	2,5	1,6 - 3,6	13 (50,0)	18 (69,2)	1,7	1,0 - 2,7
	2006-2011	32	3,1	2,1 - 4,4	15 (46,9)	27 (84,4)	2,6	1,7 - 3,8
	2012-2017	20	1,9	1,2 - 3,0	16 (80,0)	15 (75,0)	1,4	0,8 - 2,3
	<b>total (2000-2017)</b>	<b>78</b>	<b>2,5</b>	<b>2,0 - 3,1</b>	<b>44 (56,4)</b>	<b>60 (76,9)</b>	<b>1,9</b>	<b>1,5 - 2,5</b>
RA	2000-2005	37	3,5	2,5 - 4,8	4 (10,8)	32 (86,5)	3,0	2,1 - 4,3
	2006-2011	71	6,8	5,3 - 8,6	11 (15,5)	59 (83,1)	5,7	4,3 - 7,4
	2012-2017	34	3,3	2,3 - 4,5	10 (29,4)	25 (73,5)	2,4	1,6 - 3,5
	<b>total (2000-2017)</b>	<b>142</b>	<b>4,5</b>	<b>3,8 - 5,3</b>	<b>25 (17,6)</b>	<b>116 (81,7)</b>	<b>3,7</b>	<b>3,1 - 4,4</b>
EA	2000-2005	28	2,6	1,8 - 3,8	8 (28,6)	21 (75,0)	2,0	1,2 - 3,0
	2006-2011	28	2,7	1,8 - 3,9	10 (35,7)	25 (89,3)	2,4	1,6 - 3,6
	2012-2017	27	2,6	1,7 - 3,8	9 (33,3)	26 (96,3)	2,5	1,6 - 3,7
	<b>total (2000-2017)</b>	<b>83</b>	<b>2,6</b>	<b>2,1 - 3,3</b>	<b>27 (32,5)</b>	<b>72 (86,8)</b>	<b>2,3</b>	<b>1,8 - 2,9</b>
OM	2000-2005	38	3,6	2,5 - 4,9	28 (73,7)	12 (31,6)	1,1	0,6 - 2,0
	2006-2011	29	2,8	1,9 - 4,0	23 (79,3)	10 (34,5)	1,0	0,5 - 1,8
	2012-2017	42	4,0	2,9 - 5,4	37 (88,1)	15 (35,7)	1,4	0,8 - 2,4
	<b>total (2000-2017)</b>	<b>109</b>	<b>3,5</b>	<b>2,8 - 4,2</b>	<b>88 (80,7)</b>	<b>37 (34,0)</b>	<b>1,2</b>	<b>0,8 - 1,6</b>
GAS	2000-2005	41	3,9	2,8 - 5,2	34 (82,9)	29 (70,7)	2,7	1,8 - 3,9
	2006-2011	40	3,9	2,8 - 5,3	35 (87,5)	34 (85,0)	3,3	2,3 - 4,6
	2012-2017	39	3,7	2,7 - 5,1	34 (87,2)	29 (74,4)	2,8	1,9 - 4,0
	<b>total (2000-2017)</b>	<b>120</b>	<b>3,8</b>	<b>3,2 - 4,6</b>	<b>103 (85,8)</b>	<b>92 (76,7)</b>	<b>2,9</b>	<b>2,4 - 3,6</b>

n: Anzahl, KI: Konfidenzintervall, HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom, TOF: Fallot-Tetralogie, TGA: Transposition der großen Gefäße, SB: Spina bifida, CDH: Zwerchfellhernie, EA: Oesophagusatresie, RA: Rektumatresie, OM: Omphalozele, GAS: Gastroschisis



**Abbildung 2: Gesamt- und Lebendgeborenenprävalenzen der Majoranomalien pro 10.000 Geburten in Sachsen-Anhalt**

HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom, TOF: Fallot-Tetralogie, TGA: Transposition der großen Gefäße, SB: Spina bifida, CDH: Zwerchfellhernie, EA: Oesophagusatresie, RA: Rektumatresie, OM: Omphalozele, GAS: Gastroschisis

### **3.2. Geschlechtsverteilung**

Der Anteil männlicher Fälle überwog in der Gesamtkohorte mit 56,8% (n=575). Die geschlechtsbezogene Verteilung für die einzelnen Majoranomalien ist in *Tabelle 2* abgebildet. 37,5% der Fälle (n=379) waren weiblich. Bei 5,7% der Fälle (n=58) war das Geschlecht unbestimmt oder nicht bekannt. Lediglich bei der RA lagen sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen, mit jeweils 47,9% (n=68), gleich viele Fälle vor.

**Tabelle 2: Verteilung von isolierten, syndromalen und Mehrfachfehlbildungen, Alter der Mütter und Geschlechtsverteilung**

Absolute und prozentuale Häufigkeiten in der Verteilung zwischen isolierten Fehlbildungen, syndromalen Fehlbildungen und Mehrfachfehlbildungen sowie in der geschlechtsbezogenen Verteilung ausgewählter Majoranomalien in Sachsen-Anhalt, Alter der Mütter im Median, Minimum, Maximum.

Ein Fall mit mehreren Fehlbildungen kann gleichzeitig mehreren Majoranomalien zugeordnet werden, sodass die Gesamtzahl aller Fehlbildungen größer ist als die Gesamtzahl der identifizierten Fälle.

Angeborene Fehlbildungen	Gesamt n (%)	HLHS n (%)	TOF n (%)	TGA n (%)	SB n (%)	CDH n (%)	RA n (%)	EA n (%)	OM n (%)	GAS n (%)
<b>Gesamt</b>	1012	91	107	147	183	78	142	83	109	120
<b>Isolierte Fehlbildungen n (%)</b>	659 (65,1)	67 (73,6)	67 (62,6)	119 (81,0)	145 (79,2)	43 (55,1)	60 (42,3)	30 (36,2)	44 (40,4)	87 (72,5)
<b>Mehrfach-fehlbildungen n (%)</b>	210 (20,8)	14 (15,4)	19 (17,8)	13 (8,8)	25 (13,7)	21 (26,9)	59 (41,5)	30 (36,1)	29 (26,6)	28 (23,3)
<b>Syndromale Fehlbildungen n (%)</b>	143 (14,1)	10 (11,0)	21 (19,6)	15 (10,2)	13 (7,1)	14 (18,0)	23 (16,2)	23 (27,7)	36 (33,0)	5 (4,2)
<b>Alter der Mütter - Median (min;max)</b>	29 (15;45)	28 (16;45)	30 (18;40)	29 (18;42)	29 (16;45)	28 (17;43)	29 (16;44)	30 (16;45)	31 (16;45)	23 (15;37)
<b>Männliche Feten n (%)</b>	576 (56,8)	53 (58,2)	71 (66,3)	90 (61,2)	94 (51,4)	50 (64,1)	68 (47,9)	52 (62,7)	61 (56,0)	65 (54,2)
<b>Weibliche Feten n (%)</b>	379 (37,5)	34 (37,4)	34 (31,8)	53 (36,1)	72 (39,3)	24 (30,8)	68 (47,9)	29 (34,9)	34 (31,2)	46 (38,3)
<b>Unbestimmt / nicht bekannt n (%)</b>	58 (5,7)	4 (4,4)	2 (1,9)	4 (2,7)	17 (9,3)	4 (5,1)	6 (4,2)	2 (2,4)	14 (12,8)	9 (7,5)

*n: Anzahl, HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom, TOF: Fallot-Tetralogie, TGA: Transposition der großen Gefäße, SB: Spina bifida, CDH: Zwerchfellhernie, EA: Oesophagusatresie, RA: Rektumatresie, OM: Omphalozele, GAS: Gastroschisis*

### **3.3. Maternales Alter**

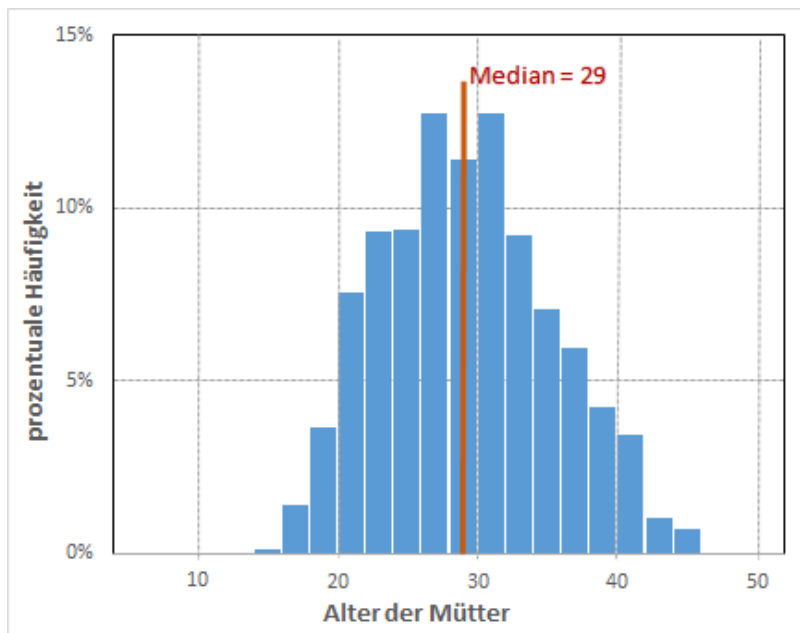
Das Alter der Mütter der in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Fälle lag im Median bei 29 Jahren. Für die verschiedenen Diagnosen lag der Median jeweils zwischen 23 und 31 Jahren.

Für die Gastrochisis wurde mit 23 Jahren das im Median niedrigste maternale Alter verzeichnet. Bei den anderen untersuchten Majoranomalien lag der Median des maternalen Alters zwischen 28 und 31 Jahren.

Die Mediane sind zusammen mit dem jeweils minimalen und maximalen Alter der Mütter in *Tabelle 2* abgebildet.

Es erfolgte ein orientierender Vergleich mit dem Alter der Mütter aller Lebendgeborenen in Sachsen-Anhalt aus den Jahren 2000-2017. Dem statistischen Landesamt lag aus dieser Periode das Alter von 313.188 Müttern vor, bei insgesamt 313.190 Lebendgeborenen in dieser Periode. Mithilfe des Wilcoxon-Tests konnte ein signifikanter Unterschied zwischen dem Median des Alters aller Mütter in ganz Sachsen-Anhalt (28 Jahre) und dem

Median des Alters der Mütter der untersuchten Kohorte (29 Jahre) festgestellt werden. Zur Veranschaulichung dient *Abbildung 3*. Dabei ist zu vermerken, dass die Daten zum Alter der Mütter der Lebendgeborenen der Studienkohorte in der sachsen-anhaltischen Kohorte miterfasst sind. In der Studienkohorte wurden 707 Lebendgeborene erfasst, was bei den für 313.188 Geburten in Sachsen-Anhalt zur Verfügung stehenden Daten einem Anteil von 0,2% entspricht.



**Abbildung 3: Altersverteilung der Mütter in der Studienkohorte zum Zeitpunkt der Geburt bzw. des Abortes**

### **3.4. Isolierte, syndromale und Mehrfachfehlbildungen**

Die Fälle der untersuchten Geburtskohorte wurden, wie in 2.2. *Datenverarbeitung* beschrieben, anhand der zugrundeliegenden Diagnosen in drei Gruppen eingeteilt. Die Verteilung in der Gesamtkohorte zwischen den genannten Gruppen stellte sich folgendermaßen dar: 65,1% wurden den isolierten Fehlbildungen, 14,1% den syndromalen Fehlbildungen und 20,8% den Mehrfachfehlbildungen zugeordnet. Die Verteilung innerhalb der einzelnen Diagnosen kann der *Tabelle 2* entnommen werden.

Bei den Fällen mit der Diagnose eines HLHS, einer TOF und einer CDH lagen keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung gegenüber den Fällen der jeweiligen restlichen Kohorte, also ohne die jeweils genannte Diagnose, vor.

Die Fälle mit der Diagnose einer TGA lagen, im Vergleich zur restlichen Kohorte, mit 81,0%, wie auch die mit SB (79,2%) häufiger als isolierte Fehlbildung vor. Dabei lagen

die Fälle mit TGA mit 8,8% seltener als Mehrfachfehlbildung und die mit SB (13,7% bzw. 7,1%) seltener als Mehrfachfehlbildung bzw. syndromale Fehlbildung vor. Im Gegenzug traten die Fälle mit RA (42,3%), die mit OM (40,4%) und die mit EA (36,2%) seltener als isolierte Fehlbildung auf als die Fälle der jeweils übrigen Kohorte. Die Fälle mit RA traten dabei mit 41,5% häufiger als Mehrfachfehlbildung auf, die mit OM mit 33,0% häufiger als syndromale Fehlbildung und die mit EA mit 27,7% bzw. 36,1% häufiger als syndromale Fehlbildung bzw. als Mehrfachfehlbildung. Die zuvor genannten Unterschiede waren hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

Ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,004$ ) zeigte sich bei den Fällen mit der Diagnose einer GAS, welche mit 4,2% seltener als in der übrigen Kohorte als syndromale Fehlbildung vorlag.

### **3.5. Pränatale Diagnose**

Bei 58,0% der in die vorliegende Studie eingeschlossenen Fälle war pränatal die Diagnose einer Fehlbildung gestellt worden.

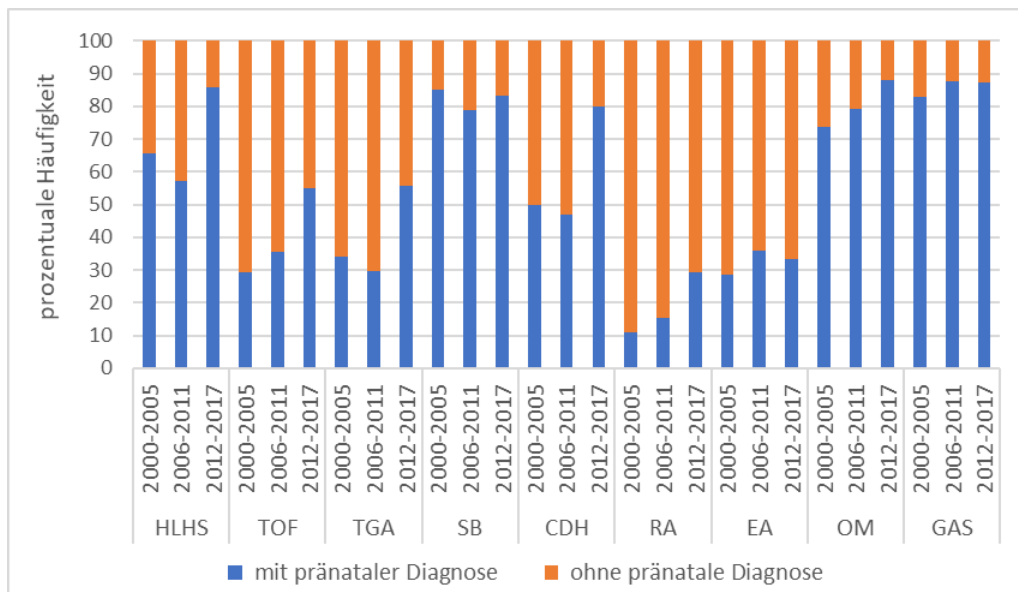
Dabei war die Rate der pränatal diagnostizierten Fälle abhängig von der zugrundeliegenden Majoranomalie. Mit 69,2% war bei den Schwangerschaften mit einem HLHS signifikant häufiger ( $p = 0,023$ ) als in der restlichen Kohorte (also bei allen Schwangerschaften ohne HLHS) pränatal die Diagnose einer Fehlbildung gestellt worden. Bei den Schwangerschaften mit der Diagnose einer SB (82,5%), einer OM (80,7%) und einer GAS (85,8%) war dies hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) häufiger der Fall. Bei den Fällen mit den Diagnosen einer TOF (41,1%), einer TGA (40,8%) oder einer EA (32,5%) war hochsignifikant seltener ( $p < 0,001$ ) sowie am seltensten bei den Fällen mit einer RA (17,6%) pränatal die Diagnose einer Fehlbildung gestellt worden. Bei den Fällen mit CDH (56,4%) gab es bezüglich des Anteils pränatal diagnostizierter Fälle keinen signifikanten Unterschied zur restlichen Kohorte. Die absoluten Zahlen von Fällen mit pränatal gestellter Diagnose einer Fehlbildung und die dazugehörigen prozentualen Raten sind pro Majoranomalie in *Tabelle 1* abgebildet.

Mit einer Rate von 71,3% war bei den syndromalen Fehlbildungen signifikant ( $p = 0,002$ ) häufiger pränatal eine Fehlbildung diagnostiziert worden als bei den isolierten Fehlbildungen (56,1%) oder den Mehrfachfehlbildungen (54,8%).

Es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Mütter und der Rate pränatal diagnostizierter Fehlbildungen besteht. Es zeigten sich bei den Müttern ab dem 35. Lebensjahr mit 62,2% zwar höhere Raten pränatal diagnostizierter Fehlbildungen als bei den Müttern die jünger als 35 Jahre waren (57,6%), jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant.

Es gab einen hochsignifikanten Zusammenhang ( $p < 0,001$ ) zwischen dem Anteil der Fälle, bei welchen pränatal eine Fehlbildung diagnostiziert worden war und dem Terzil, in welchem die Geburt oder der Abort stattfand (Terzil I: 2000-2005, II: 2006-2011, III: 2012-2017). So hat sich der Anteil der Fälle, bei welchen pränatal eine Fehlbildung diagnostiziert worden war, von 55,2% im Terzil I (2000-2005) nach einer Verschlechterung auf 51,6% im Terzil II (2006-2011) auf einen Anteil von 67,7% im Terzil III (2012-2017) verbessert.

In der *Abbildung 4* wurde die Entwicklung des Anteils der Fälle mit pränatal gestellter Diagnose einer Fehlbildung für die einzelnen Majoranomalien über die Zeit veranschaulicht. Fortschritte konnten bei den Fällen mit der Diagnose einer der drei Herzfehlbildungen, der CDH, der RA und der OM verzeichnet werden. Nur geringfügige Veränderungen zeigten sich bei Fällen mit Diagnose einer EA, einer SB und einer GAS.



**Abbildung 4: Prozentualer Anteil der Fälle mit pränataler Diagnose einer Fehlbildung**

*HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom, TOF: Fallot-Tetralogie, TGA: Transposition der großen Gefäße, SB: Spina bifida, CDH: Zwerchfellhernie, EA: Oesophagusatresie, RA: Rektumatresie, OM: Omphalozele, GAS: Gastroschisis*

### **3.6. Schwangerschaftsausgang**

Von allen Schwangerschaften, die in die vorliegende Studie eingeschlossen wurden, endeten 27,0% (n=273) in einem induzierten Abort, jeweils 1,6% (n=16) in einem Spontanabort oder einer Totgeburt und mit 69,8% (n=707) der größte Teil der Schwangerschaften in einer Lebendgeburt.

Die absoluten und prozentualen Häufigkeiten der verschiedenen Schwangerschaftsausgänge wurden in *Tabelle 3* pro Majoranomalie dargestellt. In *Abbildung 5* wurden die prozentualen Häufigkeiten der Schwangerschaftsausgänge der einzelnen Majoranomalien einander gegenübergestellt.

**Table 3: Schwangerschaftsausgänge**

Absolute und prozentuale Häufigkeiten der verschiedenen Schwangerschaftsausgänge bei von Majoranomalien betroffenen Schwangerschaften in Sachsen-Anhalt.

Ein Fall mit mehreren Fehlbildungen kann gleichzeitig mehreren Majoranomalien zugeordnet werden, sodass die Gesamtzahl aller Fehlbildungen größer ist als die Gesamtzahl der identifizierten Fälle.

Angeborene Fehlbildungen	Gesamt n (%)	HLHS n (%)	TOF n (%)	TGA n (%)	SB n (%)	CDH n (%)	RA n (%)	EA n (%)	OM n (%)	GAS n (%)
Gesamt	1012	91	107	147	183	78	142	83	109	120
Spontanaborte n (%)	16 (1,6)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	1 (1,2)	7 (6,4)	5 (4,2)
Induzierte Aborte n (%)	273 (27,0)	30 (33,0)	7 (6,5)	13 (8,8)	117 (63,9)	15 (19,2)	22 (15,5)	8 (9,6)	63 (57,8)	20 (16,6)
Totgeborene n (%)	16 (1,6)	2 (2,2)	1 (0,9)	1 (0,7)	2 (1,1)	3 (3,8)	2 (1,4)	2 (2,4)	2 (1,8)	3 (2,5)
Lebendgeorene n (%)	707 (69,8)	58 (63,7)	99 (92,5)	133 (90,5)	64 (35,0)	60 (76,9)	116 (81,7)	72 (86,8)	37 (34,0)	92 (76,7)

*n: Anzahl, HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom, TOF: Fallot-Tetralogie, TGA: Transposition der großen Gefäße, SB: Spina bifida, CDH: Zwerchfellhernie, EA: Oesophagusatresie, RA: Rektumatresie, OM: Omphalozele, GAS: Gastroschisis*

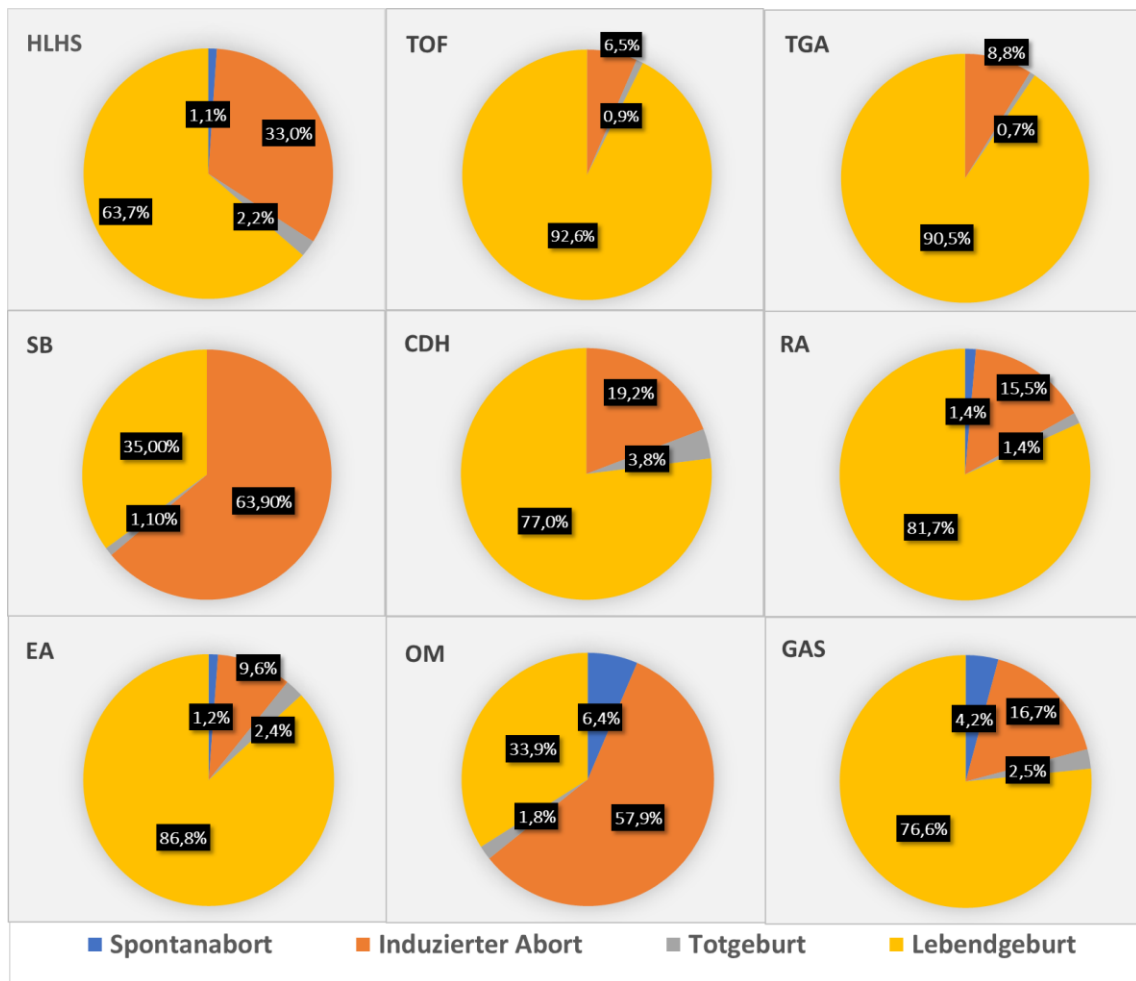
Wir untersuchten den Einfluss der vorliegenden Majoranomalie auf den Schwangerschaftsausgang. Dabei wurde die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Schwangerschaftsausgangs bei einer Majoranomalie mit der Auftretenswahrscheinlichkeit in der jeweiligen restlichen Kohorte verglichen.

Bei Schwangerschaften mit der Diagnose eines HLHS und einer CDH zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur jeweils restlichen Kohorte.

Die Schwangerschaften mit den Diagnosen TOF und TGA endeten seltener in einem Spontan- (jeweils 0,0%) oder einem induzierten Abort (6,5% und 8,8%) und häufiger in einer Lebendgeburt (92,5% und 90,5%). Bei Schwangerschaften mit der Diagnose einer SB wurden mit 63,9% häufiger ein induzierter Abort und mit 35,0% seltener eine Lebendgeburt verzeichnet. Schwangerschaften mit der Diagnose einer OM endeten häufiger in einem Spontan- (6,4%) und induzierten Abort (57,8%) und seltener in einer Lebendgeburt (34,0%). Die genannten Unterschiede waren hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

Bei der RA und der EA wurde seltener ein induzierter Abort (15,5% und 9,6%) und häufiger eine Lebendgeburt (81,7% und 86,8%) verzeichnet. Schwangerschaften die von einer GAS betroffen waren endeten häufiger in einem Spontan- (4,2%), aber seltener in einem induzierten Abort (16,6%) als die Schwangerschaften in der restlichen Kohorte. Die genannten Unterschiede waren signifikant ( $p < 0,05$ ).





**Abbildung 5: Häufigkeiten der verschiedenen Schwangerschaftsausgänge in Abhängigkeit von der Diagnose**

HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom, TOF: Fallot-Tetralogie, TGA: Transposition der großen Gefäße, SB: Spina bifida, CDH: Zwerchfellhernie, EA: Oesophagusatresie, RA: Rektumatresie, OM: Omphalozele, GAS: Gastroschisis

Wir analysierten den Zusammenhang zwischen dem maternalen Alter und dem Schwangerschaftsausgang: Bei den unter 35-jährigen werdenden Müttern waren induzierte Aborte seltener (25,8%) als bei Müttern ab dem 35. Lebensjahr (32,4%). Hingegen endeten Schwangerschaften der unter 35-Jährigen mit 70,9% häufiger in einer Lebendgeburt als Schwangerschaften der Frauen ab dem 35. Lebensjahr mit 65,4%. Die genannten Unterschiede sind nicht signifikant.

### **3.7. Survivalanalyse**

In der *Tabelle 4* wurde das Überleben im ersten Lebensjahr aller von einer der neun ausgewählten Majoranomalien betroffenen Fälle dargestellt, inklusive der

95%-Konfidenzintervalle. Dabei wurden alle Fälle, folglich auch die pränatalen Verluste (Spontanaborte, induzierten Aborte und Totgeborenen) berücksichtigt.

Die 1-Jahres-Überlebensrate *aller* Fälle, unter Berücksichtigung der pränatalen Verluste, betrug 61,6% (95% KI 58,7–64,6). Die geringsten 1-Jahres-Überlebensraten waren dabei bei Fällen mit der Diagnose einer OM (28,4%) (95% KI 20,0–37,2) zu verzeichnen. Die höchsten 1-Jahres-Überlebensraten unter Berücksichtigung der pränatalen Verluste wurden für die Fälle mit der Diagnose einer TGA 83,7% (95% KI 77,4–89,6) erfasst.

**Tabelle 4: 1-Jahres-Überleben aller Fälle mit ausgewählten Majoranomalien in Sachsen-Anhalt**

Absolute und prozentuale Häufigkeiten und 95%-Konfidenzintervalle der Überlebensraten innerhalb des ersten Lebensjahres *aller* von ausgewählten Majoranomalien betroffenen Fälle in Sachsen-Anhalt, inklusive der pränatalen Verluste (Spontanaborte, induzierte Aborte und Totgeborene).

Ein Fall mit mehreren Fehlbildungen kann gleichzeitig mehreren Majoranomalien zugeordnet werden, sodass die Gesamtzahl aller Fehlbildungen größer ist als die Gesamtzahl der identifizierten Fälle.

	Alle Fälle		Lebendgeborene			Überlebt bis Tag 7			Überlebt bis Tag 28			Überlebt bis Tag 365		
	n	%	n	%	(95% KI)	n	%	(95% KI)	n	%	(95% KI)	n	%	(95% KI)
<b>HLHS</b>	91	100	58	63,7	(53,8-73,3)	48	52,7	(42,4-63,0)	46	50,5	(40,2-60,9)	35	38,5	(28,6-48,5)
<b>TOF</b>	107	100	99	92,5	(87,2-97,1)	97	90,7	(84,8-95,9)	95	88,8	(82,5-94,5)	93	86,9	(80,3-93,1)
<b>TGA</b>	147	100	133	90,5	(85,4-95,0)	129	87,8	(82,1-92,9)	126	85,7	(79,7-91,2)	123	83,7	(77,4-89,6)
<b>SB</b>	183	100	64	35,0	(28,0-42,2)	61	33,3	(26,5-40,4)	61	33,3	(26,5-40,4)	61	33,3	(26,5-40,4)
<b>CDH</b>	78	100	60	76,9	(67,2-85,9)	45	57,7	(46,5-68,7)	44	56,4	(45,3-67,4)	42	53,8	(42,7-64,9)
<b>RA</b>	142	100	116	81,7	(75,2-87,9)	112	78,9	(72,0-85,4)	112	78,9	(72,0-85,4)	107	75,4	(68,2-82,4)
<b>EA</b>	83	100	72	86,8	(78,8-93,9)	66	79,5	(70,4-88,1)	66	79,5	(70,4-88,1)	62	74,7	(65,1-83,9)
<b>OM</b>	109	100	37	34,0	(25,0-43,1)	35	32,1	(23,4-41,3)	34	31,2	(22,6-40,4)	31	28,4	(20,0-37,2)
<b>GAS</b>	120	100	92	76,7	(68,9-84,0)	92	76,7	(68,9-84,0)	92	76,7	(68,9-84,0)	88	73,3	(65,1-81,0)
<b>Alle Fälle</b>	1012	100	707	69,8	(67,1-72,7)	664	65,6	(62,6-68,6)	655	64,7	(61,8-67,7)	624	61,7	(58,7-64,6)

*n*: Anzahl, *KI*: Konfidenzintervall, *HLHS*: Hypoplastisches Linksherzsyndrom, *TOF*: Fallot-Tetralogie, *TGA*: Transposition der großen Gefäße, *SB*: Spina bifida, *CDH*: Zwerchfellhernie, *EA*: Oesophagusatresie, *RA*: Rektumatresie, *OM*: Omphalozele, *GAS*: Gastroschisis

Zur besseren Vergleichbarkeit mit nationalen und internationalen Studien erfolgte außerdem eine Analyse des Überlebens allein der Lebendgeborenen, bei welcher die Fälle, die in einem fetalen Verlust mündeten, *nicht* berücksichtigt wurden.

Von den 707 Lebendgeborenen starben 11,7% (n=83) im ersten Lebensjahr. Von diesen 83 Todesfällen ereigneten sich mit 51,8% (n=43) mehr als die Hälfte innerhalb der frühen neonatalen Periode (Tag 1-7), 10,8% (n=9) innerhalb der späten neonatalen Periode (Tag 8-28) und 37,3% (n=31) innerhalb des restlichen ersten Lebensjahres (Tag 29-365).

In der *Tabelle 5* wurde das prozentuale postnatale Überleben inklusive der 95%-Konfidenzintervalle für die von den ausgewählten Majoranomalien betroffenen Lebendgeborenen dargestellt und in der *Abbildung 6* nochmals veranschaulicht.

Betrachtet man nun das Überleben allein der Lebendgeborenen, so lag die 1-Jahres-Überlebensrate bei 88,3% (95% KI 85,9–90,5). Die geringste 1-Jahres-Überlebensrate bei den Lebendgeborenen wurde für die Fälle mit der Diagnose eines HLHS 60,3% (95% KI 48,0–72,6) verzeichnet. Die zweitniedrigste 1-Jahres-Überlebensrate der Lebendgeborenen war bei den Fällen mit der Diagnose einer CDH 70,0% (95% KI 58,1–81,3) zu verzeichnen. Bei den übrigen Majoranomalien lagen die 1-Jahres-Überlebensraten der Lebendgeborenen zwischen 83,8% (95% KI 70,7–94,7) (OM) und 95,7% (95% KI 91,1–99,0) (GAS).

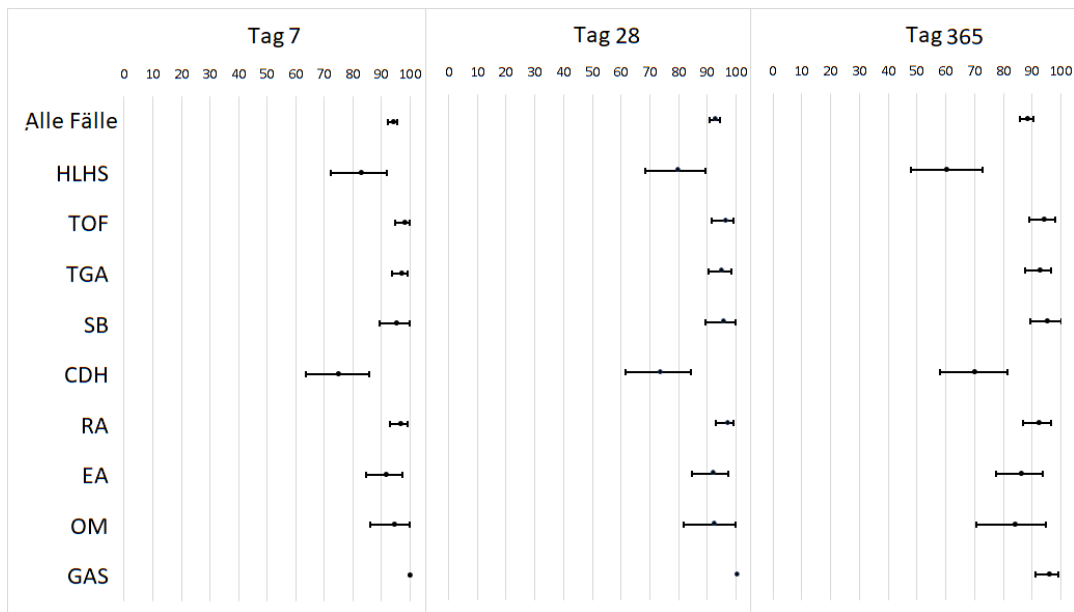
**Tabelle 5: 1-Jahres-Überleben der Lebendgeborenen mit Majoranomalien in Sachsen-Anhalt**

Absolute und prozentuale Häufigkeiten und 95%-Konfidenzintervalle der Überlebensraten innerhalb des ersten Lebensjahres der von Majoranomalien betroffenen Lebendgeborenen in Sachsen-Anhalt.

Ein Fall mit mehreren Fehlbildungen kann gleichzeitig mehreren Majoranomalien zugeordnet werden, sodass die Gesamtzahl aller Fehlbildungen größer ist als die Gesamtzahl der identifizierten Fälle.

	Alle Fälle	Lebendgeborene		Tag 7			Tag 28			Tag 365		
	n	n	%	n	%	(95% KI)	n	%	(95% KI)	n	%	(95% KI)
<b>HLHS</b>	91	58	100	48	82,8	(72,4-91,8)	46	79,3	(68,5-89,3)	35	60,3	(48,0-72,6)
<b>TOF</b>	107	99	100	97	98,0	(94,7-100,0)	95	96,0	(91,7-99,1)	93	93,9	(88,9-98,1)
<b>TGA</b>	147	133	100	129	97,0	(93,8-99,3)	126	94,7	(90,5-98,3)	123	92,5	(87,6-96,6)
<b>SB</b>	183	64	100	61	95,3	(89,5-100,0)	61	95,3	(89,5-100,0)	61	95,3	(89,5-100,0)
<b>CDH</b>	78	60	100	45	75,0	(63,6-85,7)	44	73,3	(61,7-84,3)	42	70,0	(58,1-81,3)
<b>RA</b>	142	116	100	112	96,6	(92,9-99,2)	112	96,6	(92,9-99,2)	107	92,2	(86,9-96,7)
<b>EA</b>	83	72	100	66	91,7	(84,6-97,4)	66	91,7	(84,6-97,4)	62	86,1	(77,5-93,8)
<b>OM</b>	109	37	100	35	94,6	(86,1-100,0)	34	91,9	(81,8-100,0)	31	83,8	(70,7-94,7)
<b>GAS</b>	120	92	100	92	100	-	92	100	-	88	95,7	(91,1-99,0)
<b>Alle Fälle</b>	1012	707	100	664	93,9	(92,1-95,6)	655	92,6	(90,7-94,5)	624	88,3	(85,9-90,5)

*n*: Anzahl, *KI*: Konfidenzintervall, *HLHS*: Hypoplastisches Linksherzsyndrom, *TOF*: Fallot-Tetralogie, *TGA*: Transposition der großen Gefäße, *SB*: Spina bifida, *CDH*: Zwerchfellhernie, *EA*: Oesophagusatresie, *RA*: Rektumatresie, *OM*: Omphalozele, *GAS*: Gastroschisis



**Abbildung 6: 1-Jahres-Überleben der Lebendgeborenen mit Majoranomalien in Sachsen-Anhalt**

Prozentuale Überlebensraten innerhalb des ersten Lebensjahres an Tag 7, Tag 28 und Tag 365, mit 95%-Konfidenzintervall für von Majoranomalien betroffenen Lebendgeborenen in Sachsen-Anhalt in den Jahren 2000-2017

*HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom, TOF: Fallot-Tetralogie, TGA: Transposition der großen Gefäße, SB: Spina bifida, CDH: Zwerchfellhernie, EA: Oesophagusatresie, RA: Rektumatresie, OM: Omphalozele, GAS: Gastroschisis*

### **3.8. Einflussfaktoren**

Bei näherer Betrachtung der vorliegenden Daten konnten folgende Einflussfaktoren des Schwangerschaftsausganges, der Mortalität im ersten Lebensjahr und der 1-Jahres-Überlebensrate bei von den ausgewählten Majoranomalien betroffenen Fällen identifiziert werden: a) das Auftreten als isolierte Fehlbildung, b) das Auftreten im Rahmen von Syndromen, c) das Geburtsgewicht, d) das Gestationsalter bei Geburt, e) das Vorliegen einer pränatalen Diagnose.

Außerdem konnten Unterschiede in den Überlebensraten zwischen den drei Terzilen (Terzil I: 2000-2005, Terzil II: 2006-2011, Terzil III: 2012-2017), in welchen die Geburten oder die Aborte stattfanden, festgestellt werden. Die absoluten und prozentualen Häufigkeiten der verschiedenen Schwangerschaftsausgänge, der Todesfälle im ersten Lebensjahr sowie der 1-Jahres-Überlebensraten wurden hinsichtlich der Einflussfaktoren und Terzile in der *Tabelle 6* und der *Tabelle 7* dargestellt.

**Tabelle 6: Einflussfaktoren des Schwangerschaftsausganges, der Mortalität im ersten Lebensjahr und der 1-Jahres-Überlebensrate**

Absolute und prozentuale Häufigkeiten der pränatalen oder postnatalen Verluste der von Majoranomalien betroffenen Kinder in Sachsen-Anhalt in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren und vom Geburts-Terzil.

	Alle Fälle n (%)	Spontanabort n (%)	Induzierter Abort n (%)	Totgeborene n (%)	Lebend- geborene* n (%)	Tod an Tag 1-7 n (%)	Tod an Tag 8-28 n (%)	Tod an Tag 29-365 n (%)	Lebend >365 Tage n (%)
<b>Alle Fälle</b>	1012 (100,0)	16 (1,6)	273 (27,0)	16 (1,6)	707 (69,9)	43 (4,2)	9 (0,9)	31 (3,1)	624 (61,6)
<b>Pränatale Diagnose</b>									
Ja	587 (58,0)	9 (1,5)	257 (43,8)	11 (1,9)	310 (52,8)	23 (3,9)	6 (1,0)	19 (3,3)	262 (44,6)
Nein	425 (42,0)	7 (1,6)	16 (3,8)**	5 (1,2)	397 (93,4)	20 (4,7)	3 (0,7)	12 (2,8)	362 (85,2)
<b>Isolierte, syndromale und Mehrfachfehlbildungen</b>									
Isolierte Fehlbildungen	659 (65,1)	10 (1,5)	146 (22,1)	9 (1,4)	494 (75,0)	17 (2,6)	6 (0,9)	19 (2,9)	452 (68,6)
Syndromale Fehlbildungen	143 (14,1)	1 (0,7)	66 (46,2)	4 (2,8)	72 (50,3)	15 (10,5)	2 (1,4)	4 (2,8)	51 (35,6)
Mehrfachfehlbildungen	210 (20,8)	5 (2,4)	61 (29,1)	3 (1,4)	141 (67,1)	11 (5,2)	1 (0,5)	8 (3,8)	121 (57,6)
<b>Terzil</b>									
2000 - 2005	346 (34,2)	8 (2,3)	105 (30,4)	7 (2,0)	226 (65,3)	16 (4,6)	2 (0,6)	8 (2,3)	200 (57,8)
2006 - 2011	339 (33,5)	3 (0,9)	76 (22,4)	7 (2,1)	253 (74,6)	13 (3,8)	1 (0,3)	6 (1,8)	233 (68,7)
2012 - 2017	327 (32,3)	5 (1,5)	92 (28,2)	2 (0,6)	228 (69,7)	14 (4,3)	6 (1,8)	17 (5,2)	191 (58,4)

n: Anzahl, \*: Die Addition der Werte der letzten vier Spalten ergibt die Anzahl der Lebendgeborenen aus der jeweiligen Zeile., \*\*: Fälle, bei denen eine andere Diagnose als eine der ausgewählten Majoranomalien zum Schwangerschaftsabbruch führte.

### **3.8.1. Auftreten als isolierte, syndromale und Mehrfachfehlbildungen**

Die Tatsache, ob es sich um einen Fall mit einer isolierten oder eine syndromalen Fehlbildung handelt, hatte einen Einfluss auf den Schwangerschaftsausgang, die Mortalität und die 1-Jahres-Überlebensrate. Die Analyse der Daten in Bezug auf die Aufteilung der untersuchten Geburtskohorte auf die Gruppen der isolierten, syndromalen und Mehrfachfehlbildungen wurde bereits in Kapitel 3.4. *Isolierte, syndromale und Mehrfachfehlbildungen* dargestellt. Der Anteil Lebendgeborener war bei den isolierten Fehlbildungen mit 75,0% am höchsten, gefolgt von den Mehrfachfehlbildungen mit 67,1% und den syndromalen Fehlbildungen mit 50,3%. Ähnlich verhielt es sich bei der 1-Jahres-Überlebensrate mit 68,6% bei den isolierten Fehlbildungen, 57,6% bei den Mehrfachfehlbildungen und 35,6% bei den syndromalen Fehlbildungen.

Im Chi-Quadrat Test nach Pearson zeigten sich bezüglich des Schwangerschaftsausganges, der Mortalität im ersten Lebensjahr und der 1-Jahres-Überlebensrate hochsignifikante ( $p < 0,001$ ) Unterschiede zwischen der Gruppe der syndromalen Fehlbildungen und der Gruppe der isolierten Fehlbildungen (siehe *Tabelle 6*). Bei der Gruppe der Mehrfachfehlbildungen fehlte ein signifikanter Unterschied zu den anderen Gruppen. Bei den syndromalen Fehlbildungen fand ein

induzierter Abort (46,2%) häufiger und eine Lebendgeburt (50,3%) seltener statt als bei den isolierten Fehlbildungen. (induzierter Abort 22,1%, Lebendgeburt 75,0%). Die Kinder aus der Gruppe der syndromalen Fehlbildungen verstarben hochsignifikant häufiger innerhalb der ersten Lebenswoche (10,5%) und überlebten seltener das erste Lebensjahr (35,6%) als die Kinder aus der Gruppe der isolierten Fehlbildungen (2,6% und 68,6%). Weitere Einzelheiten können der *Tabelle 6* entnommen werden.

### **3.8.2. Vorliegen einer pränatalen Diagnose**

Des Weiteren wurde der Einfluss einer pränatalen Diagnose auf den Schwangerschaftsausgang, die Mortalität im ersten Lebensjahr und die 1-Jahres-Überlebensrate untersucht. Es zeigte sich, dass die Fälle bei welchen pränatal die Diagnose einer der ausgewählten Majoranomalien gestellt worden war mit 43,8%, gegenüber 3,8% der postnatal diagnostizierten Fälle, hochsignifikant häufiger ( $p < 0.001$ ) in einem induzierten Abort endeten. Bei den 3,8 % handelte es sich um Fälle, die nach der Diagnose einer anderen, nicht in die vorliegende Studie eingeschlossenen Fehlbildung terminiert wurden.

Weiterhin endeten die Schwangerschaften mit pränataler Diagnose mit 52,8% seltener in einer Lebendgeburt als die ohne Pränataldiagnose mit 93,4%.

Die Fälle, bei welchen pränatal die Diagnose einer Fehlbildung gestellt worden war, überlebten insgesamt mit 44,6% seltener das 1. Lebensjahr als die postnatal diagnostizierten Fälle mit 85,2%. Weitere Einzelheiten können der *Tabelle 6* entnommen werden.

### **3.8.3. Geburtsgewicht und Gestationsalter**

Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und der Mortalität im ersten Lebensjahr bzw. der 1-Jahres-Überlebensrate. (siehe *Tabelle 7*) Das Gestationsalter wurde für 676 der 707 Lebendgeborenen übermittelt. Es zeigte sich, dass die Kinder, die vor der 28. Schwangerschaftswoche, also als extrem Frühgeborene geboren wurden, häufiger in der ersten Lebenswoche und in der Zeit vom 29. Tag bis zum ersten Geburtstag verstarben als die Kinder der restlichen Kohorte. Die sehr Frühgeborenen (28.-31. SSW) verstarben häufiger während der ersten 28 Lebenstage. Die zuvor genannten Unterschiede waren hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

Insgesamt überlebten die extrem Frühgeborenen (<28 SSW) und die sehr Frühgeborenen (28.-31. SSW) mit 38,4% und 58,4% seltener das erste Lebensjahr als die moderat- bis spät Frühgeborenen (32.-36. SSW) mit 87,0% oder die Reifgeborenen (37.-42. SSW) mit 91,9%.

Es wurde außerdem der Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der Mortalität im ersten Lebensjahr bzw. der 1-Jahres-Überlebensrate untersucht. (siehe *Tabelle 7*) Das Geburtsgewicht wurde für 673 der 707 Lebendgeborenen übermittelt. Die Kinder mit einem extrem niedrigen Geburtsgewicht (<1000g) verstarben häufiger in der ersten Lebenswoche (38,9%) und in der Zeit vom 29. Lebenstag bis zum ersten Geburtstag (27,8%) als die Kinder der übrigen Gewichtsklassen. Zudem überlebten die Kinder mit einem extrem niedrigen Geburtsgewicht mit nur 33% seltener das erste Lebensjahr. Die Kinder mit einem sehr niedrigem Geburtsgewicht (1000-1499g) verstarben mit 10,3% häufiger in der Zeit vom 8. bis zum 28. Lebenstag. Dagegen verstarben die Kinder mit Normalgewicht (>2500g) mit nur 3,5% seltener in der ersten Lebenswoche. Die zuvor genannten Unterschiede waren hochsignifikant ( $p < 0,001$ ). Die 1-Jahres-Überlebensrate verbesserte sich mit ansteigender Gewichtsklasse und mit ansteigendem Gestationsalter deutlich.

**Tabelle 7: Einfluss des Geburtsgewichtes und des Gestationsalters auf die 1-Jahres-Überlebensrate der Lebendgeborenen**

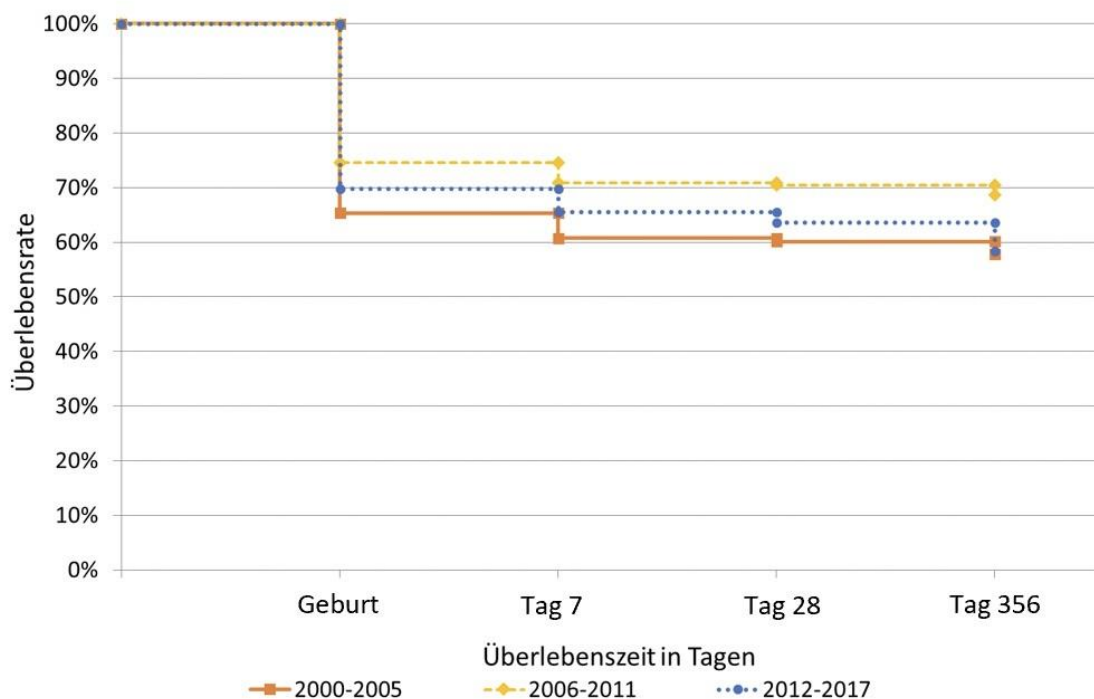
Absolute und prozentuale Häufigkeiten der Todesfälle im ersten Lebensjahr der von Majoranomalien betroffenen Lebendgeborenen in Sachsen-Anhalt in Abhängigkeit vom Geburtsgewichtes und vom Gestationsalters.

	Lebendgeborene n (%)	Tod an Tag 1-7 n (%)	Tod an Tag 8-28 n (%)	Tod an Tag 29-365 n (%)	Lebend >365 Tage n (%)
<b>Gestationsalter</b>					
<28 SSW	13 (1,9)	4 (30,8)	0 (0,0)	4 (30,8)	5 (38,4)
SSW 28-31	24 (3,6)	6 (25,0)	2 (8,3)	2 (8,3)	14 (58,4)
SSW 32-36	192 (28,4)	12 (6,2)	4 (2,1)	9 (4,7)	167 (87,0)
SSW 37-42	447 (66,1)	18 (4,0)	3 (0,7)	15 (3,4)	411 (91,9)
<b>Geburtsgewicht</b>					
<1000g	18 (2,7)	7 (38,9)	0 (0,0)	5 (27,8)	6 (33,3)
1000-1499g	29 (4,3)	4 (13,8)	3 (10,3)	1 (3,5)	21 (72,4)
1500-2499g	169 (25,1)	12 (7,1)	3 (1,8)	9 (5,3)	145 (85,8)
>=2500g	457(67,9)	16 (3,5)	3 (0,6)	14 (3,1)	424 (92,8)

n: Anzahl, SSW: Schwangerschaftswoche

### **3.8.4. Häufigkeiten der verschiedenen Schwangerschaftsausgänge, Mortalität im ersten Lebensjahr und 1-Jahres-Überlebensrate in Bezug auf die Terzile**

In der vorliegenden Studie konnten bezüglich der Überlebensraten der von ausgewählten Majoranomalien betroffenen Kinder Unterschiede zwischen den drei Terzilen (Terzil I: 2000-2005, Terzil II: 2006-2011, Terzil III: 2012-2017), in welchen die Geburten oder die Aborte stattfanden, festgestellt werden. In *Abbildung 7* wurden die prozentualen Überlebensraten in den einzelnen Terzilen einander gegenübergestellt. Mithilfe des Log-Rank-Tests konnten bezüglich der Überlebensraten signifikante Unterschiede zwischen Terzil I und Terzil II ( $p= 0,002$ ) sowie zwischen Terzil II und Terzil III ( $p= 0,007$ ) festgestellt werden. Zwischen Terzil I und III konnte hinsichtlich der Überlebensraten kein signifikanter Unterschied verzeichnet werden.



**Abbildung 7: Vergleich der Überlebensraten unter Berücksichtigung aller Fälle während der verschiedenen Terzile**

Prozentualer Anteil Überlebender der von Majoranomalien betroffenen Kinder in Sachsen-Anhalt, nach der Geburt und im ersten Lebensjahr.

Auch mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson konnte ein signifikanter ( $p= 0,01$ ) Zusammenhang zwischen dem Terzil und dem Schwangerschaftsausgang, der Mortalität im ersten Lebensjahr und der 1-Jahres-Überlebensrate festgestellt werden.



Es kam im Terzil I signifikant häufiger zu Spontan- und induzierten Aborten (2,3%, bzw. 30,4%), im Terzil II war dies seltener der Fall (0,9%, bzw. 22,4%). Im dritten Terzil wurden 1,5% Spontanaborte und 28,2% induzierte Aborte verzeichnet. Eine Totgeburt wurde im dritten Terzil mit einer Rate von 0,6% seltener verzeichnet als in den beiden vorherigen Terzilen. Im Terzil I wurden 2,0% und im Terzil II 2,1% Totgeburten verzeichnet.

Bei Betrachtung aller Fälle, einschließlich der fetalen Verluste, wurde im Terzil II die höchste 1-Jahres-Überlebensrate (68,7%) verzeichnet, verglichen mit 1-Jahres-Überlebensraten von 57,8% im Terzil I oder 58,4% im Terzil III.

Im Terzil II starben die Kinder mit 2,1% deutlich seltener zwischen der zweiten Lebenswoche und dem ersten Geburtstag verglichen mit Terzil III (7,0%).

Die höchste 1-Jahres-Überlebensrate *der Lebendgeborenen*, wenn die fetalen Verluste *nicht* berücksichtigt wurden, konnte ebenfalls im Terzil II (92,1%) verzeichnet werden. Im Terzil I lag die 1-Jahres-Überlebensrate Lebendgeborener bei 88,5% und im Terzil III lediglich bei 83,8%.

Für die soeben genannten Unterschiede zwischen den drei Terzilen konnten im Rahmen der vorliegenden Arbeit keine eindeutigen zugrundeliegenden Ursachen detektiert werden.

### **3.9. Vergleich des Geburtsgewichtes mit der sachsen-anhaltischen Gesamtgeburtstkohorte aus den Jahren 2000-2012**

Zuletzt erfolgte ein Vergleich des Geburtsgewichtes der lebend geborenen Kinder unserer Kohorte mit dem Geburtsgewicht aller in Sachsen-Anhalt lebend geborenen Kinder anhand von bereitgestellten Daten des statistischen Landesamtes Sachsen-Anhalt. Da diese Daten lediglich für den Zeitraum 2000-2012 vorlagen, beschränkt sich der Vergleich auf den genannten Zeitraum. Aus der Studienkohorte lag aus diesem Zeitraum für 489 Lebendgeborene ein Geburtsgewicht vor. Für die sachsen-anhaltische Gesamtkohorte lagen Geburtsgewichte von 225971 lebend geborenen Kindern vor. Die Daten zum Geburtsgewicht der in die Studie inkludierten Kinder sind in der sachsen-anhaltischen Kohorte miterfasst und machen 0,2% aller Gewichtsangaben der sachsen-anhaltischen Kohorte aus. Die Verteilung der Kinder der Studienkohorte auf die verschiedenen Gewichtsklassen wurde in *Tabelle 8* dargestellt.

Durch das statistische Landesamt erfolgte die Einteilung des Geburtsgewichtes in die folgenden Kategorien: <1000g, 1000-2499g und  $\geq$ 2500g. Verglichen mit dem Geburtsgewicht aller Neugeborenen in Sachsen-Anhalt während dieses Zeitraumes (2000-2012) lag das Gewicht in der Studienkohorte häufiger in der Gewichtskategorie <1000g (2,1% gegenüber 0,5%) und 1000-2499g (28,2% gegenüber 6,7%) und seltener im Bereich des Normalgewichtes  $\geq$ 2500g (69,7% gegenüber 92,8%). Dieser Unterschied war hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 8: Verteilung des Geburtsgewichtes der Lebendgeborenen und Vergleich mit einer sachsen-anhalischer Gesamtkohorte**

Absolute und prozentuale Häufigkeiten der verschiedenen Gewichtsklassen von Lebendgeborenen aus den Jahren 2000-2012 in der Studienkohorte und in der sachsen-anhaltischen Gesamtkohorte.

	Lebendgeborene in der Studienkohorte n(%)	Lebendgeborene in Sachsen-Anhalt n(%)
<b>&lt;1000g</b>	10 (2,1)	1044 (0,5)
<b>1000-2499g</b>	138 (28,2)	15211 (6,7)
<b><math>\geq</math>2500g</b>	341 (69,7)	209716 (92,8)
<b>Gesamt</b>	489 (100)	225971 (100)

*n: Anzahl*

## **4. Diskussion**

### **4.1. Prävalenz**

Die Fehlbildungsprävalenzen in der vorliegenden Studie wurden nach Vorgaben des EUROCAT Guide 1.4 berechnet.<sup>9</sup> In Abweichung vom EUROCAT Guide 1.4 wurden jedoch in unserer Studie die Spontanaborte bereits ab der 16. SSW inkludiert.

Die Fehlbildungsprävalenzen für die Diagnosen HLHS, TOF, RA und GAS in den Studien von Dolk et al.<sup>10</sup>, Parker et al.<sup>30</sup> und Mai et al.<sup>31</sup> stimmten mit unseren Resultaten überein. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Daten des Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalts aus den Jahren 2003-2007 in der Studie von Dolk et al.<sup>10</sup> enthalten sind, da das Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt ein vollständiges Mitglied, ein sogenanntes „full member“, von EUROCAT ist. Die genannte Studie enthält neben den sachsen-anhaltischen Daten zudem Daten aus 16 weiteren Fehlbildungsregistern, sodass ein Vergleich trotz alledem von Interesse ist.

Ähnliche Prävalenzen wie in den oben genannten Veröffentlichungen wurden in der vorliegenden Arbeit für die Fehlbildungen CDH und EA berechnet. So war die Prävalenz der CDH in der vorliegenden Studie mit 2,5/10.000 nur geringfügig niedriger als in den oben genannten Studien (2,6-2,8/10.000). Gleiches gilt für die EA mit einer Prävalenz in unserer Studie von 2,6/10.000, verglichen mit Prävalenzen zwischen 2,2 und 2,4/10.000 in den oben genannten Studien.<sup>10,30,31</sup>

Die Prävalenz der TGA war in der vorliegenden Studie höher als im internationalen Vergleich (4,7/10.000 verglichen mit 3,0-3,7/10.000). Ähnlich verhielt es sich mit den Prävalenzen der SB (5,8/10.000 verglichen mit 3,5-5,1/10.000) und der OM (3,5/10.000 verglichen mit 1,9-3,0/10.000).<sup>10,30,31</sup>

Mit der Erfassung der Spontanaborte ab der 16. SSW in der vorliegenden Studie statt einer Erfassung ab der 20. SSW wie in der Studie von Dolk et al.<sup>10</sup> lässt sich diese Differenz nicht erklären. Im gesamten Studienzeitraum wurden lediglich vier OM-Fälle, kein SB-Fall sowie kein TGA-Fall mit Spontanaborten vor der 20. SSW verzeichnet, sodass diese keinen großen Einfluss auf die Prävalenz hatten.

Differenzierende Falldefinitionen und Einschlusskriterien können eine Ursache für Abweichungen in den Prävalenzraten sein. Auch Parker et al.<sup>30</sup> erklären die in den USA

sinkende Prävalenz der TGA mit Veränderungen in den Codierungs- und Registrierungsrichtlinien.

In der vorliegenden Studie wurden die Fälle mit dem ICD 10 Code Q20.1 DORV der TGA mit zugeordnet, welcher, zumindest in der Studie von Mai et al.<sup>31</sup>, als eigenständige Fehlbildung analysiert wurde.

Wie im EUROCAT Guide 1.4 diskutiert, könnten außerdem die zwischen den verschiedenen Ländern variierenden Autopsieraten insbesondere die Erfassung äußerlich nicht sichtbarer Fehlbildungen, wie z. B. der Herzfehlbildungen, beeinflussen.<sup>9</sup>

Des Weiteren wird im EUROCAT Guide 1.4 aufgeführt, dass einige der sehr früh diagnostizierten und im Anschluss früh terminierten Schwangerschaften gegebenenfalls ohnehin mit einem Spontanabort geendet hätten.<sup>9</sup> Solch ein Spontanabort wäre nicht zwingend in Hinblick auf Fehlbildungen untersucht und in einem Fehlbildungsregister erfasst worden. Dies könnte insbesondere im Vergleich mit Ländern oder Regionen, die eine schlechtere pränataldiagnostische Versorgung haben, zu den vergleichsweise hohen Prävalenzraten in unserer Studie geführt haben.

Bezüglich hoher SB-Prävalenz in Europa wurde in einigen Studien die derzeit fehlende Folsäureanreicherung in Nahrungsmitteln verantwortlich gemacht.<sup>107,108</sup> Solch eine Anreicherung wird auch in Deutschland von einigen Wissenschaftlern gefordert.<sup>109-111</sup>

Die in der vorliegenden Studie berechneten Prävalenzraten entsprechen denen der zuvor genannten Studien oder übersteigen sie zum Teil.<sup>10,30,31</sup> Diese Tatsache deutet darauf hin, dass dem Erfassungssystem des Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalts eine vergleichsweise gute und vollständige Fehlbildungserhebung gelingt.

Allerdings wurden für England und Wales in der Studie von Boyd et al. unter anderem für die OM mit 4,4/10.000 und für die SB mit 5,9/10.000 Prävalenzraten berechnet, welche die in unserer Studie berechneten Prävalenzen noch übersteigen.<sup>112</sup>

Letztlich sind nur Mutmaßungen über die Ursachen der abweichenden Prävalenzen möglich und aus unserer Studie nicht sicher abzuleiten.

## **4.2. Geschlecht**

Von einer Prädominanz des männlichen Geschlechts wurde auch in anderen großen Studien zu angeborenen Fehlbildungen berichtet.<sup>22,41,103,113</sup>

Eine Ausnahme davon lag in der vorliegenden Studie bei der RA vor, bei welcher ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis verzeichnet wurde. In früheren Studien zu anorektalen Fehlbildungen überwog jedoch auch bei der RA das männliche Geschlecht.<sup>83,114</sup> Nach Aussage von Levitt et al.<sup>81</sup> gibt es bei verschiedenen Klassifikationen der RA unterschiedliche Geschlechterverteilungen. Eine weitere Spezifizierung der Anorektalen Fehlbildungen, um dies als Ursache für die Gleichverteilung zu prüfen bzw. auszuschließen, war anhand der vorliegenden Daten nicht möglich.

### **4.3. Pränatale Diagnose**

In der untersuchten Kohorte war bei 58,0% der Fälle pränatal die Diagnose einer angeborenen Fehlbildung gestellt worden. Dies ist vergleichbar mit den Raten pränatal diagnostizierter Fälle in anderen Studien: Garne et al.<sup>19</sup> (64%), Romosan et al.<sup>115</sup> (68%) Rydberg und Tunón<sup>21</sup> (55%), Karim et al.<sup>116</sup> (46,10%). Der prozentuale Anteil pränatal diagnostizierter Fälle in der vorliegenden Studie variierte deutlich zwischen den verschiedenen Majoranomalien, von 17,6% für RA zu 85,8% für GAS. Eine solche Varianz konnte auch in anderen Studien beobachtet werden.<sup>19-21</sup>

Höhere Raten pränatal diagnostizierter Fälle konnten Boyd et al.<sup>112</sup> in sieben populationsbasierten Registern in England und Wales für die Anomalien CDH (75,8%), SB (91,7%), OM (89,4%) und GAS (97,3%) verzeichnen.

In der vorliegenden Studie war bei den Fällen mit einer isolierten Fehlbildung in 56,1% der Fälle pränatal die Diagnose einer Fehlbildung gestellt worden. Bei den Fällen mit Mehrfachfehlbildungen war dies überraschenderweise mit 54,8% etwas seltener der Fall.

In der Studie von Calzolari et al.<sup>22</sup> wurde dieses Verhältnis umgekehrt angegeben: die Fälle mit Mehrfachfehlbildung erhielten häufiger eine pränatale Diagnose als die isolierten (54,8% verglichen mit 31,0%). In Übereinstimmung mit Stoll et al.<sup>20</sup> wiesen auch in unserer Studie die syndromalen Fehlbildungen mit 71,3% die höchsten Raten pränatal diagnostizierter Fälle, verglichen mit den beiden anderen Gruppen, auf.

Das maternale Alter hatte in der vorliegenden Studie einen nur geringen, nicht signifikanten Einfluss auf die Rate pränatal diagnostizierter Fälle. Dies steht mit einigen aktuellen Entwicklungen in der Pränataldiagnostik im Einklang.

Eiben et al.<sup>26</sup> berichteten hinsichtlich der Diagnostik von Chromosomenstörungen, dass noch bis vor einigen Jahren das maternale Alter als alleinige Indikation für eine invasive Diagnostik diente. Mittlerweile haben jedoch die Ultraschalldiagnostik und neue diagnostische Verfahren, wie biochemische Marker im Rahmen des Ersttrimesterscreenings oder der NIPT, einen höheren Stellenwert erreicht.<sup>26</sup> Der 2012 in Deutschland eingeführte NIPT hat insbesondere in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen.<sup>117</sup> In der Studie von Chen et al.<sup>118</sup> wurde der Anteil der unter 35-jährigen Mütter, die einen NIPT in der Schwangerschaft in Anspruch nahmen, mit dem Anteil der Mütter die 35 oder älter waren verglichen. In den Jahren 2014-2017 stieg der Anteil der Mütter die jünger als 35 Jahre alt waren von 47,3% auf 60,3%, was die Theorie der abnehmenden Bedeutung des maternalen Alters in Bezug auf die Indikationsstellung zur Pränataldiagnostik unterstützt. Einschränkend ist hinsichtlich der vorliegenden Studie zu bemerken, dass der NIPT zum Zeitpunkt der Datenerhebung hauptsächlich zur Diagnose von Trisomien oder Störungen der Geschlechtschromosomen eingesetzt wurde,<sup>119</sup> welche in der vorliegenden Studie lediglich als Begleitfehlbildungen erfasst wurden.

Von größerer Relevanz sollte die Tatsache sein, dass die in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Majoranomalien mithilfe von pränatalen Ultraschalluntersuchungen erkannt werden können, welche in Deutschland, gemäß der Mutterschaftsrichtlinien, altersunabhängig jeder werdenden Mutter zu drei Zeitpunkten in der Schwangerschaft angeboten werden: in den Schwangerschaftswochen 8+0 bis 11+6 (1. Screening), 18+0 bis 21+6 (2. Screening) und 28+0 bis 31+6 SSW (3. Screening).<sup>23</sup>

Dabei ist die Qualität der Ultraschalldiagnostik bekannterweise von den Rahmenbedingungen wie die zur Verfügung stehende Technik oder die Erfahrung des Untersuchenden abhängig.

In Hinblick auf die Sensitivität des Ultraschallscreenings auf angeborene Fehlbildungen sind zudem das betroffene Organsystem sowie die jeweilige Diagnose von Bedeutung.<sup>21,120</sup> Die Spezifität ist in der Regel hoch.<sup>21,116</sup>

Im Jahr 2017 nahmen in Sachsen-Anhalt 88,12% der Schwangeren mindestens drei Ultraschalluntersuchungen in Anspruch. Im Durchschnitt wurden 4,88 Ultraschalluntersuchungen pro Schwangerschaft durchgeführt.<sup>121</sup>

#### 4.4. Survivalanalyse

Für die Survivalanalyse erfolgte eine Betrachtung der einzelnen Majoranomalien separat und nicht in übergeordneten organspezifischen Gruppen. Dies ist wichtig, da die einzelnen Diagnosen innerhalb organspezifischer Gruppen unterschiedliche Überlebensraten aufweisen können.<sup>122,123</sup>

Kürzlich veröffentlichte Studien aus Deutschland, welche die Daten der AOK (Allgemeine Ortskrankenkasse) auswerteten, zeigten nahezu identische 1-Jahres-Überlebensraten für lebend geborene Kinder mit den Fehlbildungen GAS, OM, CDH und EA, verglichen mit den 1-Jahres-Überlebensraten selbiger Fehlbildungen in der vorliegenden Arbeit.<sup>124-126</sup>

Im internationalen Vergleich mit großen Studien aus Westeuropa<sup>5</sup>, New South Wales in Australien<sup>6</sup> und dem Bundesstaat New York in den USA<sup>41</sup> zeigten sich ebenfalls ähnliche 1-Jahres-Überlebensraten der von den betrachteten Fehlbildungen betroffenen lebend geborenen Kinder, wie in der vorliegenden Arbeit. Lediglich für Kinder mit der Diagnose eines HLHS wurden in der vorliegenden Studie, verglichen mit den oben genannten Studien, deutlich höhere Überlebensraten des ersten Lebensjahres verzeichnet. Wir beobachteten eine 1-Jahres-Überlebensrate von 60,3% (95% KI (48,0-72,6)) bei Patienten mit der Diagnose eines HLHS. Diese überstiegen die 1-Jahres-Überlebensraten in den zum Vergleich herangezogenen Studien zum Teil deutlich: Glinianaia et al.<sup>5</sup> in Westeuropa verzeichneten eine 1-Jahres-Überlebensrate von 54,0% (95% KI (46,9–62,3)), Wang et al.<sup>41</sup> in New York eine 1-Jahres-Überlebensrate von 40,1% (95% KI (37,4-42,7)) und Schneuer et al.<sup>6</sup> in New South Wales eine 1-Jahres-Überlebensrate von 20,0% (95% KI (4,3-35,7)). Aufgrund von Differenzen bei den Studiendesigns, den Falldefinitionen, dem Ein- oder dem Ausschluss von Fällen mit Mehrfachfehlbildung sowie dem Studienzeitraum ist ein Vergleich der Überlebensraten nur eingeschränkt möglich.

Dass die 1-Jahres-Überlebensraten für Kinder mit HLHS in Sachsen-Anhalt trotz fehlender landeseigener Kinderherzchirurgie im internationalen Vergleich so gut abschneiden, ist sicherlich der sehr guten Versorgung der sachsen-anhaltischen Region durch die Kinderherzzentren in Leipzig und in Berlin zuzuschreiben. Die Kinderherzzentren in Leipzig und in Berlin gehören, wie bereits erwähnt, zu den dem Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt zuarbeitenden Einrichtungen.

Von deutlich höheren 1-Jahres-Überlebensraten (84%) als in unserer Studie wurde in der Studie von Schranz et al.<sup>39</sup> in Gießen berichtet. Es handelt sich bei der Gießener Studie im Vergleich zur vorliegenden Studie jedoch nicht um eine populations- sondern um eine zentrumsbasierte Kohorte, welche nur Patienten einschloss, die in Gießen zum „Hybrid approach“ aufgenommen wurden. Damit ist eine gewisse Selektion der Patienten möglich, durch welche einige sehr frühe Tode nicht in der Statistik erscheinen. Außerdem beschränkt sich die Studie aus Gießen nicht auf das HLHS, sondern inkludiert auch Patienten mit anderen Fehlbildungen wie der Ebstein-Anomalie oder der TGA. Letztere wies in unserer Studie eine 1-Jahres-Überlebensrate von 93,9% (95% KI 88,9-98,1) auf.

#### **4.4.1. Berücksichtigung der induzierten Aborte**

In keiner der drei zum Vergleich genutzten Mortalitätsstudien, Glinianaia et al.<sup>5</sup>, Schneuer et al.<sup>6</sup> und Wang et al.<sup>41</sup>, wurde die Rate der Schwangerschaftsabbrüche oder der Lebendgeburten angegeben. In unserer Studie wurden mit 27,0% höhere Abbruchraten verzeichnet als in der Studie von Tennant et al. mit 16,3%.<sup>122</sup>

Mit den genannten 27,0% (n=273) wurden in unserer Studie mehr als doppelt so viele Schwangerschaftsabbrüche verzeichnet, wie nach Addition aller spontanen fetalen Verluste, Totgeburten und Tode während des ersten Lebensjahres (11,4% (n=115)). Dies zeigt die Relevanz des induzierten Aborts bezüglich der Beurteilung der (Gesamt-) Mortalität der von Majoranomalien betroffenen Kinder.

Peller et al.<sup>94</sup> berichteten, dass in ihrer Studie insbesondere die Schwangerschaften mit Diagnose einer schweren oder letalen Fehlbildung terminiert wurden. Garne et al.<sup>19</sup> konnten in ihrer Arbeit die Langzeitprognose als ausschlaggebenden Faktor identifizieren. Die Vermutung liegt nahe, dass die „Vorauswahl“, die durch höhere Abbruchraten insbesondere schwererer Fälle verursacht wird, sich positiv auf die zu verzeichnenden Überlebensraten von Fehlbildungen auswirken kann. Dass Länder, in denen ein Schwangerschaftsabbruch illegal ist oder Länder mit niedrigen Abbruchraten eine höhere peri- und postnatale Sterblichkeit aufweisen, wurde mehrfach beschrieben.<sup>10,57,95,127,128</sup>

Aus diesem Grunde werden Daten zum Überleben von Kindern mit angeborenen Fehlbildungen in Verbindung mit den Raten induzierter Aborte benötigt, nicht nur für epidemiologische Fragestellungen und für die Beurteilung des Einflusses



pränataldiagnostischer Maßnahmen, sondern auch für die Beurteilung der Wirksamkeit prä- oder postnataler Therapien.

In der vorliegenden Studie wurde sowohl das Überleben aller Fälle, als auch das Überleben allein der Lebendgeborenen analysiert. Die 1-Jahres-Überlebensrate der Lebendgeborenen betrug 88,3%. Die 1-Jahres-Überlebensrate aller Fälle, einschließlich der fetalen Verluste, betrug nur 61,6%.

Die Unterschiede zwischen den 1-Jahres-Überlebensraten aller Fälle und den 1-Jahres-Überlebensraten der Lebendgeborenen waren am deutlichsten bei den Diagnosen einer SB und einer OM. Bei der SB stand eine 1-Jahres-Überlebensrate der Lebendgeborenen von 95,3% einer 1-Jahres-Überlebensrate von 33,3% bei Berücksichtigung aller Fälle gegenüber. Bei der OM lag die 1-Jahres-Überlebensrate der Lebendgeborenen bei 83,8% und die 1-Jahres-Überlebensrate bei Berücksichtigung aller Fälle nur bei 28,4%.

Die SB und die OM waren die Fehlbildungen, welche in der untersuchten Studienkohorte mit 63,9% (SB) und 57,8% (OM) die höchsten Raten induzierter Aborte aufwiesen, verglichen mit denen der restlichen Fehlbildungen, bei welchen Schwangerschaftsabbruchraten zwischen 6,5% (TOF) und 33,0% (HLHS) verzeichnet wurden.

In der Universitätsklinik Schleswig-Holstein in Lübeck wurden zwischen 1993 und 2008 mit 66% ähnlich hohe Raten induzierter Aborte nach pränataler Diagnosestellung einer SB verzeichnet.<sup>61</sup> Bakker et al.<sup>57</sup> berichteten von mitunter noch höheren Raten induzierter Aborte bei von SB betroffenen Schwangerschaften in einigen europäischen Ländern, bei insgesamt großen Unterschieden der Abbruchraten zwischen den einzelnen ICBDSR-Registern (5,1%-84,6%).

In ähnlicher Weise präsentierten Nembhard et al.<sup>86</sup> ICBDSR-Register Daten für von OM betroffenen Schwangerschaften und verzeichneten ebenfalls eine weite Spannbreite zwischen den Raten induzierter Aborte einzelner Register (3,8%-83,0%).

Die OM- und SB-Fälle hatten in der vorliegenden Studie zusammen mit den GAS-Fällen die höchsten Raten pränatal diagnostizierter Fälle (80,7-85,8%). Diese Tatsache kann mitunter die hohen Raten induzierter Aborte, die bei den Fällen mit den Diagnosen einer SB oder einer OM verzeichnet wurden, erklären. Bei den übrigen Anomalien reichten die Detektionsraten von 17,6% für die RA bis 69,2% für das HLHS.

Auch Stoll et al.<sup>20</sup> und Bardi et al.<sup>129</sup> stellten einen Zusammenhang zwischen der Rate induzierter Aborte und der Rate pränatal diagnostizierter Fälle fest.

Dolk et al.<sup>10</sup> legten bezüglich der hohen Raten induzierter Aborte von Fällen mit der Diagnose einer SB die wichtige Überlegung dar, dass bei mangelnder Beachtung dieser hohen Abbruchraten die Fehlbildungen zu einem gesellschaftlich „unsichtbaren“ Problem werden können.

Auch wenn es sich bei den ausgewählten Fehlbildungen in der vorliegenden Studie ausschließlich um Majoranomalien handelt, gab es große Differenzen bei den 1-Jahres-Überlebensraten zwischen den einzelnen Anomalien. Deshalb ist bezüglich der Überlebensanalyse eine Betrachtung der einzelnen Majoranomalien separat wichtig. Bei Lebendgeborenen schwankte die 1-Jahres-Überlebensrate in der vorliegenden Studie zwischen 60,3% (95% KI (48,0-72,6)) für Kinder mit der Diagnose eines HLHS und 95,7% (95% KI (91,1-99,0)) für Kinder mit einer GAS. Betrachtete man alle Fälle und Schwangerschaftsausgänge, so lag die 1-Jahres-Überlebensrate zwischen 28,4% (95% KI (20,0-37,2)) für Fälle mit der Diagnose einer OM und 86,9% (95% KI (80,3-93,1)) für Fälle mit der TOF. Die Beobachtung der diagnoseabhängigen bzw. diagnosespezifischen Unterschiede in den Überlebensraten wurde auch an anderer Stelle gemacht.<sup>122,123</sup>

#### **4.4.2. Einflussfaktoren**

Zusätzlich zur zugrundeliegenden, prognosebestimmenden Majoranomalie wurden in der vorliegenden Arbeit mehrere Einflussfaktoren des Schwangerschaftsausganges, der Mortalität im ersten Lebensjahr und der 1-Jahres-Überlebensrate beobachtet.

In Übereinstimmung mit anderen Arbeiten<sup>22,67,77,86</sup> wurden in der vorliegenden Studie bei den isolierten Fehlbildungen geringere Raten induzierter Aborte verzeichnet als bei den Mehrfachfehlbildungen oder bei den syndromalen Fehlbildungen.

Darüber hinaus waren die Mehrfachfehlbildungen und die syndromalen Fehlbildungen in dieser, wie in anderen Studien jeweils die Fallgruppen mit niedrigeren Überlebensraten, verglichen mit den isolierten Fehlbildungen.<sup>57,86,95,103,130</sup>

Wie zu erwarten war, hatten in der gesamten Kohorte, also bei Berücksichtigung aller Schwangerschaftsausgänge, die Fälle, bei welchen pränatal die Diagnose einer Fehlbildung gestellt worden war, mit 44,6% eine deutlich niedrigere

1-Jahres-Überlebensrate als die Fälle ohne pränatale Diagnose einer der ausgewählten Majoranomalien mit 85,2%. Dies hängt sicherlich größtenteils mit den höheren Abbruchraten dieser Fälle zusammen (43,8% gegenüber 3,8%).

Die 1-Jahres-Überlebensrate der Lebendgeborenen verbesserte sich in der vorliegenden Studie mit ansteigender Gewichtsklasse und mit ansteigendem Gestationsalter.

Frühgeburtlichkeit ist bekanntermaßen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden.<sup>131</sup> Dass auch bei von angeborenen Fehlbildungen betroffenen Kindern ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht oder einer Frühgeburt und einem höheren Mortalitätsrisiko besteht, wurde auch in anderen Studien festgestellt.<sup>6,103,124,132,133</sup>

Unter der Annahme eines steten Fortschritts in den chirurgischen Techniken und der medizinischen Versorgung wäre eine Verbesserung der Prognose für Kinder, die von angeborenen Fehlbildungen betroffen sind, zu erwarten. Jedoch zeigte sich während des 18-jährigen Studienzeitraums keine konsistente Verbesserung der 1-Jahres-Überlebensrate.

Im ersten Terzil (2000-2005) lag die 1-Jahres-Überlebensrate bei 57,8%. Auch wenn im Terzil II (2006-2011) ein signifikanter Anstieg der Überlebensrate auf 68,7% zu verzeichnen war, folgte im Terzil III (2012-2017) ein nahezu ebenso starker Rückgang auf eine 1-Jahres-Überlebensrate von 58,4%.

Im zweiten Terzil wurde eine niedrige pränatale Detektionsrate und eine, vermutlich konsekutiv folgende, niedrige Schwangerschaftsabbruchrate verzeichnet.

Zudem war die 1-Jahres-Überlebensrate der Lebendgeborenen ebenfalls im Terzil II mit 92,1% am höchsten, verglichen mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 88,5% im Terzil I und 83,8% im Terzil III. Die niedrigste Überlebensrate der Lebendgeborenen im Terzil III, hatte eine nur geringfügig höhere 1-Jahres-Gesamtüberlebensrate im Terzil III verglichen mit Terzil I zur Folge, trotz höherer Lebendgeborenenraten.

Ein Vergleich der 1-Jahres-Überlebensraten zwischen den Terzilen war in der vorliegenden Studie lediglich für die Gesamtkohorte und nicht separat für die einzelnen Majoranomalien möglich, da bei einer separaten Betrachtung zu geringe Fallzahlen für eine aussagekräftige Analyse resultieren würden. So ist keine Angabe zur Mortalitätsentwicklung pro Fehlbildung möglich und eine Verbesserung der

1-Jahres-Überlebensrate einzelner Majoranomalien über die Zeit hinweg durchaus denkbar. Weitere groß angelegte Studien wären diesbezüglich von Interesse.

Die Ursachen der fehlenden Verbesserung der Mortalität der von Majoranomalien betroffenen Kindern in Sachsen-Anhalt sind komplex und sind aus den vorliegenden Daten leider nicht abzuleiten. Auch hier wären weitere Studien von Interesse.

Zu berücksichtigen wären dabei die zwischen den Terzilen schwankenden Prävalenzraten und andere Einflussfaktoren, wie der Anteil von Schwangerschaften mit pränataler Diagnosestellung und konsekutiv folgendem induziertem Abort.

Des Weiteren sollte nicht unbeachtet bleiben, dass wahrscheinlich eine große Dunkelziffer nicht erkannter Fehlbildungen bei den Spontan-, oder den induzierten Aborten sowie den Totgeborenen besteht. Dies gilt insbesondere für sehr frühe Aborte und für sonographisch schwer diagnostizierbare oder äußerlich nicht sichtbare Fehlbildungen.

Die Ergebnisse anderer Studien bezüglich der Zeittrendanalysen waren diskrepant: während einige in den letzten Jahren einen Rückgang der Mortalität bzw. eine Verbesserung des Überlebens betroffener Kinder verzeichneten,<sup>3,6,41,132,134</sup> konnten andere nur von einer sehr geringen<sup>135</sup> oder gar fehlenden Verbesserung berichten.<sup>67</sup> Nembhard et al.<sup>86</sup> registrierten einen leichten, inkonstanten Rückgang der Mortalität für Kinder mit OM. Dieser konnte zwar für krankenhauses-, jedoch nicht für populationsbasierte Register verzeichnet werden.

Bardi et al.<sup>129</sup> verzeichneten zwischen 2001 und 2017 in den nördlichen Niederlanden zwar einen Rückgang der perinatalen Mortalität, jedoch einen deutlichen Anstieg der frühen fetalen Mortalität (vor der 24 SSW). Letztere war mit einer gestiegenen Schwangerschaftsabbruchrate in Einklang zu bringen. Anders als in den genannten, von einer Verbesserung berichtenden Studien, wurden in der vorliegenden Studie für den Vergleich zwischen den Terzilen alle Schwangerschaftsausgänge mit einbezogen. Allerdings wurde, wie bereits erwähnt, auch bei Betrachtung nur des Überlebens der Lebendgeborenen die höchste 1-Jahres-Überlebensrate im zweiten und die niedrigste 1-Jahres-Überlebensrate im dritten Terzil registriert.

Nach unserem Kenntnisstand ist dies die erste große Studie, die Daten zur Prävalenz und zum Überleben für von Majoranomalien betroffenen Kindern über einen längeren

Zeitraum und auf Basis der Population eines ganzen Bundeslandes liefert. Sie zeigt den Wert von Fehlbildungsregistern, nicht nur zur Überwachung von Fehlbildungsprävalenzen, sondern auch um das Überleben und die dazu beitragenden Faktoren zu verfolgen. Dies kann für die humangenetische Beratung und für klinische Entscheidungsverfahren, insbesondere in der vorgeburtlichen Phase, von Vorteil sein. Zudem wird ein Vergleich mit Erhebungen in anderen Bundesländern oder Regionen sowie mit Daten, die zu einem späteren Zeitpunkt in Sachsen-Anhalt erhoben werden, ermöglicht. Dabei ist insbesondere die Berücksichtigung auch der pränatalen Verluste von Bedeutung.

## **5. Zusammenfassung**

In der vorliegenden Studie wurden die Prävalenzraten der folgenden neun Majoranomalien und die 1-Jahres-Überlebensraten der Kinder in Sachsen-Anhalt aus den Jahren 2000-2017, die von mindestens einer der folgenden Majoranomalien betroffen waren, berechnet und analysiert: HLHS (hypoplastisches Linksherzsyndrom), TGA (Transposition der großen Gefäße), TOF (Fallot-Tetralogie), EA (Oesophagusatresie), RA (Rektumatresie), CDH (Zwerchfellhernie), SB (Spina bifida), OM (Omphalozele) und GAS (Gastroschisis). Die Datenerfassung und Kodierung erfolgte, standardisiert in Anlehnung an die EUROCAT-Richtlinien, durch das prospektiv arbeitende Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt. Die so erfasste populationsbasierte Geburtskohorte mit 1012 Fällen wurde retrospektiv analysiert. Nach unserem Kenntnisstand ist dies die erste große Studie, die Daten zu Majoranomalien aus einem gesamten Bundesland liefert. Es erfolgte eine multivariate statistische Analyse unter Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren auf den Schwangerschaftsausgang, die Mortalität im ersten Lebensjahr und die 1-Jahres-Überlebensrate.

Die Gesamtprävalenzraten lagen zwischen 2,5 pro 10.000 Geburten für die CDH und 5,8 pro 10.000 für die SB. Die Lebendgeburtenprävalenzen lagen zwischen 1,2 pro 10.000 Geburten für die OM und 4,2 pro 10.000 für die TGA. Bei 58,0% der Schwangerschaften war pränatal die Diagnose einer Fehlbildung gestellt worden. Unter den 1012 Fällen wurden 273 induzierte Aborte (27,0%), jeweils 16 Spontanaborte und Totgeborene (1,6%) und 707 Lebendgeborene (69,8%) verzeichnet. Insgesamt überlebten 88,3% der lebendgeborenen Kinder das erste Lebensjahr. Die 1-Jahres-Überlebensrate aller Fälle, einschließlich der fetalen Verluste, betrug lediglich 61,6%. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 35,6% für syndromale Fehlbildungen, 57,6% für Mehrfachfehlbildungen und 68,6% für isolierte Fehlbildungen. Sie verbesserte sich deutlich mit ansteigender Gewichtsklasse und mit ansteigendem Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt. Eine konstante Verbesserung der 1-Jahres-Überlebensrate über den betrachteten 18-jährigen Untersuchungszeitraum war nicht festzustellen. Die Prävalenzraten und die 1-Jahres-Überlebensrate von Kindern mit Majoranomalien in Sachsen-Anhalt waren vergleichbar mit den Ergebnissen in nationalen und internationalen Studien. Für eine genauere Analyse der einzelnen Majoranomalien sind weitere große Studien mit gepoolten Daten vonnöten.

## **6. Anmerkung**

Ein Teil der vorgelegten Arbeit wurde im Jahre 2022 im European Journal of pediatric surgery publiziert.

Geringfügige Abweichungen einiger Ergebnisse in den Nachkommastellen entstanden durch Rundungen bei den Prozentangaben.

# Literaturverzeichnis

1. Euro-Peristat Project. European Perinatal Health Report: Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015. Available at: [https://www.europeristat.com/images/EPHR2015\\_Euro-Peristat.pdf](https://www.europeristat.com/images/EPHR2015_Euro-Peristat.pdf). Accessed: 04.02.2021
2. Bairoliya N, Fink G. Causes of death and infant mortality rates among full-term births in the United States between 2010 and 2012: An observational study. *PLoS Med.* 2018 Mar 20;15(3):e1002531. doi:10.1371/journal.pmed.1002531
3. Pitt MJ, Morris JK. European trends in mortality in children with congenital anomalies: 2000-2015. *Birth Defects Res.* 2021 Jul 15;113(12):958-967. doi:10.1002/bdr2.1892
4. Statistisches Bundesamt. Genesis-Online: Ergebnis 23211-0003.Datenlizenz by-2-0. Available at: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>. Accessed: 14.03.2021
5. Glinianaia SV, Rankin J, Pierini A, et al. Ten-Year Survival of Children With Congenital Anomalies: A European Cohort Study. *Pediatrics.* 2022 Mar 1;149(3):e2021053793. doi:10.1542/peds.2021-053793
6. Schneuer FJ, Bell JC, Shand AW, et al. Five-year survival of infants with major congenital anomalies: a registry based study. *Acta Paediatr.* 2019 Nov;108(11):2008-2018. doi:10.1111/apa.14833
7. World Health Organization (WHO). Congenital anomalies. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>. Accessed: 02.02.2021
8. Harris BS, Bishop KC, Kemeny HR, et al. Risk Factors for Birth Defects. *Obstet Gynecol Surv.* 2017 Feb;72(2):123-135. doi:10.1097/OGX.0000000000000405
9. EUROCAT Central Registry, University of Ulster. EUROCAT (2013). EUROCAT Guide 1.4: Instruction for the registration of congenital anomalies. Available at: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/en>. Accessed: 29.01.2021
10. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:349-364. doi:10.1007/978-90-481-9485-8\_20
11. Queisser-Luft A, Mundlos S. Konnatale anatomische Entwicklungsstörungen. In: Lentze MJ, Schaub J, Schulte F-J, Spranger J, eds. *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis; und 473 Tabellen.* 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Springer Berlin Heidelberg; 2007:278-285
12. World Health Organization. Making Every Baby Count: Audit and review of stillbirths and neonatal deaths. Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/mca-documents/maternal-nb/making-every-baby-count.pdf?Status=Master&sfvrsn=6936f980\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/mca-documents/maternal-nb/making-every-baby-count.pdf?Status=Master&sfvrsn=6936f980_2). Accessed: 28.01.2021
13. Meredith R, Taylor AI, Ansi FM. High risk of Down's syndrome at advanced maternal age. *Lancet.* 1978 Mar 11;1(8063):564-565. doi:10.1016/s0140-6736(78)90599-8
14. Baird PA, Sadovnick AD, Yee I. Maternal age and birth defects: a population study. *Lancet.* 1991 Mar 2;337(8740):527-530. doi:10.1016/0140-6736(91)91306-f



15. Goetzinger KR, Shanks AL, Odibo AO, et al. Advanced Maternal Age and the Risk of Major Congenital Anomalies. *Am J Perinatol.* 2017 Feb;34(3):217-222. doi:10.1055/s-0036-1585410
16. Henningsen A-KA, Bergh C, Skjaerven R, et al. Trends over time in congenital malformations in live-born children conceived after assisted reproductive technology. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018 Jul;97(7):816-823. doi:10.1111/aogs.13347
17. Zhao J, Yan Y, Huang X, et al. Do the children born after assisted reproductive technology have an increased risk of birth defects? A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Jan;33(2):322-333. doi:10.1080/14767058.2018.1488168
18. Hübner CA. Pränataldiagnostik. *Med Genet.* 2014 Dec;26(4):372-373. doi:10.1007/s11825-014-0019-x
19. Garne E, Loane M, Dolk H, et al. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 Jan;25(1):6-11. doi:10.1002/uog.1784
20. Stoll C, Alembik Y, Dott B, et al. Impact of prenatal diagnosis on livebirth prevalence of children with congenital anomalies. *Ann Genet.* 2002 Jul-Sep;45(3):115-121. doi:10.1016/s0003-3995(02)01130-9
21. Rydberg C, Tunón K. Detection of fetal abnormalities by second-trimester ultrasound screening in a non-selected population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017 Feb;96(2):176-182. doi:10.1111/aogs.13037
22. Calzolari E, Barisic I, Loane M, et al. Epidemiology of multiple congenital anomalies in Europe: A EUROCAT population-based registry study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014 Apr;100(4):270-276. doi:10.1002/bdra.23240
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“). Available at: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2301/Mu-RL\\_2020-08-20\\_iK-2020-11-24.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2301/Mu-RL_2020-08-20_iK-2020-11-24.pdf). Accessed: 20.01.2021
24. Likar IP, Jere KS, Možina T, et al. Pregnancy Loss After Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling: Cohort Study. *Zdr Varst.* 2020 Dec 31;60(1):25-29. doi:10.2478/sjph-2021-0005.
25. Tanvisut R, Wanapirak C, Piyamongkol W, et al. Cordocentesis-associated fetal loss and risk factors: single-center experience with 6650 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Nov;56(5):664-671. doi:10.1002/uog.21980
26. Eiben B, Glaubitz R, Kagan KO. Nichtinvasive Pränataldiagnostik. *Med Genet.* 2014;26(4):382-390. doi:10.1007/s11825-014-0021-3
27. Statistische Bundesamt. Schwangerschaftsabbrüche - Fachserie 12 Reihe 3 - 2021. Available at: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Schwangerschaftsabbrueche/Publikationen/Downloads-Schwangerschaftsabbrueche/schwangerschaftsabbrueche-2120300217004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Schwangerschaftsabbrueche/Publikationen/Downloads-Schwangerschaftsabbrueche/schwangerschaftsabbrueche-2120300217004.pdf?__blob=publicationFile). Accessed: 12.05.2022

28. Metcalf MK, Rychik J. Outcomes in Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2020 Oct;67(5):945-962. doi:10.1016/j.pcl.2020.06.008
29. The International Centre on Birth Defects – ICBDSR Centre. Annual Report 2014. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR). Available at: [http://www.icbdsr.org/wp-content/annual\\_report/Report2014.pdf](http://www.icbdsr.org/wp-content/annual_report/Report2014.pdf). Accessed: 11.02.2021
30. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, et al. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010 Dec;88(12):1008-1016. doi:10.1002/bdra.20735
31. Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, et al. National population-based estimates for major birth defects, 2010-2014. *Birth Defects Res.* 2019 Nov 1;111(18):1420-1435. doi:10.1002/bdr2.1589
32. Siffel C, Riehle-Colarusso T, Oster ME, et al. Survival of Children With Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Pediatrics.* 2015 Oct;136(4):e864-e870. doi:10.1542/peds.2014-1427
33. Patel A, Hickey E, Mavroudis C, et al. Impact of noncardiac congenital and genetic abnormalities on outcomes in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2010 Jun;89(6):1805-1814. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.02.004
34. Sharland G, Rollings S, Simpson J, et al. Hypoplastic left-heart syndrome. *Lancet.* 2001 Jun;357(9257):722. doi:10.1016/S0140-6736(05)71483-5
35. Garne E. Prenatal diagnosis of six major cardiac malformations in Europe--a population based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001 Mar;80(3):224-228
36. Dolk H, Loane M. Eurocat Special Report: Congenital Heart Defects in Europe 2000-2005. Available at: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/eurocat-pub-docs/Special-Report-CHD.pdf>. Accessed: 14.01.2021
37. Haas NA, Jux C, Photiadis J, Kramer H-H. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie: 29 Leitlinie: Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS). Available at: [http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/29%20LL%20Hypoplastisches%20Linksherzsyndrom.pdf](http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/29%20LL%20Hypoplastisches%20Linksherzsyndrom.pdf). Accessed: 20.02.2021
38. Reuter P. Springer klinisches Wörterbuch: [die ganze Welt der Medizin; 75 000 Stichwörter, 2050 Seiten mit 2450 vierfarbigen Abbildungen und Tabellen; 50 000 englische Übersetzungen]. Springer; 2006
39. Schranz D, Bauer A, Reich B, et al. Fifteen-year single center experience with the "Giessen Hybrid" approach for hypoplastic left heart and variants: current strategies and outcomes. *Pediatr Cardiol.* 2015 Feb;36(2):365-373. doi:10.1007/s00246-014-1015-2
40. Friedman KG, Tworetzky W. Fetal cardiac interventions: Where do we stand? *Arch Cardiovasc Dis.* 2020 Feb;113(2):121-128. doi:10.1016/j.acvd.2019.06.007
41. Wang Y, Hu J, Druschel CM, et al. Twenty-five-year survival of children with birth defects in New York State. A population-based study *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011 Dec;91(12):995-1003. doi:10.1002/bdra.22858

42. van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Nov 15;58(21):2241-2247. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.025
43. EUROCAT- European Surveillance of Congenital Anomalies. The Prevalence of Tetralogy of Fallot and Ebstein's Anomaly in Europe. EUROCAT Special Report. Available at: [www.eurocat-network.eu/aboutus/publications/publications](http://www.eurocat-network.eu/aboutus/publications/publications). Accessed: 17.06.2021
44. Khoshnood B, Lelong N, Houyel L, et al. Impact of prenatal diagnosis on survival of newborns with four congenital heart defects: a prospective, population-based cohort study in France (the EPICARD Study). *BMJ open.* 2017 Nov 8;7(11):e018285. doi:10.1136/bmjopen-2017-018285
45. Lindinger A, Schwedler G, Hense H-W. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr.* 2010 Sep;222(5):321-326. doi:10.1055/s-0030-1254155
46. Wise-Faberowski L, Asija R, McElhinney DB. Tetralogy of Fallot: Everything you wanted to know but were afraid to ask. *Paediatr Anaesth.* 2019 May;29(5):475-482. doi:10.1111/pan.13569
47. Weil J, Bertram H, Sachweh JS. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie: Leitlinie: Fallot'sche Tetralogie. Available at: [http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/20%20LL%20Fallotsche%20Tetralogie.pdf](http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/20%20LL%20Fallotsche%20Tetralogie.pdf). Accessed: 27.02.2021
48. Güçer S, Ince T, Kale G, et al. Noncardiac malformations in congenital heart disease: a retrospective analysis of 305 pediatric autopsies. *Turk J Pediatr.* 2005 Apr-Jun;47(2):159-166
49. Al Habib HF, Jacobs JP, Mavroudis C, et al. Contemporary patterns of management of tetralogy of Fallot: data from the Society of Thoracic Surgeons Database. *Ann Thorac Surg.* 2010 Sep;90(3):813-820. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.03.110
50. Yang S, Wen L, Tao S, et al. Impact of timing on in-patient outcomes of complete repair of tetralogy of Fallot in infancy: an analysis of the United States National Inpatient 2005-2011 database. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019 Feb 26;19(1):46. doi:10.1186/s12872-019-0999-1
51. Debost-Legrand A, Ouchchane L, Francannet C, et al. Impact of prenatal diagnosis on the outcome of patients with a transposition of great arteries: A 24-year population-based study. *Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol.* 2016 Mar;106(3):178-184. doi:10.1002/bdra.23474
52. Garne E, Loane MA, Nelen V, et al. Survival and health in liveborn infants with transposition of great arteries--a population-based study. *Congenit Heart Dis.* 2007 May-Jun;2(3):165-169. doi:10.1111/j.1747-0803.2007.00093.x
53. Martins P, Castela E. Transposition of the great arteries. *Orphanet J Rare Dis.* 2008 Oct 13;3:27. doi:10.1186/1750-1172-3-27
54. Ruys TPE, van der Bosch AE, Cuyper JAAE, et al. Long-term outcome and quality of life after arterial switch operation: a prospective study with a historical comparison. *Congenit Heart Dis.* 2013 May-Jun;8(3):203-210. doi:10.1111/chd.12033

55. Rohen JW, Lütjen-Drecoll E. Funktionelle Embryologie: Die Entwicklung der Funktionssysteme des menschlichen Organismus. 5., überarbeitete Auflage. Thieme; 2017
56. Phillips LA, Burton JM, Evans SH. Spina Bifida Management. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2017;47 Jul(7):173-177. doi:10.1016/j.cppeds.2017.06.007
57. Bakker MK, Kancherla V, Canfield MA, et al. Analysis of Mortality among Neonates and Children with Spina Bifida. An International Registry-Based Study, 2001-2012. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2019;33 Nov(6):436-448. doi:10.1111/ppe.12589
58. Pfeil D von, Salzmann M, Mall V. Spina bifida: Aspekte der Betreuung und Therapie. *Pädiatrie up2date*. 2018;13(04):351-368. doi:10.1055/s-0043-115298
59. Masini L, Luca C de, Noia G, et al. Prenatal diagnosis, natural history, postnatal treatment and outcome of 222 cases of spina bifida: experience of a tertiary center. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Mar;53(3):302-308. doi:10.1002/uog.20136
60. Busby A, Abramsky L, Dolk H, et al. Preventing neural tube defects in Europe: a missed opportunity [published correction appears in *Reprod Toxicol*. 2006 Jan;21(1):116]. *Reprod Toxicol*. 2005 Sep-Oct;20(3):393-402. doi:10.1016/j.reprotox.2005.03.009
61. Amari F, Junkers W, Hartge D, et al. Prenatal course and outcome in 103 cases of fetal spina bifida: a single center experience. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010 Oct;89(10):1276-1283. doi:10.3109/00016349.2010.512062
62. Diehl D, Belke F, Kohl T, et al. Fully percutaneous fetoscopic repair of myelomeningocele: 30-month follow-up data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Jan;57(1):113-118. doi:10.1002/uog.22116
63. Dewan MC, Wellons JC. Fetal surgery for spina bifida. *J Neurosurg Pediatr*. 2019 Aug 1;24(2):105-114. doi:10.3171/2019.4.PEDS18383
64. Noel Tulipan, John C. Wellons, Elizabeth A. Thom, et al. Prenatal surgery for myelomeningocele and the need for cerebrospinal fluid shunt placement. *J Neurosurg Pediatr*. 2015 Dec;16(6):613-620. doi:10.3171/2015.7.PEDS15336. Erratum in: *J Neurosurg Pediatr*. 2022 Nov 04;31(1):87-89. PMID: 26369371; PMCID: PMC5206797.
65. Mielke G, Loff S. Pränatale Diagnostik und kinderchirurgische Versorgung bei angeborenen Fehlbildungen. *Pädiatrie up2date*. 2011;6(01):39-59
66. Leeuwen L, Fitzgerald DA. Congenital diaphragmatic hernia. *J Paediatr Child Health*. 2014 Sep;50(9):667-673. doi:10.1111/jpc.12508
67. Colvin J, Bower C, Dickinson JE, et al. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):e356-e363. doi:10.1542/peds.2004-2845. Erratum in: *Pediatrics*. 2006 May;117(5):1870. PMID: 16140678.
68. Schaible T, Terboven T. Kongenitale Zwerchfellhernie: Prognose, operative und intensivmedizinische Aspekte. *Pädiatrie up2date*. 2019;14(04):331-341

69. Witters I, Legius E, Moerman P, et al. Associated malformations and chromosomal anomalies in 42 cases of prenatally diagnosed diaphragmatic hernia. *Am J Med Genet.* 2001 Nov 1;103(4):278-282
70. Dillon PW, Cilley RE, Mauger D, et al. The relationship of pulmonary artery pressure and survival in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2004 Mar;39(3):307-12; discussion 307-12. doi:10.1016/j.jpedsurg.2003.11.010
71. Wynn J, Krishnan U, Aspelund G, et al. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia in the modern era of management. *J Pediatr.* 2013 Jul;163(1):114-9.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2012.12.036
72. van der Veeken L, Russo FM, Catte L de, et al. Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion and reestablishment of fetal airways for congenital diaphragmatic hernia. *Gynecol Surg.* 2018;15(1):9. doi:10.1186/s10397-018-1041-9
73. Gourlay DM, Cassidy LD, Sato TT, et al. Beyond feasibility: a comparison of newborns undergoing thoracoscopic and open repair of congenital diaphragmatic hernias. *J Pediatr Surg.* 2009 Sep;44(9):1702-1707. doi:10.1016/j.jpedsurg.2008.11.030. Erratum in: *J Pediatr Surg.* 2009 Dec;44(12):2440
74. Falkeis C, Hager T, Freund-Unsinn K, et al. Malformations of the esophagus: diagnosis and therapy. *Pathologe.* 2013 Mar;34(2):94-104. doi:10.1007/s00292-012-1733-2
75. Vogt E. Congenital esophageal atresia. *AJR Am J Roentgenol.* 1929;22:463-465
76. GROSS RE. *The Surgery of Infancy and Childhood: Its Principles and Techniques.* W. B. Saunders; 1953
77. Pedersen RN, Calzolari E, Husby S, et al. Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions. *Arch Dis Child.* 2012 Mar;97(3):227-232. doi:10.1136/archdischild-2011-300597
78. Depaepe A, Dolk H, Lechat MF. The epidemiology of tracheo-oesophageal fistula and oesophageal atresia in Europe. EUROCAT Working Group. *Arch Dis Child.* 1993 Jun;68(6):743-748. doi:10.1136/ad.68.6.743
79. Lal DR, Gadepalli SK, Downard CD, et al. Perioperative management and outcomes of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg.* 2017 Aug;52(8):1245-1251. doi:10.1016/j.jpedsurg.2016.11.046
80. Bradshaw CJ, Thakkar H, Knutzen L, et al. Accuracy of prenatal detection of tracheoesophageal fistula and oesophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2016 Aug;51(8):1268-1272. doi:10.1016/j.jpedsurg.2016.02.001
81. Levitt MA, Peña A. Anorectal malformations. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Jul 26;2:33. doi:10.1186/1750-1172-2-33. Erratum in: *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:98
82. Stoll C, Alembik Y, Dott B, et al. Associated malformations in patients with anorectal anomalies. *Eur J Med Genet.* 2007 Jul-Aug;50(4):281-290. doi:10.1016/j.ejmg.2007.04.002
83. Kruger P, Teague WJ, Khanal R, et al. Delayed diagnosis of anorectal malformations in neonates. *ANZ J Surg.* 2019 Oct;89(10):1253-1255. doi:10.1111/ans.15374

84. Brantberg A, Blaas H-GK, Haugen SE, et al. Imperforate anus: A relatively common anomaly rarely diagnosed prenatally. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Dec;28(7):904-910. doi:10.1002/uog.3862
85. Fratelli N, Papageorghiou AT, Bhide A, et al. Outcome of antenatally diagnosed abdominal wall defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Sep;30(3):266-270. doi:10.1002/uog.4086
86. Nembhard WN, Bergman JEH, Politis MD, et al. A multi-country study of prevalence and early childhood mortality among children with omphalocele. *Birth Defects Res.* 2020 Dec;112(20):1787-1801. doi:10.1002/bdr2.1822
87. Christison-Lagay ER, Kelleher CM, Langer JC. Neonatal abdominal wall defects. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011 Jun;16(3):164-172. doi:10.1016/j.siny.2011.02.003
88. Akinkuotu AC, Sheikh F, Olutoye OO, et al. Giant omphaloceles. Surgical management and perinatal outcomes *J Surg Res.* 2015 Oct;198(2):388-392. doi:10.1016/j.jss.2015.03.060
89. Barrios Sanjuanelo A, Abelló Munarriz C, Cardona-Arias JA. Systematic review of mortality associated with neonatal primary staged closure of giant omphalocele. *J Pediatr Surg.* 2021 Apr;56(4):678-685. doi:10.1016/j.jpedsurg.2020.08.019
90. Fillingham A, Rankin J. Prevalence, prenatal diagnosis and survival of gastroschisis. *Prenat Diagn.* 2008 Dec;28(13):1232-1237. doi:10.1002/pd.2153
91. Mastroiacovo P, Lisi A, Castilla EE, et al. Gastroschisis and associated defects: an international study. *Am J Med Genet.* 2007 Apr 1;143A(7):660-671. doi:10.1002/ajmg.a.31607
92. Queißer-Luft A, Spranger J. Fehlbildungen bei Neugeborenen. *Dtsch Arztebl.* 2006;103(38):2464-2471
93. Tucker FD, Morris JK, Neville A, et al. EUROCAT: an update on its functions and activities. *J Community Genet.* 2018 Oct;9(4):407-410. doi:10.1007/s12687-018-0367-3. Erratum in: *J Community Genet.* 2018 Oct 25
94. Peller AJ, Westgate M-N, Holmes LB. Trends in congenital malformations, 1974-1999: effect of prenatal diagnosis and elective termination. *Obstet Gynecol.* 2004 Nov;104(5 Pt 1):957-964. doi:10.1097/01.AOG.0000142718.53380.8f
95. Boyle B, Addor M-C, Arriola L, et al. Estimating Global Burden of Disease due to congenital anomaly: an analysis of European data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018 Jan;103(1):F22-F28. doi:10.1136/archdischild-2016-311845
96. Universitätsmedizin Mainz. Geburtenregister Mainzer Modell. Das MaMo. Available at: <https://www.unimedizin-mainz.de/mainzer-modell/startseite/ueber-uns/das-mamo.html>. Accessed: 04.02.2021
97. Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt. Fehlbildungsmonitoring. Available at: <http://www.angeborene-fehlbildungen.com/Fehlbildungsmonitoring.html>. Accessed: 01.02.2021
98. Götz D, Hoffmann J, Köhn A, Reißmann A, Spillner C, Vogt C. Jahresbericht des Bundeslandes Sachsen-Anhalt zur Häufigkeit von congenitalen Fehlbildungen und

- Anomalien sowie genetisch bedingten Erkrankungen 2017. Available at: [http://www.angeborene-fehlbildungen.com/monz\\_mm/Bericht\\_2017.pdf](http://www.angeborene-fehlbildungen.com/monz_mm/Bericht_2017.pdf). Accessed: 17.12.2020
99. European Commission. Eurocat network. Available at: [https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-network\\_en](https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-network_en). Accessed: 02.03.2023
100. Bermejo-Sánchez E, Botto LD, Feldkamp ML, et al. Value of sharing and networking among birth defects surveillance programs: an ICBDSR perspective. *J Community Genet.* 2018 Oct;9(4):411-415. doi:10.1007/s12687-018-0387-z
101. KinderRegister für angeborene Fehlbildungen (KiRaFe). Available at: <https://fehlbildungsregister.dgkch.de/index.php/menu-startseite>. Accessed: 03.04.2023
102. Statistisches Landesamt Sachsen-Anhalt. Bevölkerungsstand, natürliche Bevölkerungsbewegung 2019. Bevölkerung und natürliche Bevölkerungsbewegung 1990 - 2019. Available at: [https://statistik.sachsen-anhalt.de/fileadmin/Bibliothek/Landesamter/StaLa/startseite/Themen/Bevoelkerung/Berichte/Natuerliche\\_Bevoelkerungsbewegung/6A108\\_2019-A.pdf](https://statistik.sachsen-anhalt.de/fileadmin/Bibliothek/Landesamter/StaLa/startseite/Themen/Bevoelkerung/Berichte/Natuerliche_Bevoelkerungsbewegung/6A108_2019-A.pdf). Accessed: 12.01.2021
103. Wang Y, Hu J, Druschel CM. A retrospective cohort study of mortality among children with birth defects in New York State, 1983-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010 Dec;88(12):1023-1031. doi:10.1002/bdra.20711
104. Cornel MC. Common language for measures of occurrence of congenital anomalies and genetic diseases: incidence or birth prevalence. *Community Genet.* 1999;2(4):162-164. doi:10.1159/000016206
105. Mason CA, Kirby RS, Sever LE, et al. Prevalence is the preferred measure of frequency of birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005 Oct;73(10):690-692. doi:10.1002/bdra.20211
106. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Zusammenfassende Übersichten Eheschließungen, Geborene und Gestorbene. Available at: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/\\_inhalt.html;jsessionid=9D9D1D2012240B4FFA24D6EF1A5A9FEC.internet742](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/_inhalt.html;jsessionid=9D9D1D2012240B4FFA24D6EF1A5A9FEC.internet742). Accessed: 17.03.2021
107. Atta CAM, Fiest KM, Frolkis AD, et al. Global Birth Prevalence of Spina Bifida by Folic Acid Fortification Status: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Public Health.* 2016 Jan;106(1):e24-34. doi:10.2105/AJPH.2015.302902
108. Morris JK, Addor M-C, Ballardini E, et al. Prevention of Neural Tube Defects in Europe: A Public Health Failure. *Front Pediatr.* 2021 Jun 24;9:647038. doi:10.3389/fped.2021.647038
109. Herrmann W, Obeid R. The mandatory fortification of staple foods with folic acid: a current controversy in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(15):249-254
110. Obeid R, Pietrzik K, Oakley GP, et al. Preventable spina bifida and anencephaly in Europe. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015 Sep;103(9):763-771. doi:10.1002/bdra.23400

111. Wegner C, Kancherla V, Lux A, et al. Periconceptional folic acid supplement use among women of reproductive age and its determinants in central rural Germany: Results from a cross sectional study. *Birth Defects Res.* 2020 Aug;112(14):1057-1066. doi:10.1002/bdr2.1714
112. Boyd PA, Tonks AM, Rankin J, et al. Monitoring the prenatal detection of structural fetal congenital anomalies in England and Wales: register-based study. *J Med Screen.* 2011;18(1):2-7. doi:10.1258/jms.2011.010139
113. Agha MM, Williams JI, Marrett L, et al. Determinants of survival in children with congenital abnormalities. A long-term population-based cohort study *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006 Jan;76(1):46-54. doi:10.1002/bdra.20218
114. Oh C, Youn JK, Han JW, et al. Analysis of Associated Anomalies in Anorectal Malformation: Major and Minor Anomalies. *J Korean Med Sci.* 2020 Apr;35(14):e98. doi:10.3346/jkms.2020.35.e98
115. Romosan G, Henriksson E, Rylander A, et al. Diagnostic performance of routine ultrasound screening for fetal abnormalities in an unselected Swedish population in 2000-2005. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Nov;34(5):526-533. doi:10.1002/uog.6446
116. Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, et al. Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Oct;50(4):429-441. doi:10.1002/uog.17246
117. Stumm M, Schröer A. Sollen die Indikationen für nichtinvasive Pränataltests erweitert werden? *Gynakologe.* 2018;51(1):24-31. doi:10.1007/s00129-017-4178-0
118. Chen KM, White K, Shabbeer J, et al. Maternal age trends support uptake of non-invasive prenatal testing (NIPT) in the low-risk population. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Dec;32(23):4039-4042. doi:10.1080/14767058.2018.1481033
119. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Electronic address: [pubs@smfm.org](mailto:pubs@smfm.org). #36: Prenatal aneuploidy screening using cell-free DNA. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jun;212(6):711-716. doi:10.1016/j.ajog.2015.03.043
120. Vayna AM, Veduta A, Duta S, et al. Diagnosis of Fetal Structural Anomalies at 11 to 14 Weeks. *J Ultrasound Med.* 2018 Aug;37(8):2063-2073. doi:10.1002/jum.14561
121. BQS-Institut, im Auftrag der Projektgeschäftsstelle Qualitätssicherung Ärztekammer Sachsen-Anhalt. Jahresauswertung 2017 Geburtshilfe, 16/1.Sachsen-Anhalt Gesamt. Available at: [https://www.aeksa.de/files/1654153B513/2017/st\\_Gesamt\\_16n1-GEBH\\_2017\\_A9188\\_2018-5-14\\_PDFID286449.pdf](https://www.aeksa.de/files/1654153B513/2017/st_Gesamt_16n1-GEBH_2017_A9188_2018-5-14_PDFID286449.pdf). Accessed: 13.01.2022
122. Tennant PWG, Pearce MS, Bythell M, et al. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *Lancet (London, England).* 2010 Feb 20;375(9715):649-656. doi:10.1016/S0140-6736(09)61922-X
123. Groen H, Bouman K, Pierini A, et al. Stillbirth and neonatal mortality in pregnancies complicated by major congenital anomalies: Findings from a large European cohort. *Prenat Diagn.* 2017 Nov;37(11):1100-1111. doi:10.1002/pd.5148



124. Schmedding A, Wittekind B, Salzmann-Manrique E, et al. Decentralized surgery of abdominal wall defects in Germany. *Pediatr Surg Int*. 2020 May;36(5):569-578. doi:10.1007/s00383-020-04647-7
125. Wittekindt B, Doberschuetz N, Schmedding A, et al. Epidemiology and One-Year Follow-Up of Neonates with CDH-Data from Health Insurance Claims in Germany. *Children (Basel)*. 2021 Feb 20;8(2):160. doi:10.3390/children8020160
126. Schmedding A, Wittekindt B, Schloesser R, et al. Outcome of esophageal atresia in Germany. *Dis Esophagus*. 2021 Apr 7;34(4):doaa093. doi:10.1093/dote/doaa093
127. Postoev VA, Am Grjibovski, Nieboer E, et al. Changes in detection of birth defects and perinatal mortality after introduction of prenatal ultrasound screening in the Kola Peninsula (North-West Russia): combination of two birth registries. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Nov 23;15:308. doi:10.1186/s12884-015-0747-1
128. Khoshnood B, Greenlees R, Loane M, et al. Paper 2: EUROCAT public health indicators for congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011 Mar;91 Suppl 1(Suppl 1):S16-S22. doi:10.1002/bdra.20776
129. Bardi F, Bergman JEH, Bouman K, et al. Effect of prenatal screening on trends in perinatal mortality associated with congenital anomalies before and after the introduction of prenatal screening: A population-based study in the Northern Netherlands. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2021 Nov;35(6):654-663. doi:10.1111/ppe.12792
130. Bell JC, Baynam G, Bergman JEH, et al. Survival of infants born with esophageal atresia among 24 international birth defects surveillance programs. *Birth Defects Res*. 2021 Jul 15;113(12):945-957. doi:10.1002/bdr2.1891
131. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public health*. 2014 May;128(5):399-403. doi:10.1016/j.puhe.2014.03.010
132. Best KE, Tennant PWG, Rankin J. Survival, by Birth Weight and Gestational Age, in Individuals With Congenital Heart Disease: A Population-Based Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jul 21;6(7):e005213. doi:10.1161/JAHA.116.005213
133. Roncancio CP, Misnaza SP, Peña IC, et al. Trends and characteristics of fetal and neonatal mortality due to congenital anomalies, Colombia 1999-2008. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Jul;31(13):1748-1755. doi:10.1080/14767058.2017.1326901
134. Alonso-Ferreira V, Sánchez-Díaz G, Villaverde-Hueso A, et al. A Nationwide Registry-Based Study on Mortality Due to Rare Congenital Anomalies. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Aug 10;15(8):1715. doi:10.3390/ijerph15081715
135. Dastgiri S, Gilmour WH, Stone DH. Survival of children born with congenital anomalies. *Arch Dis Child*. 2003 May;88(5):391-394. doi:10.1136/ad.88.5.391

# **Danksagung**

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

# **Ehrenerklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Prävalenz und 1-Jahres-Überlebensrate ausgewählter Majoranomalien in Sachsen-Anhalt in den Jahren 2000-2017

in der Abteilung für Kinderchirurgie, Kindertraumatologie und Kinderurologie der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß und Transplantationschirurgie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 13.04.2023

Friederike Pauline Stimming

# **Darstellung des Bildungsweges**

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

# Veröffentlichungen

Turial S, Stimming F, Lux A, Koehn A, Rissmann A. Prevalence and One-Year Survival of Selected Major Congenital Anomalies in Germany: A Population-Based Cohort Study [published online ahead of print, 2022 Dec 28]. Eur J Pediatr Surg. 2022;10.1055/s-0042-1758829. doi:10.1055/s-0042-1758829

Vortrag beim DCK 2022 – 139. Deutscher Chirurgenkongress in Leipzig: „Prevalence and 1-year-survival of selected major birth defects in Saxony-Anhalt, Germany.“

## Vorangehende Publikation:

Zentralblatt für Chirurgie, Dezember 2016, S 652-653: „STeP“ („Students Teaching Patients“): Abfrage der ärztlichen Aufklärung durch Medizinstudierende. Ergebnisse einer methodischen Umstellung und weiterführende Überlegungen.

C. Chiapponi, F. Meyer, F. Kersten, C. Bruns

# Anhang

## Anlage I: Meldebogen grün

© Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt



**Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt**  
an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität  
Leipziger Straße 44, Haus 39, 39120 Magdeburg

Tel.: (0391) 67 14174 Fax: (0391) 67 14176  
monz@med.ovgu.de  
www.angeborene-fehlbildungen.com

### Einwilligungserklärung der Erziehungsberechtigten:

Ich willige ein, dass die Daten meines Kindes und meine Daten zu den angegebenen Zwecken codiert gespeichert und verändert werden. Diese Einwilligungserklärung kann ich jederzeit und mit Wirkung auf die Zukunft widerrufen. Ich wurde darauf hingewiesen, dass mir bei Nichtteilnahme keine Nachteile entstehen. Über den Zweck der Erhebung, die Verarbeitung und den Nutzen bin ich informiert worden.

, den

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des / der Erziehungsberechtigten\* (Mutter, Vater, sonstige Erziehungsberechtigte)\*\*

\*) Mit der Unterschrift erklärt der die Angaben zum Kind abgebende Elternteil, dass er den anderen Elternteil über den Inhalt des Fragebogens und den Umfang der zu erhebenden Daten informiert hat und berechtigt ist, die Daten zum Kind anzugeben.

Bei fehlender Unterschrift eines Elternteils sollte eine Begründung angegeben werden:

länger abwesend

alleinerziehend

andere schwerwiegende Gründe:

\*\*\*) nicht zutreffendes streichen

Nach Kenntnisnahme der ausgehändigten Elterninformation mache ich folgende Angaben:

#### Angaben zum Kind

Tag der Geburt:  /  /

Postleitzahl des Wohnortes:  Landkreis:

dort wohnhaft: gesamte Schwangerschaft

seit der  Schwangerschaftswoche

**bzw.**

seit (Datum)  /  /

vorheriger Wohnort bzw. Herkunftsland (wenn Wohnortwechsel während Schwangerschaft):

Postleitzahl des Wohnortes:  Landkreis:

Klinik (codiert):

Seite 1

© Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt

**Kind**

**Geschlecht:**  1 = männlich  
 2 = weiblich  
 3 = unklar  
 4 = unbekannt

**Geburtstyp:**  1 = Lebendgeborenes  
 2 = Totgeborenes  
 3 = Spontanabort  
 4 = Abortinduktion nach medizinischer Indikation

**Gestationsalter:**  vollendete SSW  
**errechneter Geburtstermin:** / /

**Mehrling:**  ja Anzahl:  Nummer:   nein

**Geburtsgewicht:**  g **Länge:**  cm **Kopfumfang:**  cm **Apgar:** / /

**Geburtslage:**  1 = regelrechte Schädellagen  
 2 = regelwidrige Schädellagen  
 3 = Beckenendlagen  
 4 = Querlagen

**Entbindungsmodus:**  1 = spontan  
 2 = primäre Sectio  
 3 = sekundäre Sectio  
 4 = Forceps  
 5 = Vakuum

**Geburtsrisiken (z.B. pathologisches CTG, Gestose etc.):**

**Verlegung in:** Kinderklinik / andere Klinik (welche):  wann: / /

**Verlegungsgrund:**

**Verstorben am (Datum):** / /  **Obduktion:**  ja  nein

**Todesursache:**

**vorausgegangene Schwangerschaften:** Anzahl gesamt

	Anzahl	Jahr / SSW
Lebendgeburten	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Totgeburten	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Abortinduktionen bei medizinischer Indikation	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Spontanaborte	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Abbrüche	<input type="text"/>	<input type="text"/>
EU-Schwangerschaft	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**postnatale sonografische Befunde**

**Schädel:**  normal  pathologisch (Befund)  nicht untersucht

**Niere und harnableitendes System:**  
 rechts:  normal  pathologisch (Befund)  nicht untersucht  
 links:  normal  pathologisch (Befund)  nicht untersucht

Hüfte (Typ nach Graf): rechts:  links:   nicht untersucht

Herz/große Gefäße:  normal  pathologisch (Befund)  nicht untersucht

Sonstige sonografische Befunde:

**Angeborene Fehlbildung des Kindes**

ja  nein

Datum der Feststellung:

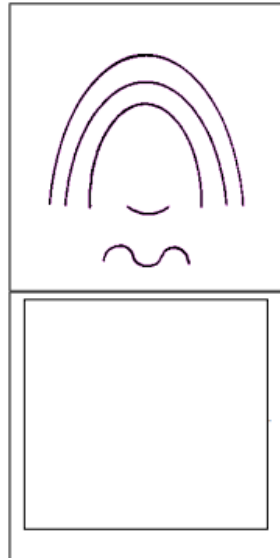
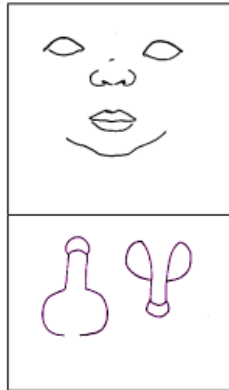
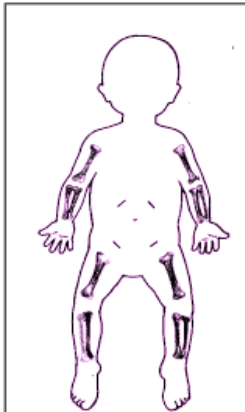
Diagnosen / Beschreibung (Bei paarigen Organen bitte Seitigkeit angeben!):

Syndrom oder Verdachtsdiagnose:

postpartale Chromosomendiagnostik und / oder Molekulargenetik:  ja  nein

Befund (z.B. Karyotyp):

Entsprechende Fehlbildung(en) bitte einzeichnen / ggf. weitere Erläuterungen:





**Angaben der Mutter zur Schwangerschaft**

regelmäßige Kontrolluntersuchungen:  ja  nein

Körperlänge:  cm      Gewicht zu Beginn der Schwangerschaft:  kg  
 Gewicht am Ende der Schwangerschaft:  kg

**Erkrankungen während der Schwangerschaft und Schwangerschaftsrisiken:**

(Angabe der Schwangerschaftswoche)

**Medikamente vor und während der Schwangerschaft**

Dauermedikation bei Eintritt der Schwangerschaft:  ja  nein

Präparat (auch Vitamine, Eisen, Naturpräparate)	Dosis (pro Tag)	Einnahmezeitraum		Einnahmegrund (Erkrankung / Vorsorge)	Ä / S*
		Beginn	Ende		
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Medikamente während der Schwangerschaft:  ja  nein

Präparat (auch Vitamine, Eisen, Folsäure, Naturpräparate)	Dosis (pro Tag)	Einnahmezeitraum		Einnahmegrund (Erkrankung / Vorsorge)	Ä / S*
		Beginn	Ende		
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Perikonzeptionelle Folsäureprophylaxe:  ja  nein

(Folsäureeinnahme vor Eintritt der Schwangerschaft)

Präparat	Dosis (pro Tag)	Einnahmezeitraum		Ä / S*
		Beginn	Ende	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

\*) Ä = ärztlich verordnet  
S = Selbstmedikation

Computertomographie:  ja  SSW Organ   nein

**Eintritt der Schwangerschaft in direkter Folge einer Sterilitätsbehandlung:**

ja       Hormonbehandlung       IVF       ICSI  
 sonstige (Welche?):

nein

**Pränatale Diagnostik**

**Nichtinvasive Pränataldiagnostik:**

**Triple-Test**       normal       pathologisch (Befund)       nicht untersucht  
**PAPP-A / β-HCG**       normal       pathologisch (Befund)       nicht untersucht  
**AFP**       normal       pathologisch (Befund)       nicht untersucht

sonstige:

**Invasive Pränataldiagnostik:** Chorionbiopsie       SSW       nicht untersucht  
    Amniozentese       SSW       nicht untersucht  
    Nabelschnurpunktion       SSW       nicht untersucht

Indikation und Ergebnis:

**Ultraschalluntersuchungen (US):**       ja      Anzahl:        nein  
    Nackenfalte:       mm       SSW

**Pathologische US-Befunde (SSW):**

**Fehlbildungsverdacht**

bei Sono DEGUM 1 erhoben?       ja       SSW      Diagnose:        nein  
 bei Sono DEGUM 2-3 erhoben?       ja       SSW      Diagnose:        nein

**Angaben zu den Eltern und Familien**

**Blutsverwandschaft:**       ja (Verwandschaftsgrad)        nein  
 (zwischen Kindsmutter & Kindsvater)

	Mutter	Vater
<b>Geburtsjahr:</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Alter zur Geburt des Kindes:</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**Herkunftsland lt. Nationalitäten-Schlüssel:**

Deutschland	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mittel- und Nordeuropa, Nordamerika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mittelmeerländer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Osteuropa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mittlerer Osten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Asien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstige Staaten (Welche?)	<input type="checkbox"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> <input type="text"/>

**Berufliche Tätigkeit lt. Schlüssel:**

Hausfrau / -mann	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In Ausbildung, Wehrdienst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ohne Berufsausübung, mind. 3 Monate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un- / angelernte Arbeiter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Facharbeiter, einf. Beamte, ausführende Angestellte, Kleingewerbetreibende	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mittlere, leitende Beamte, Angestellte,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Selbstständige ab mittleren Betrieb

**Berufsrisiko lt. Schlüssel (Mehrfachantworten möglich):**

Medizinische Berufe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chemische Noxen (Welche?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Physikalische Noxen (Welche?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pädagogische Berufe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bildschirmarbeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Landwirtschaftliche Arbeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vermehrter Tierkontakt (Welcher?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstiges (Welche?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Risikofaktoren:**

Nikotin (wenn ja: Zigaretten/Tag)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Alkohol im 1. Trimenon (ankreuzen)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> öfter	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> öfter
Alkohol im 2. und 3. Trimenon (ankreuzen)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> öfter	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> öfter
Drogen: (wenn ja: Welche?)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

**eigene chronische Erkrankungen:**  
(z.B. Diabetes mellitus, Allergien, Bluthochdruck)

<input type="checkbox"/> ja (Welche?) <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja (Welche?) <input type="checkbox"/> nein
<input type="text"/>	<input type="text"/>

**eigene Fehlbildungen:**

<input type="checkbox"/> ja (Welche?) <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja (Welche?) <input type="checkbox"/> nein
<input type="text"/>	<input type="text"/>

**Erkrankungen und Fehlbildungen bei Geschwistern des Kindes:**

ja (Welche?)  nein

1. Kind:

2. Kind:

3. Kind:

**Erkrankungen und Fehlbildungen bei sonstigen Familienmitgliedern:**  
(mütterlicherseits bzw. väterlicherseits)

ja (Welche?)  nein



**12. Medikamente / Vitamine in der Schwangerschaft**

Präparate / Trimenon

Dauermedikation

Ja     Nein

Welche?

**13. Abusus (Nikotin / Alkohol)**

Anzahl/Menge

**Angaben zu Mutter und Vater**

**14. Geburtsjahr oder Alter**

<b>Mutter</b>	<b>Vater</b>
<input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/>

**15. Chronische Erkrankungen**

--	--

**16. Chronische Erkrankungen / Fehlbildungen in der Familie (väterlicher-/mütterlicherseits)**

# Anlage III: Ethikvotum

EINGEGANGEN

28. Juni 2018

UNIVERSITÄTSKLINIKUM  
MAGDEBURG A.Ö.R.



OTTO VON GUERICKE  
UNIVERSITÄT  
MAGDEBURG



Ethik-Kommission, Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Leipziger Str. 44 Haus 28, 39120 Magdeburg

Frau Dr. med. A. Reißmann  
Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt  
Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R.  
Leipziger Str. 44  
39120 Magdeburg

Ethik-Kommission der  
Otto-von-Guericke-  
Universität an der  
Medizinischen Fakultät und  
am Universitätsklinikum  
Magdeburg A.ö.R.

Univ.-Prof. Dr. med. Christof Huth  
Vorsitzender

Dr. med. Norbert Beck  
Geschäftsführer

Telefon: +49 391 67-14314  
Telefax: +49 391 67-14354  
elektr. Fax: +49 391 67-290185  
eMail: ethikkommission@ovgu.de

Datum  
25.06.2018

Az.: 82/18

## Mortalität und Morbidität angeborener Fehlbildungen in Sachsen-Anhalt und Europa

Sehr geehrte Frau Dr. Reißmann,  
sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg hat die übergebenen Unterlagen zur o. g. Studie überprüft, in der letzten Kommissionssitzung eingehend erörtert und ist zu der Auffassung gekommen, dass gegen die Durchführung keine ethischen Bedenken bestehen.  
Diese **zustimmende Bewertung** ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.

Die Verantwortlichkeit des jeweiligen Prüfwissenschaftlers / behandelnden Prüfarztes bleibt in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

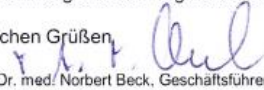
Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu beachten, was eine Aushändigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt.

Ein Monitoring personen- und studienbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Hinsichtlich der EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO), welche ab 25.05.2018 Wirksamkeit entfaltet, werden folgende Hinweise gegeben: Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur cursorisch geprüft. Diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

Um die Übersendung von studienbezogenen Jahresberichten / Abschlussberichten / Publikationen wird unter Nennung unserer Registraturnummer gebeten.

Mit freundlichen Grüßen,

  
(i. A. Dr. med. Norbert Beck, Geschäftsführer)  
Prof. Dr. med. C. Huth  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Ethik-Kommission  
der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät  
und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.  
Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. C. Huth