

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie,

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. Matthias Glanemann

Stellenwert von prognostischen Klassifikationen und ihre Anwendung bei einer Ösophagusatresie

Eine retrospektive Analyse am Universitätsklinikum des Saarlandes

***Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät***

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2020

vorgelegt von: Oliver Victor Neuner

geb. am: 14. Juli 1994 in Zweibrücken

Tag der Promotion: 28.10.2020
Dekan: Prof. Dr. Michael D. Menger
Berichterstatter: Prof. Dr. Matthias Glanemann
Prof. Dr. Michael Zemlin

Widmung

*Meinem Onkel Jürgen und meinen Großeltern, die dies sicherlich gerne
miterlebt hätten*

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	1
1.1. Deutsche Zusammenfassung.....	1
1.2. Englische Zusammenfassung / Summary	3
2. Einleitung.....	5
2.1. Definition der angeborenen Erkrankungen des Ösophagus	5
2.2. Formen der Ösophagusatresie.....	6
2.3. Epidemiologie	8
2.4. Embryologie.....	9
2.5. Ätiologie der Ösophagusatresie	14
2.6. Geschichte der Behandlung der Ösophagusatresie	18
2.7. Klinisches Erscheinungsbild.....	19
2.8. Diagnostik der Ösophagusatresie	21
2.9. Operationstechniken	26
2.10. Komplikationen der Korrektur der Ösophagusatresie	41
2.11. Klassifikationen zur Prognose der Ösophagusatresie	46
2.12. Fragestellung der Arbeit.....	59
3. Methodik.....	60
3.1. Ermittlung des Patientenguts	60
3.2. Erfassung der Daten	61
3.3. Statistische Untersuchung	73
3.4. Darstellung der Daten	74
4. Ergebnisse.....	75
4.1. Geburtsbezogene Parameter	75
4.2. Mütterliche Parameter.....	77
4.3. Perinatale und schwangerschaftsassozierte Parameter	78
4.4. Parameter hinsichtlich der assoziierten kongenitalen Fehlbildungen.....	82
4.5. Parameter hinsichtlich der ösophagealen Fehlbildung	99
4.6. Parameter hinsichtlich weiterer Operationen.....	106
4.7. Ergebnisse zum Auftreten pulmonaler Komplikationen	109
4.8. Parameter bzgl. der Verstorbenen	110
4.9. Ergebnisse der statistischen Untersuchung	114
4.10. Das neue Klassifikationssystem.....	119
4.11. Analyse der bisherigen Klassifikationen	128
5. Diskussion.....	163
5.1. Diskussion der Methodik.....	163
5.2. Diskussion der Ergebnisse.....	169

5.3. Schlussfolgerung	193
6. Literaturverzeichnis	195
7. Abbildungsverzeichnis	207
8. Tabellenverzeichnis	213
9. Abkürzungsverzeichnis	220
10. Anhang	221
11. Publikation	222
12. Danksagung	222
13. Lebenslauf	223

1. Zusammenfassung

1.1. Deutsche Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Anwendung und Beurteilung der bisherig publizierten prognostischen Klassifikationen für Patienten mit Ösophagusatresie und respektive oder tracheoösophagealer Fistel in der Kohorte des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg.

Innerhalb der letzten sechs Jahrzehnte wurden zahlreiche Klassifikationen zur prognostischen Einteilung der Patienten mit Ösophagusatresie mit beziehungsweise ohne tracheoösophagealer Fistel publiziert. Dies spiegelte den Trend einer sich über die Jahre stetig verbessernden Überlebensquote durch Erfolge in der Neonatologie und Intensivmedizin wider, schuf jedoch auch die Problematik einer zunehmenden Auswahl an anwendbaren Modellen, was zwingenderweise auch die ungeklärte Frage aufwarf, welche der Klassifikationen das am ehesten zeitgemäße und auf signifikant das Überleben beeinflussenden Faktoren beruhende Modell darstellte.

Es wurde eine retrospektive Untersuchung der im Zeitraum 1986 bis 2018 am Universitätsklinikum des Saarlandes behandelten Patienten mit Ösophagusatresie und beziehungsweise oder tracheoösophagealer Fistel durchgeführt und die Daten von 72 Patienten erhoben. Anschließend wurde eine univariate statistische Analyse durchgeführt, wobei, je nach Ausprägung der zu prüfenden Variable, das Kaplan-Meier-Verfahren beziehungsweise die Cox-Regression angewandt wurden. Zahlreiche Variablen wurden bezüglich eines signifikanten Einflusses ($p < 0,05$) hinsichtlich des Überlebens untersucht.

Die Signifikanz vieler gängiger prognostischer Parameter, allen voran der kardiovaskulären Fehlbildungen, konnte bestätigt, der signifikante Einfluss mancher Faktoren jedoch, hier ist sicherlich die Pneumonie zu nennen, widerlegt werden, während hingegen die prognostische Bedeutung anderer Variablen, wie dem Geburtsgewicht, nicht eindeutig, jedoch zum Teil entkräftet werden konnte. Weiterhin konnte auch der signifikante Einfluss anderer, weniger beachteter prognostischer Parameter, wie die Notwendigkeit einer perinatalen Intubation und die Anzahl an durch Fehlbildungen beeinträchtigten Organsysteme, dargelegt werden.

Die bisherigen Klassifikationen wurden auf Einsetzbarkeit in der Kohorte Homburgs untersucht und, falls möglich, bei den 66 Patienten, deren Daten ausreichend waren, angewandt und das Ergebnis der jeweiligen angewandten Klassifikation mithilfe der Receiver-Operating-Curve-Analyse auf deren Diskriminationsfähigkeit überprüft, indem die Area under the curve (AUC) bestimmt wurde. Schließlich wurde eine Rangfolge aller verwendeten Modelle erstellt. Unter den bisherigen Klassifikationen demonstriert das Modell nach Hartley et al. (2016) die größte AUC (0,936) und dementsprechend die beste Diskriminationsfähigkeit, weshalb dieses folglich das am ehesten zu empfehlende Modell dieser darstellt.

In Zusammenschau der ermittelten Resultate wurden die hoch signifikanten ($p < 0,01$) Variablen mit dichotomer ordinaler Ausprägung als auch jene durch die bisherigen Publikationen angewandten und in der hiesigen Kohorte als signifikant ermittelten, ebenfalls dichotomen ordinalen Parameter in beliebiger Reihenfolge miteinander kombiniert und so verschiedene Klassifikationen gebildet. Anschließend wurde eine multiple Receiver-Operating-Curve-Analyse durchgeführt und anhand dieser ein neues prognostisches Modell ausgewählt: Die Homburg-Klassifikation, welche auf den Variablen komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. (2018), und der Notwendigkeit einer perinatalen Intubation basiert. Das Modell zeichnet sich durch eine überragende Diskriminationsfähigkeit ($AUC=0,983$) aus, welche höher als jedweder bisher publizierte Wert ist.

Letztlich offenbaren die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die etablierten Modelle, wobei hier sicherlich zuvorderst die Klassifikation nach Spitz et al. (1994) zu nennen ist, nach jahrelanger berechtigter Nutzung jedoch möglicherweise, aufgrund aktuellerer sowie prognostisch signifikanterer Faktoren und einer besseren Diskriminationsfähigkeit, durch andere und neuere Modelle wie der Klassifikation nach Hartley et al. (2016) oder der Homburg-Klassifikation ersetzt werden sollten.

1.2. Englische Zusammenfassung / Summary

The present study deals with the application and assessment of the previously published prognostic classifications for patients with esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula in the cohort of the Saarland University Medical Center in the city of Homburg.

In the last sixty years, numerous prognostic classifications have been published for patients with esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula. This reflected the trend of a steadily improving survival rate over the years, achieved, for example, as a result of successes in neonatology and intensive care medicine. Nevertheless, considering this large number of applicable models, the question, which model can still be recommended in the present being based on current and significant parameters, remained.

A retrospective analysis of patients with esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula treated at the Saarland University Medical Center between 1986 and 2018 was performed and 72 patients could be identified. A univariate statistical analysis was performed. According to the value of the variables, the Kaplan-Meier estimator or the Cox-regression were applied. Several variables were examined with respect to a significant influence ($p < 0,05$) on survival.

The significance of many common prognostic parameters, in particular cardiovascular malformations, was confirmed, but the significant influence of some popular factors, such as pneumonia, was disproved, whilst the prognostic significance of other well-established variables, such as birth weight, could only be demonstrated to a limited extent. Nevertheless, prognostic significance of less considered parameters, such as the necessity of perinatal intubation and the number of systems affected by malformations, could also be demonstrated.

The previous classifications were checked for applicability in the cohort of Homburg. The data of 66 patients were sufficient to categorize them. In order to examine the discrimination ability of the applied classifications, the receiver-operating-curve-method was used and the area under the curve (AUC) determined. Finally, a ranking of all models applied in the cohort of Homburg was established. The model according to Hartley et al. (2016) demonstrated the greatest AUC (0,936) and consequently the best discrimination ability. Thus, among the previous classifications, this is the most recommendable model.

The highly significant ($p < 0,01$) variables and the parameters already used by the well-established classifications and ascertained as significant in the analyzed cohort demonstrating a dichotomous ordinal expression were combined in any sequence thus creating several distinct classifications. A multiple receiver-operating-curve-analysis was performed and following the results, a new prognostic model was created: The Homburg-Classification. It is built up by the factor complex cardiac malformation, defined by Yamoto et al. (2018), as well as the variable necessity of perinatal intubation. This model is characterized by an outstanding

discrimination ability (AUC=0,983), with an AUC higher than every other published value so far.

Ultimately, the results of this work revealed that after years of legitimate use of the well-established models, the classification created by Spitz et al. (1994) certainly being the most used one, might be replaced by other and newer models such as the classification according to Hartley et al. (2016) or the Homburg-Classification due to more current and prognostically more significant factors and a better discrimination ability.

2. Einleitung

2.1. Definition der angeborenen Erkrankungen des Ösophagus

2.1.1. Ösophagusatresie

Bei der Ösophagusatresie (ÖAT) handelt es sich um die häufigste angeborene Fehlbildung des Ösophagus (*PINHEIRO et al., 2012*). Die Entität beschreibt unterschiedliche Formen, denen klassischerweise eine angeborene Unterbrechung der Kontinuität des Ösophagus gemein ist (*SPITZ, 2007*) und befindet sich oftmals auf Höhe der Bifurcatio tracheae (*PSCHYREMBEL, BACH, 2010*).

In etwa 90% der Fälle besteht eine abnormale Verbindung zwischen dem Ösophagus und der Trachea (*PSCHYREMBEL, BACH, 2010*), wobei es sich häufig um eine Fistel zwischen der Carina tracheae und einem der ösophagealen Blindsäcke, in der Regel zwischen der Carina und dem unteren Blindsack, handelt. In weniger häufigen Fällen tritt eine ÖAT ohne eine begleitende tracheoösophageale Fistel (TÖF) auf (*EL-GOHARY et al., 2010*).

2.1.2. Tracheoösophageale Fistel ohne Atresie des Ösophagus

Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine singuläre Fistel zwischen der Pars membranacea tracheae und der Vorderwand des Ösophagus, deren Verlauf oftmals abfallend von der Trachea zum Ösophagus hin erscheint, weshalb man diese auch vereinfachend als N-Fistel oder H-Fistel bezeichnet (*FALKEIS et al., 2013*)

2.2. Formen der Ösophagusatresie

Es sind verschiedene anatomische Klassifikationen zur Beschreibung der Ösophagusatresie vorhanden. Generell handelt es sich bei den Klassifikationen nach Gross und nach Vogt um die geläufigsten Einteilungen (KINOTTENBELT *et al.*, 2010; PINHEIRO *et al.*, 2012). In Deutschland findet die Darlegung nach Vogt die größte Anwendung (WAAG, 2008). Hingegen in Großbritannien und Nordamerika ist die Klassifikation nach Gross die geläufigste (URE, DINGEMANN, 2013). Weniger populär sind die Klassifizierungen nach Kluth und Ladd (KINOTTENBELT *et al.*, 2010).

In weniger als 1% der Fälle besteht ein gänzlichliches Fehlen des unteren Teils des Ösophagus, es handelt sich hierbei um eine ÖAT vom Typ I nach Vogt, diese Form ist in der Klassifikation nach Gross nicht gesondert berücksichtigt (FALKEIS *et al.*, 2013).

Fernerhin liegt in etwa 7% der Fälle eine ÖAT vor, bei welcher keine TÖF besteht, es handelt sich um eine isolierte ÖAT vom Typ II nach Vogt und Typ A nach Gross (SPITZ, 2007), (Tabelle 1). Spitz beschreibt, dass der proximale Blindsack in diesen Fällen oftmals auf Höhe des zweiten Brustwirbels endet, während der distale Blindsack meistens bis kurz oberhalb des Zwerchfells reicht (SPITZ, 2007).

Des Weiteren ist eine Form der ÖAT durch eine proximale, folglich vom oberen Blindsack ausgehende, TÖF charakterisiert und entspricht einem Typ IIIa nach Vogt sowie einem Typ B nach Gross (FALKEIS *et al.*, 2013). Diese Form kommt in ca. 2% der Fälle vor (SPITZ, 2007), (Tabelle 1).

Die häufigste Form stellt die ÖAT mit einer distalen, also vom unteren Blindsack ausgehenden, TÖF dar, welche in ca. 86% der Fälle vorkommt und eine ÖAT Typ IIIb nach Vogt und Typ C nach Gross darstellt (SPITZ, 2007), (Tabelle 1). Der oftmals dilatierte proximale Blindsack endet häufig auf Höhe des dritten bis vierten Brustwirbels, während der distale Stumpf meist auf Höhe der Carina tracheae endet und eine Verbindung mit dieser aufweist (SPITZ, 2007).

Seltener tritt eine ÖAT mit zwei TÖFs auf, wobei jeweils eine Fistel dem proximalen bzw. dem distalen Blindsack entspringt und jeweils eine Verbindung zur Trachea aufweist, wie Falkeis *et al.* (2013) beschreiben. Diese Form kommt lediglich in ca. 1,4% der Fälle vor und entspricht einem Typ IIIc nach Vogt sowie einem Typ D nach Gross (FALKEIS *et al.*, 2013), (Tabelle 1).

In etwa 4% der Fälle besteht eine isolierte TÖF, folglich ohne eine gleichzeitig bestehende ÖAT, wobei die TÖF eine Verbindung des kontinuierlichen Ösophagus mit der Trachea darstellt und oftmals in der distalen Halsregion liegt (SPITZ, 2007). Diese Form ist in der Klassifikation nach Vogt nicht vorhanden und entspricht in der Klassifizierung nach Gross dem Typ E (FALKEIS *et al.*, 2013), (Tabelle 1).

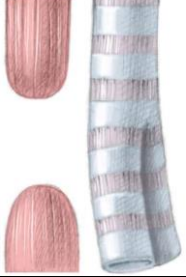




Grafische Darstellung und Beschreibung					
	ÖAT ohne TÖF	ÖAT mit proximaler TÖF	ÖAT mit distaler TÖF	ÖAT mit proximaler und distaler TÖF	Isolierte TÖF
Typ nach Vogt	II	IIIa	IIIb	IIIc	-
Typ nach Gross	A	B	C	D	E
Typ nach Ladd	I	II	III* ¹	IV* ²	V

Tabelle 1: Darstellung sowie Beschreibung verschiedener Formen kongenitaler ösophagealer Fehlbildungen mit Zuordnung zu den Klassifikationen nach Vogt und nach Gross anhand der Angaben von Falkeis et al. (FALKEIS et al., 2013) sowie Zuordnung zur Klassifikation nach Ladd und Swenson (LADD, SWENSON, 1947), (*¹ proximale TÖF mündet oberhalb der Carina in Trachea, *² proximale TÖF mündet in Carina tracheae (LADD, SWENSON, 1947)),

Grafiken aus *Pediatric Surgery* (HÖLLWARTH, ZAUPA, 2006), Lizenz-Nummer: 4700140090552

2.3. Epidemiologie

2.3.1. Prävalenz der Ösophagusatresie

Nassar et al. (2012) beschreiben das Auftreten einer ÖAT bei durchschnittlich einer von 4099 Geburten, mit einer Gesamtprävalenz von etwa 2,44 Fällen pro 10000 Geburten. Der Gesamttrend der Prävalenz blieb in den letzten Jahren weitestgehend konstant, sie lag 1998 bei 2,32 Fällen und 2007 bei 2,60 Fällen pro 10000 Geburten (*NASSAR et al., 2012*).

Betrachtet man lediglich die europäische Gesamtprävalenz, so liegt diese bei 2,43 Fällen pro 10000 Geburten, wobei auch die Prävalenz der ÖAT in Europa Konstanz demonstriert, wie Pedersen et al. (2012) aufzeigen: Im Zeitraum 1987 bis 1996 lag diese bei 2,37 Fällen pro 10000 Geburten sowie im Zeitraum 1997 bis 2006 bei 2,46 Fällen. Die Studie ermittelte intraeuropäisch erhebliche Unterschiede bzgl. der Prävalenz, wobei diese von 1,27 Fällen bis 4,55 Fällen pro 10000 Geburten reicht (*PEDERSEN et al., 2012*).

Hinsichtlich der Geschlechteraufteilung überwiegen männliche mit etwa 57,3% gegenüber weiblichen Individuen mit 42,3% (*PEDERSEN et al., 2012*).

2.3.2. Prävalenz der isolierten tracheoösophagealen Fistel

Die isolierte TÖF tritt etwa bei einer von 87000 Geburten auf und somit deutlich seltener als die ÖAT (*FALLON et al., 2017*).

2.3.3. Angeborene Fehlbildungen

Es weisen etwa 43 bis 55% der betroffenen Kinder weitere, zusätzlich zur ÖAT bestehende, Fehlbildungen auf, während die ÖAT bei 45 bis 57% der Erkrankten isoliert vorkommt (*PEDERSEN et al., 2012; ROBERT et al., 1993*). In etwa 6-10% der Fälle liegt eine chromosomale Aberration vor, wobei es sich hauptsächlich um Trisomien handelt (*GENEVIEVE et al., 2011*). Eine Trisomie 21 liegt bei etwa 1,9% sowie eine Trisomie 18 bei etwa 5,9% der betroffenen Patienten vor (*PEDERSEN et al., 2012*). Umgekehrt tritt eine ÖAT bei 0,5 bis 1,0% der Kinder mit einer Trisomie 21 und bei bis zu 25% der Kinder mit einer Trisomie 18 auf (*FELIX et al., 2007b*). Pedersen et al. (2012) legen dar, dass bei etwa 9,6% der betroffenen Patienten eine VACTERL-Assoziation sowie bei etwa 1,0% der Fälle eine CHARGE-Assoziation vorliegt (*PEDERSEN et al., 2012*).

Darüber hinaus berichten Pedersen et al. (2012), dass in etwa 29,4% der betroffenen Fälle begleitende kongenitale kardiale Malformationen bestehen sowie in ca. 15,5% zusätzliche Anomalien des gastrointestinalen Systems. Überdies besteht bei ca. 16,4% der Betroffenen eine Fehlbildung des Harntrakts sowie in etwa 13,1% eine muskuloskeletale Malformation (*PEDERSEN et al., 2012*). Fernerhin treten in ca. 7% der Fälle Fehlbildungen des zentralen Nervensystems und in etwa 2% der Fälle Fehlbildungen der Atemwege auf (*STOLL et al., 2017*).

2.4. Embryologie

2.4.1. Physiologische Embryologie des Ösophagus und der Trachea

Die Entwicklung des Ösophagus und der Trachea beruht auf komplexen Faltvorgängen der ursprünglich flachen entodermalen Schicht in ein primitives Rohr, das den Vorderdarm bildet (IOANNIDES, COPP, 2009). Ausgehend vom ventralen Anteil des Vorderdarms, direkt unterhalb des Pharynx, entwickeln sich die Lungenknospen, die Grundlage für die weitere Entwicklung des respiratorischen Systems (FAUSETT, KLINGENSMITH, 2012; FRAGOSO et al., 2014). Aus dem dorsalen Anteil des Vorderdarms geht der Ösophagus hervor (FRAGOSO et al., 2014). Die weiteren Prozesse der Entwicklung der oberen Atemwege, speziell die Trennung der Trachea vom Vorderdarm, sind nur unzureichend verstanden, weshalb hier verschiedene Hypothesen diskutiert werden (FALKEIS et al., 2013).

Eine dieser Hypothesen (1) beschreibt, dass es zu einem überproportional gesteigerten Wachstum der ventralen Strukturen des Vorderdarms kommt (Abbildung 1a), wobei sich diese durch forciertes Wachstum und Umwandlung in ein schlauchähnliches Gebilde, der primitivem Trachea, separat vom Vorderdarm weiterentwickelt, welcher sich letztlich zum Ösophagus differenziert (Abbildung 1b) (FAUSETT, KLINGENSMITH, 2012; IOANNIDES, COPP, 2009). Die Entstehung von Thymus, Schilddrüse und Nebenschilddrüsen beruht auf ähnlichen Entwicklungsvorgängen (FALKEIS et al., 2013; IOANNIDES, COPP, 2009).

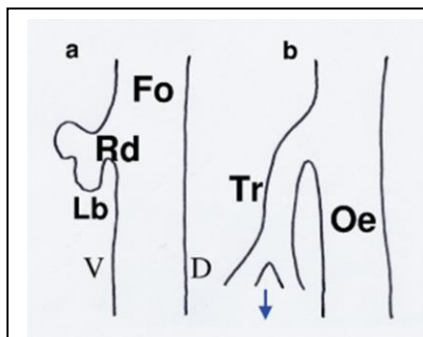


Abbildung 1: Illustration eines sagittalen Anschnitts des Vorderdarms (V=ventral, D=dorsal, Tr=Trachea, Lb=Lungenknospen, Oe=Ösophagus, Fo=Vorderdarm, Rd=respiratorisches Divertikulum)

Abbildung aus *Embryology of oesophageal atresia* (IOANNIDES, COPP, 2009),
Lizenz-Nummer: 4700210558489

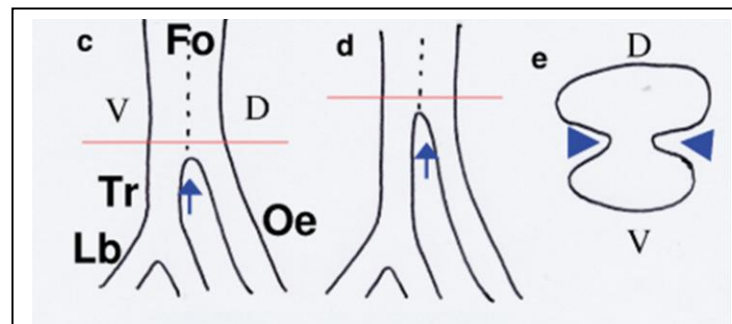


Abbildung 2: Illustration eines sagittalen Anschnitts des Vorderdarms (c-d), Illustration eines transversalen Anschnitts des Vorderdarms (e) (V=ventral, D=dorsal, Tr=Trachea, Lb=Lungenknospen, Oe=Ösophagus, Fo=Vorderdarm)

Abbildung aus *Embryology of oesophageal atresia* (IOANNIDES, COPP, 2009),

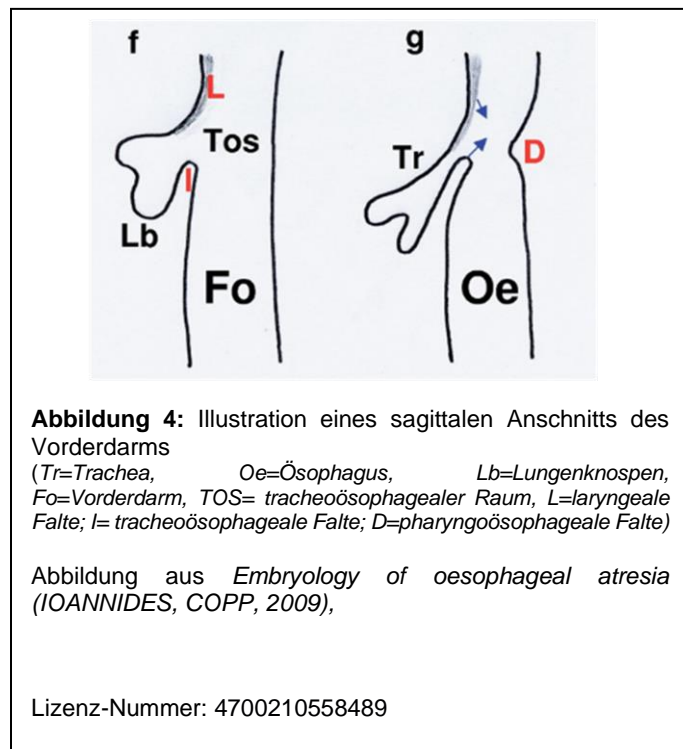
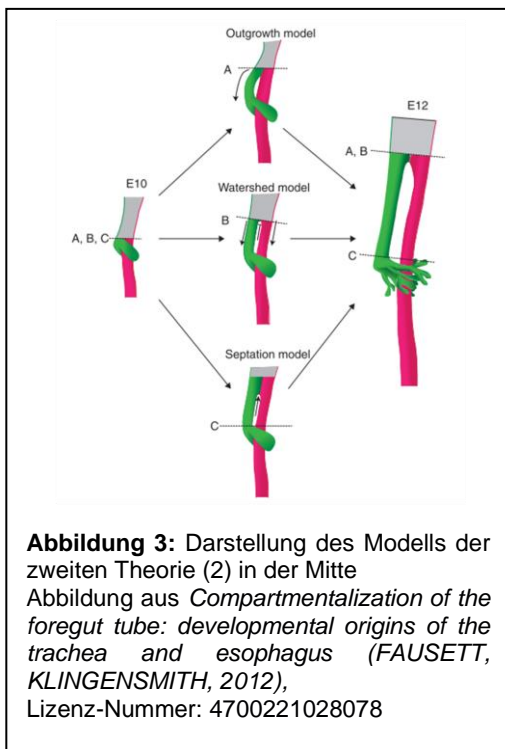
Lizenz-Nummer: 4700210558489

Eine weitere Theorie (2) beschreibt ein Modell (Abbildung 3, Mitte), bei dem das mesenchymale Gewebe, welches sich an der Grenze zwischen sich entwickelndem respiratorischem Divertikulum und Vorderdarm befindet, als eine fest lokalisierte Grenze bzgl.

des Wachstums vorliegt, von der aus der ventrale, respiratorische Anteil (*in grüner Farbe*) und der dorsale, gastrointestinale Anteil (*in roter Farbe*) getrennt voneinander wachsen (FAUSETT, KLINGENSMITH, 2012).

Eine weitere Hypothese (3) geht davon aus, dass es, im Rahmen der Trennung von Ösophagus und Trachea, zum Wachstum eines in der Koronarebene entspringenden, mesenchymalen Septums kommt, welches das zunächst noch verbundene Gebilde (*Abbildung 2c*) in einen ventralen Anteil, bestehend aus der Ausstülpung mit den primitiven Lungenknospen, und einen dorsalen Anteil, also den primitiven Ösophagus, auftrennt (*Abbildung 2d-e*) (FAUSETT, KLINGENSMITH, 2012; IOANNIDES, COPP, 2009; MEREI, HUTSON, 2002).

Überdies verknüpft eine weitere (4) Theorie verschiedene Komponenten schon entwickelter Hypothesen miteinander (IOANNIDES, COPP, 2009). Sie wurde unter anderem anhand der Beobachtungen elektronenmikroskopischer Bildern von Hühnerembryonen weiterentwickelt (IOANNIDES, COPP, 2009; MEREI, HUTSON, 2002). Es wird davon ausgegangen, dass es zur Ausbildung dreier Falten im Vorderdarm kommt, welche aufeinander zu wachsen (MEREI, HUTSON, 2002). Hier wird zwischen einer paarigen, anterokranial gelegenen, laryngealen Falte, einer inferioren tracheoösophagealen und einer dorsalen pharyngoösophagealen Falte unterschieden (FALKEIS *et al.*, 2013; IOANNIDES, COPP, 2009), (*Abbildung 4f*).



Im Rahmen eines kaudal gerichteten Wachstums der laryngealen und eines kranial gerichteten Wachstums der tracheoösophagealen Falte kommt es zur Formierung der trachealen Anlage, lokalisiert zwischen den beiden genannten Falten, sowie der ösophagealen Anlage in Form des Vorderdarms (*IOANNIDES, COPP, 2009*). Währenddessen entwickelt sich die pharyngoösophageale Falte an der dorsalen Seite des Vorderdarms, welche die Grenze zwischen späterem Ösophagus und Pharynx darstellt (*Abbildung 4g*) (*IOANNIDES, COPP, 2009*).

2.4.2. Embryologie der Ösophagusatresie

Hinsichtlich der Erklärung der pathologischen Vorgänge bei der Entstehung des Krankheitsbildes der ÖAT haben Tiermodelle einen entscheidenden Beitrag zum Verständnis dieser geliefert (*IOANNIDES, COPP, 2009; MEREI, HUTSON, 2002*).

Eine Erklärungshypothese gründet sich auf der unter 2.4.1. zuerst genannten Theorie (1), wobei die pathologische Voraussetzung in der reduzierten Expansion der ventralen, respiratorischen Anlage liegt (*Abbildung 5a*), wodurch es zu einem kompensatorisch hochregulierten Wachstum des Vorderdarms mit fehlender Trennung der primitiven Trachea und eben diesem kommt (*IOANNIDES, COPP, 2009*). Die physiologisch entwickelten Lungenknospen entspringen folglich dem Vorderdarm, während der distale Anteil des Vorderdarms die tracheoösophageale Verbindung in Richtung des Magens bildet (*IOANNIDES, COPP, 2009*), (*Abbildung 5b*).

Eine weitere Theorie beruht auf der dritten, unter 2.4.1. genannten Theorie (3), es kommt jedoch nicht zur vollständigen Ausbildung des trennenden Septums (*Abbildung 6c*), wobei zwischen einem kompletten und einem partiellen Ausbleiben zu unterscheiden ist, wie Ioannides und Copp (2009) beschreiben. Es entwickelt sich bei letzterem ein geringgradig ausgeprägter ösophagealer Anteil, der später die tracheoösophageale Fistel darstellt (*IOANNIDES, COPP, 2009*), (*Abbildung 6d*).

Den beiden zuvor beschriebenen Hypothesen ist gemeinsam, dass eine Trennung in Trachea und Ösophagus ausbleibt, wobei durch Umlagerungsvorgänge des kranialen Anteils des Vorderdarms der proximale ösophageale Blindsack entsteht (*IOANNIDES, COPP, 2009*). Die Bildung der distalen TÖF kommt dadurch zustande, dass der kaudale Anteil des ursprünglichen Vorderdarms mit der respiratorischen Anlage verbunden ist und weiterhin eine Kontinuität zum restlichen gastrointestinalen System, folglich anatomisch zunächst zum Magen, aufweist (*IOANNIDES, COPP, 2009*), (*Abbildungen 5b und 6d*).

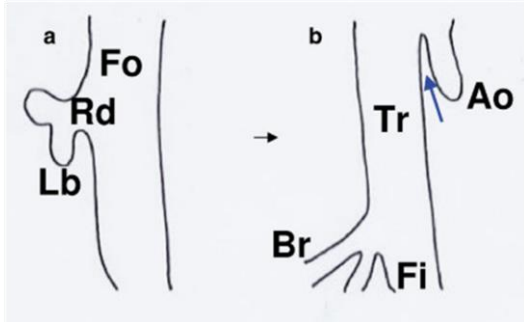


Abbildung 5: Illustration eines sagittalen Anschnitts des Vorderdarms

(Tr=Trachea, Lb=Lungenknospen, Oe=Ösophagus, Fo=Vorderdarm, Rd=respiratorisches Divertikulum; Br=Bronchien; Fi=Fistel; Ao=proximaler, ösophagealer Blindsack)

Abbildung aus *Embryology of oesophageal atresia* (IOANNIDES, COPP, 2009),
Lizenz-Nummer: 4700210558489

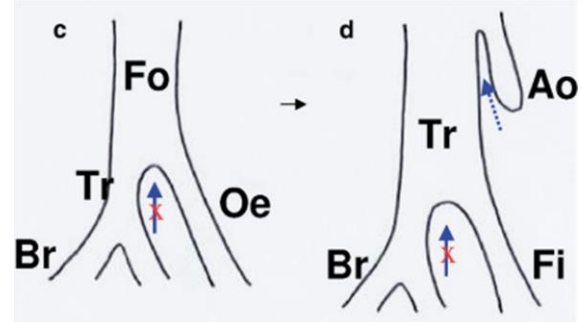


Abbildung 6: Illustration eines sagittalen Anschnitts des Vorderdarms

(Tr=Trachea, Oe=Ösophagus, Fo=Vorderdarm, Rd=respiratorisches Divertikulum; Br=Bronchien; Fi=Fistel; Ao=proximaler, ösophagealer Blindsack)

Abbildung aus *Embryology of oesophageal atresia* (IOANNIDES, COPP, 2009),
Lizenz-Nummer: 4700210558489

Die dritte Hypothese zur Entstehung der ÖAT beruht auf der Annahme, dass zunächst eine physiologische Trennung des trachealen und ösophagealen Segments entsteht (*Abbildung 7e*) (IOANNIDES, COPP, 2009), wobei es dann sekundär zum Untergang eines Anteils des primitivem Ösophagus kommt, für den ischämische Prozesse verantwortlich sein könnten (IOANNIDES, COPP, 2009; MEREI, HUTSON, 2002). Weitere pathologische Mechanismen sind bisher ungeklärt (IOANNIDES, COPP, 2009).

Im Zuge einer Adaptation zur Sicherstellung der gastrointestinalen Kontinuität kann sich, ausgehend von der Trachea, eine fistelartige Verbindung zwischen dieser und dem Magen bilden (*Abbildung 7f*) (IOANNIDES, COPP, 2009). Kommt es im kranial gelegenen Anteil des primitiven Ösophagus zu dessen Untergang, so ist die Entstehung einer isolierten ÖAT möglich (MEREI, HUTSON, 2002).

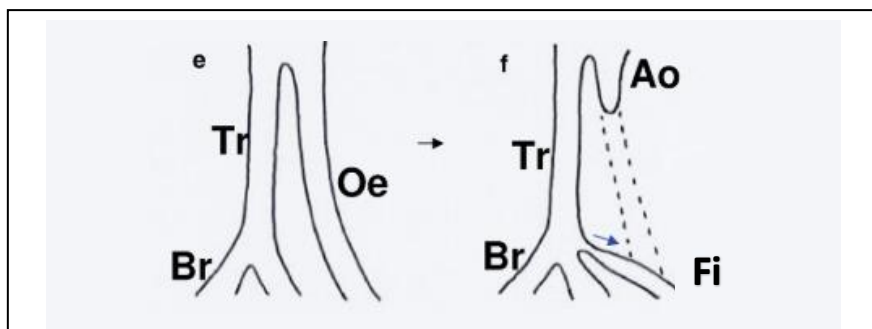


Abbildung 7: Illustration eines sagittalen Anschnitts des Vorderdarms

(Tr=Trachea, Lb=Lungenknospen, Oe=Ösophagus, Br=Bronchien; Fi=Fistel; Ao=proximaler, ösophagealer Blindsack)

Abbildung aus *Embryology of oesophageal atresia* (IOANNIDES, COPP, 2009),
Lizenz-Nummer: 4700210558489

Darüber hinaus basiert eine weitere Präsumtion zur Entwicklung der ÖAT auf der vierten, unter 2.4.1. erläuterten Hypothese (4). Hierbei wird von Ioannides und Copp (2009) eine pathologisch ventrale Lage der physiologisch dorsal liegenden pharyngoösophagealen Falte beschrieben, durch welche die Entwicklung des tracheoösophagealen Raums gestört wird, was die tracheale Anlage beeinträchtigt. Die Autoren erklären zudem, dass infolge von Adaptationsvorgängen die weiterhin ungeteilte Struktur die Charakteristika der Trachea entwickelt und später die TÖF darstellt (IOANNIDES, COPP, 2009).

Überdies berichten Merei und Hutston (2002), dass in der mikroskopischen Analyse von Transversalschnitten von mit Adriamycin behandelten Rattenembryos ein deutlich weiter kaudal gelegener Ausgangspunkt der Entwicklung der Lungenknospen festgestellt werden konnte, wobei sich der proximale ösophageale Anteil im Laufe der embryologischen Entwicklung verschmälerte, bis er gänzlich unterging. Der distale Anteil mit Verbindung zu den Bronchien hingegen entwickelte sich im Weiteren zur TÖF weiter (MEREI, HUTSON, 2002).

2.5. Ätiologie der Ösophagusatresie

Die Ätiologie der ÖAT mit oder ohne vorliegender TÖF ist in vielerlei Hinsicht noch immer nicht geklärt, wie Oddsberg (2011) beschreibt. Es wird erläutert, dass es am ehesten infolge einer multifaktoriellen Genese zur Ausbildung der Erkrankung kommt, bei welcher Umweltfaktoren vermutlich eine große Bedeutung innehaben, da Fälle mit ÖAT in der Regel sporadisch auftreten (ODDSBERG, 2011).

2.5.1. Elterliche Faktoren

Oddsberg et al. (2008a) konnten zeigen, dass Mütter, welche ihr zweites Kind bekommen, ein um 30% verringertes Risiko aufweisen, ein Kind mit ÖAT zu gebären, verglichen mit Müttern, die ihr erstes Kind bekommen. Ferner konnten sie nachweisen, dass das Risiko der Geburt eines Kindes mit ÖAT mit zunehmender Parität der Mutter, verglichen mit Primiparae, abnimmt. Überdies wurde in dieser Studie festgestellt, dass für Kinder, deren Mütter bei Geburt zwischen 35 und 40 Jahre alt sind, ein doppelt so hohes Risiko und bei Müttern älter als 40 Jahre ein dreifach so hohes Risiko besteht, an einer ÖAT zu erkranken, als bei Müttern, die jünger als 20 Jahre alt sind (ODDSBERG et al., 2008a).

Darüber hinaus konnte demonstriert werden, dass das zunehmende väterliche Alter ebenfalls mit einer Risikosteigerung hinsichtlich der Geburt eines Kindes mit ÖAT einhergeht (YANG et al., 2007).

2.5.2. Teratogene Agenzien

Verschiedene Agenzien kommen in Betracht, das Risiko der Entstehung einer ÖAT zu erhöhen (FELIX et al., 2009). Es konnte gezeigt werden, dass ein mütterlicher Nikotinabusus während der frühen Schwangerschaft das Risiko des Auftretens einer ÖAT nicht erhöht, zudem bringt eine mütterliche Adipositas ebenfalls keine Risikosteigerung mit sich (ODDSBERG et al., 2008b).

Eine Risikoelevation für die Entstehung der ÖAT durch mütterlichen Alkoholkonsum im Generellen konnte durch Feng et al. (2016) nicht gezeigt werden, aber es konnte ein Zusammenhang bei starkem mütterlichem Alkoholkonsum, definiert als mehr als fünf Getränke während einer Sitzung bzw. eines Abends, demonstriert werden. Fernerhin konnte in der Studie ein Zusammenhang mit dem mütterlichen Konsum von eingelegten Speisen aufgezeigt werden (FENG et al., 2016).

Die Studie von Felix et al. (2007a) weist zudem darauf hin, dass, falls die Mutter während ihrer eigenen embryonalen und fetalen Entwicklung dem synthetischen Östrogen Diethylstilbestrol, welches zwischen 1938 und 1975 von werdenden Müttern eingesetzt wurde, um einem Schwangerschaftsabbruch vorzubeugen, ausgesetzt wurde, das Risiko, ein Kind mit ÖAT zu gebären, erhöht ist (FELIX et al., 2007a).

Des Weiteren demonstrierten Oddsberg et al., dass eine mütterliche Diabetes-mellitus-Erkrankung das Risiko für die Entstehung einer ÖAT um bis zu 70% erhöhen kann (ODDSBERG et al., 2010).

2.5.3. Genetische Faktoren

Ergebnisse zeigen, dass das Risiko, ein Kind mit einer ÖAT zu gebären, bei Menschen, welche eine weiße Hautfarbe aufweisen, signifikant höher ist, als bei Menschen, welche eine andere Hautfarbe haben (ODDSBERG et al., 2008a). Ferner liegt das Wiederholungsrisiko, falls ein zuvor geborenes Kind eine ÖAT mit bzw. ohne TÖF oder eine isolierte TÖF aufwies, bei weniger als 1% (MCMULLEN et al., 1996).

2.5.3.1. Die isolierte Ösophagusatresie

Die Ursachen der Entstehung der isolierten, folglich einer nicht im Kontext weiterer kongenitaler Fehlbildungen vorkommenden, Form der ÖAT sind nur unzureichend erforscht, wobei nicht davon ausgegangen wird, dass eine vererbte Komponente eine wichtige Rolle spielt (FENG et al., 2016; GENEVIEVE et al., 2011).

2.5.3.2. Die Ösophagusatresie in Assoziation zu Syndromen

2.5.3.2.1. Chromosomale Aberrationen mit Assoziation zur ÖAT

In etwa 6 bis 10% der Fälle liegt eine chromosomale Veränderung vor, wobei die Trisomien 13, 18 und 21, die Mehrzahl der Fälle ausmachen (GENEVIEVE et al., 2011).

Bei der Trisomie 18 scheint eine reduzierte Cholesterinbiosynthese eine Rolle zu spielen, wobei diese hinsichtlich der Funktionsweise des Sonic-hedgehog-Signalweges bedeutungsvoll ist (BEDNARCZYK et al., 2013; FELIX et al., 2007b). Das Sonic-hedgehog-Gen codiert für Proteine, die eine große Bedeutung hinsichtlich der Entwicklung des Vorderdarms innehaben (BEDNARCZYK et al., 2013; FELIX et al., 2007b).

2.5.3.2.2. Strukturelle Chromosomenveränderungen mit Assoziation zur ÖAT

Es liegen verschiedene chromosomale Deletionssyndrome vor, deren Zusammenhang mit dem Auftreten einer ÖAT beschrieben ist (GENEVIEVE et al., 2007).

Hier ist die 17q21.3-q23-Deletion zu nennen, die sich bei den Betroffenen phänotypisch durch eine Mikrozephalie, einer Dysmorphie des Gesichts sowie Fehlbildungen der distalen Extremitäten äußert (GENEVIEVE et al., 2007). Die betroffenen Regionen beinhalten das NOG- sowie das RAR α -Gen, wobei in Experimenten mit Mäusen gezeigt werden konnte, dass deren human-äquivalente Gene in der Pathogenese der ÖAT eine Rolle spielen (BEDNARCZYK et al., 2013).

Des Weiteren ist die 13q13-qter-Deletion beschrieben, welche sich bei den Kindern mit einem Fehlbildungskomplex ähnlich der VACTERL-Assoziation präsentiert (*GENEVIEVE et al., 2007*).

Fernerhin tritt die ÖAT bei Patienten mit 22q11.2-Deletion in manchen Fällen auf (*GENEVIEVE et al., 2007*). Es können in diesen Fällen Entwicklungsstörungen des Thymus mit konsekutiv verminderter zellulärer Immunität, Anomalien der Nebenschilddrüsen, oftmals präsent in Form eines primären Hypoparathyroidismus sowie Malformationen des kardiovaskulären Systems vorliegen (*PSCHYREMBEL, BACH, 2010*).

Darüber hinaus wurde das Auftreten einer ÖAT bei einer reziproken 6;15-Translokation beschrieben, bei der das Gen BPAG-1 pathogenetisch eine Rolle spielt, weshalb davon ausgegangen wird, dass dieses Gen bei der Entstehung der ÖAT ebenfalls bedeutsam sein könnte (*GENEVIEVE et al., 2007*).

Die Deletion in der Region 16q24.1 geht mit einem Verlust des sog. FOX-Clusters einher, einer Region, welche die Gene FOXF1, MTHFSD, FOXC2 und FOXL1 beinhaltet, wie Shaw-Smith (2010) beschreibt. Es wird erläutert, dass es bei diesen Kindern zur Entstehung einer alveolar-kapillären Dysplasie mit Fehlanordnung der Pulmonalvenen kommt, welche mit multiplen Fehlbildungen assoziiert sein kann (*SHAW-SMITH, 2010*). Hierbei führt Shaw-Smith (2010) unter anderem die ÖAT auf, wobei häufig auch Fehlbildungen ähnlich derer bei der VACTERL-Assoziation vorkommen, weshalb die Gefahr einer Fehldiagnose besteht. Es wird darauf hingewiesen, dass somit die alveolar-kapilläre Dysplasie mit Fehlanordnung der Pulmonalvenen übersehen werden (*SHAW-SMITH, 2010*).

Überdies besteht ein Zusammenhang mit Deletionen der Regionen 2q37.2-qter, 4q35qter, 5p15-pter, 6q13-q15, 13q34-qter und 14q32.3-qter sowie Duplikationen der Regionen 3p25-pter und 5q34-qter (*BEDNARCZYK et al., 2013*).

2.5.3.2.3. Syndrome mit Assoziation zur ÖAT

Je nach Vorliegen von weiteren, zusätzlich zur ÖAT bestehenden, kongenitalen Fehlbildungen kann eine VATER-, eine VACTERL- oder auch eine VACTERL-H-Assoziation vorliegen, wie Bednarczyk et al. (2013) beschreiben. Bei Patienten mit ÖAT und kongenitalen Malformationen, welche eine Assoziation zu einem dieser Fehlbildungssyndrome rechtfertigen, konnten Mutationen des FANCB-Gens auf Chromosom Xp22.2, des PTEN-Gens auf Chromosom 10q23.31 oder des ZIC3-Gens auf Chromosom Xq26.2 nachgewiesen werden (*BEDNARCZYK et al., 2013*).

Des Weiteren ist das Feingold-Syndrom mit dem Auftreten einer ÖAT assoziiert, wobei parallel unter anderem eine Mikrozephalie, eine eingeschränkte Lernfähigkeit sowie Fehlbildungen der

Hände vorliegen können (*GENEVIEVE et al., 2011*). Die ÖAT liegt in etwa 30-40% der Fälle vor, wobei die Ursache des Syndroms in Veränderungen des auf Chromosom 2p24.1 lokalisierten MYCN-Gens liegt (*FELIX et al., 2009*). Dieses Gen codiert für Proteine, die unter anderem eine Rolle bei der Regulation der Transkription, der Steuerung des Zellzyklus und der Zelldifferenzierung spielen (*GENEVIEVE et al., 2011*).

Überdies tritt die ÖAT im Rahmen des Rogers-Syndrom auf, einer Erkrankung die sich dadurch auszeichnet, dass neben der ÖAT zudem kongenitale Anomalien des Auges, des zentralen Nervensystems, der Wirbelsäule sowie des Genitales vorkommen und Mutationen des SOX2-Gens vorliegen (*GENEVIEVE et al., 2011*). Dieses Gen ist auf Chromosom 3q26.3-q27 lokalisiert (*DE JONG et al., 2010b*).

De Jong et al. (2010b) beschreiben, dass manche Patienten mit Fanconi-Anämie eine ÖAT aufweisen, eine Erkrankung, die durch eine fortschreitende Insuffizienz des blutbildenden Knochenmarks sowie dem Vorliegen weiterer kongenitaler Anomalien gekennzeichnet ist. Die Autoren erläutern, dass Mutationen des FANCA-Gens (Chromosom 16q24.3), des FANCB-Gens (Chromosom Xp22.31), des FANCC-Gens (Chromosom 9q22.3), des FANCD1-Gens (Chromosom 13q12.3), des FANCD2-Gens (Chromosom 3p25.3) und auch des FANCG-Gens (Chromosom 9p13) bei den Kindern mit Fanconi-Anämie und ÖAT nachgewiesen werden können (*DE JONG et al., 2010b*).

Darüber hinaus weisen 10 bis 17% der Kinder mit CHARGE-Syndrom eine parallel vorliegende ÖAT auf, wobei bei den Betroffenen Veränderungen des CHD7-Gens festgestellt werden können (*GENEVIEVE et al., 2011*). Das CHD-7-Gen liegt auf Chromosom 8q12 und kann bei etwa 60% der betroffenen Kinder nachgewiesen werden (*DE JONG et al., 2010b*).

Das Auftreten einer ÖAT im Rahmen eines Opitz-G-Syndroms, welches sich unter anderem durch eine Agenesie des Corpus callosum und einer mentalen Retardation äußert, ist beschrieben, wobei sich bei den betroffenen Kindern Mutationen des MID1-Gens auf Chromosom Xp22 feststellen lassen (*DE JONG et al., 2010b*).

2.6. Geschichte der Behandlung der Ösophagusatresie

Die erste Beschreibung einer Atresie des Ösophagus geschah 1697 durch Thomas Gibson, wie Bae et al. (2005) beschreiben. Bis zum Ende des 19. Jahrhunderts war der rasche Tod unweigerlich mit der Fehlbildung verbunden, zu dieser Zeit wurden erstmals Gastrostomien zur Gewährleistung von Ernährung und Hydratation angelegt, jedoch lediglich mit palliativer Wirkung, wie die Autoren erläutern. Die Neugeborenen verstarben allesamt an den Folgen von Aspirationen (BAE et al., 2005).

Bae et al. (2005) beschreiben, dass Anfang des 20. Jahrhunderts der Chirurg Harry Richter die Problematik der Aspiration von Mageninhalt infolge des gastroösophagealen Reflux über die TÖF zu lösen versuchte, indem er 1913 zwei Versuche der Resektion der TÖF wagte, obgleich die Neugeborenen im postoperativen Verlauf dennoch verstarben. In den späten 1930er Jahren scheiterten Thomas Lanman und Robert Shawn ebenfalls mit weiteren Vorstößen, wobei neben der Fistelresektion auch eine primäre Anastomose versucht wurde (BAE et al., 2005).

Letztlich gelang es 1939 N. Logan Leven und William Ladd jeweils unabhängig voneinander, eine ÖAT mit distaler TÖF mittels eines mehrzeitigen Therapieregimes zu korrigieren, wie Bae et al. (2005) erklären. Nach initialer Anlage eines Gastrostomas, der Resektion der Fistel und der Anlage eines Ösophagostomas erfolgte im Verlauf die Korrekturoperation, in welcher mittels Haut eine schlauchige Verbindung zwischen dem häutigen Ösophagostoma und dem Gastrostoma angelegt wurde, welche an der Vorderseite des Thorax entlanglief (BAE et al., 2005).

Bae et al. (2005) erläutern, dass es letztlich Cameron Haight 1941 gelang, die erfolgreiche Operation eines Kindes mit ÖAT und distaler TÖF am Universitätsklinikum von Michigan durchzuführen. Er resezierte zunächst die TÖF und anastomosierte anschließend die beiden Blindsäcke mittels Fäden (BAE et al., 2005). Nach 20 Monaten stationärem Aufenthalt im Krankenhaus konnte das Kind unter oraler Ernährung entlassen werden (MUENSTERER, BERDON, 2015).

Im Jahr 1962 publizierten Waterston et al. erstmals eine Risikoklassifikation für Patienten mit ÖAT, anhand derer die Prognose eingeschätzt werden konnte (WATERSTON et al., 1962). Erst 1989 wurde ein neues Modell mit prognostischer Einteilung der Patienten publiziert (EIN et al., 1989).

2.7. Klinisches Erscheinungsbild

2.7.1. Ösophagusatresie mit oder ohne tracheoösophageale Fistel

Aufgrund der fehlenden Möglichkeit der Durchführung eines Schluckvorganges beginnen die Neugeborenen häufig, aus der Nase und dem Mund zu speicheln, wobei es, bedingt durch die partielle Verlegung der Atemwegsorgane, dementsprechend zu Husten kommt (*HOLLAND, FITZGERALD, 2010; URE, DINGEMANN, 2013*). Ure und Dingemann (2013) beschreiben, dass auch eine respiratorische Insuffizienz auftreten kann, unter anderem klinisch auffallend durch eine Zyanose. Es kann zudem zu Aspirationen kommen, welche eine Pneumonie zur Folge haben können (*URE, DINGEMANN, 2013*).

Des Weiteren besteht bei Neugeborenen mit distaler TÖF die Problematik, dass es über die TÖF zur Insufflation von Atemluft aus der Trachea über die Fistel in die Abdominalorgane kommen kann, wodurch eine Blähung resultiert (*URE, DINGEMANN, 2013*).

In den meisten Fällen wird durch den behandelnden Arzt der Versuch unternommen, eine Magensonde zu legen, wobei aufgrund der fehlenden Kontinuität ein federnder Widerstand auffällt, der hochverdächtig auf das Vorliegen einer ÖAT ist, wie Ure und Dingemann (2013) erläutern. Des Weiteren können weitere Fehlbildungen, aufgrund der hohen Prävalenz sind besonders kardiale Anomalien häufig, postnatal ebenfalls mit spezifischer Symptomatik auffallen (*URE, DINGEMANN, 2013*).

2.7.2. Isolierte tracheoösophageale Fistel

Die Patienten fallen oftmals primär durch vermehrtes Husten, speziell bei der Nahrungsaufnahme, auf und können die Symptomatik eines gastroösophagealen Reflux imitieren (*URE, DINGEMANN, 2013*). Die isolierte TÖF kann sich auch durch die Komplikationen wie Aspirationen zeigen (*KINOTTENBELT et al., 2010*). Die Entstehung einer Pneumonie ist ebenfalls nicht selten (*KINOTTENBELT et al., 2010; URE, DINGEMANN, 2013*). Der Diagnosezeitpunkt kann aufgrund der unspezifischen Symptomatik außerhalb der Neonatalperiode liegen (*URE, DINGEMANN, 2013*).

2.7.3. Überleben

Die Überlebensquote der betroffenen Patienten bezogen auf den Krankenhausaufenthalt unmittelbar nach Geburt liegt in Industrieländern gegenwärtig bei etwa 91% (*WANG et al., 2014*). In den 1980ern lag diese noch bei 84% (*BAE et al., 2005*) und in den 1950er bis 1960er Jahren noch bei etwa 50% (*WATERSTON et al., 1962*). In Schwellenländern wie Indien überleben derzeit zwischen ca. 70% (*UPADHYAYA et al., 2007*) und 80% der betroffenen Patienten die Erkrankung (*SINGH et al., 2013*). Im Zeitraum 1980-1986 überlebten noch ca. 33% und im Zeitraum 1986-1991 ca. 42% die Erkrankung (*AGARWALA et al., 1996*). In Entwicklungsländern wie einigen afrikanischen Staaten mit niedrigem bis mittlerem

Einkommen liegt die Überlebensquote hingegen gegenwärtig noch immer bei nur etwa 28% (*LIVINGSTON et al., 2015*).

2.8. Diagnostik der Ösophagusatresie

2.8.1. Pränatale Diagnostik

2.8.1.1. Sonographische Diagnostik

Die pränatale Diagnose einer ÖAT wird in Europa in etwa 36,5% der Fälle gestellt, wobei die Diagnosequote international zwischen <10% in Kroatien und Malta sowie etwa 50% in Spanien als auch in Deutschland schwankt (*PEDERSEN et al., 2012*).

Es werden drei verschiedene sonographisch ermittelbare pränatale Auffälligkeiten unterschieden, die auf das Vorliegen einer ÖAT hinweisen können, wobei es sich um eine fehlende Magenblase, ein Polyhydramnion sowie um einen erweitert darstellbaren proximalen Blindsack handelt (*URE, DINGEMANN, 2013*).

Ein Polyhydramnion besteht in insgesamt ca. 0,4% bis 1,5% aller Schwangerschaften und tritt meist idiopathisch auf, wobei sich dieses in etwa 10 bis 20% aufgrund angeborener Fehlbildungen entwickelt, wie Houben und Curry (2008) beschreiben. Aufgrund der Störung des fetalen Schluckvorgangs bei manchen kongenitalen Anomalien kann die Amnionflüssigkeit nicht, wie physiologisch vorgesehen, vom Fetus geschluckt werden, weshalb die Flüssigkeitsmenge zunimmt (*Houben, Curry, 2008*).

Das Fehlen der Magenblase bzw. deren geringe Ausprägung (*Abbildung 8A und 8B*) weist ebenfalls eine große Varietät an Ätiologien auf, wobei auch hier kongenitale Fehlbildungen eine gewichtige Bedeutung innehaben, wie Houben und Curry (2008) erläutern. Bei den Formen der ÖAT mit distaler TÖF ermöglicht diese einen Abfluss von Amnionflüssigkeit aus der Trachea in den unteren Blindsack und damit in den Magen, weshalb in diesen Fällen eine Magenblase vorhanden sein kann, wodurch dieses Zeichen für eine isolierte ÖAT zuverlässiger zu sein scheint (*Houben, Curry, 2008*). Die Feststellung dieses Zeichens sollte eine detaillierte sonographische Untersuchung mit besonderem Hinblick auf weitere angeborene Fehlbildungen, welche häufig parallel mit einer ÖAT auftreten, nach sich ziehen (*CHOUDHRY et al., 2007*).

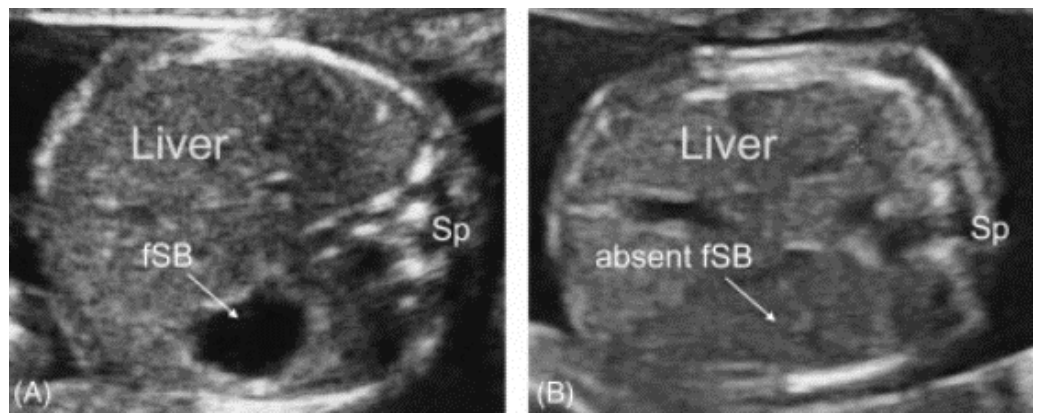


Abbildung 8: Fetale Sonographie bei zwei unterschiedlichen Patienten mit Darstellung der vorhandenen (A) und fehlenden (B) Magenblase (fSB=fetale Magenblase, Sp=Wirbelsäule)

Abbildung aus *Current status of prenatal diagnosis, operative management and outcome of esophageal atresia/tracheo-esophageal fistula* (HOUBEN, CURRY, 2008),

Lizenz-Nummer: 4702591222473

Des Weiteren weist das Vorliegen eines erweitert darstellbaren proximalen Blindsacks auf das Vorliegen einer ÖAT hin (HOCHART *et al.*, 2015; HOUBEN, CURRY, 2008), (Abbildung 9A). Houben und Curry (2008) beschreiben, dass dieses Zeichen bei Patienten mit isolierter TÖF als auch jenen mit ÖAT und distaler TÖF darstellbar ist. Der proximale Blindsack kann sich, je nach Lage der Atresie, auf Höhe des Nackens bzw. Mediastinums befinden (HOUBEN, CURRY, 2008).

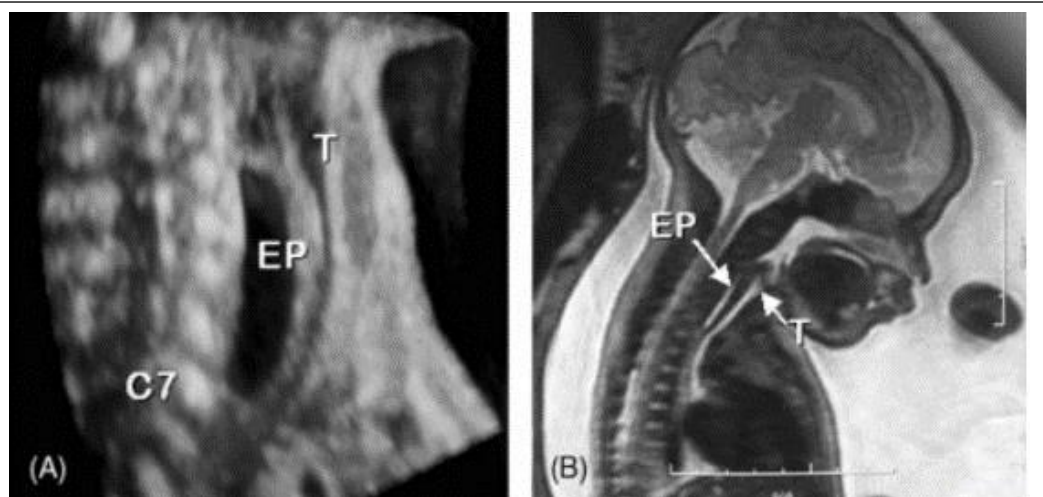


Abbildung 9: Darstellung des erweiterten proximalen Blindsacks bei zwei Feten, (A) 3D-Darstellung des Ultraschallbildes eines Fetus, (B) Magnetresonanztomographie-Aufnahme eines Fetus

(EP=oberer ösophagealer Blindsack; T=Trachea; C7=siebter Halswirbel)

Abbildung aus *Esophageal atresia diagnosed with three-dimensional ultrasonography* (YAGEL *et al.*, 2005), Lizenz-Nummer: 4702601232476; gefunden in *Current status of prenatal diagnosis, operative management and outcome of esophageal atresia/tracheo-esophageal fistula* (HOUBEN, CURRY, 2008);

2.8.1.2. Diagnostik mittels Magnetresonanztomographie

Eine Untersuchung des Fetus mittels einer Magnetresonanztomographie erfolgt in der Regel nach Feststellung sonographischer Auffälligkeiten, wie Hochart et al. (2015) beschreiben. Das Verfahren erlebt eine zunehmende Nutzung bei pränatal bestehendem Verdacht auf eine ÖAT und wird in verschiedenen Wichtungen in axialer, sagittaler und koronarer Ebene durchgeführt (*HOCHART et al., 2015*). Hinsichtlich der Beurteilung des Vorliegens einer ÖAT werden verschiedene Kriterien verwendet (*HOUBEN, CURRY, 2008*).

Bei dem Verfahren, wie es von der Gruppe um Hochart et al. (2015) verwendet wird, beschreiben diese eine Bewertung der Anatomie des Magen, wobei, wie schon zuvor erläutert, das Vorliegen einer verkleinerten oder einer nicht darstellbaren Magenblase ein Kriterium darstellt. Ferner spielt auch das Vorliegen des erweiterten proximalen Blindsacks (*Abbildung 9B*) eine große Rolle sowie zudem der Nachweis eines distalen Blindsacks, lokalisiert zwischen Carina tracheae und Zwerchfell (*HOCHART et al., 2015*). Durch Hochart et al. (2015) wird zudem die Darstellbarkeit und der Verlauf der Trachea beurteilt, wobei eine gebogene sowie eine nicht-abbildbare Trachea als hinweisend erachtet werden. Im Zuge der Magnetresonanztomographie-Untersuchung können außerdem weitere Fehlbildungen dargestellt werden (*HOCHART et al., 2015*).

2.8.2. Postnatale Diagnostik

Der Fokus sollte zunächst auf die Diagnosesicherung der ÖAT abzielen, um so anschließend die therapeutische Herangehensweise bzgl. der Korrektur zu planen, wie Holland und Fitzgerald (2010) erklären. Im Anschluss daran müssen weitere kongenitale Malformationen bestimmt bzw. ausgeschlossen werden (*HOLLAND, FITZGERALD, 2010*).

2.8.2.1. Röntgenologische Darstellung der Ösophagusatresie

Es sollten schon die während der Schwangerschaft erhobenen, auf eine ÖAT hinweisenden, Befunde und spätestens das klinische Erscheinungsbild einer ÖAT bei dem Neugeborenen dazu führen, dass diesem zügig postpartal eine Magensonde (10-12F) gelegt wird und somit, falls dies problemlos möglich ist, eine ÖAT ausgeschlossen werden kann (*SPITZ, 2007*). Die Verwendung einer geringeren Katheterdicke bei der Wahl der Magensonde kann dazu führen, dass sich der Katheter im Pharynx aufrollt oder, falls vorhanden, durch eine obere TÖF geschoben wird und dadurch einen intakten Ösophagus imitiert, wie Holland und Fitzgerald (2010) erklären. Zudem ist auf eine behutsame Vorgehensweise zu achten, die die Wahrscheinlichkeit einer ösophagealen Perforation verringert (*HOLLAND, FITZGERALD, 2010*). Ist das vorsichtige Vorschieben der Magensonde ab ca. 9-10cm nicht mehr möglich, so ist der Katheter auf Absaugung zu stellen, um das Neugeborene vor der Aspiration von sich im Blindsack ansammelnden Speichel zu bewahren, wie Spitz (2007) ausführt. Anschließend ist eine Röntgenuntersuchung des Thorax und Abdomens in einer Ebene durchzuführen, bei der die Spitze des Katheters im Falle einer ÖAT im oberen Blindsack zum Liegen kommt (*SPITZ, 2007*).

Der Nachweis von Gas in den Abdominalorganen weist auf das Bestehen einer ÖAT mit unterer TÖF hin, während hingegen die Abwesenheit von Gas als das Fehlen einer distalen TÖF zu deuten ist (*SMITH, 2014; SPITZ, 2007*). Die Verwendung von wasserlöslichem Kontrastmittel zur Darstellung des proximalen Blindsacks wird nicht mehr empfohlen und ist, falls notwendig, lediglich sehr zweifelhaften Befunden vorbehalten (*SMITH, 2014; URE, DINGEMANN, 2013*). Bei Patienten mit einer ÖAT und proximaler als auch distaler TÖF bzw. lediglich distaler TÖF lässt sich die Distanz zwischen oberem und unterem Ösophagusanteil anhand der Röntgenaufnahme einschätzen, da sich auf diesem die Carina tracheae darstellt (*HELMKE, JUNGE, 2008*) und die TÖF häufig in diese mündet (*EL-GOHARY et al., 2010*), (*Abbildung 10*). Im Rahmen der radiologischen Auswertung ist zudem auf das Vorliegen eines pulmonalen Infiltrats, Zeichen für ein angeborenes Vitium cordis als auch vertebraler Malformationen zu achten (*KINOTTENBELT et al., 2010*). Falls die röntgenologische Darstellung des distalen Blindsackes indiziert ist, kann dieser mittels Injektion von wasserlöslichem Kontrastmittel über den Katheter eines zuvor angelegten Gastrostomas beurteilt werden (*SHIEH, JENNINGS, 2017*).

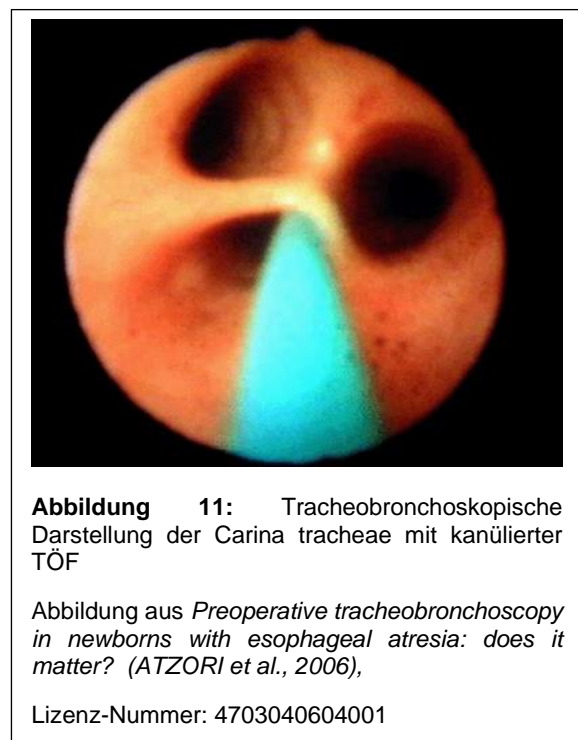
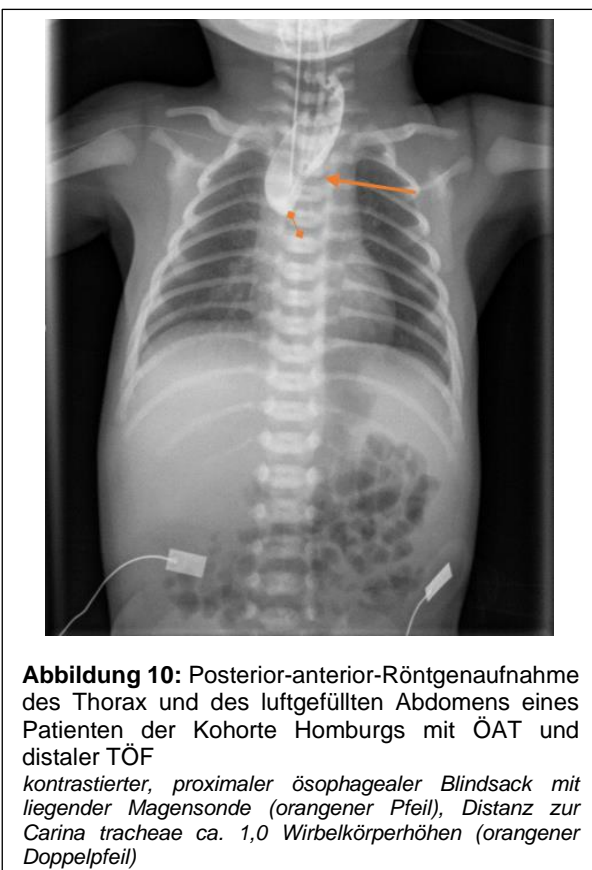
2.8.2.2. Weitere Diagnostik

2.8.2.2.1. Präoperative Echokardiographie

Aufgrund der hohen Prävalenz kongenitaler kardiovaskulärer Fehlbildungen im Rahmen der ÖAT wird die Durchführung einer präoperativen Echokardiographie empfohlen, wie Spitz (2006) erklärt. Einerseits, um eventuelle Fehlbildungen des Herzens festzustellen und andererseits, um die Position des Aortenbogens und deren Verlauf zu bestimmen, welcher einen erheblichen Einfluss auf den Ablauf der Korrekturoperation haben kann, denn bei einem rechts gelegenen Aortenbogen kann ein Zugang von der linken Patientenseite notwendig sein (SPITZ, 2006).

2.8.2.2.2. Präoperative Tracheobronchoskopie

Atzori et al. (2006) beschreiben, dass eine präoperative Tracheobronchoskopie (Abbildung 11) eine spezifischere Beurteilung der TÖF ermöglicht und zeitgleich auch eine Interventionsmöglichkeit darbietet, nämlich die Okklusion der Fistel mittels eines Ballons, wodurch Komplikationen der mechanischen Beatmung reduziert werden können. Überdies können Fehlbildungen der oberen und unteren Atemwege festgestellt und somit deren Einfluss auf die Korrekturoperation beurteilt werden (ATZORI et al., 2006). Dennoch wird diese präoperative Untersuchung lediglich von 43-60% der Kinderchirurgen durchgeführt (TEAGUE, KARPELOWSKY, 2016).



2.9. Operationstechniken

2.9.1. Präoperative Vorbereitungen

Zunächst ist die Einlage einer den proximalen Blindsack drainierenden Sonde obligat, welche zur Prävention von Aspirationen dient und folglich die Gefahr einer Pneumonie minimiert (URE, DINGEMANN, 2013). Zudem empfehlen Teague und Karpelowsky (2016) die Diagnosesicherung der ÖAT sowie der weiteren kongenitalen Fehlbildungen mit eventuell dringlicherer Behandlungsindikation. Hinsichtlich letzterem ist besonders die Echokardiographie hervorzuheben, deren Ergebnisse die Operationsplanung beeinflussen können (TEAGUE, KARPELOWSKY, 2016).

Des Weiteren beschreiben Ure und Dingemann (2013), dass die präoperative intravenöse Gabe eines Antibiotikums unverzichtbar ist. Es besteht keine Indikation zur routinemäßigen perinatalen Intubation (URE, DINGEMANN, 2013).

2.9.2. Definition der langstreckigen Ösophagusatresie

Bezüglich der Definition einer langstreckigen Ösophagusatresie (long-gap ÖAT, LGÖAT) gibt es verschiedene Ansätze, die sich mitunter erheblich voneinander unterscheiden (RON *et al.*, 2009).

Allgemein wird bei einer LGÖAT von einer Situation ausgegangen, in welcher sich die beiden Blindsäcke des Ösophagus intraoperativ nicht ausreichend mobilisieren lassen, um eine Anastomosierung dieser unter akzeptabler Spannung durchführen zu können, wie Spitz *et al.* (1996) beschreiben. Die Autoren erklären, dass die meisten Fälle der LGÖAT Patienten bilden, welche eine isolierte ÖAT aufweisen, jedoch liegt auch in Fällen mit einer ÖAT und einer proximalen TÖF häufiger eine langstreckige Atresie vor. Als weniger häufig werden hingegen Fälle beschrieben, die eine ÖAT mit einer distalen TÖF aufweisen, deren proximaler Blindsack jedoch im zervikomediastinalen Übergang lokalisiert ist und dementsprechend ebenfalls eine größere Distanz der Blindsäcke vorliegt (SPITZ *et al.*, 1996).

Letztlich gilt, je größer die Distanz zwischen den Blindsäcken, desto größer ist auch die Spannung, welche zur Durchführung einer primären Anastomose aufgebracht werden muss (FOKER *et al.*, 1997).

Die radiologisch ermittelbare Distanz wird normalerweise in Wirbelkörperhöhen angegeben, aber auch die Angabe in Zentimeter ist geläufig, wie Ron *et al.* (2009) ausführen. Es bestehen verschiedene Angaben, ab welcher Distanz von einer LGÖAT gesprochen wird, da oftmals unterschiedliche Zeitpunkte bei der Erhebung der Distanz der Blindsäcke sowie auch die Messung mit oder ohne intraoperative Mobilisation dieser berücksichtigt werden (RON *et al.*, 2009). Ein Standard der Messtechnik der Distanz zwischen den ösophagealen Blindsäcken ist nicht etabliert (VON ALLMEN, WIJNEN, 2015).

2.9.3. Operation der kurzstreckigen Ösophagusatresie

2.9.3.1. Offene Technik

Bei der operativen Therapie der ÖAT mit distaler TÖF sind die Anastomosierung der beiden Blindsäcke zum einen als auch die Resektion der TÖF zum anderen die primären Ziele, wie Ure und Dingemann (2013) beschreiben. Die Operationsindikation ist abhängig von dem kardiorespiratorischen Zustand des Kindes, wird aber innerhalb der ersten 24 Stunden nach Geburt angestrebt (URE, DINGEMANN, 2013). Notfallindikationen bestehen für Fälle mit Magenüberblähung und drohender Ruptur, oder für Fälle mit sich entwickelndem Atemnotsyndrom des Neugeborenen bei parallel vorliegender ÖAT und TÖF, bei denen eine partielle Ventilation der TÖF die Entstehung einer respiratorischen Insuffizienz fördern könnte (TEAGUE, KARPELOWSKY, 2016).

Nach Lagerung des Patienten in linker Seitenlage mit Abduktionsstellung des rechten Armes und dessen Überkopffixierung wird über eine, in der Regel rechtsseitige, posterolaterale Inzision unterhalb der Skapulaspitze ein Zugang im vierten Interkostalraum gewählt (URE, DINGEMANN, 2013).

Das weitere Procedere besteht in den meisten Fällen in der extrapleuralem Herangehensweise, wie Ure und Dingemann (2013) beschreiben, wobei die Pleura parietalis stumpf von der thorakalen Wand sowie den Wirbelkörpern freigelegt und das Mediastinum dargestellt wird (*Abbildung 12*). Anschließend wird der distale Blindsack mit der TÖF dargestellt und mobilisiert, wobei der Schonung des Nervus vagus eine besondere Aufmerksamkeit zukommen sollte (URE, DINGEMANN, 2013).

Um die Identifikation und Mobilisation des proximalen Blindsacks im Mediastinum zu erleichtern, empfehlen Ure und Dingemann (2013) die orale Einlage einer Sonde in diesen. Im Folgenden wird die TÖF, nach Durchführung einer Durchstichligatur mit resorbierbaren Fäden an der trachealseitigen Öffnung, durchtrennt und der Ösophagus von der Trachea gelöst (*Abbildung 13*) (URE, DINGEMANN, 2013).

Anschließend wird das obere ösophageale Segment eröffnet und eine Anastomose der beiden ösophagealen Blindsäcke durchgeführt, wie Ure und Dingemann (2013) erläutern. Diese wird zunächst an der Hinterwand der beiden Stümpfe unter Verwendung resorbierbarer Nähte in Einzelkopftechnik begonnen und, nach Verschieben der oral eingeführten Sonde vom oberen in den unteren Blindsack und schließlich bis in den Magen, mit der Anastomosierung der beiden ösophagealen Vorderwände beendet, die Einlage einer Thoraxdrainage ist fakultativ (URE, DINGEMANN, 2013)

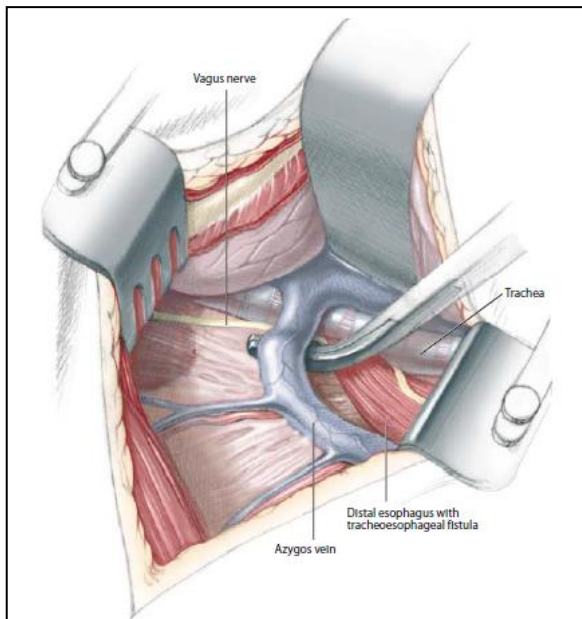


Abbildung 12: Illustration des Operationssitus mit Darstellung der Vena azygos, der Trachea sowie des unteren Blindsacks mit distaler TÖF

Abbildung aus *Pediatric Surgery* (HÖLLWARTH, ZAUPA, 2006), Lizenz-Nummer: 4703151137298

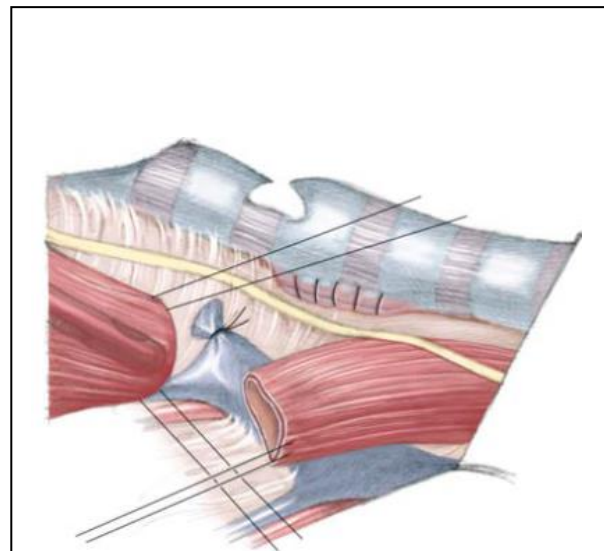


Abbildung 13: Illustration des Operationssitus mit ligierter Vena azygos, resezierter distaler TÖF sowie Mobilisation der beiden ösophagealen Blindsäcke

Abbildung aus *Pediatric Surgery* (HÖLLWARTH, ZAUPA, 2006), Lizenz-Nummer: 4703151137298

2.9.3.2. Thorakoskopische Korrektur

Der zuvor endotracheal intubierte Patient wird in linksseitiger Lage positioniert (BAX, VAN DER ZEE, 2002). Es wird im Interkostalraum unterhalb der Skapulaspitze auf Höhe der mittleren Axillarlinie eine Inzision durchgeführt und der Optiktrokar eingebracht, wie van der Zee und Bax (2007) ausführen. Die beiden Arbeitstrokare werden anschließend in einer zum Optiktrokar symmetrisch stehenden Dreiecksposition (VAN DER ZEE, BAX, 2007) ventralseitig und dorsalseitig der Scapula an einer etwas höher gelegenen Position eingeführt (BAX, VAN DER ZEE, 2002).

Anschließend wird CO₂-Gas in den Thorax gepumpt und die die Operation über einen transpleuralen Zugangsweg begonnen (BAX, VAN DER ZEE, 2002). Die weitere Prozedur entspricht weitestgehend der des zuvor ausführlich erläuterten, offenen Verfahrens (URE, DINGEMANN, 2013).

2.9.4. Operation der langstreckigen Ösophagusatresie

2.9.4.1. Primäre Maßnahmen

Zunächst muss evaluiert werden, ob eine primäre Anastomose der beiden Blindsäcke möglich ist, oder, ob zunächst anderen Maßnahmen, welche eine spätere ösophago-ösophageale Anastomosierung vereinfachen können, der Vorzug gegeben und somit ein zweizeitiges Therapieregime präferiert werden sollte (WAAG, 2008).

Der gezielten Therapie der primär nicht-operativ therapierbaren LGÖAT geht die Anlage eines Gastrostomas zur gesicherten enteralen Ernährung voraus, welches innerhalb der ersten 24 bis 48 Lebensstunden angelegt werden sollte, wie Ure und Dingemann (2013) beschreiben. Fernerhin ist eine Ableitung des Speichels aus dem oberen ösophagealen Stumpf mittels Schlürfsonde oder die Anlage eines zervikalen Ösophagostomas notwendig (URE, DINGEMANN, 2013).

Ure und Dingemann (2013) empfehlen eine Bestimmung der Distanz zwischen den beiden Blindsäcken sowie die definitive Korrektur spätestens in einem Alter von 8 – 12 Wochen. Im Falle eines frustranen Versuchs zur Anastomosierung ist ein Verfahren mit Ersatz des Ösophagus anzustreben (URE, DINGEMANN, 2013). Sollte der betroffene Patient neben der primär nicht kurativ therapierbaren ÖAT eine distale TÖF aufweisen, so ist eine Ligation der Fistel zum Schutz einer Aspiration mithilfe der Technik nach Leininger möglich (LEININGER, 1972).

2.9.4.2. Banding der distalen tracheoösophagealen Fistel nach Leininger

Leininger (1972) publizierte ein Verfahren, das Schutz vor einer Magensaftaspiration über eine distale TÖF bietet. Er beschreibt den Zugang zum Magen über eine Laparotomie, die Anlage eines Gastrostomas sowie die Mobilisation des distalen Ösophagusstumpfes. Anschließend wird dieser von intrathorakal nach intraabdominal unterhalb des Zwerchfells verlagert und mit einem Silastic-Band umfasst, welches anschließend mit einem Faden umschnürt und befestigt wird (LEININGER, 1972).

2.9.4.3. Ösophago-ösophageale Anastomose nach Wartezeit

Diese Therapievariante wird vor allem bei Patienten mit einer isolierten LGÖAT bevorzugt und basiert zunächst auf der postnatalen Anlage eines Gastrostomas zur Sicherstellung der enteralen Ernährung sowie der Einlage eines Absaugkatheters in den oberen Blindsack, wie von Allmen und Wijnen (2015) beschreiben. Die primäre Anastomose der ösophagealen Stümpfe wird für ein Alter von 4-6 Wochen geplant (VON ALLMEN, WIJNEN, 2015).

Häufig zeigen die beiden Blindsäcke eine Wachstumstendenz, im oberen Segment wohl bedingt durch Schluckversuche des Neugeborenen und im unteren durch gastroösophagealen Reflux, wie Shieh und Jennings (2017) ausführen, weshalb sie eine regelmäßige radiologische

Distanzbestimmung empfehlen. Wenn diese eine Distanz von weniger als zwei Wirbelkörperhöhen aufzeigt, kann in der Regel eine primäre Anastomosierung durchgeführt werden (SHIEH, JENNINGS, 2017).

2.9.4.4. Elongationsverfahren

Die Grundlage der Elongationsverfahren bildet die Ausübung einer longitudinal wirkenden Kraft auf die ösophagealen Blindsäcke, welche ein Wachstum induzieren und folglich eine Annäherung dieser ermöglichen sollen (VON ALLMEN, WIJNEN, 2015).

2.9.4.4.1. Elongation durch Bougierung

Dieses Verfahren beruht auf einem zuvor angelegten Gastrostoma, um eine enterale Ernährung zu gewährleisten, wie Howard und Myers (1965) beschreiben. Dabei erläutern sie die tägliche Einlage eines mit Quecksilber beschwerten Bougies in das Lumen des proximalen Blindsacks des Patienten, welcher unter geringem Kraftaufwand intermittierend für etwa 10 Minuten nach kaudal in Richtung des distalen Blindsacks gedrückt wird. Sobald röntgenologisch eine ausreichende Annäherung der Blindsäcke bzgl. der Durchführung einer primären Anastomose erreicht wird, kann diese durchgeführt werden (HOWARD, MYERS, 1965).

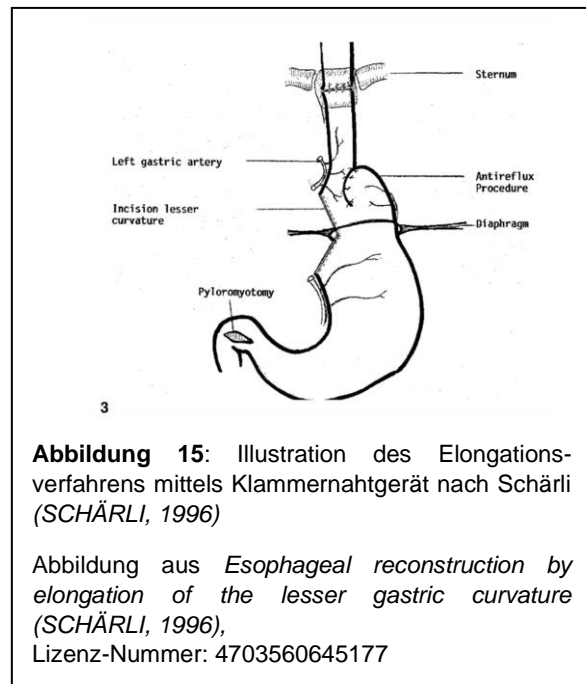
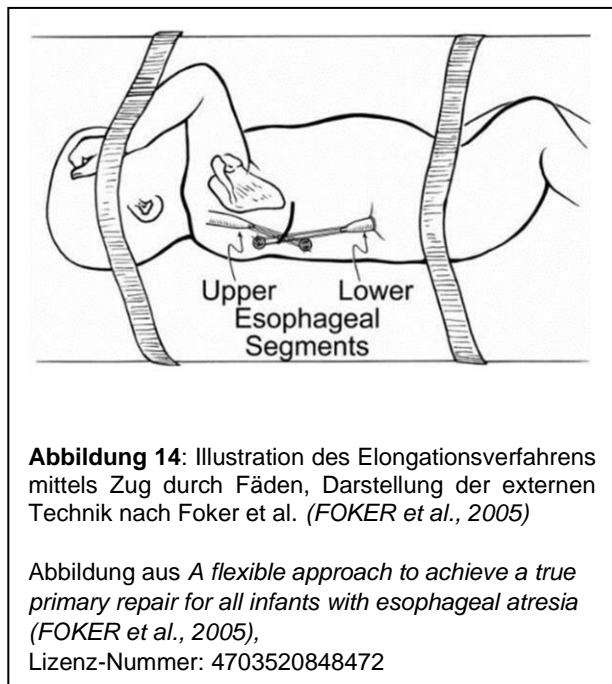
2.9.4.4.2. Elongation mittels Zug durch Fäden

Dieses Elongationsverfahren ermöglicht die relativ zügige Verringerung der Distanz zwischen den beiden ösophagealen Blindsäcken mithilfe einer invasiven Technik, wodurch oftmals die ösophago-ösophageale Anastomose auch bei zunächst sehr großen Distanzen realisiert werden kann (FOKER *et al.*, 1997).

An den beiden mobilisierten ösophagealen Blindsäcken werden jeweils drei bis vier Matratzennähte, verbunden mit einem kraftverteilenden Plättchen, angebracht, wobei Foker *et al.* (2005) im Folgenden ein externes und internes Vorgehen unterscheiden. Bei letzterem beschreiben sie, dass die Nähte des unteren Blindsacks anschließend in der Paravertebralfaszie oberhalb und die Nähte des oberen Blindsacks folglich in der Paravertebralfaszie unterhalb des entsprechenden ösophagealen Stumpfes platziert werden, sodass die Stümpfe unter Spannung aufeinander zugezogen werden (FOKER *et al.*, 2005).

Das externe Vorgehen empfehlen Foker *et al.* (2005) für diejenigen Patienten, die eine sehr langstreckige Atresie aufweisen. Dabei werden die Nähte jedoch außerhalb des Thorax auf Silastic-Plättchen in der Haut fixiert (*Abbildung 14*), wobei dasselbe Prinzip wie bei dem

internen Vorgehen gilt, mit der zusätzlichen Möglichkeit einer variierbaren täglichen Modifikation der Spannung der Blindsäcke (FOKER et al., 2005).



2.9.4.4.3. Elongation durch antethorakale Verlagerung des Ösophagus

Dieses Verfahren weist eine mehrteilige Agenda auf und wurde von Kimura und Soper 1994 erstmals beschrieben (KIMURA, SOPER, 1994).

Ein während eines vorherigen Eingriffs angelegtes Ösophagostoma wird nun entlang des Randes eingeschnitten und der proximale Blindsack dargestellt, mobilisiert und mittels angebrachter Fäden nach kaudal gezogen, wie Kimura et al. (2001) beschreiben. Im Folgenden erläutern sie die Durchführung einer zweiten antethorakalen Inzision, etwa auf Höhe des Endes des proximalen Blindsacks und die Präparation eines antethorakalen, subkutanen Tunnel zwischen den beiden Inzisionen, in welchen der Stumpf verlagert und an der Faszie des Musculus pectoralis major fixiert wird, wo zudem erneut ein kutanes Ösophagostoma angelegt wird (KIMURA et al., 2001).

Kimura et al. (2001) beschreiben, dass etwa zwei Monate nach dem ersten Eingriff die zweite Operation vollführt wird, bei der eine z-förmige Inzision über dem proximalen Blindsack ausgeführt und dieser mobilisiert wird. Anschließend wird dieser nach kaudal gezogen, wobei das Verfahren dem zuvor erläuterten Eingriff gleicht (KIMURA et al., 2001).

Lässt sich röntgenologisch nachweisen, dass sich der proximale und der distale Blindsack auf Höhe desselben Wirbelkörpers befinden, empfehlen Kimura et al. (2001) die Durchführung der Korrekturoperation. Die Autoren beschreiben die Präparation und Mobilisation des im

antethorakalen Tunnel liegenden proximalen Blindsacks, der nun in einen zwischen Halswirbelsäule sowie Trachea präparierten Tunnel verlagert wird (KIMURA *et al.*, 2001).

Nun beschreiben Kimura *et al.* (2001) die Durchführung einer rechtsseitigen Thorakotomie und die Darstellung des Mediastinums über einen transpleuralen Zugang. Danach erläutern die Autoren die Anlage eines Tunnels zwischen Brustwirbelsäule und Trachea mit Verbindung zum kranialen Tunnel. Anschließend wird der proximale Blindsack durch diesen nach kaudal bis hin zum distalen Blindsack verlagert und eine ösophago-ösophageale Anastomose vollführt (KIMURA *et al.*, 2001).

2.9.4.4.4. Elongation mithilfe eines Klammernahtgeräts

Bei dem Verfahren, das Schärli (1992) beschreibt, wird mittels eines abdominellen Zugangs der Magen mit dem distalen, ösophagealen Blindsack dargestellt und letzterer mobilisiert. Nun wird die Arteria gastrica sinistra am Hauptstamm ligiert und der Fundus sowie die hintere Magenwand freigelegt und mobilisiert (SCHÄRLI, 1992). Danach wird mittels eines linearen Klammernahtgerätes ein Teil der kleinen Magenkurvatur, entsprechend der notwendigen Verlängerung, eingeschnitten, eine Semifunduplicatio und eine Pyloroplastik durchgeführt, wie Schärli (1992) ausführt. Anschließend wird ein retrosternal gelegener Tunnel präpariert, der distale Blindsack, der gastrale Fundus sowie die Kardia dorthin verlagert und schließlich die ösophago-ösophageale Anastomose etwa auf Höhe des Sternums vollführt (SCHÄRLI, 1992), (Abbildung 15).

2.9.4.4.5. Elongation durch magnetische Dehnung

Bei dem Verfahren, wie es Hendren und Hale (1976) beschreiben, wird ein rechtsseitiges, laterales Pharyngostoma, durch welches ein kontinuierlicher Absaugkatheter in den proximalen Blindsack gebracht werden kann, sowie jeweils ein lateral positioniertes Gastrostoma zur Sicherstellung der Ernährung angelegt. Abhängig von der Verfassung des Patienten wird ein weiteres mittig lokalisiertes Gastrostoma angelegt (HENDREN, HALE, 1976). Im Anschluss daran wird über das laterale Pharyngostoma als auch über das mittig gelegene Gastrostoma je ein Metallbougie mittels eines starren Katheters in den jeweiligen Blindsack eingebracht, wie Hendren und Hale (1976) ausführen. Über mehrere Wochen wird nun ein Magnetfeld angelegt, welches die magnetischen Bougies in den Blindsäcken aufeinander zuzieht und alternierend im 60-Sekunden-Rhythmus aktiviert und deaktiviert wird, bis eine Anastomose möglich erscheint (HENDREN, HALE, 1976).

2.9.4.4.6. Elongation durch hydrostatische Dehnung

Das Verfahren, das Vogel *et al.* (2006) beschreiben, setzt zunächst die Darstellung des Magens mittels Oberbauchlaparotomie und die Anlage zweier benachbarter gastrischer

Zugänge voraus, wovon ein Zugang genutzt wird, um ein Gastrostoma anzulegen, während durch den zweiten Zugang ein Ballon-Katheter in den distalen Blindsack eingeführt und direkt oberhalb des gastroösophagealen Übergangs gefüllt wird. Nun wird von extern ein elastisches Bändchen direkt unterhalb des Ballons um den gastroösophagealen Übergang angebracht und dieser dadurch fixiert (VOGEL et al., 2006), (Abbildung 16).

Vogel et al. (2006) erklären, dass der Ballon im Anschluss daran ein bis zwei Stunden und zwei bis drei Mal täglich mit Kochsalzlösung gefüllt und so Druck auf den distalen Blindsack ausgeübt wird. Eine Anastomose der Blindsäcke wird bei ausreichender Verringerung der Distanz zwischen diesen möglich (VOGEL et al., 2006).

2.9.4.4.7. Elongation mittels Oliventechnik

Zunächst werden die beiden ösophagealen Blindsäcke dargestellt (Abbildung 17A) und ein kontinuierlicher Faden durch diese geführt (Abbildung 17B), dessen Enden aus der Nase bzw. aus dem Gastrostoma ausgeleitet werden (Abbildung 17C), wie Rehbein und Schweder (1971) beschreiben. Zudem werden die Blindsäcke durch angebrachte Fäden aufeinander zu gezogen (Abbildung 17B) (REHBEIN, SCHWEDER, 1971).

Fernerhin beschreiben Rehbein und Schweder (1971), dass, etwa vier Wochen danach, je eine olivenförmige Silberkugel entlang des jeweils aus dem proximalen bzw. aus dem distalen Blindsack reichenden Fadenendes eingebracht wird, wobei die Olive im distalen Blindsack mittels eines Metallröhrchens nach kranial geschoben wird, während die Olive im proximalen Blindsack durch das eigene Gewicht und dem weiterer Metallkugelchen nach kaudal gezogen wird (Abbildung 17D) (REHBEIN, SCHWEDER, 1971).

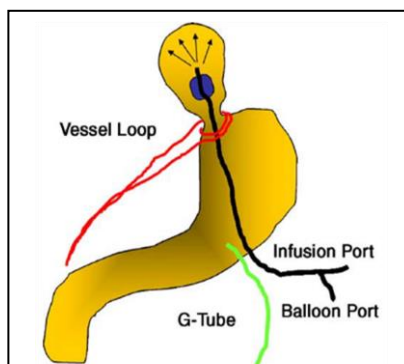


Abbildung 16: Illustration des Elongationsverfahrens mittels hydrostatischer Dehnung
Abbildung aus *Hydrostatic stretch-induced growth facilitating primary anastomosis in long-gap esophageal atresia* (VOGEL et al., 2006),

Lizenz-Nummer: 4703760225721

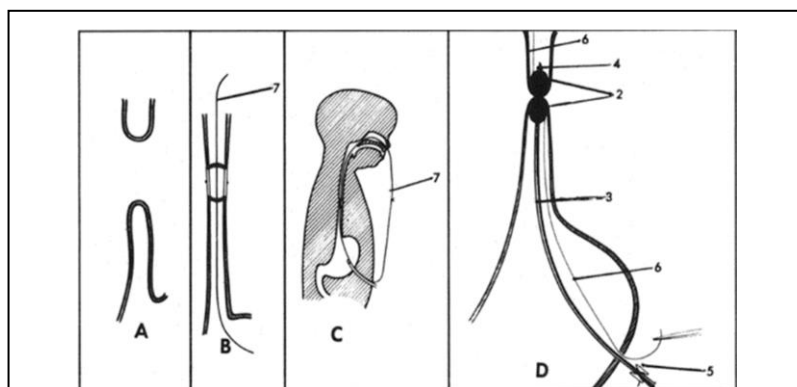


Abbildung 17: Illustrationen des Elongationsverfahrens mittels Oliventechnik nach Rehbein und Schweder (REHBEIN, SCHWEDER, 1971), (2=olivenförmige Silberkugeln, 3=Metallröhrchen, 4=zusätzliche Metallkugelchen, 5=Mechanismus, durch den das Metallröhrchen Druck auf die Olive ausübt, 6=Faden zum Herausziehen der Silberkugel, 7=kontinuierlicher Faden durch die beiden Blindsäcke)

Abbildung aus *Reconstruction of the esophagus without colon transplantation in cases of atresia* (REHBEIN, SCHWEDER, 1971),

Lizenz-Nummer: 4703581307712

2.9.4.4.8. Elongation mittels fadeninduzierter Kanalbildung

Rehbein und Schweder (1971) beobachteten in einem Fall, dass sich, entlang des durch beide Blindsäcke geführten Fadens, ein bindegewebiger Kanal bildete, der schließlich mit Bougierungen erweitert wurde. Folglich war die Verwendung der Oliventechnik sowie die operative Anastomosierung der Blindsäcke nicht mehr notwendig (REHBEIN, SCHWEDER, 1971).

Dieses Verfahren wurde von Gauderer (2003) erweitert (Abbildung 18), indem zunächst über den oralen Zugang bzw. über ein Gastrostoma elastische Katheter in die Lumina der Blindsäcke eingebracht werden. Der Autor beschreibt weiterhin, dass vom thorakalen Situs aus am proximalen respektive distalen Blindsack das mit einer Nadel versehene eine Ende eines Fadens mittig in den ungeöffneten Stumpf eingestochen und in den darin legenden Katheter eingedrungen wird, wobei dieser anschließend nach außen gezogen wird (GAUDERER, 2003).

Gauderer (2003) erklärt, dass nun im Folgenden die Fäden miteinander verbunden werden, wodurch der Faden eine Verbindung zwischen den Blindsäcken schafft. Anschließend werden die Blindsäcke unter axialem Zug aufeinander zu gezogen und mittels weiterer Fäden fixiert (GAUDERER, 2003).

Nach mehreren Wochen wird mittels eines Seldinger-Drahtes, der an das aborale, gastrische Ende des Fadens angebracht wird, eine Verbindung zwischen den Blindsäcken geschaffen, die von oral mittels eines Dilatators erweitert wird (GAUDERER, 2003).

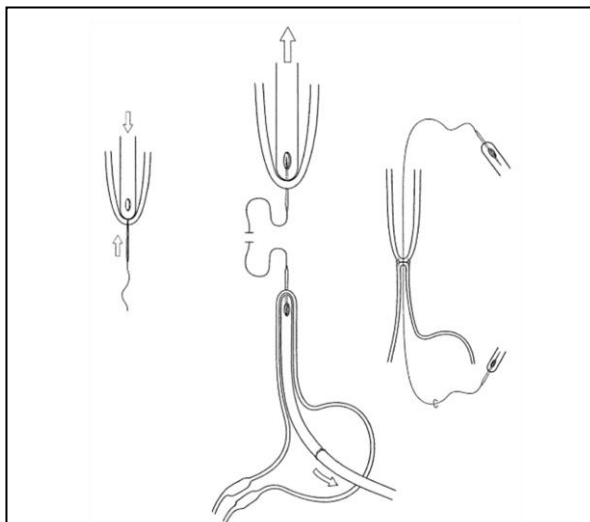


Abbildung 18: Illustration des Elongationsverfahrens mittels Fadentechnik nach Gauderer (GAUDERER, 2003)

Abbildung aus *Delayed blind-pouch apposition, guide wire placement, and nonoperative establishment of luminal continuity in a child with long gap esophageal atresia* (GAUDERER, 2003), Lizenz-Nummer: 4704061207314

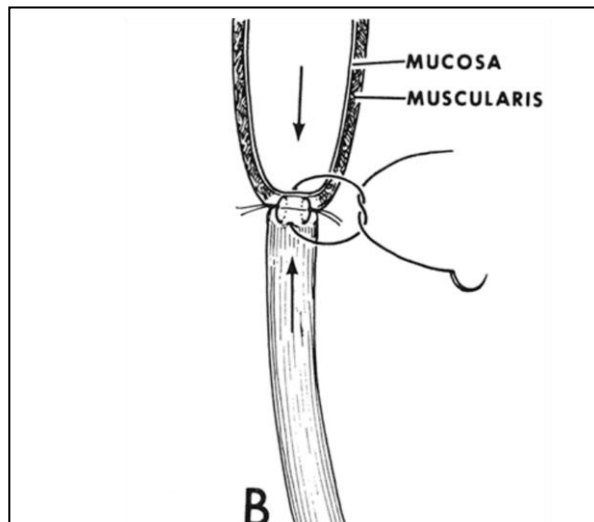


Abbildung 19: Illustration des Elongationsverfahrens mittels Fadentechnik nach Shafer und David (SHAFER, DAVID, 1974)

Abbildung aus *Suture fistula as a means of connecting upper and lower segments in esophageal atresia* (SHAFER, DAVID, 1974),

Lizenz-Nummer: 4704080586300

Eine weitere Methode wurde von Shafer und David (1974) publiziert und stellt keine Weiterentwicklung des Verfahrens nach Rehbein und Schweder (1971) dar, beruht jedoch auf einem vergleichbaren Prinzip, wie die Autoren erklären. Hierbei werden die ösophagealen Blindsäcke dargestellt und in Richtung des gegenüberliegenden Stumpfes mobilisiert und angenähert (*SHAFER, DAVID, 1974*). Shafer und David (1974) beschreiben, dass im Folgenden die Blindsäcke unter Verwendung von extraluminal angebrachten Fäden miteinander fixiert werden und im Anschluss daran ein, im Bogen durch beide ösophagealen Lumina geführter, zentraler Faden angebracht und außerhalb der Stümpfe verknotet wird (*Abbildung 19*). Es bildet sich bei diesem Verfahren ebenfalls eine fistelartige Verbindung zwischen den Blindsäcken, die anschließend dilatiert werden kann (*SHAFER, DAVID, 1974*).

2.9.4.4.9. Elongation durch spirale Myotomie

Dieses Verfahren, beschrieben von Kimura et al. (1987), gründet sich auf einer zweizeitigen Vorgehensweise, bei der zunächst der proximale Blindsack dargestellt und an dessen Ende ein Ballonkatheter in das Lumen eingebracht, mittels Fäden fixiert und der Ballon dilatiert wird. Im Folgenden wird eine spiralförmige Inzision des proximalen Blindsackes durchgeführt, wodurch der proximale Stumpf nach kaudal verlängert werden kann (*KIMURA et al., 1987*), (*Abbildung 20A-20D*). Danach, so beschreiben Kimura et al. (1987), wird ein Schnitt antethorakal etwas unterhalb der Clavicula vollführt und ein Tunnel präpariert, durch welchen der proximale Blindsack geführt, fixiert und schließlich durch ein Ösophagostoma ausgeleitet wird. Einige Monate später kann nun der proximale ösophageale Stumpf zurück ins Mediastinum verlagert und dort mit dem distalen Blindsack anastomosiert werden (*KIMURA et al., 1987*).

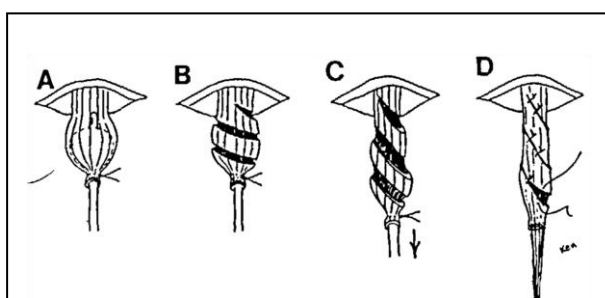


Abbildung 20: Illustration des Elongationsverfahrens durch spirale Myotomie

Abbildung aus *A new approach for the salvage of unsuccessful esophageal atresia repair: A spiral myotomy and delayed definitive operation* (*KIMURA et al., 1987*),
Lizenz-Nummer: 4704100751793

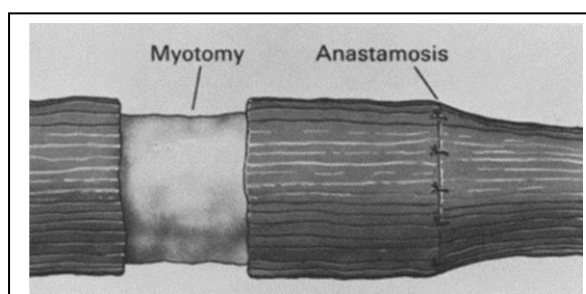


Abbildung 21: Illustration des Elongationsverfahrens durch zirkuläre Myotomie bei bereits durchgeführter Anastomose

Abbildung aus *An improved technique for circular myotomy in long-gap esophageal atresia* (*SCHWARTZ, 1983*),
Lizenz-Nummer: 4705290580266

2.9.4.4.10. Elongation durch zirkuläre Myotomie

Das Verfahren beruht auf experimentellen Operationen an Ferkeln, wobei iatrogen, durch Resektion eines Anteils des intakten Ösophagus, zwei distanzierte Stümpfe geschaffen wurden (*LIVADITIS et al., 1972*). Livaditis et al. (1972) beschreiben, dass zunächst am proximalen Stumpf ein kleiner, transversal gerichteter Schnitt in der ösophagealen Muskulatur vollführt und die Submukosa stumpf freigelegt wird, was im Folgenden für die gesamte Zirkumferenz durchgeführt wird. Danach werden die ösophagealen Blindsäcke aufeinander zu gezogen und anastomosiert (*LIVADITIS et al., 1972*), (*Abbildung 21*).

Schwartz (1983) ergänzte das Verfahren um die Einlage eines Ballonkatheters mittels einer Inzision an der Spitze des proximalen Blindsacks zur verbesserten intraoperativen Präparation und Mobilisation als auch, um eine sicherere Durchführung der Myotomie zu ermöglichen (*SCHWARTZ, 1983*).

2.9.4.5. Ösophagusersatzverfahren

Diese Verfahren zum Ersatz des Ösophagus werden primär bei Patienten vollführt, welche eine zu große Distanz zwischen den beiden ösophagealen Blindsäcken aufweisen, als dass eine primäre Anastomose möglich erscheint, wie Loukogeorgakis und Pierro (2013) erläutern. Die Ersatzverfahren bieten zudem eine Möglichkeit der Therapie, falls es infolge einer zuvor durchgeführten primären Korrektur zu Komplikationen gekommen ist (*LOUKOGEORGAKIS, PIERRO, 2013*). Die vier häufigsten Ersatzverfahren stellen die Magen-Transposition, das Verfahren des umgekehrten Magenschlauches sowie die Verwendung eines Kolon- oder eines Jejunuminterponats dar (*SPITZ, 2014*).

2.9.4.5.1. Ersatz durch eine Magen-Transposition

Spitz (1984) beschreibt zunächst die Durchführung eines linksseitigen, abdominellen Schrägschnitts mit Darstellung des Magens und Entfernung des zuvor angelegten Gastrostomas, wobei im Folgenden der Magen mobilisiert, der distale Blindsack freigelegt und reseziert sowie der Defekt im Anschluss verschlossen wird. Weiterhin wird eine Pyloromyotomie durchgeführt und das Duodenum freipräpariert (*SPITZ, 1984*).

An den höchsten Teil des Magenfundus werden Fäden angebracht, die eine Torsion während des späteren Heraufziehens vermeiden sollen (*Abbildung 22*), wie Spitz (1984) erläutert. Anschließend wird die zervikale Öffnung des in einem vorherigen Eingriff angelegten Ösophagostomas erweitert und der proximale Blindsack mobilisiert (*SPITZ, 1984*).

Im Folgenden führt Spitz (1984) aus, dass mittels stumpfer Präparation ein Weg zwischen Trachea und Fascia praevertebralis im Mediastinum geschaffen wird. Vom abdominellen Hiatus oesophageus aus kommend wird, ebenso stumpf, ein Gang, dem natürlichen Weg des Ösophagus entsprechend, freigelegt und eine Verbindung des kranialen und kaudalen Tunnels hergestellt (*SPITZ, 1984*).

Spitz (1984) beschreibt, dass nun mittels einer von zervikal eingeführten Klemme die beiden Fäden am gastralen Fundus gegriffen, vorsichtig durch den Hiatus oesophageus und den präparierten Tunnel nach kranial gezogen (*Abbildung 23*) und anschließend eine ösophago-gastrale Anastomose vollführt wird. Im Abdomen wird das gastrale Antrum am präparierten Hiatus oesophageus fixiert, damit der Pylorus unterhalb des Zwerchfells bleibt (*SPITZ, 1984*).

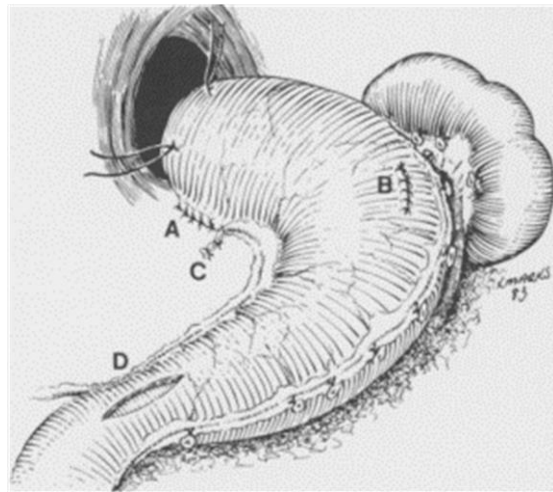


Abbildung 22: Illustration der Magen-Transposition, Darstellung des präparierten Magens ((A) Resezierter distaler Blindsack, (B) Position des entfernten Gastrosomas, (C) ligierte Arteria gastrica sinistra, (D) Pyloromyotomie)

Abbildung aus *Gastric transposition via the mediastinal route for infants with long-gap esophageal atresia* (SPITZ, 1984), Lizenz-Nummer: 4705310808844

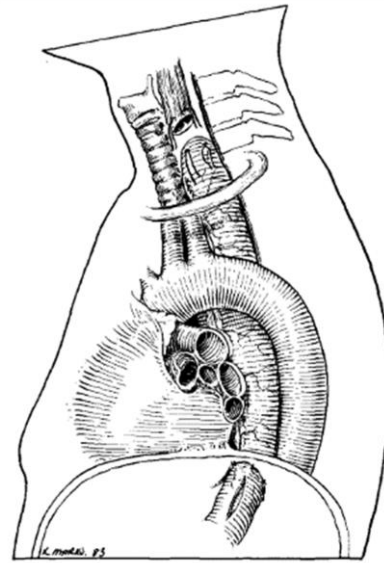


Abbildung 23: Illustration der Magen-Transposition, Darstellung des hochgezogenen Magens im hinteren Mediastinum

Abbildung aus *Gastric transposition via the mediastinal route for infants with long-gap esophageal atresia* (SPITZ, 1984), Lizenz-Nummer: 4705310808844

2.9.4.5.2. Ersatz durch einen umgekehrten Magenschlauch

Pedersen et al. (1996) beschreiben, dass dieser Eingriff die vorherige Anlage eines Gastrosomas voraussetzt, durch welches, unter Verwendung von Bolus-Fütterungen, der Magen etwas gedehnt werden kann, was den späteren Korrekturingriff erleichtert. Der Eingriffszeitpunkt hängt von der Distanz der ösophagealen Blindsäcke als auch der Größe der großen Magenkurvatur ab (PEDERSEN et al., 1996).

Bei diesem Verfahren wird zunächst der Magen mittels Laparotomie dargestellt und ein Katheter durch eine kleine Inzision am aboralen Ende der großen Magenkurvatur in diesen eingeführt, wie Pedersen et al. (1996) beschreiben. Ein Klammernahtgerät wird nun von außen an den Katheter angelegt und verwendet, um einen Magenschlauch mit der Länge der zu überbrückenden Distanz zwischen den ösophagealen Stümpfen zu bilden (Abbildung 24), welcher nun in umgekehrter Richtung durch den Hiatus oesophageus ins Mediastinum verlagert wird und die Anastomose ermöglicht (PEDERSEN et al., 1996), (Abbildung 25).

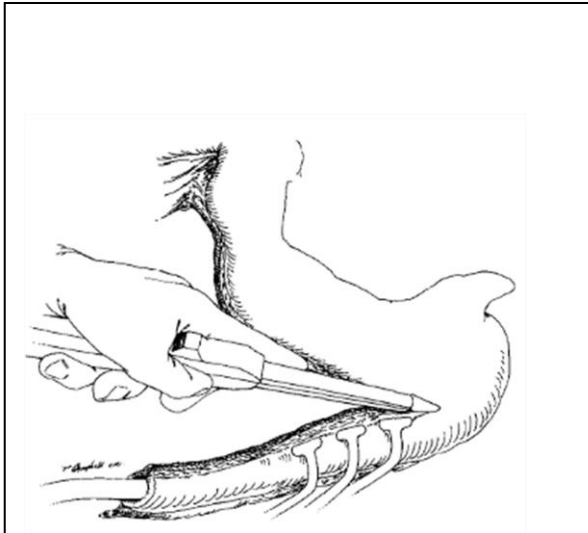


Abbildung 24: Illustration des Ersatzverfahrens durch den umgekehrten Magenschlauch, Bildung des Magenschlauches mittels Klammernahtgerät und eingelegtem Katheter

Abbildung aus *Gastric tube as the primary procedure for pure esophageal atresia (PEDERSEN et al., 1996)*, Lizenz-Nummer: 4705330707604

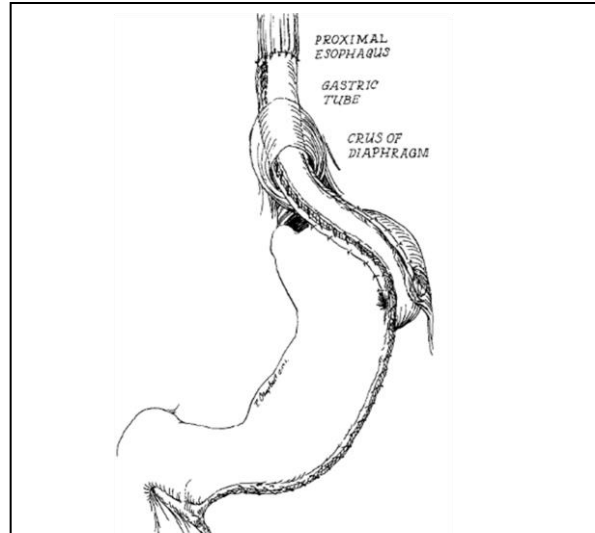


Abbildung 25: Illustration des Ersatzverfahrens durch den umgekehrten Magenschlauch, Lage des Magenschlauches und Anastomose mit dem proximalen Blindsack

Abbildung aus *Gastric tube as the primary procedure for pure esophageal atresia (PEDERSEN et al., 1996)*, Lizenz-Nummer: 4705330707604

2.9.4.5.3. Ersatz durch ein Koloninterponat

Hamza (2009) beschreibt zunächst die Darstellung des Kolons mittels medianer Laparotomie und dessen anschließende Mobilisation. Es wird nun der Teil des Kolons als Interponat ausgewählt, welcher von der Arteria colica sinistra versorgt wird und eine entsprechende Länge zur Überbrückung aufweist, wobei anschließend die Arteria colica media ligiert wird (HAMZA, 2009).

Des Weiteren erläutert Hamza (2009), dass der ausgewählte Part des Kolons nun unter Erhaltung der Gefäßversorgung nach oral und aboral reseziert und anschließend einer Waschung mit verdünntem Povidon-Iod unterzogen wird. Nun wird das Interponat im Retrosternalraum oder posterioren Mediastinum positioniert, wobei die Anbringung von Fäden an das proximale Ende des Kolons bei der Positionierung hilfreich sein kann (HAMZA, 2009).

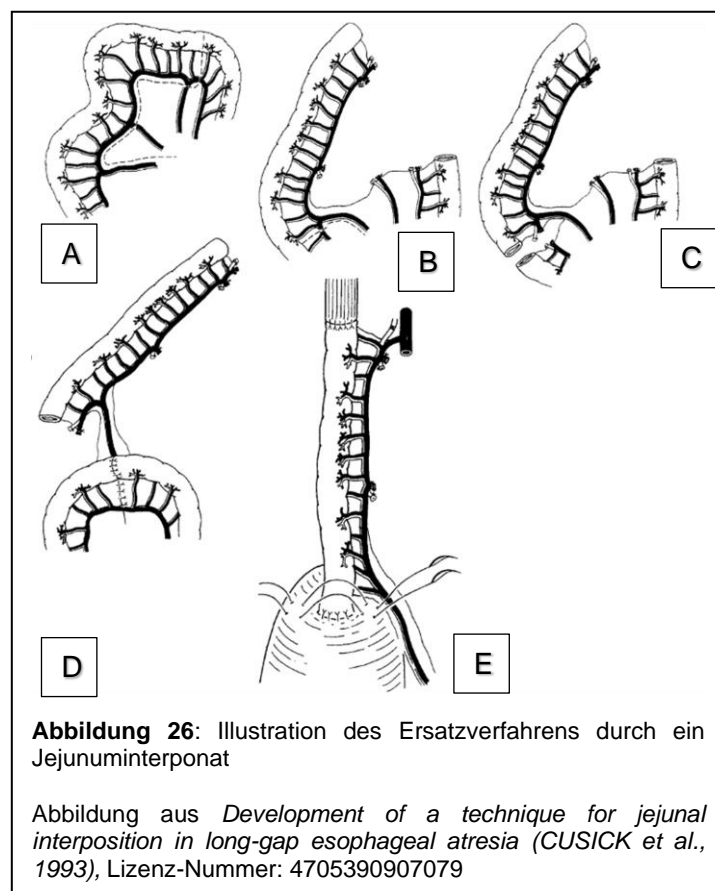
Hamza (2009) beschreibt im Folgenden, dass eine Anastomose zwischen dem proximalen, ösophagealen Blindsack sowie dem Interponat vollführt wird. Anschließend wird bei mediastinaler Lage des Interponats eine Anastomose mit der Kardie geschaffen, bei retrosternaler Position wird das freie Ende des Interponats mit der vorderen Magenwand anastomosiert (HAMZA, 2009).

2.9.4.5.4. Ersatz durch ein Jejunuminterponat

Zunächst wird eine mediane Laparotomie vollführt und der Magen als auch das Jejunum dargestellt, wie Cusick et al. (1993) beschreiben. Es wird das Jejunum-Segment, welches sich unmittelbar an die Flexura duodenojejunalis anschließt, vorsichtig präpariert (*Abbildung 26A*) und distal des Treitz-Ligaments durchtrennt, wobei die Gefäße bis zum vierten oder fünften Ast der Arteria mesenterica superior nahe ihres Ursprungs ligiert und durchtrennt werden (*CUSICK et al., 1993*), (*Abbildung 26B*).

Im Weiteren erläutern Cusick et al. (1993) die stumpfe Präparation eines retrosternalen Tunnels, in welchem später das Interponat positioniert wird. Anhand der zu überbrückenden Distanz zwischen den ösophagealen Blindsäcken kann nun das Ausmaß des jejunalen Interponats abgeschätzt und folglich dieses, der benötigten Länge entsprechend, distal durchgeschnitten werden (*CUSICK et al., 1993*), (*Abbildung 26C*).

Cusick et al. (1993) führen aus, dass das Interponat nun in den retrosternalen Tunnel verlagert und mit dem proximalen Blindsack eine ösophago-jejunale Anastomose geschaffen wird, zudem werden die beiden normotopen jejunalen Stümpfe anastomosiert (*Abbildung 26D*). Im Folgenden wird das distale Ende des Interponats mit der Vorderwand des Magens anastomosiert (*CUSICK et al., 1993*), (*Abbildung 26E*).



2.10. Komplikationen der Korrektur der Ösophagusatresie

2.10.1. Präoperative Komplikationen

Oftmals fallen Neugeborene mit ÖAT, welche pränatal keine Auffälligkeiten gezeigt haben, zunächst mit Aspirationen oder Husten auf, Komplikationen, welche in einer Aspirationspneumonie münden können, wie Morini et al. (2018) beschreiben. Die probatorische Anlage einer Magensonde ist bei zunächst unauffälligen Neugeborenen keine Routinemaßnahme (MORINI et al., 2018).

Eine Beatmung mit endotracheal liegendem Tubus kann bei einer gleichzeitig vorliegenden distalen TÖF zu einem Übertritt von Luft in den Magen führen, was im weiteren Verlauf zu einer starken Blähung des Abdomen führen und so eine Beatmung wegen hoch stehender Zwerchfelle unmöglich machen oder die Wahrscheinlichkeit einer Aspiration von Magensaft erhöhen kann (PINHEIRO et al., 2012). Eine kardiorespiratorische Insuffizienz sowie eine Magenruptur mit konsekutivem Spannungspneumoperitoneum sind ebenfalls möglich (MORINI et al., 2018; PINHEIRO et al., 2012), wobei letzteres eine notfallmäßige chirurgische Dekompression indiziert (MORINI et al., 2018).

Eine andere Gefahr bietet die versehentliche Intubation der Fistel, in deren Folge eine sich rapide entwickelnde respiratorische Insuffizienz und bzw. oder eine foudroyante Magenruptur drohen (MORINI et al., 2018).

2.10.2. Intraoperative Komplikationen

Schwierigkeiten während des Eingriffs zur Korrektur hinsichtlich der Beatmung treten in etwa 7% der Fälle auf (MORINI et al., 2018) und beruhen auf den unter 2.10.1. erläuterten Mechanismen (MORINI et al., 2018; PINHEIRO et al., 2012). Überdies kann eine intraoperative Manipulation der Lunge zu einer Störung der Hämodynamik und des Gasaustauschs führen (KINOTTENBELT et al., 2010).

Fernerhin sind hierbei die intraoperativen Besonderheiten der thorakoskopischen Korrektur zu erwähnen. Morini et al. (2018) beschreiben das verstärkte Auftreten einer intraoperativen Azidose und Hyperkapnie. Hierbei tragen die gestörte Ventilation mit konsekutiv beeinträchtigter CO₂-Elimination als auch der hohe CO₂-Gasdruck im Mediastinum während der Thorakoskopie mit verstärkter Aufnahme des Gases maßgeblich zur Problematik bei (MORINI et al., 2018).

2.10.3. Postoperative Komplikationen

Während die Entwicklung einer Sepsis oder einer Anastomoseninsuffizienz weiterhin foudroyante Komplikationen darstellen, gibt es auch andere, weniger akut auftretende, aber dennoch behandlungsbedürftige Komplikationen wie Probleme bei der Ernährung, Strikturen, rekurrente Fisteln, gastroösophagealer Reflux (GÖR), Aspirationen (*HOLLAND, FITZGERALD, 2010*) sowie ein Chylothorax oder eine Dysfunktion der Stimmklappen (*MORINI et al., 2018*).

Holland und Fitzgerald (2010) beschreiben, dass in etwa 15-20% der Fälle postoperativ eine Insuffizienz der ösophago-ösophagealen Anastomose auftritt, infolge derer es in schwerwiegenderen Fällen zum Spannungspneumothorax kommen kann, welcher die Anlage einer Drainage und, unter Umständen, eine Revision des Operationsgebiets erforderlich machen kann. Geringgradige Insuffizienzen können meist konservativ mittels Abwarten behandelt werden, bedeuten aber ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Strikturen (*HOLLAND, FITZGERALD, 2010*). Patienten mit LGÖAT weisen ein erhöhtes Risiko für eine Insuffizienz auf, wobei eine Anastomose unter Spannung oder auch die Verletzung ösophagealer Gefäße bei der Mobilisation der Blindsäcke eine ursächliche Erklärung darstellen, wie Morini et al. (2018) erläutern. Zur Vermeidung dieser Komplikationen wird postoperativ eine drei bis siebentägige Relaxation empfohlen (*MORINI et al., 2018*).

Des Weiteren beschreiben Holland und Fitzgerald (2010) das Auftreten von Schwierigkeiten bei der postoperativen Ernährung als typische Komplikation, die bei den meisten Patienten auftritt. Ursächlich sind hier ösophageale Motilitätsstörungen, welche später auch andere Problematiken wie GÖR, Dysphagie sowie Aspirationen bedingen können (*HOLLAND, FITZGERALD, 2010*). Während die Anlage einer nasogastralen Sonde zwar die postoperative Ernährung sicherstellt, steht sie dennoch im Verdacht, zu einer oralen Hypersensitivität zu führen sowie eine Verringerung der Schluck- und Kaureflexe zu verantworten, weshalb sie dementsprechend ebenfalls zu den postoperativen Ernährungsschwierigkeiten beitragen kann, wie Conforti et al. (2015) beschreiben. Die über den Zeitpunkt der Anastomosierung hinweg bestehende Ernährung über ein Gastrostoma bietet dieselben Vorteile wie eine nasogastrale Sonde, jedoch ohne deren Nachteile miteinzubeziehen und stellt damit eine suffiziente Lösungsmöglichkeit dieses Problems dar (*CONFORTI et al., 2015*).

Baird et al. (2013) beschreiben die Entwicklung einer Striktur der Anastomosenregion als eine häufige postoperative Komplikation, die in etwa einem Drittel der Fälle auftritt und sich klinisch unterschiedlich, unter anderem durch Regurgitationen, Aspirationen, Dysphagie oder auch Sättigungsabfälle während des Fütterns zeigt (*BAIRD et al., 2013*). Als ursächlich sehen Baird et al. (2013) mitunter eine Anastomosierung unter Spannung, eine Anastomoseninsuffizienz sowie ein GÖR an, weshalb schon perioperativ Protonenpumpeninhibitoren mit präventiver

Absicht eingesetzt werden. Eine therapeutische Möglichkeit bieten Dilatationen der Strikturen mittels Bougies, gegebenenfalls kombiniert mit der Injektion von Steroiden oder auch der topischen Anwendung von Mitomycin C (*BAIRD et al., 2013*).

Der GÖR tritt in etwa 43% der Fälle im postoperativen Verlauf der Korrekturoperation auf, wobei dieser unter anderem durch Regurgitation oder Erbrechen von Nahrung, Hustenanfälle, Gedeihstörungen, rezidivierende Atemwegsinfektionen, Strikturen bis hin zu Apnoeanfällen auffallen kann (*TOVAR, FRAGOSO, 2013*). Es werden von Tovar und Fragoso (2013) verschiedene Entitäten als kausal angesehen, mitunter führt die Mobilisation des abdominellen Stumpfes des Ösophagus zu einer kranialen Verlagerung des gastroösophagealen Übergangs mit Reduktion des Schutzes vor GÖR, wobei eine Anastomose unter Spannung diese Problematik exazerbiert. Die Insuffizienz der ösophagealen Kontraktionswellen zum Rücktransport von Magensaft sowie eine beeinträchtigte Motilität des Magens werden ebenfalls als ursächlich gesehen (*TOVAR, FRAGOSO, 2013*). Therapeutisch wird zunächst ein kombinierter Ansatz favorisiert, welcher verschiedene Maßnahmen, bestehend aus einer antaziden und prokinetischen Medikation sowie einer entsprechenden Ernährung und Lagerung, in sich vereint, jedoch ist im Falle einer ausbleibenden Besserung eine operative Therapie indiziert (*TOVAR, FRAGOSO, 2013*).

Eine rezidivierende TÖF tritt in etwa 5-10% der Fälle mit ÖAT und TÖF nach der Korrekturoperation auf (*SMITHERS et al., 2017*). Rezidivierende Formen zeigen sich gehäuft im Zusammenhang mit einer ösophago-ösophagealen Anastomosierung unter Spannung und präsentieren sich oftmals durch rezidivierende Atemwegsinfektionen (*HOLLAND, FITZGERALD, 2010*) sowie Husten- und Würganfälle (*SMITHERS et al., 2017*). Es handelt sich bei der operativen Resektion um die Therapie der Wahl (*MORINI et al., 2018*).

Das Auftreten eines postoperativen Chylothorax stellt indes eine seltenere Komplikation dar, welche in etwa 3% der Fälle mit korrigierter ÖAT und distaler TÖF auftritt und in der Folge einer Läsion des Ductus thoracicus entsteht (*MORINI et al., 2018*). In der Regel wird diese Komplikation mithilfe eines konservativen Verfahrens, bestehend aus einer parenteralen Ernährung oder einer Diät, welche reich an mittelkettigen Fettsäuren ist, behandelt, wie Morini et al. (2018) erläutern. Es kann zudem die Anlage einer Drainage sowie die intravenöse Applikation von Somatostatin oder Octreotid erwogen werden, in schwerwiegenden Fällen auch weitreichendere Maßnahmen wie eine Pleurodese oder die Anlage eines pleuroperitonealen Shunts (*MORINI et al., 2018*).

Fernerhin kommt es in ca. 4-29% der Fälle postoperativ der Korrekturoperation zur Stimmlippendysfunktion, welche sich durch einen persistierenden Stridor oder einer Dysphonie respektive Aphonie offenbart (*MORINI et al., 2011*). Morini et al. (2018)

beschreiben, dass der Komplikation eine Dysfunktion des Nervus laryngeus recurrens zugrunde liegt, die bevorzugt bei Patienten entsteht, bei denen intraoperativ eine umfassende Präparation des proximalen Blindsackes notwendig oder eine thorakoskopische Korrektur durchgeführt wird. Da sich oftmals eine Remission zeigt, ist zunächst ein konservatives Vorgehen gerechtfertigt, welches durch eine zeitweise intubierte Beatmung oder chirurgische Optionen, wie der Erweiterung des laryngealen Raumes oder schließlich einer Tracheostoma-Anlage, eskaliert werden kann (*MORINI et al., 2018*).

Die Tracheomalazie, deren Ursprung in der unphysiologischen Kollapsneigung der Trachea infolge struktureller Integritätsinsuffizienzen begründet ist, kann entweder in kongenitaler oder erworbener Form vorliegen und zeigt sich klinisch durch Schwierigkeiten bei der Extubation, einen ex- bzw. inspiratorischen Stridor, Hustenanfälle sowie durch eine Zyanose (*FRAGA et al., 2016*). Ihr Auftreten bei ÖAT wird von Fraga et al. (2016) mit 11-33% der Fälle beschrieben. Bei gering ausgeprägter Tracheomalazie stellt ein konservatives Regime eine Option dar, da die Trachea mit zunehmendem Patientenalter an Steife gewinnt, wohingegen in schwerwiegenderen Fällen eine operative Versorgung, hinsichtlich der die Anlage eines Tracheostomas die letzte Wahl darstellt, in Betracht gezogen werden muss (*FRAGA et al., 2016*).

2.10.4. Langfristige Komplikationen und Lebensqualität

Svoboda et al. (2018) konnten aufzeigen, dass etwa 75% der Patienten mit kongenitaler ÖAT oder isolierter TÖF im Alter von mehr als fünf Jahren keine Einschränkung bei der Essensauswahl aufweisen, dennoch berichten mehr als 50% der Erwachsenen von Schluckbeschwerden. Es bestehen bei ca. 60% der Erwachsenen Symptome eines GÖR, eine symptomorientierte Medikation wird jedoch lediglich von 30% durchgeführt (*SVOBODA et al., 2018*). Eine histologisch gesicherte Ösophagitis besteht bei etwa 56,5% (*CONNOR et al., 2015*).

Fernerhin führen Svoboda et al. (2018) aus, dass die Frequenz der Atemwegsinfektionen mit zunehmendem Alter abnimmt. Während von den Kindern im Alter von 0-4 Jahren noch 30% mehr als drei dieser Infektionen pro Jahr aufweisen, erfüllen lediglich noch 14% der Erwachsenen dieses Kriterium (*SVOBODA et al., 2018*).

In der Studie von Svoboda et al. (2018) konnte zudem demonstriert werden, dass die operierte ÖAT bei 20-25% der Patienten keinen Einfluss auf ihre Lebensqualität bzw. die ihrer Familie nimmt, während etwa 55% angeben, dass die Erkrankung einen gewissen bzw. einen signifikanten Einfluss auf diese hat. Es ist zudem zu beachten, dass ca. 20-25% der Patienten angeben, dass ihre Lebensqualität stark beeinflusst ist (*SVOBODA et al., 2018*).

Die Entwicklung muskuloskelettaler Komplikationen kann eine Folge der neonatalen Thorakotomie im Zuge der Korrektur der ösophagealen Fehlbildung sein, wie Wei et al. (2017) erläutern. In deren Studie kam es in etwa 25% der operierten Fälle zur Entstehung einer muskuloskelettalen Deformität, wobei Patienten, bei denen eine Inzision des Musculus serratus anterior stattgefunden hat, ein etwa 3,8fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung dieser aufwiesen, verglichen mit Patienten, bei denen muskelschonend vorgegangen wurde. Die häufigste Deformität stellt die Scapula alata dar, eine Skoliose oder andere muskuloskelettale Veränderungen können ebenfalls auftreten (*WEI et al., 2017*).

Ein Barrett-Ösophagus tritt, histologisch gesichert, in circa 6,4% der Fälle auf (*CONNOR et al., 2015*). Das Risiko, die Metaplasie zu entwickeln, ist bei Patienten mit korrigierter ÖAT erhöht und tritt zudem schon früher auf, wie Vergouwe et al. (2015) beschreiben. Die Erkrankung ist durch eine metaplastische Umwandlung der Schleimhaut des distalen Ösophagus von Plattenepithel in Zylinderepithel geprägt (*VERGOUWE et al., 2015*). Die Patienten weisen folglich ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms auf und dies schon in einem geringeren Alter (*VERGOUWE et al., 2018*). Es scheinen Plattenepithelkarzinome gegenüber Adenokarzinomen zu überwiegen (*VERGOUWE et al., 2015*).

2.11. Klassifikationen zur Prognose der Ösophagusatresie

2.11.1. Waterston et al. 1962

Waterston et al. veröffentlichten 1962 eine Klassifikation basierend auf Erkenntnissen von 218 Patienten mit ÖAT und bzw. oder TÖF, welche im Zeitraum 1946 bis 1959 im Hospital For Sick Children in London, England, behandelt wurden, 113 wurden klassifiziert. Sie definieren einen Überlebenden als Patienten, der das Krankenhaus lebend verlassen kann und in der Lage ist, Nahrung gut zu vertragen (WATERSTON et al., 1962).

Ein Einteilungskriterium von Waterston et al. (1962) ist das Geburtsgewicht, unterteilt in verschiedene Stufen: 1) Geburtsgewicht > 5,5lb. (=2,495kg), 2) 5,5lb. ≥ Geburtsgewicht ≥ 4lb. (≥ 1,814kg) und 3) Geburtsgewicht < 4lb (< 1,814kg) (WATERSTON et al., 1962).

Der zweite durch Waterston et al. (1962) berücksichtigte Faktor sind angeborene Fehlbildungen, differenziert in zwei Ausprägungen: Zum einen die milden-moderaten Fehlbildungen, wobei beispielhaft ein Atriumseptumdefekt und Fehlbildungen der Extremitäten genannt werden. Zum anderen die schweren Fehlbildungen, definiert als Anomalien, welche ein Überleben schwierig oder gar unmöglich machen, wobei beispielhaft eine Atresie eines anderen Teils des Verdauungssystems oder eine Transposition der großen Gefäße aufgeführt wird. Sie bewerten zudem eine Kombination aus mehreren Fehlbildungen der mild-moderaten Gruppe als schwere Fehlbildung (WATERSTON et al., 1962).

Bezüglich einer Pneumonie werden zwei Schweregrade durch die Autoren unterschieden, zum einen eine auf lediglich einen Lungenlappen begrenzte moderate Pneumonie und zum anderen eine auf einen oder beide Lungenflügel ausgebreitete schwere Pneumonie. Die Anwendung der Klassifikationskriterien sowie die Angabe der Überlebensquoten sind in *Tabelle 2* dargestellt (WATERSTON et al., 1962).

Gruppe	Bedingungen	Fälle	Überleben
A	Geburtsgewicht über 2,495kg und sonst gesund	38	36 94,7%
B	Geburtsgewicht im Bereich 2,495kg bis 1,814kg und sonst gesund	43	29 67,4%
	Geburtsgewicht über 2,495kg und mild bis moderate angeborene Fehlbildung und/oder moderate Pneumonie		
C	Geburtsgewicht unter 1,814kg	32	2 6,3%
	Höheres Geburtsgewicht und schwere Pneumonie und/oder schwere angeborene Fehlbildung		

Tabelle 2: Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Waterston et al. (WATERSTON et al., 1962)

2.11.2. Hands und Dudley 1986

Hands und Dudley publizierten 1986 eine Klassifikation beruhend auf der Analyse von 64 Patienten mit ÖAT und respektive ohne TÖF, die im Zeitraum 1968 bis 1982 am John Radcliffe Hospital in Oxford, England, behandelt wurden. Die Grundlage der Klassifikation bildet die intraoperativ gemessene Distanz der Blindsäcke in Zentimetern, wobei den Anforderungen der Einteilungsvariable 35 der 64 Patienten genügten (HANDS, DUDLEY, 1986).

Die Anwendung der Klassifikationskriterien sowie die Angabe der Überlebensquoten sind in *Tabelle 3* aufgezeigt (HANDS, DUDLEY, 1986).

Gruppe	Bedingungen	Fälle	Überleben	
I	Intraoperative Distanz der Blindsäcke: < 2cm	18	18	100%
II	Intraoperative Distanz der Blindsäcke: ≥ 2cm	17	13	76,5%

Tabelle 3: Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Hands und Dudley (HANDS, DUDLEY, 1986)

2.11.3. Ein et al. 1989

Die Klassifikation nach Ein et al. von 1989 stützt sich auf die Daten von 97 Kindern mit ÖAT und bzw. oder TÖF, welche im Zeitraum 1979 bis 1985 am Hospital for Sick Children in Toronto, Kanada, behandelt wurden (EIN et al., 1989).

Das Einteilungskriterium des Modells von Ein et al. (1989) bilden die angeborenen Malformationen, die anatomischen Regionen zugeteilt werden, wobei zwischen Anomalien des kardiovaskulären, des gastrointestinalen, des skelettalen als auch des urogenitalen Systems unterschieden wird. Die Autoren teilen Malformationen, die nicht durch die zuvor genannten Systeme berücksichtigt werden, der Kategorie *andere* Fehlbildungen zu, wobei hier zu ergänzen ist, dass unter anderem neurologische und pulmonale Anomalien als auch Trisomien und Fehlbildungssyndrome dieser Kategorie zugeteilt werden (EIN et al., 1989).

Anhand der Anzahl der betroffenen Systeme werden die prognostischen Gruppen bestimmt. Die Gruppen sowie die entsprechenden Überlebensquoten sind in *Tabelle 4* dargestellt (EIN et al., 1989).

Gruppe	Bedingungen	Fälle	Überleben	
I	0 betroffene Systeme	46	46	100%
II	1 betroffenes System	29	22	75,9%
III	2 betroffene Systeme	15	10	66,7%
IV	3 betroffene Systeme	5	3	60,0%
V	4 betroffene Systeme	2	0	0%

Tabelle 4: Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Ein et al. (EIN et al., 1989)

2.11.4. Poenaru et al. 1993 - Montreal-Klassifikation

Poenaru et al. veröffentlichten 1993 eine Klassifikation, basierend auf den Daten von 95 Patienten mit ÖAT und bzw. oder TÖF, welche im Zeitraum 1969 bis 1989 im Montreal's Children Hospital in Montreal, Kanada, behandelt wurden (POENARU et al., 1993).

Eine Einteilungsvariable des Modells von Poenaru et al. (1993) beruht auf den angeborenen Fehlbildungen, die in drei Stufen differenziert werden: 1) Fehlbildungen, welche nicht das Überleben beeinflussen, 2) Fehlbildungen, welche eine Behandlung benötigen, aber keine unmittelbare Lebensgefahr darstellen, 3) Fehlbildungen, welche eine Lebensgefahr für den Patienten bedeuten. Zudem werden auch parallel vorliegende Malformationen, welche isoliert

nicht das Überleben beeinflussen, aber bei gemeinsamem Auftreten eine Lebensgefahr für das Kind bedeuten, als schwere Fehlbildungen beurteilt (POENARU et al., 1993).

Des Weiteren dient Poenaru et al. (1993) der Faktor Notwendigkeit einer präoperativen maschinellen Beatmung als einteilende Variable. Die Einteilungskriterien der einzelnen Gruppen sowie die publizierten Überlebensquoten sind in *Tabelle 5* dargestellt (POENARU et al., 1993).

Gruppe	Bedingungen		Fälle	Überleben	
	Präoperative maschinelle Beatmung	Angeborene Fehlbildungen			
I	Nein	Nein/Gering	82	76	92,7%
	Nein	Schwer			
	Ja	Nein/Gering			
II	Nein/Ja	Lebensbedrohlich	13	4	30,8%
	Ja	Schwer			

Tabelle 5: Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Poenaru et al. (POENARU et al., 1993)

2.11.5. Rokitansky et al. 1993

Die Arbeitsgruppe um Rokitansky et al. publizierte 1993 ein prognostisches Scoring-System, welches auf den Daten von 223 Patienten mit ÖAT und bzw. oder TÖF basiert, die im Zeitraum 1975 bis 1991 an sechs verschiedenen österreichischen Kliniken behandelt wurden (ROKITANSKY et al., 1993).

Rokitansky et al. (1993) vergeben in diesem Modell anhand verschiedener Faktoren Punkte (*Tabelle 6*), wobei das Aufkommen einer Aspiration oder einer Pneumonie explizit nicht hinsichtlich des Faktors medizinische Komplikationen berücksichtigt wird. Fernerhin schließt diese Variable keine chirurgischen Komplikationen ein (ROKITANSKY et al., 1993). Die kardialen Fehlbildungen werden durch Rokitansky et al. (1993) in drei verschiedene Schwerestufen unterteilt, wobei die isolierte Form als Vorliegen eines Atrium- oder Ventrikelseptumdefekts definiert wird. Der Summe der vergebenen Punkte entsprechend werden zwei Gruppen mit unterschiedlicher Überlebensquote gebildet, wie in *Tabelle 7* dargestellt (ROKITANSKY et al., 1993).

Faktor	Punktevergabe			
	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Kardiale Fehlbildung	Nein	Isolierte Formen	Kombinierte Formen	Komplexe Formen
Medizinische Komplikationen	Nein	Vorhanden	Kardiale Insuffizienz Lungenblutung Lungenembolie Lungenabszess Multiorganversagen	Intrakranielle Blutung
Empyem	Nein	Keine Berücksichtigung		Vorhanden
Mediastinitis	Nein	Keine Berücksichtigung		Vorhanden
Sepsis	Nein	Vorhanden	Keine Berücksichtigung	

Tabelle 6: Angabe der Faktoren und deren Punktegewichtung nach Rokitansky et al. (ROKITANSKY et al., 1993)

Gruppe	Bedingungen	Fälle	Überleben
A	0-1 Punkte	139	126 90,6%
B	≥ 2 Punkte	84	5 6,0%

Tabelle 7: Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Rokitansky et al. (ROKITANSKY et al., 1993)

2.11.6. Spitz et al. 1994

Im Jahr 1994 wurde die Klassifikation nach Spitz et al. veröffentlicht. Die Studie schloss 357 Patienten mit ÖAT und bzw. oder TÖF im Zeitraum 1980 bis 1992 ein, welche im Hospital für Sick Children in London, England, behandelt wurden (SPITZ et al., 1994).

Eine Einteilungsvariable dieses Modells stellt das Geburtsgewicht dar, es wird zwischen einem Wert $\geq 1500\text{g}$ sowie $< 1500\text{g}$ unterschieden (SPITZ et al., 1994).

Bei der zweiten Einteilungsvariablen handelt es sich um die schwere kardiale Fehlbildung, definiert als eine angeborene Fehlbildung aus dem Formenkreis der zyanotischen Vitien, welche eine palliative oder korrektive chirurgische Therapie benötigt, um ein kardiales Versagen zu verhindern. Weiterhin werden azyanotische Vitien als schwere kardiale Fehlbildungen gewertet, falls diese ebenso einer chirurgischen oder auch einer medikamentösen Therapie einer kardialen Insuffizienz bedürfen (SPITZ et al., 1994).

Die Einteilungskriterien und Überlebensquoten der einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Spitz et al. sind in *Tabelle 8* dargestellt (SPITZ et al., 1994).

Gruppe	Bedingungen		Fälle	Überleben
I	Geburtsgewicht $\geq 1500\text{g}$	Keine schwere kardiale Fehlbildung	293	283 96,6%
II	Geburtsgewicht $< 1500\text{g}$	Keine schwere kardiale Fehlbildung	70	41 58,6%
	Geburtsgewicht $\geq 1500\text{g}$	Schwere kardiale Fehlbildung		
III	Geburtsgewicht $< 1500\text{g}$	Schwere kardiale Fehlbildung	9	2 22,2%

Tabelle 8: Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Spitz et al., der Faktor schwere kardiale Fehlbildung basiert auf der Definition nach Spitz et al. (SPITZ et al., 1994)

2.11.7. Brown und Tam 1996

Brown und Tam publizierten 1996 eine Klassifikation beruhend auf den Ergebnissen von 66 Patienten mit ÖAT mit bzw. ohne TÖF, die im Zeitraum 1977 bis 1993 am John Radcliffe Hospital in Oxford, England, behandelt wurden (BROWN, TAM, 1996).

Das Modell basiert auf der intraoperativ gemessenen Distanz zwischen dem proximalen und distalen ösophagealen Blindsack, angegeben in Zentimetern. Anhand dieser Messangabe werden drei verschiedene Gruppen gebildet, deren Einteilungskriterien als auch Überlebensquoten in *Tabelle 9* aufgelistet sind (BROWN, TAM, 1996).

Gruppe	Bedingungen	Fälle	Überleben	
I	Intraoperative Distanz der Blindsäcke: ≤1cm	34	33	97,1%
II	Intraoperative Distanz der Blindsäcke: >1cm und ≤3cm	16	15	93,8%
III	Intraoperative Distanz der Blindsäcke: >3cm	16	13	81,3%

Tabelle 9: Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Brown und Tam (BROWN, TAM, 1996)

2.11.8. Saing et al. 1998

Saing et al. publizierten 1998 eine Klassifikation beruhend auf der Analyse von 41 Patienten mit ÖAT, welche im Zeitraum 1982 bis 1993 am Queen Mary Hospital, University of Hong Kong Medical Center in Hong Kong, China, behandelt wurden (SAING et al., 1998).

Die Einteilung durch Saing et al. (2018) gründet sich auf der Zuordnung der kongenitalen Fehlbildungen auf anatomische Regionen, wobei das kardiovaskuläre, das gastrointestinale, das muskuloskeletale als auch das urogenitale System jeweils eine Entität darstellen. Die Autoren teilen Anomalien, die sich nicht diesen Systemen zuteilen lassen, der Kategorie *andere* Fehlbildungen zu, zu denen auch nicht-chromosomal bedingte Syndrome gezählt werden. Fernerhin berücksichtigen Saing et al. (1998) chromosomale Syndrome als eigene Entität. Anschließend werden diese Systeme addiert und anhand der Summe die Gruppenzuordnung durchgeführt (SAING et al., 1998).

Die Einteilungskriterien sowie die publizierte Überlebensquote sind in *Tabelle 10* aufgelistet (SAING et al., 1998).

Gruppe	Bedingung	Fälle	Überleben	
I	0-1 betroffene Systeme	31	30	96,9%
II	≥2 betroffene Systeme	10	6	60,0%

Tabelle 10: Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Saing et al. (SAING et al., 1998)

2.11.9. Yagyu et al. 2000

Die Klassifikation nach Yagyu et al. wurde im Jahr 2000 veröffentlicht und basiert auf 133 Patienten mit ÖAT und bzw. oder TÖF, welche im Zeitraum 1978-1997 am Klinikum Bremen-Mitte in Bremen behandelt wurden, wobei 113 Patienten klassifiziert wurden. Die Grundlage dieser Klassifikation bildet das Modell nach Spitz et al. von 1994, dessen Faktoren, folglich die Variable Geburtsgewicht (<1500g / ≥1500g) sowie der Parameter schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. (1994), von Yagyu et al. berücksichtigt werden (YAGYU et al., 2000).

Yagyu et al. (2000) beschreiben eine Modifikation der Klassifikation nach Spitz et al. (1994), ergänzt um einen präoperativen Risikofaktor, definiert als präoperatives Auftreten einer Pneumonie oder eines Atemnotsyndroms des Neugeborenen. Je nach Vorliegen dieses Risikofaktors teilen die Autoren die jeweilige, nach Spitz et al. (1994) definierte Gruppe, weiter

in eine Gruppe A, falls dieser Parameter nicht besteht bzw. in eine Gruppe B, falls dieser vorliegt, auf (YAGYU *et al.*, 2000).

In *Tabelle 11* sind die Einteilungsparameter als auch die publizierten Überlebensquoten dargestellt (YAGYU *et al.*, 2000).

Gruppe	Bedingungen		Fälle	Überleben	
	Kriterium nach SPITZ <i>et al.</i> , 1994	Präoperativer Risikofaktor			
IA	Geburtsgewicht \geq 1500g und keine schwere kardiale Fehlbildung	Nein	80	80	100%
IB		Ja	6	2	33,3%
IIA	Geburtsgewicht < 1500g oder eine schwere kardiale Fehlbildung	Nein	18	9	50,0%
IIB		Ja	5	2	40,0%
IIIA	Geburtsgewicht < 1500g und eine schwere kardiale Fehlbildung	Nein	2	0	0%
IIIB		Ja	2	0	0%

Tabelle 11: Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Yagyü *et al.* (YAGYU *et al.*, 2000); der Parameter schwere kardiale Fehlbildung ist definiert nach Spitz *et al.* (SPITZ *et al.*, 1994)

2.11.10. Sinha *et al.* 2007

Die Klassifikation nach Sinha *et al.* wurde im Jahr 2007 veröffentlicht und beruht auf der Klassifikation von Spitz *et al.* von 1994. Die Gruppe analysierte die Krankengeschichte von 57 Kindern mit ÖAT und bzw. oder TÖF im Zeitraum 1996 bis 2004 am The Children's Hospital, Leicester Royal Infirmary University Hospitals of Leicester in Leicester, England (SINHA *et al.*, 2007).

Sinha *et al.* (2007) kombinieren die Gruppen I und II der Klassifikation nach Spitz *et al.* (1994) zu einer Gruppe und stellen diese der ehemaligen Gruppe III gegenüber. Die Einteilungskriterien und die publizierten Überlebensquoten sind in *Tabelle 12* aufgeführt (SINHA *et al.*, 2007).

Gruppe	Bedingungen		Fälle	Überleben	
A	Geburtsgewicht \geq 1500g	Keine schwere kardiale Fehlbildung	/	/	98,0%
	Geburtsgewicht < 1500g	Keine schwere kardiale Fehlbildung			
	Geburtsgewicht \geq 1500g	Schwere kardiale Fehlbildung			
B	Geburtsgewicht < 1500g	Schwere kardiale Fehlbildung	/	/	33,0%

Tabelle 12: Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Sinha *et al.* (SINHA *et al.*, 2007); der Parameter schwere kardiale Fehlbildung ist definiert nach Spitz *et al.* (SPITZ *et al.*, 1994); (/)=keine Angabe in der Publikation

2.11.11. Upadhyaya *et al.* 2007

Upadhyaya *et al.* publizierten 2007 eine prognostische Klassifikation für Patienten, welche eine ÖAT mit TÖF aufweisen. Die Studie beruht auf der Analyse von 50 Patienten mit ÖAT und TÖF, welche im Zeitraum 1999 bis 2001 am Institute of Medical Sciences der Banaras Hindu University in Vārānasi, Indien, operiert wurden. Die Grundlage der Klassifikation bildet die

intraoperativ gemessene Distanz der ösophagealen Blindsäcke in Zentimetern (UPADHYAYA et al., 2007).

Die Einteilungskriterien als auch die publizierten Überlebensquoten der einzelnen Gruppen sind in *Tabelle 13* dargestellt (UPADHYAYA et al., 2007).

Gruppe	Bedingungen	Fälle	Überleben
D	Intraoperative Distanz der Blindsäcke: < 1cm	19	16 84,2%
C	Intraoperative Distanz der Blindsäcke: > 1cm und ≤ 2cm	18	14 77,8%
B	Intraoperative Distanz der Blindsäcke: > 2cm und < 3,5cm	8	4 50,0%
A	Intraoperative Distanz der Blindsäcke: > 3,5cm	5	1 20,0%

Tabelle 13: Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Upadhyaya et al. (UPADHYAYA et al., 2007)

2.11.12. Okamoto et al. 2009

Die Arbeitsgruppe um Okamoto veröffentlichte 2009 eine prognostische Klassifikation, welche auf den Daten von 121 Patienten mit ÖAT und bzw. oder TÖF, die im Zeitraum 1980 bis 2005 am Kobe Children's Hospital in Kobe, Japan, behandelt worden sind, beruht. Ein Überlebender wird als Patient definiert, welcher lebend aus dem stationären Aufenthalt entlassen werden kann (OKAMOTO et al., 2009).

Okamoto et al. (2009) beschreiben eine Modifikation der Klassifikation nach Spitz et al. von 1994, indem die Einteilungsgrenzen der Variable des Geburtsgewicht verändert wird, während die Definition der schweren kardialen Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. (1994), übernommen wird. Anhand dieser beiden Parameter wurde eine Klassifikation erstellt, deren Einteilungskriterien und publizierte Überlebensquoten in *Tabelle 14* aufgelistet sind (OKAMOTO et al., 2009).

Gruppe	Bedingungen	Fälle	Überleben
I	Keine schwere kardiale Fehlbildung	Geburtsgewicht ≥ 2000g	58 58 100%
II		Geburtsgewicht < 2000g	27 22 81,5%
III	Schwere kardiale Fehlbildung	Geburtsgewicht ≥ 2000g	25 18 72,0%
IV		Geburtsgewicht < 2000g	11 3 27,3%

Tabelle 14: Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Okamoto et al. (OKAMOTO et al., 2009); der Parameter schwere kardiale Fehlbildung ist definiert nach Spitz et al. (SPITZ et al., 1994)

2.11.13. Singh et al. 2013

Die Studie von Singh et al. basiert auf einem Kollektiv von 301 Patienten, die eine ÖAT mit bzw. ohne TÖF aufwiesen und im Zeitraum 2005 bis 2011 am Department of Pediatric Surgery des All India Institute of Medical Sciences in Neu-Delhi, Indien, behandelt wurden (SINGH et al., 2013).

Die von Singh et al. (2013) publizierte Klassifikation stützt sich auf die Einteilung von Fehlbildungen in keine bzw. leichte sowie in schwere Formen, letztere definiert als lebensbedrohliche Anomalien. Anhand der Anzahl dieser schweren Fehlbildungen und den

durch diese beeinträchtigten Organsysteme wurden die Patienten klassifiziert (SINGH et al., 2013).

Die Einteilungskriterien sowie die publizierten Überlebensquoten sind *Tabelle 15* zu entnehmen (SINGH et al., 2013).

Gruppe	Bedingungen	Fälle	Überleben	
I	Kein System durch eine schwere Fehlbildung betroffen	117	104	88,9%
II	Ein System durch eine schwere Fehlbildung betroffen	107	97	90,7%
III	Zwei Systeme durch eine schwere Fehlbildung betroffen	44	33	75,0%
IV	Drei oder mehr Systeme durch eine schwere Fehlbildung betroffen	33	6	18,2%

Tabelle 15: Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Singh et al. (SINGH et al., 2013)

2.11.14. Turner et al. 2014

Die von Turner et al. im Jahr 2014 publizierte prognostische Klassifikation beruht auf den Daten von 2832 Patienten mit ÖAT und bzw. oder TÖF. Die Studiendaten basieren auf den Ausgaben des Healthcare Cost and Utilization project KID inpatient Database der Jahre 2003, 2006 und 2009, die insgesamt 44 Datenbanken umfasst. Die Autoren ermittelten ursprünglich 2832 Patienten, welche die Grundlage der statistischen Analyse der Einteilungsparameter bildeten. Anschließend wurde in der Studie das Patientengut mittels zufälliger Aufteilung in zwei Kohorten aufgeteilt (TURNER et al., 2014).

Turner et al. (2014) beschreiben, dass die erste, 1212 Patienten beinhaltende Kohorte zur Bestimmung der Klassifikation diente, welche auf einem Scoring-System beruht, das verschiedene Parameter berücksichtigt, wobei der erste Faktor das Geburtsgewicht <1500g, darstellt. Die Autoren führen weiterhin aus, dass der zweite Faktor alle chromosomalen Anomalien miteinschließt, welche mit dem ICD-9-Code 758 beginnen, während der dritte Faktor, die kardialen Fehlbildungen, die, gemäß des ICD-9-Systems, mit 745, 746 und 747 codiert sind, abgesehen von einem persistierenden Ductus arteriosus und einem Atriumseptumdefekt einbezieht. Als vierten Faktor werden in der Studie alle renalen Fehlbildungen, deren ICD-9-Code mit 753 beginnt, eingeschlossen (TURNER et al., 2014).

Turner et al. (2014) beschreiben im Weiteren, dass die Variablen hinsichtlich der errechneten Odds ratio mittels Punktvergabe gewichtet werden, wie in *Tabelle 16* dargestellt, und den Patienten schließlich anhand dieser eine individuelle Anzahl an Punkten zugeteilt werden kann. Das Scoring-System wurde einerseits auf die erste Kohorte angewandt, aber auch überprüft, indem die 1219 Patienten der zweiten Kohorte anhand der Klassifikationskriterien eingeteilt wurden (TURNER et al., 2014).

Die Gliederung der Patienten in die verschiedenen Gruppen, deren Einteilungskriterien und die publizierten Überlebensquoten sind in *Tabelle 17* aufgelistet (TURNER et al., 2014).

Faktoren der Punktvergabe	Punkte
Geburtsgewicht < 1500g	9
Chromosomale Aberration	6
Schwere kardiale Fehlbildung	3
Renale Fehlbildung	2

Tabelle 16: Punktevergabe anhand der Parameter der Klassifikation nach Turner et al. (TURNER et al., 2014)

Gruppe	Risiko	Punkte	Fälle	Überleben
I	Niedrig	0 – 6	2054	1964 95,6%
II	Mittel	7 – 14	337	240 71,2%
III	Hoch	15 - 20	40	13 32,5%

Tabelle 17: Kriterien und Angabe der Prognose nach Turner et al. (TURNER et al., 2014)

2.11.15. Malakounides et al. 2016

Die Gruppe um Malakounides publizierte 2016 eine Modifikation der Klassifikation von Spitz et al. von 1994. Die Studie basiert auf den Daten von 200 Patienten mit ÖAT mit bzw. ohne TÖF, welche im Zeitraum 2001 bis 2011 am Great Ormond Street Hospital in London, England, behandelt wurden (MALAKOUNIDES et al., 2016).

Malakounides et al. (2016) beschreiben die Übernahme der Definition einer schweren kardialen Fehlbildung nach Spitz et al. (1994) und modifizieren deren Modell dahingehend, dass die zweite Gruppe in zwei Gruppen aufgespalten wird. Die neu erstellte zweite Gruppe der modifizierten Variante umfasst nun die Patienten, welche ein Geburtsgewicht <1500g, aber keine schwere kardiale Fehlbildung haben, während die neue dritte Gruppe hingegen die Patienten, die ein Geburtsgewicht ≥1500g und eine schwere kardiale Fehlbildung aufweisen, berücksichtigt (MALAKOUNIDES et al., 2016).

Die Einteilungskriterien und publizierten Überlebensquoten der einzelnen Gruppen sind *Tabelle 18* zu entnehmen (MALAKOUNIDES et al., 2016).

Gruppe	Bedingungen		Fälle	Überleben
I	Keine schwere kardiale Fehlbildung vorhanden	Geburtsgewicht ≥ 1500g	146	142 97,2%
II		Geburtsgewicht < 1500g	12	11 91,7%
III	Eine schwere kardiale Fehlbildung vorhanden	Geburtsgewicht ≥ 1500g	39	31 79,5%
IV		Geburtsgewicht < 1500g	3	2 66,7%

Tabelle 18: Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Malakounides et al. (MALAKOUNIDES et al., 2016); der Parameter schwere kardiale Fehlbildung ist definiert nach Spitz et al. (SPITZ et al., 1994)

2.11.16. Hartley et al. 2016 - Newcastle-Klassifikation

Die Klassifikation nach Hartley et al., benannt nach dem Standort des Krankenhauses The Great North Children's Hospital in Newcastle upon Tyne, England, wurde 2016 veröffentlicht und beruht auf einer Studie von 120 Patienten mit ÖAT, die im Zeitraum 1996 bis 2014 behandelt wurden, wobei Patienten mit isolierter TÖF explizit nicht einbezogen wurden (HARTLEY et al., 2016).

Hartley et al. (2016) definieren den ersten Einteilungsparameter schwere kardiale Fehlbildung als eine angeborene kardiale Fehlbildung, welche eine chirurgische Therapie benötigt. Fernerhin definieren sie die zweite Einteilungsvariable schwere renale Fehlbildung als strukturelle Nierenfehlbildung, die entweder bilateral vorliegt, oder, falls unilateral, mit einem Anstieg des Serum-Kreatinins innerhalb der ersten Lebenswoche einhergeht (HARTLEY et al., 2016).

Die Einteilungsparameter sowie publizierten Überlebensquoten der einzelnen Gruppen sind in *Tabelle 19* aufgelistet (HARTLEY et al., 2016).

Gruppe	Bedingungen	Fälle	Überleben	
I	Keine schwere kardiale und keine schwere renale Fehlbildung vorhanden	93	91	97,9%
II	Schwere kardiale Fehlbildung und keine schwere renale Fehlbildung	23	10	43,5%
	Keine schwere kardiale Fehlbildung und schwere renale Fehlbildung			
III	Schwere kardiale und schwere renale Fehlbildung vorhanden	4	0	0%

Tabelle 19: Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Hartley et al., schwere kardiale und schwere renale Fehlbildung jeweils definiert nach Hartley et al. (HARTLEY et al., 2016)

2.11.17. Karakus et al. 2016

Die Klassifikation von Karakus et al. wurde 2016 veröffentlicht und basiert auf der Analyse der Daten von 80 Patienten mit ÖAT und respektive ohne TÖF, die im Zeitraum 2008 bis 2013 am Gaziantep University Hospital, am Firat University Hospital sowie am Gaziantep Children's Hospital in den Städten Gaziantep und Firat in der Türkei behandelt wurden. Die Autoren definieren einen Überlebenden als Patienten, welcher das Krankenhaus lebend verlassen kann (KARAKUS et al., 2016).

Karakus et al. (2016) beschreiben ein Scoring-System, anhand dem eine Einteilung in zwei Gruppen möglich wird. Die Autoren berücksichtigen in diesem zum einen den Parameter Diagnosezeitpunkt, differenziert in Diagnosestellung innerhalb der ersten 48 Stunden bzw. später als 48 Stunden nach Geburt. Zum anderen wird die Variable schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. (1994), als auch die Variable lebensbedrohliche Fehlbildung, unter der beispielsweise chromosomale Aberrationen, eine zerebrale Hypoplasie, eine Lungenhypoplasie sowie eine bilaterale Nierenagenesie zusammengefasst werden, als ein Einteilungskriterium durch Karakus et al. (2016) einbezogen. Fernerhin wird das

Geburtsgewicht, unterteilt in $\geq 2000\text{g}$ sowie $< 2000\text{g}$, ebenfalls beurteilt (*Tabelle 20*) (*KARAKUS et al., 2016*).

Die untenstehende *Tabelle 21* zeigt die Einteilungskriterien sowie die publizierten Überlebensquoten der beiden Gruppen (*KARAKUS et al., 2016*).

Einteilungskriterien
Diagnose später als 48h nach Geburt
Schwere kardiale Fehlbildung nach Spitz et al. (1994) bzw. lebensbedrohliche Fehlbildung nach Karakus et al. (2016)
Geburtsgewicht $< 2000\text{g}$

Tabelle 20: Definition der berücksichtigten Kriterien nach Karakus et al. (*KARAKUS et al., 2016*); der Parameter schwere kardiale Fehlbildung ist definiert nach Spitz et al. (*SPITZ et al., 1994*)

Gruppe	Bedingungen	Fälle	Überleben
I	≤ 1 Kriterien treffen zu	56	53 94,6%
II	≥ 2 Kriterien treffen zu	24	7 29,2%

Tabelle 21: Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Karakus et al. (*KARAKUS et al., 2016*)

2.11.18. Rassiwala et al. 2016

Rassiwala et al. publizierten 2016 eine Klassifikation, die auf den Daten von 69 Patienten mit einer ÖAT und einer distalen TÖF basiert, welche im Zeitraum 2014 bis 2016 am Lady Hardinge Medical College und Kalawati Saran Children's Hospital in Neu-Delhi, Indien, behandelt wurden, wobei Patienten mit isolierter ÖAT ausgeschlossen wurden. Die Autoren definieren einen Überlebenden als Patienten, welcher das Krankenhaus lebend verlassen kann (*RASSIWALA et al., 2016*).

Die Klassifikation beruht auf der intraoperativ gemessenen Distanz der ösophagealen Blindsäcke, die Einteilungskriterien und die publizierte Überlebensquote der unterschiedlichen Gruppen sind in *Tabelle 22* dargestellt (*RASSIWALA et al., 2016*).

Gruppe	Bedingungen	Fälle	Überleben
C	Intraoperative Distanz der Blindsäcke: $\leq 1\text{cm}$	19	16 84,2%
B	Intraoperative Distanz der Blindsäcke: $> 1\text{cm}$ und $\leq 2\text{cm}$	26	19 73,1%
A	Intraoperative Distanz der Blindsäcke: $> 2,1\text{cm}$	24	9 37,5%

Tabelle 22: Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Rassiwala et al. (*RASSIWALA et al., 2016*)

2.11.19. Li et al. 2017

Die Klassifikation von Li et al. wurde 2017 publiziert und beruht auf den Daten von 198 Neugeborenen mit ÖAT, welche im Zeitraum 2004 bis 2016 im Children's Hospital of Chongqing, Medical University in Chongqing, China, geboren wurden. Die Autoren entschieden sich dazu, die Patienten, welche eine angeborene schwere kardiale Fehlbildung, definiert als kardiale Anomalie, die einen Einfluss auf den kindlichen Zustand und bzw. oder das Therapieregime der ÖAT ausübt, und respektive oder eine renale Fehlbildung aufwiesen, sowie Patienten, welche vor der kurativen Operation verstarben, hinsichtlich der Analyse der Daten nicht zu berücksichtigen (Li et al., 2017).

Das von Li et al. (2017) entwickelte Modell soll die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten, die nicht aufgrund der zuvor Bedingungen ausgeschlossen wurden, prognostizieren und beruht auf einem Scoring-System, welches anhand der in *Tabelle 23* dargestellten Parameter Punkte vergibt. Ein Überlebender ist definiert als Patient, der lebend aus dem Krankenhaus entlassen wird und Nahrung gut zu sich nehmen kann (Li et al., 2017).

Die Einteilungskriterien der Gruppen sowie die publizierten Überlebensquoten sind in *Tabelle 24* dargestellt (Li et al., 2017).

Faktoren der Punktvergabe	Punkte
Geburtsgewicht < 1800g	2
Geburtsgewicht 1800 bis 2500g	1
Respiratorisches Versagen	2
Postoperative Sepsis	3
Anastomoseninsuffizienz	3

Tabelle 23: Faktoren der Punktevergabe nach Li et al. (Li et al., 2017)

Gruppe	Bedingungen	Fälle	Überleben
I	≤1 Punkte	139	134 96,4%
II	2-4 Punkte	53	28 52,8%
III	≥5 Punkte	6	0 0%

Tabelle 24: Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Li et al. (Li et al., 2017)

2.11.20. Piro et al. 2018

Piro et al. veröffentlichten 2018 eine Klassifikation, welche auf der Analyse der Daten von 67 Patienten mit ÖAT mit bzw. ohne TÖF beruht, die im Zeitraum 2003 bis 2016 am Universitätsklinikum in Palermo, Italien, behandelt wurden. Die Autoren legen der Klassifikation die Ausprägung der angeborenen Fehlbildungen zugrunde (PIRO et al., 2018). Die Einteilungskriterien sowie die publizierten Überlebensquoten der einzelnen Gruppen sind in *Tabelle 25* dargestellt (PIRO et al., 2018).

Gruppe	Bedingungen	Fälle	Überleben
A	Vorliegen einer isolierten Ösophagusatresie	21	19 90,5%
B	Vorliegen einer zusätzlichen kongenitalen Fehlbildung	11	11 100%
C	Vorliegen einer VACTERL-Assoziation	18	13 72,2%
D	Vorliegen eines Syndroms oder multipler kongenitaler Fehlbildungen	17	8 47,1%

Tabelle 25: Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Piro et al. (PIRO et al., 2018)

2.11.21. Yamoto et al. 2018

Die Klassifikation nach Yamoto et al. stellt die aktuellste der prognostischen Klassifikationen für Patienten mit ÖAT dar und wurde 2018 veröffentlicht. Die Basis der Studie bildet die Analyse von 65 Patienten mit der Diagnose einer ÖAT mit bzw. ohne TÖF, welche im Zeitraum 1994 bis 2017 am Shizuoka Children's Hospital in Shizuoka, Japan, behandelt worden sind (YAMOTO et al., 2018).

Yamoto et al. (2018) gründen ihr Modell zum einen auf den Einteilungsfaktor Geburtsgewicht, unterteilt in > 2000g, 1000 - 2000g und < 1000g sowie auf die Einteilungsvariable komplexe kardiale Fehlbildung. Eine komplexe kardiale Fehlbildung wird durch die Autoren als kardiale Anomalie definiert, welche eine frühzeitige palliative oder korrektive Operation unter Einbindung der extrakorporalen Zirkulation benötigt (YAMOTO et al., 2018).

Die Einteilungskriterien sowie die publizierten Überlebensquoten sind in der untenstehenden *Tabelle 26* aufgelistet (YAMOTO et al., 2018).

Gruppe	Bedingungen		Fälle	Überleben	
I	Keine komplexe kardiale Fehlbildung	Geburtsgewicht >2000g	40	40	100%
II	Keine komplexe kardiale Fehlbildung	Geburtsgewicht 2000-1000g	14	13	92,9%
	Eine Komplexe kardiale Fehlbildung	Geburtsgewicht >2000g			
III	Keine komplexe kardiale Fehlbildung	Geburtsgewicht <1000g	9	6	66,7%
	Eine Komplexe kardiale Fehlbildung	Geburtsgewicht 2000-1000g			
IV	Eine Komplexe kardiale Fehlbildung	Geburtsgewicht <1000g	2	0	0%

Tabelle 26: Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Yamato et al.; der Parameter komplexe kardiale Fehlbildung ist definiert nach Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018)

2.12. Fragestellung der Arbeit

Im Anbetracht der Vielzahl bestehender Klassifikationen zur prognostischen Aussage bzgl. der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit ÖAT und bzw. oder TÖF offenbart sich eine gravierende Problematik. Die Auswahl des passenden Modells unter den 21 verschiedenen prognostischen Klassifikationen, die jeweils auf Patientenkohorten unterschiedlicher Zeiträume und zahlreicher Länder basieren, ist keine leichtfertig zu treffende Entscheidung. Aufgrund der Bekanntheit verschiedener Modelle werden diese oftmals bevorzugt verwendet, die Aktualität der durch die Klassifikationen verwendeten Faktoren bleibt unter Umständen zweifelhaft. Folglich werden seit Jahrzehnten bestehende, etablierte Klassifikationen deshalb gegebenenfalls neueren, aktuelleren Modellen vorgezogen und rücken so mitunter qualifiziertere Modelle ungerechtfertigterweise in den Hintergrund.

Die Thematik der Prognose spielt nicht nur für den behandelten Arzt eine herausragende Rolle, auch die familiäre Umgebung des Patienten als auch selbstverständlich dieser selbst sind von dieser Determinante direkt betroffen. Folglich kommt der korrekten Anwendung der prognostischen Klassifikationen sowie der Zuordnung der Patienten zu den einzelnen Gruppen eine große Verantwortung zu.

Je nach Standort der Institution und dem analysiertem Zeitraum spielen unterschiedlichste Faktoren hinsichtlich des Überlebens eine Rolle. Dementsprechend unterscheiden sich auch die in der jeweiligen Klassifikation zur Gruppeneinteilung verwendeten Faktoren und damit die Validität dieser in der prognostischen Aussagefähigkeit. Verschiedene Studien verglichen häufig nur eine geringe Auswahl an Klassifikationen, jedoch mit unterschiedlichen Ergebnissen bzgl. des wertigsten Modells.

Zu beantwortende Fragestellungen:

- Welche Faktoren können in Zusammenhang mit einer reduzierten Überlebenswahrscheinlichkeit stehen und zeigen Auffälligkeiten?
- Welche Parameter weisen eine statistische Signifikanz bzgl. des Überlebens auf?
- Welche prognostischen Klassifikationen gibt es und welche davon zeigt in der Kohorte des Universitätsklinikums des Saarlandes und somit einem Klinikum der Maximalversorgung die höchste Aktualität?
- Bietet eine neu erstellte Klassifikation eine überlegenere Alternative hinsichtlich der prognostischen Aussage bzw. der Risikoeinschätzung für die hiesige Population?

3. Methodik

Es handelt sich bei der Arbeit um eine retrospektive Untersuchung der Patienten mit ÖAT und bzw. oder TÖF, welche in der kinderchirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) im Zeitraum 1986 bis 2018 postnatal stationär aufgenommen und behandelt wurden.

3.1. Ermittlung des Patientenguts

Die Patienten mit ÖAT und bzw. oder TÖF, die im Zeitraum 1986 bis 2000 geboren wurden, konnten mittels Durchsicht der vorhandenen kinderchirurgischen Operationsbücher aus den einzelnen Jahren ermittelt und deren Daten anschließend durch die Einsicht der stationären Patientenakten im Krankenblattarchiv der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Pädiatrische Kardiologie, Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (Gebäude 9) sowie der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie (Gebäude 57) erfasst werden. Ferner konnten diejenigen Patienten, welche im Zeitraum 2001 bis 2018 geboren wurden, mithilfe des Klinikinformationssystems SAP (ERP IS-H/i.s.h.med) bestimmt werden, welches eine ICD-10-Code-spezifische Suche nach Patienten mit einer bestimmten Diagnose ermöglichte und in dem alle Patienten, welche seit dem 01.01.2001 am UKS behandelt wurden, verzeichnet sind. Es konnten insgesamt 72 Patienten ermittelt werden. Die einzelnen Patienten wurden anonymisiert und mit Identifikationsnummern (IDs) versehen.

Es lagen in elf Fällen keine Daten bzgl. des Entlassungszeitpunkts des stationären Aufenthaltes zur Korrektur der ösophagealen Fehlbildung vor. Dennoch konnte, anhand von späteren ambulanten und bzw. oder stationären Aufenthalten am UKS, welche im Klinikinformationssystem SAP verzeichnet waren, das Überleben von zehn Patienten hinsichtlich des Krankenhausaufenthaltes zur Korrektur der ösophagealen Fehlbildung bestätigt werden. Lediglich in einem Fall konnte der Status nach Korrektur der ösophagealen Fehlbildung nicht bestimmt werden. In *Abbildung 27* ist das Patientenaufkommen der einzelnen Jahre sowie der entsprechende Überlebensstatus dargestellt.

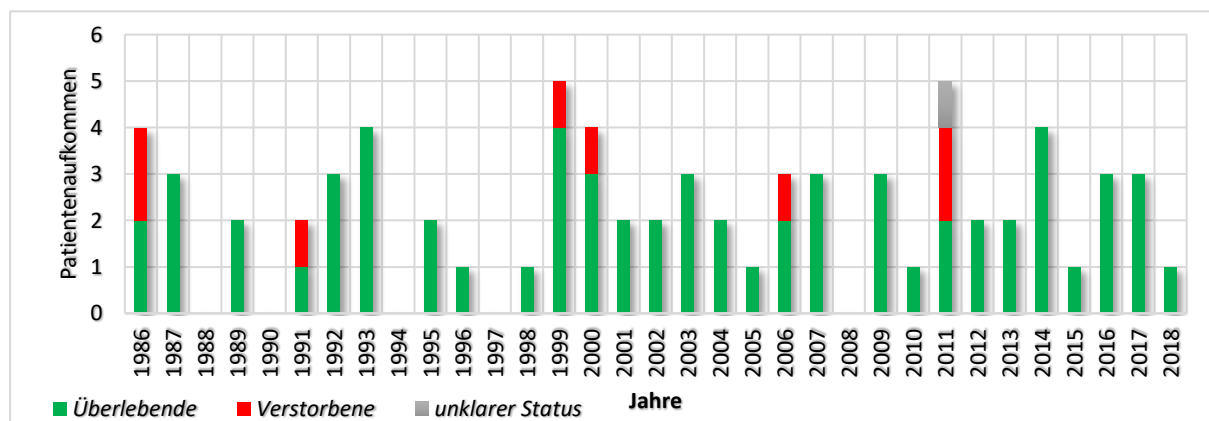


Abbildung 27: Balkendiagramm mit Darstellung des Patientenaufkommens sowie des Überlebensstatus in den einzelnen Jahren, Fallzahl=72

3.2. Erfassung der Daten

Die Erfassung der Daten geschah retrospektiv aus Entlassungs- sowie Verlegungsbriefen, Operationsberichten, Berichten über die Neugeborenen-Notfall-Verlegung und Befunden der verschiedenen Untersuchungen. Des Weiteren wurden röntgenologische Befunde und Bilder, abhängig vom Geburtsjahr der Patienten, entweder im radiologischen Archiv der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Pädiatrische Kardiologie, Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (Gebäude 9) oder mithilfe des Bildarchivierungssystems PACS (Picture Archiving and Communication System) eingesehen und analysiert.

Es interessierten die Daten des ersten Aufenthaltes zur Korrektur der ösophagealen Fehlbildung. Die Datenlage war unterschiedlich ausführlich, weshalb manche Parameter nicht bei allen Patienten erhoben werden konnten. Es wurden alle Parameter erhoben, bei denen ein Einfluss auf das Überleben möglich erschien.

Im Folgenden wurden die Datensätze unterteilt in geburtsbezogene, mütterliche als auch perinatale und schwangerschaftsassozierte Parameter, Parameter bzgl. der ösophagealen Fehlbildung sowie der assoziierten kongenitalen Malformationen. Fernerhin wurden Variablen hinsichtlich der weiteren durchgeführten Operationen sowie der pulmonalen Komplikationen bestimmt. Schließlich interessierten jene Parameter, die im Besonderen die Verstorbenen betrafen.

Bei einer Patientin (*ID 29*) mit isolierter TÖF wurde erst während des zweiten Aufenthaltes die Diagnose der ösophagealen Fehlbildung gestellt. Die Korrektur erfolgte folglich ebenfalls erst während des zweiten stationären Aufenthaltes, weshalb in diesem Fall die Daten der beiden einzelnen stationären Aufenthalte zu einem Aufenthalt zusammengefasst wurden.

Eine Patientin (*ID 32*) wurde nach Korrektur der ösophagealen Fehlbildung an eine andere Einrichtung verlegt, wobei von diesem Aufenthalt keine Daten akquiriert werden konnten. Da der Überlebensstatus der Patientin dementsprechend nicht bestimmt werden konnte, wurden die Daten nicht weiter berücksichtigt.

3.2.1. Geburtsbezogene Parameter

Es interessierten hier die Geschlechterverteilung, das Gestationsalter in vollendeten Schwangerschaftswochen, der Geburtsmodus, das Geburtsgewicht, die Körperlänge und der Kopfumfang bei Geburt.

3.2.2. Mütterliche Parameter

Es interessierten die Parität und Graviddität sowie das mütterliche Alter bei Geburt.

3.2.3. Perinatale und schwangerschaftsassozierte Parameter

Hierunter fielen die pränatalen Risikofaktoren, die perinatalen Komplikationen sowie die Ergebnisse zu den APGAR-Scores und die Indikationen der perinatalen Intubation. Pränatale Risikofaktoren wurden als Umstände definiert, die während der Schwangerschaft bestanden und den Verlauf der Schwangerschaft hätten ungünstig beeinflussen können bzw. beeinflusst haben. Als perinatale Komplikationen wurden Zustände definiert, die im Zeitraum kurz vor bis einschließlich der ersten 24 Lebensstunden aufgetreten sind und einen Einfluss auf das Überleben hätten haben können bzw. hatten.

Das Geburtsgewicht jedes Einlings wurde mittels der Perzentilkurven nach Voigt et al. (2014a) (VOIGT et al., 2014a), das jedes Zwillings mithilfe der Perzentilkurven nach Voigt et al. (2014b) (VOIGT et al., 2014b) sowie des Drillings mit den Perzentilkurven nach Voigt et al. (2016) (VOIGT et al., 2016) bewertet. Anschließend wurde jeder Patient auf das Vorliegen einer intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR) untersucht. Nach Wollmann (1998) liegt dann eine IUGR vor, falls das Neugeborene ein Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile, bezogen auf die Norm des jeweiligen Gestationsalter, aufweist, wobei dies zudem auf eine pathologische Ursache zurückzuführen ist (WOLLMANN, 1998). In der analysierten Kohorte wies jeder Patient eine ösophageale Fehlbildung auf, weshalb diese als jene zuvor genannte pathologische Ursache gewertet wurde. Falls ein Patient diese Diagnose nicht aufwies, jedoch die zuvor genannten Kriterien erfüllte, wurde die IUGR in der Kategorie pränatale Risikofaktoren ergänzt.

Darüber hinaus wurden die Ergebnisse der APGAR-Scores nach einer, nach fünf und nach zehn Minuten sowie der bestimmte Nabelschnurarterien-pH-Wert analysiert.

Eine perinatale Kreislaufinstabilität bestand, wenn dies beschrieben wurde und bzw. oder eine perinatale Herzinsuffizienz oder eine Asphyxia neonatorum auftrat sowie falls eine perinatale Reanimation infolge jedweder Ursache notwendig war.

Die perinatale Intubation wurde definiert als Intubation innerhalb der ersten 24 Lebensstunden, entweder bereits im Kreissaal oder auf der Intensivstation. Es wurde die reguläre Intubation unmittelbar präoperativ im Operationssaal nicht berücksichtigt.

3.2.4. Parameter bzgl. der assoziierten kongenitalen Fehlbildungen

3.2.4.1. Fehlbildungskategorien

Die einzelnen kongenitalen Fehlbildungen wurden anhand der Diagnosen und Beschreibungen dieser auf die zutreffenden anatomischen Systeme zugeteilt. Hierbei wurden die chromosomalen Aberrationen oder Fehlbildungssyndrome nicht gesondert berücksichtigt, sondern lediglich deren assoziierte Malformationen.

Es wurde zwischen Fehlbildungen des kardiovaskulären, des pulmonalen, des gastrointestinalen, des neurologischen sowie des urogenitalen Systems und der Kategorie „andere“ Fehlbildungen unterschieden.

Hinsichtlich der kardiovaskulären Fehlbildungen wurde ein offenes Foramen ovale sowie eine Klappeninsuffizienz ersten Grades nicht berücksichtigt. Fernerhin bezog die Kategorie der weiteren gastrointestinalen Fehlbildungen jene Malformationen des Verdauungstraktes mit ein, die *zusätzlich* zur ÖAT und bzw. oder TÖF bestanden. Die Kategorie der muskuloskelettalen Fehlbildungen umfasste die Malformationen der Knochen und Muskeln. Außerdem schloss die Kategorie der neurologischen Fehlbildungen die Anomalien des zentralen sowie des peripheren Nervensystems mit ein. Die Kategorie der urogenitalen Malformationen setzte sich aus den Fehlbildungen der Niere, der ableitenden Harnwege sowie des inneren und äußeren Genitals zusammen. Letztlich wurden die Fehlbildungen, welche nicht den zuvor genannten Kategorien entsprachen, der Kategorie „andere“ Fehlbildungen zugeteilt.

Falls ein Syndrom vorlag, so wurde dieses in der tabellarischen Auflistung aufgezählt, sowie zudem die einzelnen Fehlbildungen des Syndroms.

3.2.4.2. **Fehlbildungssyndrome**

Die Zuteilung der Patienten zu den Fehlbildungssyndromen der VATER/VACTERL(-H)-Assoziation sowie der CHARGE-Assoziation wurde gemäß der Kriterien dieser Akronyme aufgeführt.

Der Begriff VATER-Assoziation geht auf Quan und Smith (1973) zurück. Diese beschreiben unter dem „V“ vertebrale Fehlbildungen, unter „A“ das Vorliegen einer Analatresie, unter „T-E“ das Vorliegen einer tracheoösophagealen Fistel bei ÖAT sowie unter „R“ bestehende renale Anomalien und bzw. oder eine radiale Dysplasie. Eine VATER-Assoziation besteht, falls mindestens drei oder mehr der durch das Akronym berücksichtigten Fehlbildungen auftreten (*QUAN, SMITH, 1973*).

Diese Definition wurde später durch eine Ergänzung des Spektrums um weitere Fehlbildungen auf den Begriff VACTERL-Assoziation erweitert (*NORA, NORA, 1974*), welcher ebenfalls das Vorliegen von mindestens drei der durch das Akronym berücksichtigten Fehlbildungen voraussetzt (*NORA, NORA, 1975*). Gegenwärtig, so beschreiben Keckler et al. (2007) werden unter „A“ auch generell gastrointestinale Atresien mit einbezogen, während das „R“ auch Fehlbildungen der harnleitenden Wege umfasst. Zudem bezieht das „C“ die kongenitalen kardialen Anomalien ein sowie das „L“ die Fehlbildungen der Extremitäten (*KECKLER et al., 2007*). Fernerhin kann die VACTERL-Assoziation um den Buchstaben „H“ ergänzt werden, welcher zusätzlich den Einbezug eines kongenitalen Hydrozephalus bedeutet (*LOMAS et al., 1998*).

Das Akronym CHARGE-Assoziation wurde durch Pagon et al. (1981) begründet. Die Autoren berücksichtigen unter „C“ das Vorliegen eines Koloboms, unter „H“ das Vorliegen eines kongenitalen Herzfehlers, unter „A“ das Vorhandensein einer Choanalatresie und unter „R“ die Präsenz einer postnatalen Wachstumsretardierung, einer mentalen Retardierung und bzw. oder einer Fehlbildung des zentralen Nervensystems (PAGON et al., 1981). Überdies beschreiben Pagon et al. (1981) unter „G“ eine Genitalhypoplasie sowie unter „E“ Fehlbildungen des Ohres und bzw. oder eine schwere Einschränkung des Hörvermögens. Die Autoren definieren, dass nur dann eine CHARGE-Assoziation besteht, wenn ein Patient ein Kolobom und bzw. oder eine Choanalatresie und insgesamt mindestens vier der durch das Akronym berücksichtigten Fehlbildungen aufweist (PAGON et al., 1981).

3.2.5. Parameter bzgl. der Operation der ösophagealen Fehlbildung

Es interessierten die auf die ÖAT hinweisenden prä- und perinatalen Auffälligkeiten. Weiterhin wurde der Diagnosezeitpunkt, der Typus der ösophagealen Malformation, die Frage nach der generellen Durchführung der Korrekturoperation, der Korrekturzeitpunkt und die Korrekturstrategie, die Art der Korrekturoperation, die Indikationen für eine zweizeitige Strategie, die Dauer der postoperativen intubierten Beatmung, die weiteren Eingriffe am Ösophagus als auch die Distanz der beiden ösophagealen Blindsäcke bei Geburt (lediglich Patienten mit ÖAT) bestimmt. Ferner wurden die präoperativen, die intraoperativen sowie die postoperativen Komplikationen erhoben. Bezüglich der zuvor genannten Parameter wurden die Patienten mit kongenitaler isolierter ÖAT oder ÖAT mit TÖF getrennt von den Patienten mit isolierter TÖF betrachtet.

Die Leitsymptome der ÖAT wurden in pränatale Auffälligkeiten und perinatale Leitsymptome unterteilt. Zu den pränatalen Auffälligkeiten wurde die sonographische Diagnose eines Polyhydramnions als auch einer fehlenden bzw. einer auffallend kleinen Magenblase des Fetus in utero gezählt (HOUBEN, CURRY, 2008).

Fernerhin wurde bzgl. der perinatalen Leitsymptome das Speicheln des Neugeborenen, eine Aspiration, ein geblähtes Abdomen, eine Zyanose sowie der Umschlag der Magensonde beim Versuch, diese zu legen, berücksichtigt (URE, DINGEMANN, 2013). Das Auftreten einer Asphyxie wurde ebenfalls gewertet, sowie auch das Auftreten einer Apnoe und einer respiratorischen Anpassungsstörung. Letztere wurde aufgeführt, falls Dyspnoe und bzw. oder thorakale Einziehungen vorlagen, die sich nicht eindeutig anderen pathologischen Vorgängen zuweisen ließen. Hinsichtlich des Leitsymptoms Aspiration wurde nicht die Aspiration von Kontrastmittel während der röntgenologischen Untersuchung berücksichtigt, da davon ausgegangen wurde, dass bei Gabe von diesem schon ein konkreter Verdacht auf eine ÖAT bestand. Hinsichtlich der zuvor erläuterten Parameter wurden diejenigen Patienten, die eine ÖAT mit bzw. ohne TÖF aufwiesen, getrennt von jenen mit isolierter TÖF betrachtet. Bei den

Patienten, die eine isolierte TÖF aufwiesen, wurden keine pränatalen Auffälligkeiten bestimmt. Abgesehen von dem für die ÖAT pathognomonischen Magensondenumschlag wurden bei den Patienten mit isolierter TÖF dieselben zuvor genannten perinatalen Leitsymptome berücksichtigt, wie bei Patienten mit einer ÖAT.

Eine präoperative Komplikation bestand, falls ein Atemnotsyndroms im Zeitraum von 14 Tagen vor der definitiven Korrekturoperation der ösophagealen Fehlbildung auftrat. Es wurden postoperative Komplikationen als krankhafte Zustände definiert, die innerhalb von 14 Tagen nach der definitiven Korrekturoperation aufgetreten sind und deren Aufkommen wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Korrekturoperation gestanden hat, oder auch Komplikationen, die in sicherem Zusammenhang mit der Operation standen und später als 14 Tage postoperativ auftraten. Bei den die Komplikationen betreffenden Variablen wurde zwischen Patienten mit ÖAT und jenen mit isolierter TÖF unterschieden. Da sich die Ursache der Tracheomalazie retrospektiv nicht erfassen ließ, wurde diese in den jeweiligen Fällen stets als postoperative Komplikation sowie auch als Fehlbildung der Kategorie „andere“ Fehlbildungen gewertet.

Überdies wurde die Dauer der intubierten Beatmung bei der definitiven Korrekturoperation bestimmt, wobei die Daten der Verstorbenen miteinbezogen wurden.

Hinsichtlich der Dauer des stationären Aufenthaltes zur Korrektur der ösophagealen Fehlbildung wurden lediglich die Daten der Überlebenden miteinbezogen.

3.2.6. Parameter bzgl. weiterer Operationen

Es interessierten die Anzahl der durchgeführten Eingriffe am offenen Herzen, am Abdomen als auch am Ösophagus. Eingriffe, welche sich nicht den zuvor genannten Regionen zuteilen ließen, wurden der Kategorie „andere“ Eingriffe zugeteilt. Die Eingriffe, die in derselben Sitzung erfolgten, aber in verschiedenen anatomischen Regionen vollführt wurden, wurden jeweils als einzelner Eingriff der jeweiligen Kategorie gezählt, während jedoch verschiedene Eingriffe in derselben anatomischen Region lediglich als ein Eingriff bewertet wurden.

Es wurde davon ausgegangen, dass bei Patienten, welche ursprünglich in einer anderen Klinik geboren und lediglich zur Korrektur der ösophagealen Fehlbildung an das UKS verlegt wurden, nach Rückverlegung an die vorherige Klinik keine operativ interventionsbedürftigen Erkrankungen mehr aufgetreten sind, da es sonst zur erneuten Verlegung an das UKS gekommen wäre. Dementsprechend wurden die Patienten, bei denen nach Verlegung keine Informationen über den weiteren Aufenthalt mehr verfügbar waren, deren Überlebensstatus bei Entlassung aber ermittelt werden konnte, hier dennoch berücksichtigt.

Bezüglich der Anzahl der vollführten Operationen wurden thorakale Eingriffe definiert als Summe der Eingriffe am Herzen und am Ösophagus. Wurden in einer Sitzung mehrere Eingriffe an verschiedenen thorakalen Organen durchgeführt, so handelte es sich

dementsprechend um die Durchführung lediglich einer thorakalen Operation. Wenn in einer Sitzung mehrere „andere“ Eingriffe an derselben anatomischen Region durchgeführt wurden, so wurde dies als ein „anderer“ Eingriff gewertet. Wurden hingegen in einer Sitzung mehrere „andere“ Eingriffe an anatomisch unterschiedlichen Regionen vollführt, so wurden diese jeweils als ein „anderer“ Eingriff bewertet.

3.2.7. Pulmonale Komplikationen

Hierbei interessierten das perinatale Auftreten eines Atemnotsyndroms des Neugeborenen sowie die Entstehung einer Pneumonie während des gesamten Aufenthaltes. Die Patienten, die nach der Korrekturoperation in ein anderes Krankenhaus verlegt und deren Daten bzgl. des dortigen Aufenthaltes nicht verfügbar waren, wurden hinsichtlich der Betrachtung des Auftretens einer Pneumonie während des gesamten Aufenthaltes nicht berücksichtigt, da das Aufkommen einer Pneumonie nicht ausgeschlossen werden konnte.

3.2.8. Parameter bzgl. der Verstorbenen

Es interessierten die Überlebensquote sowie der Todeszeitpunkt und die Todesursache. Fernerhin wurden die Fehlbildungen patientenspezifisch dargestellt.

3.2.9. Bestimmung der prognostischen Klassifikationen

Es wurde eine systematische Suche nach prognostischen Klassifikationen hinsichtlich des Überlebens der Patienten mit ÖAT und bzw. oder TÖF durchgeführt. Durch Verwendung des Literaturverwaltungsprogramms EndNote™ Version X9.1 (Bld 12691) wurden auf PubMed.gov veröffentlichte Publikationen recherchiert, welche im Titel die Wörter „esophageal atresia“ oder „oesophageal atresia“ kombiniert mit den im Titel respektive Abstract vorhandenen Wörtern „classification“, oder „prognosis“, oder „prognostic“, oder „outcome“, oder „survival“, oder „criteria“, oder „score“, oder „scoring“, oder „model“ aufwiesen. Es konnten insgesamt 21 verschiedene Klassifikationen ermittelt werden.

3.2.10. Anwendung der prognostischen Klassifikationen auf die Homburger Kohorte

Es konnten lediglich fünf der unter 2.11. aufgeführten 21 prognostischen Klassifikationen nicht auf die Kohorte Homburgs angewendet werden (*Tabellen 27 und 28*). Vier dieser Klassifikationen basieren auf einem Einteilungsparameter, welcher die intraoperativ gemessene Distanz zwischen den ösophagealen Blindsäcken, angegeben in Zentimetern, obligat verlangt. Dieser Wert war jedoch nur in wenigen Fällen vorhanden, weshalb die Klassifikationen nach Hands und Dudley (*HANDS, DUDLEY, 1986*), nach Brown und Tam (*BROWN, TAM, 1996*), nach Upadhyaya et al. (*UPADHYAYA et al., 2007*) als auch nach Rassiwalla et al. (*RASSIWALA et al., 2016*) nicht angewandt werden konnten. Überdies konnte

das Modell nach Li et al. nicht verwendet werden, da der Anspruch dieser Klassifikation die Angabe der Prognose von Patienten ohne schwerwiegende Fehlbildungen ist (LI et al., 2017) und demnach die Ausschlusskriterien alle verstorbenen Patienten der Kohorte Homburgs umfassten und dementsprechend nicht berücksichtigten.

Des Weiteren wurden die Klassifikationen nur bei den Patienten angewandt, deren ösophageale Fehlbildung von dem jeweiligen Modell berücksichtigt wurde. Die Newcastle-Klassifikation nach Hartley et al. (2016) schließt Patienten mit isolierter TÖF explizit von der Zuteilung aus (HARTLEY et al., 2016). Die Klassifikation nach Karakus et al. (2016) beinhaltet den prognostischen Faktor Diagnosestellung innerhalb von 48 Stunden nach Geburt bzw. später als 48 Stunden nach Geburt (KARAKUS et al., 2016). Da bei vielen Patienten, welche mit isolierter TÖF geboren werden, diese unter Umständen erst nach der Neonatalperiode diagnostiziert wird (URE, DINGEMANN, 2013), wurden die Fälle mit isolierter TÖF von der Anwendung dieser Klassifikation ausgeschlossen. Die Klassifikationen, die die Patienten nicht anhand der ösophagealen Fehlbildung vorselektierten, konnten bei 66 Patienten angewandt werden, während die Klassifikationen, welche lediglich Patienten mit ÖAT oder ÖAT mit TÖF einbezogen, bei 63 Patienten angewandt werden konnten.

Es wurde differenziert in Überlebende und Verstorbene, wobei erstere als Patienten definiert wurden, die nach Korrektur der ösophagealen Fehlbildung lebend aus dem stationären Aufenthalt entlassen werden konnten. Um eine objektive und fehlerfreie Klassifikationszuteilung zu ermöglichen, wurde für die Klassifikationen nach Waterston et al. (WATERSTON et al., 1962), Poenaru et al. (POENARU et al., 1993), Rokitansky et al. (ROKITANSKY et al., 1993), Spitz et al. (SPITZ et al., 1994), Yagyu et al. (YAGYU et al., 2000), Sinha et al. (SINHA et al., 2007), Okamoto et al. (OKAMOTO et al., 2009), Turner et al. (TURNER et al., 2014), Malakounides et al. (MALAKOUNIDES et al., 2016), Hartley et al. (HARTLEY et al., 2016), Karakus et al. (KARAKUS et al., 2016), Piro et al. (PIRO et al., 2018) sowie Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018) mithilfe der Syntaxfunktion des Programms SPSS (IBM®SPSS®Statistics Version 26.0.0, IBM Corporation, Armonk, New York, USA) eine algorithmisierte Klassifikationszuteilung erstellt, welche die Patienten, anhand der Kriterien der einzelnen Klassifikationspublikationen, in die einzelnen Gruppen mit unterschiedlichen Prognosen einteilte. Die Patienten wurden bzgl. der Klassifikationen nach Ein et al. (EIN et al., 1989), Saing et al. (SAING et al., 1998) als auch Singh et al. (SINGH et al., 2013) manuell eingeteilt.

Angewandte Klassifikationen	Einschlusskriterium	
1	WATERSTON et al., 1962	ÖAT/TÖF + iTÖF
2	EIN et al., 1989	ÖAT/TÖF + iTÖF
3	POENARU et al., 1993	ÖAT/TÖF + iTÖF
4	ROKITANSKY et al., 1993	ÖAT/TÖF + iTÖF
5	SPITZ et al., 1994	ÖAT/TÖF + iTÖF
6	SAING et al., 1998	ÖAT/TÖF + iTÖF
7	YAGYU et al., 2000	ÖAT/TÖF + iTÖF
8	SINHA et al., 2007	ÖAT/TÖF + iTÖF
9	OKAMOTO et al., 2009	ÖAT/TÖF + iTÖF
10	SINGH et al., 2013	ÖAT/TÖF + iTÖF
11	TURNER et al., 2014	ÖAT/TÖF + iTÖF
12	MALAKOUNIDES et al., 2016	ÖAT/TÖF + iTÖF
13	HARTLEY et al., 2016	ÖAT/TÖF
14	KARAKUS et al., 2016	ÖAT/TÖF
15	PIRO et al., 2018	ÖAT/TÖF + iTÖF
16	YAMOTO et al., 2018	ÖAT/TÖF + iTÖF

Tabelle 27: Auflistung der angewandten Klassifikationen und deren Einschlusskriterium hinsichtlich der ösophagealen Fehlbildung; ÖAT/TÖF=Ösophagusatresie mit bzw. ohne tracheoösophagealer Fistel, iTÖF=isolierte tracheo-ösophageale Fistel

Ausgeschlossene Klassifikationen	
1	HANDS, DUDLEY., 1986
2	BROWN,TAM, 1996
3	UPADHYAHYA et al., 2007
4	RASSIWALA et al., 2016
5	LI et al., 2017

Tabelle 28: Auflistung der nicht angewandten Klassifikationen

3.2.10.1. Anwendung der Kriterien nach Waterston et al. 1962

Neben den durch Waterston et al. beschriebenen Kriterien der Einteilungsparameter (*WATERSTON et al., 1962*) wurden Sonderfälle wie folgt angegangen: Lagen drei oder mehr mild-moderate Fehlbildungen jeweils verschiedener anatomischer Systeme vor oder bestand eine VATER/VACTERL-Assoziation, wurde dies als Vorliegen einer schweren Fehlbildung, definiert nach Waterston et al. (*WATERSTON et al., 1962*), gewertet.

Hinsichtlich des Einteilungsfaktors Pneumonie (*WATERSTON et al., 1962*) wurde der Zeitraum vor sowie bis einschließlich zwei Wochen nach Korrektur der ösophagealen Fehlbildung gewertet, da davon ausgegangen wurde, dass nur dieses Zeitintervall mit der ösophagealen Fehlbildung selbst in einen direkten Zusammenhang zu stellen ist. Zudem wurde bzgl. des Einteilungsparameters Pneumonie (*WATERSTON et al., 1962*) ebenfalls das Auftreten eines Atemnotsyndroms ersten bis zweiten Grades wie eine moderate Pneumonie und ein Atemnotsyndrom dritten bis vierten Grades wie eine schwere Pneumonie beurteilt. Diese Vorgehensweise ist im Zeitpunkt der erstmaligen Definition dieses Krankheitsbildes begründet, welche 1960 durch Rudolph und Smith geschah (*RUDOLPH, SMITH, 1960*), während der von Waterston et al. beobachtete Zeitraum von 1946 bis 1959 reichte (*WATERSTON et al., 1962*).

Waterston et al. definieren einen Überlebenden als einen Patienten, der das Krankenhaus lebend verlassen kann und in der Lage ist, Nahrung gut zu vertragen (*WATERSTON et al., 1962*). Um einen Vergleich mit den anderen prognostischen Klassifikationen zu ermöglichen, wurde die Definition lediglich hinsichtlich der lebendigen Entlassung aus dem Krankenhaus berücksichtigt.

3.2.10.2. Anwendung der Kriterien nach Poenaru et al. 1993

Neben den durch Poenaru et al. beschriebenen Kriterien der Einteilungsparameter (*POENARU et al., 1993*) wurden Sonderfälle wie folgt angegangen: Wies ein Patient zwei oder mehr schwere Fehlbildungen auf, wurde dies als Vorliegen einer lebensbedrohlichen Fehlbildung nach Poenaru et al. (*POENARU et al., 1993*) bewertet.

Poenaru et al. merken zudem an, dass dieselbe Fehlbildungsentität, je nach Ausprägung, als geringe oder schwere Fehlbildung bewertet werden kann (*POENARU et al., 1993*). Dementsprechend wurde ein Atriumseptumdefekt oder ein Ventrikelseptumdefekt, abhängig von der Notwendigkeit einer Therapie, eingeteilt.

Hinsichtlich der Einteilungsvariable Notwendigkeit einer präoperativen maschinellen Beatmung (*POENARU et al., 1993*), wurden alle Patienten, bei denen eine präoperative maschinelle Beatmung mit konsekutiver vorheriger Intubation notwendig war, bzgl. dieser Variable berücksichtigt, wobei die reguläre Intubation und Beatmung präoperativ im Operationssaal keine Berücksichtigung fand. Eine kurzzeitige perinatale Maskenbeatmung wurde nicht gewertet.

3.2.10.3. Anwendung der Kriterien nach Ein et al. 1989 und nach Saing et al. 1998

Die einzelnen Fehlbildungen der Patienten wurden gemäß der Vorgaben und Beispiele der Publikationen von Ein et al. (*EIN et al., 1989*) respektive Saing et al. (*SAING et al., 1998*) eingeteilt. Einzelne in dieser Arbeit aufgelistete Fehlbildungen wurden bei der Einteilung nicht berücksichtigt. Hierbei sind die craniofaziale sowie die faziale Dysmorphie als auch große Hämangiome zu nennen.

3.2.10.4. Anwendung der Kriterien nach Rokitansky et al. 1993

Die Einteilungsvariable kardiale Insuffizienz des Parameters Komplikationen wurde durch Rokitansky et al. nicht nähergehend erläutert (*ROKITANSKY et al., 1993*). Um diesen Parameter dennoch suffizient zu berücksichtigen, wurden einige Eigenschaften der etablierten Definition der schweren kardialen Fehlbildung nach Spitz et al. berücksichtigt (*SPITZ et al., 1994*): Das Vorliegen einer kardialen Insuffizienz wurde dann gewertet, falls bei dem Patienten eine medikamentöse Therapie, definiert als kreislaufstabilisierende und bzw. oder diuretische Medikation, einer kardiovaskulären Fehlbildung notwendig war, wobei nicht die Art der

kardiovaskulären Fehlbildung berücksichtigt wurde. Zudem wurde die Durchführung einer palliativen oder korrekativen chirurgischen bzw. interventionellen Therapie eines Vitiums ebenfalls als kardiale Insuffizienz gewertet, als auch das Versterben infolge der kardiovaskulären Erkrankung. Lag ein Vitium vor, das noch operativ hätte behandelt werden müssen, aber vor dem Versterben nicht durch eine Herzinsuffizienz auffiel, wurde dies nicht gewertet.

Darüber hinaus wurde bzgl. des Einteilungsparameters kardiale Fehlbildung keine genauere Differenzierung durch die Autoren gegeben, es wurde lediglich auf die zunehmende Schwere der kardialen Fehlbildung bei aufsteigender Punktezahl verwiesen (*ROKITANSKY et al., 1993*). Unter den isolierten Formen nach Rokitansky et al. (*ROKITANSKY et al., 1993*) wurden, neben dem Vorliegen eines Atrium- oder eines Ventrikelseptumdefekts, in der vorliegenden Arbeit jene kardiovaskulären Fehlbildungen berücksichtigt, welche keine hämodynamischen Veränderungen im Sinne eines Rechts-Links-Shunts verursachten, sowie auch ein persistierender Ductus arteriosus. In dem Falle, dass unterschiedliche kardiovaskuläre Malformationen der zuvor genannten Entität gemeinsam auftraten, wurde dies als Vorliegen einer kombinierten kardialen Fehlbildung nach Rokitansky et al. (*ROKITANSKY et al., 1993*) bewertet. Fernerhin wurden kardiovaskuläre Anomalien, welche hämodynamische Veränderungen im Sinne eines Rechts-Links-Shunts verursachten sowie auch ein Atrioventrikularseptumdefekt als komplexe Form nach Rokitansky et al. (*ROKITANSKY et al., 1993*) beurteilt.

Des Weiteren definierten Rokitansky et al. die Einteilungsvariable medizinische Komplikationen nicht eindeutig, da, neben den gesondert aufgeführten Komplikationen mit spezifischer Zuteilung von zwei bzw. drei Punkten, auch das Feld mit Zuteilung von einem Punkt berücksichtigt wurde, jedoch ohne nähere Erläuterung (*ROKITANSKY et al., 1993*). Folglich wurde nicht eindeutig erklärt, welche Komplikationen dadurch bewertet wurden. Dementsprechend wurden die Komplikationen, welche etwa den in der Publikation angegebenen medizinischen Komplikationen entsprachen, jedoch nicht unter die chirurgischen Komplikationen gezählt wurden und zudem nicht gesondert Punkte zugeteilt bekamen (*ROKITANSKY et al., 1993*), in der vorliegenden Arbeit mit einem Punkt bewertet. Traten mehrere medizinische Komplikationen auf, wurde diejenige, welche die meisten Punkte zugeteilt bekam, in der Wertung berücksichtigt.

3.2.10.5. Anwendung der Kriterien nach Singh et al. 2013

Die Klassifikation beruht auf der Einteilung von Patienten anhand schwerer Fehlbildungen, welche durch die Autoren als lebensbedrohlich definiert wurden, jedoch ohne weitere Erläuterung respektive Beispiele (*SINGH et al., 2013*). Es wurde sich dazu entschlossen jene Malformationen als lebensbedrohlich zu bewerten, welche einen operativen oder

interventionellen Eingriff innerhalb der ersten drei Lebensmonate benötigen bzw. wenn der betroffene Patient infolge der Fehlbildung während des ersten Aufenthalts zur Korrektur verstarb. Zudem wurde eine Organagenese oder auch eine -hypoplasie als solche beurteilt.

3.2.10.6. Anwendung der Kriterien nach Piro et al. 2018

Neben den durch Piro et al. beschriebenen Kriterien der Einteilungsparameter (*PIRO et al., 2018*) wurden Sonderfälle wie folgt angegangen: Im Falle des Bestehens mehrerer Fehlbildungen einer anatomischen Region wurde dies als das Vorliegen einer zusätzlichen kongenitalen Fehlbildung gemäß der Einteilung nach Piro et al. bewertet (*PIRO et al., 2018*). Es wurde das Vorliegen einer craniofazialen bzw. fazialen Dymorphie als auch großer Hämangiome nicht berücksichtigt.

3.2.10.7. Anwendung der Kriterien nach Spitz et al. 1994, Hartley et al. 2016 und Yamoto et al. 2018

Gemäß den Kriterien der schweren kardialen Fehlbildung, definiert nach Spitz et al., fand eine Unterteilung in zyanotische und azyanotische kardiale Fehlbildungen statt (*SPITZ et al., 1994*). Unter azyanotischen kardialen Fehlbildungen wurden Malformationen ohne hämodynamische Veränderungen bzw. ein arteriovenöser Links-Rechts-Shunt sowie unter zyanotischen kardialen Fehlbildungen Malformationen mit venoarteriellerem Rechts-Links-Shunt berücksichtigt (*PSCHYREMBEL, BACH, 2010*). Falls azyanotische und zyanotische Fehlbildungen gemeinsam vorlagen, so wurden beide bzgl. der Kriterien der schweren kardialen Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. (1994), geprüft, wobei unter dem Kriterium medikamentöse Therapie der kardialen Insuffizienz einer azyanotischen kardiovaskulären Fehlbildung (*SPITZ et al., 1994*) die Gabe von Medikamenten mit kreislaufstabilisierender (blutdrucksteigender) und bzw. oder diuretischer Wirkung verstanden wurden. Die Untersuchung, ob ein zyanotisches und bzw. oder ein azyanotisches Vitium cordis vorlag, geschah mithilfe der Literatur (*EICKEN, 2008; PSCHYREMBEL, BACH, 2010; SCHUMACHER, VOGT, 2008; SCHUMACHER et al., 2008a; SCHUMACHER et al., 2008b, c*), wie in den *Tabellen 47-49* dargestellt.

Waren bei den Patienten keine Operationsberichte bzgl. der kardialen Operation verfügbar und in den sonstigen Unterlagen nicht erwähnt, ob der Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation (EKZ) notwendig war, so wurde dies mithilfe der Angaben der Operationsverfahren in der Literatur (*SCHMID, ASFOUR, 2009*) bestimmt und gegebenenfalls das Vorliegen einer komplexen kardialen Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. (*YAMOTO et al., 2018*), ergänzt.

Es wurde bei Patienten, die eine kardiovaskuläre Malformation aufwiesen, welche aufgrund des Versterbens nicht mehr korrigiert werden konnte, wie folgt vorgegangen: Verstarb der

Patient an den Folgen einer kardialen Insuffizienz, so wurde dies als schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. (*SPITZ et al., 1994*) bzw. nach Hartley et al. (*HARTLEY et al., 2016*), gewertet. In diesen Fällen wurde von der Notwendigkeit einer chirurgischen Palliation bzw. Korrektur des Vitiums ausgegangen, eine Prüfung mittels Literatur (*SCHMID, ASFOUR, 2009*) wurde ergänzend durchgeführt. Ebenfalls mithilfe der Literatur (*SCHMID, ASFOUR, 2009*) wurde entschieden, ob eine EKZ bei der Operation des Vitiums notwendig gewesen wäre. Falls dies zutraf, so wurde dies als das Vorliegen einer komplexen kardialen Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. (*YAMOTO et al., 2018*), beurteilt (*Tabelle 51*). Diese Erkenntnisse wurden ebenfalls in der Variable *Notwendigkeit einer Operation am offenen Herzen* berücksichtigt.

Verstarb der Patient infolge anderer Umstände, wies aber eine kardiale Fehlbildung auf, die bis dahin nicht operativ therapiert wurde, so wurde diese ebenfalls mittels der Literatur (*SCHMID, ASFOUR, 2009*) hinsichtlich der Operationsbedürftigkeit bewertet. War diese in der Regel innerhalb des ersten halben Jahres nach Geburt notwendig, so wurde dies als schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. (*SPITZ et al., 1994*) bzw. nach Hartley et al. (*HARTLEY et al., 2016*), beurteilt (*Tabelle 50*). Falls zudem die Korrektur in der Regel mithilfe der EKZ durchgeführt wurde, wurde die Malformation als eine komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. (*YAMOTO et al., 2018*), bewertet (*Tabelle 51*).

Fernerhin wurde die Durchführung eines interventionellen Eingriffs mit palliativer bzw. korrekativer Intention im Rahmen bestehender kongenitaler Herzfehler als chirurgischer Eingriff hinsichtlich der Bewertung der kardiovaskulären Fehlbildung nach Spitz et al. (*SPITZ et al., 1994*) bzw. nach Hartley et al. (*HARTLEY et al., 2016*) beurteilt.

3.2.10.8. Anwendung der Kriterien nach Karakus et al. 2016

Karakus et al. berücksichtigen das Auftreten einer schweren kardialen Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. (1994), und bzw. oder das Vorliegen lebensbedrohlicher Fehlbildungen hinsichtlich der Klassifikation lediglich als ein Einteilungskriterium (*KARAKUS et al., 2016*). Beide zu einem Einteilungsparameter zusammengefasste Faktoren wurden als Variable *schwere Fehlbildung, definiert nach Karakus et al. (KARAKUS et al., 2016)*, statistisch untersucht.

3.3. Statistische Untersuchung

Die Grundlage für die statistische Untersuchung bildete die in Überlebende und Verstorbene differenzierte Analyse der unter 3.2.1. bis 3.2.8. genannten Parameter. Es wurden dabei nur diejenigen Patienten berücksichtigt, deren Überlebensstatus nach Entlassung aus dem stationären Aufenthalt zur Korrektur der ösophagealen Fehlbildung erfasst werden konnte.

Die Auswertung der Daten erfolgte dann nach Beratung bzgl. der Verwendung der statistischen Untersuchungsverfahren und unter Anleitung von Frau Diplom-Statistikerin (Univ.) Gudrun Wagenpfeil, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik, UKS Gebäude 86. Die statistische Untersuchung wurde mithilfe des Programms SPSS (IBM®SPSS®Statistics Version 26.0.0, IBM Corporation, Armonk, New York, USA) durchgeführt.

3.3.1. Untersuchung der Parameter bzgl. des Einflusses auf das Überleben

Die Ermittlung der das Überleben signifikant beeinflussenden Faktoren wurde mittels zwei verschiedener statistischer Testverfahren überprüft. Es wurde eine univariate Analyse der Variablen hinsichtlich eines signifikanten Einflusses auf das Überleben durchgeführt. Das Versterben eines Patienten wurde als Ereignis berücksichtigt. Die Variablen, welche eine dichotome nominale oder dichotome ordinale Ausprägung aufwiesen, wurden mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens unter Verwendung des Log-Rank-Tests geprüft. Jene Parameter, welche eine polychotome ordinale oder eine metrische Ausprägung aufwiesen, wurden mithilfe der Cox-Regression untersucht. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Es wurde das Überleben im ersten Lebensjahr beobachtet. Ein Patient, welcher das erste Lebensjahr überlebte, wurde in dieser Analyse als Überlebender betrachtet.

Bei zwei Patienten (*ID 40 und ID 62*) konnte der Status zum Ende des ersten Lebensjahres nicht bestimmt werden, die Kinder wurden nach Korrektur der ösophagealen Fehlbildung jedoch in einem guten Allgemeinzustand nach Hause entlassen. Ihr Status konnte lediglich bis zum Ende des stationären Aufenthalts nachvollzogen werden. Sie wurden in der statistischen Analyse mittels der zuvor genannten Verfahren gemäß der erfassten Überlebenszeit als zensierte Fälle berücksichtigt.

Es wurde ein Patient (*ID 35*) nach Korrektur der ÖAT zwecks eines Esstrainings und der regelrechten Versorgung eines zuvor angelegten Anus-*praeter* in eine andere Klinik verlegt, da die Wohnungsverhältnisse und soziale Situation der Eltern hinsichtlich der adäquaten Versorgung dieser ungenügend waren. Dementsprechend wurden lediglich die Variablen dieses Aufenthaltes zur Korrektur der ÖAT und der Anlage des Anus-*praeter* in der statistischen Auswertung berücksichtigt.

3.3.2. Statistische Untersuchung der Klassifikationen

Die Einteilungsparameter der publizierten Klassifikationen wurden, abhängig von der Ausprägung (siehe 3.3.1.), mittels Cox-Regression oder Kaplan-Meier-Verfahren hinsichtlich eines statistisch signifikanten Einflusses auf das Überleben untersucht.

Darüber hinaus wurde die Diskriminationsfähigkeit der Modelle unter Verwendung des Verfahrens Receiver-Operating-Curve (ROC) analysiert. Es wurde die Fläche unter der Kurve (engl. Area under the curve=AUC) bestimmt und diese bei den verschiedenen Modellen beurteilt sowie als Vergleichsparameter herangezogen. Aufgrund des Ausschlusses von Patienten mit isolierter TÖF wurden die Klassifikationen nach Hartley et al. (HARTLEY et al., 2016) und Karakus et al. (KARAKUS et al., 2016) lediglich bei 63 Fällen geprüft, jedoch wurde die AUC dennoch mit den Modellen, die 66 Fälle miteinbezogen, verglichen.

Ein Modell mit einer AUC von 0,5 demonstriert eine Diskriminationsfähigkeit, die dem Zufall entspricht, hingegen weist ein Modell mit einer AUC von 1,0 eine perfekte Diskriminationsfähigkeit auf (MARGOLIS et al., 2002). Die untenstehende *Tabelle 29* stellt die in der vorliegenden Arbeit verwendete Einteilung der AUC hinsichtlich der Diskriminationsfähigkeit nach Hosmer et al. (HOSMER et al., 2013) dar.

Einteilung der AUC	Bewertung der AUC
AUC \geq 0,9	Diskriminationsfähigkeit des Modells: Überragend
0,9 > AUC \geq 0,8	Diskriminationsfähigkeit des Modells: Sehr gut
0,8 > AUC \geq 0,7	Diskriminationsfähigkeit des Modells: Akzeptabel
0,7 > AUC > 0,5	Diskriminationsfähigkeit des Modells: Schwach
AUC = 0,5	Diskriminationsfähigkeit des Modells: Keine

Tabelle 29: Einteilung der Diskriminationsfähigkeit eines Modells nach Hosmer et al. (HOSMER et al., 2013)

3.4. Darstellung der Daten

Die Daten wurden in verschiedene Tabellen eingetragen, wobei zwischen patientenspezifischen Tabellen, welche Charakteristika der einzelnen Patienten aufzeigten, sowie generalisierten Tabellen unterschieden wurde, welche die zusammengefassten Daten, differenziert in Überlebende und Verstorbene, darstellten. Falls sinnvoll, wurde eine graphische Darstellung verschiedener Parameter mithilfe der Programme SPSS (IBM®SPSS®Statistics Version 26.0.0, IBM Corporation, Armonk, New York, USA) oder Microsoft® Excel® für Office 365 MSO Version 16.0.11727.20222 32-Bit (Microsoft Corporation) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Geburtsbezogene Parameter

4.1.1. Ergebnisse zur Geschlechterverteilung

Es handelte sich bei 34 (54,0%) der Überlebenden (Daten=63) um Jungen sowie bei 29 (46%) um Mädchen. Betrachtet man die Verstorbenen (Daten=8), so handelte es sich bei zwei (25,0%) um Jungen und bei sechs (75,0%) um Mädchen.

4.1.2. Ergebnisse zum Gestationsalter

Es handelte sich bzgl. der Überlebenden (Daten=58) in 30 (51,7%) Fällen um Reifgeborene sowie in 28 (48,3%) um Frühgeborene. Hinsichtlich der Verstorbenen (Daten=8) handelte es sich in jeweils vier (50,0%) Fällen um Früh- bzw. um Reifgeborene. Das durchschnittliche Gestationsalter lag bei den Überlebenden bei $36,14 \pm 3,3$ Wochen, die Spannweite reichte von 29-42 Wochen. Bei den Verstorbenen hingegen lag das durchschnittliche Gestationsalter bei $35,75 \pm 2,61$ Wochen und einer Spannweite von 32-39 Wochen. Von den 34 Frühgeborenen überlebten 30 (88,2%) Fälle sowie von den 32 Reifgeborenen insgesamt 28 (87,5%) Fälle.

4.1.3. Ergebnisse zum Geburtsmodus

Hinsichtlich der Überlebenden (Daten=61) wurden 33 (54,1%) Patienten auf natürlichem Weg geboren, während 28 (45,9%) per Sectio caesarea geboren wurden. Von den Verstorbenen (Daten=8) wurden vier (50,0%) Patienten auf natürlichem Wege und vier (50,0%) Patienten per Sectio caesarea geboren.

4.1.4. Ergebnisse zum Geburtsgewicht

Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Überlebenden (Daten=61) lag bei $2476,89 \pm 744,57$ g, wobei die Spannweite von 660g bis 4250g reichte und ein Median von 2610,00g vorlag. Bei den Verstorbenen (Daten=8) lag das durchschnittliche Geburtsgewicht hingegen bei $1980,00 \pm 655,61$ g, die Spannweite betrug 1200-3000g und der Median lag bei 2005,00g. *Abbildung 28* demonstriert die Verteilung der Patienten auf verschiedene Kategorien des Geburtsgewichts. Die Überlebensquote und Letalität von Patienten mit einem kategorisierten Geburtsgewicht sind *Tabelle 30* zu entnehmen.

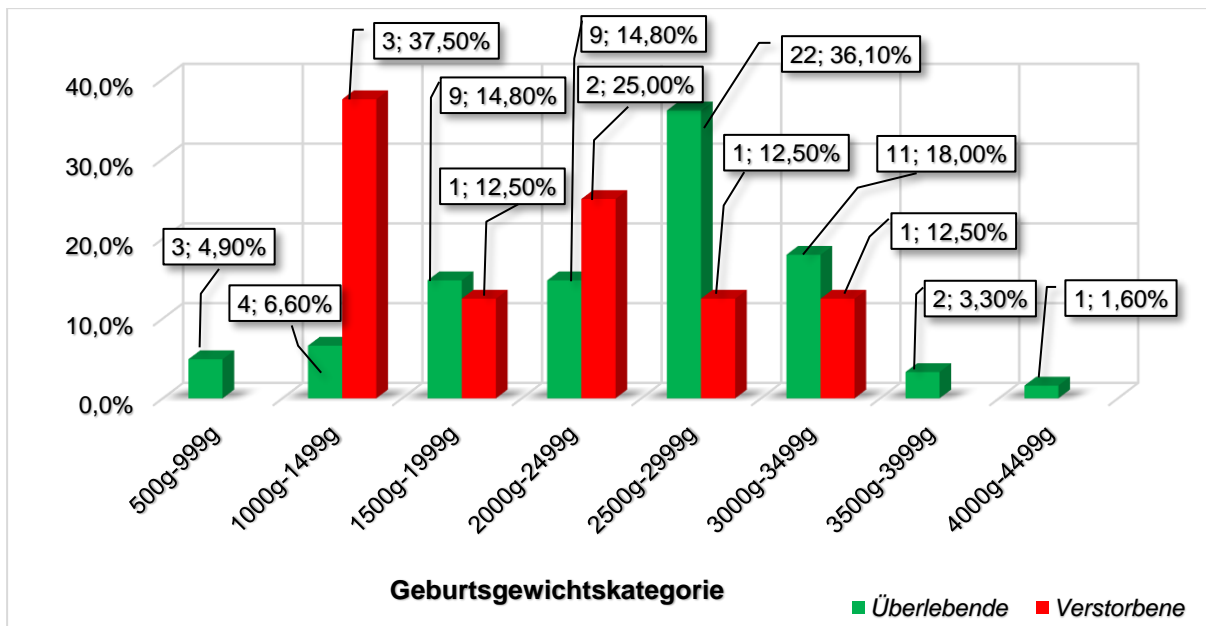


Abbildung 28: Balkendiagramm mit Darstellung der Häufigkeiten der verschiedenen Kategorien des Geburtsgewichts; Angabe der Fallzahl, die Prozentangabe bezieht sich jeweils auf alle Überlebenden bzw. Verstorbenen

Patientengruppen, gegliedert anhand des Geburtsgewichts		Überlebende		Verstorbene	
D=69, Ü=61, V=8	Gruppe: Geburtsgewicht <1000g	3	100%	0	0%
	Gruppe: Geburtsgewicht ≥1000g	58	87,9%	8	12,1%
	Gruppe: Geburtsgewicht <1500g	7	70%	3	30%
	Gruppe: Geburtsgewicht ≥1500g	54	91,5%	5	8,5%
	Gruppe: Geburtsgewicht <1800g	9	75%	3	25%
	Gruppe: Geburtsgewicht ≥1800g	52	91,2%	5	8,8%
	Gruppe: Geburtsgewicht <2000g	16	80%	4	20%
	Gruppe: Geburtsgewicht ≥2000g	45	91,8%	4	8,2%
	Gruppe: Geburtsgewicht <2500g	25	80,6%	6	19,4%
Gruppe: Geburtsgewicht ≥2500g	36	94,7%	2	5,3%	

Tabelle 30: Überlebensquote und Letalität der Patienten mit einer bestimmten Kategorie des Geburtsgewichts; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich

4.1.5. Ergebnisse zur Körperlänge und zum Kopfumfang bei Geburt

Hinsichtlich der Überlebenden lag die durchschnittliche Körperlänge (Daten=56) bei 47,31cm, die Spannweite reichte von 37-51cm. Der durchschnittliche Kopfumfang (Daten=46) betrug 32,87cm bei einer Spannweite von 24,5-39,5cm. Die Körperlänge der Verstorbenen (Daten=7) lag bei durchschnittlich 44,57cm (38-50cm) sowie der durchschnittliche Kopfumfang (Daten=6) bei 31,38cm (28-34cm).

4.2. Mütterliche Parameter

4.2.1. Gravidität und Parität

Die Ergebnisse hinsichtlich der Gravidität und der Parität sind in den untenstehenden *Tabellen 31 und 32* aufgelistet.

Gravidität		Überlebende		Verstorbene	
D=66, Ü=58, V=8	1-Gravida	29	50,0%	1	12,5%
	2-Gravida	14	24,1%	6	75,0%
	3-Gravida	10	17,2%	0	0%
	4-Gravida	1	1,7%	1	12,5%
	5-Gravida	1	1,7%	0	0%
	6-Gravida	3	4,8%	0	0%

Tabelle 31: Häufigkeiten der Gravidität, unterteilt in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten der Überlebenden, V=Daten der Verstorbenen

Parität		Überlebende		Verstorbene	
D=66, Ü=58, V=8	1-Para	35	60,3%	2	25,0%
	2-Para	15	25,9%	5	62,5%
	3-Para	5	8,6%	1	12,5%
	4-Para	2	3,4%	0	0%
	5-Para	1	1,7%	0	0%

Tabelle 32: Häufigkeiten der Parität, unterteilt in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten der Überlebenden, V=Daten der Verstorbenen

4.2.2. Ergebnisse zum Alter der Mütter

Das durchschnittliche Alter der Mütter der Überlebenden (Daten=51) lag bei 28,75 Jahren, mit einem Minimum von 16 sowie einem Maximum von 40 Jahren. Die Standardabweichung lag bei $\pm 5,55$ Jahren. Das durchschnittliche mütterliche Alter der Verstorbenen (Daten=7) lag hingegen bei 26,14 Jahren, mit einem Minimum von 20, einem Maximum von 33 und einer Standardabweichung von $\pm 3,85$ Jahren.

4.3. Perinatale und schwangerschaftsassozierte Parameter

4.3.1. Pränatale Risikofaktoren

Hinsichtlich der Überlebenden (Daten=62) lag in 47 Fällen (75,8%) ein pränataler Risikofaktor vor, während dies bzgl. der Verstorbenen (Daten=8) für sechs Fälle (75,0%) zutraf. Betrachtet man die Gruppe der Patienten mit vorhandenem pränatalem Risikofaktor (53 Fälle), so überlebten 47 Patienten (88,7%), während in der Gruppe der Patienten ohne pränatalem Risikofaktor (17 Fälle) 15 Patienten überlebten (88,2%). Die einzelnen pränatalen Risikofaktoren sind *Tabelle 33* zu entnehmen.

Pränatale Risikofaktoren		Überlebende		Verstorbene	
D=70, Ü=62, V=8	Polyhydramnion	30	48,4%	5	62,5%
	Intrauterine Wachstumsrestriktion	21	33,9%	4	50,0%
	Alter bei Schwangerschaft über 35 Jahre	7	11,3%	0	0%
	Adipositas	6	9,7%	0	0%
	Plazentainsuffizienz	3	4,8%	2	25,0%
	Präeklampsie	4	6,5%	0	0%
	Nikotinabusus	2	3,2%	2	25,0%
	Gestationsdiabetes	2	3,2%	1	12,5%
	Diabetes mellitus	3	4,8%	0	0%
	Geminigravidität	2	3,2%	0	0%
	Arterielle Hypertonie	2	3,2%	0	0%
	Künstliche Insemination	2	3,2%	0	0%
	Drillingsschwangerschaft	1	1,6%	0	0%
	Insertio velamentosa	1	1,6%	0	0%
	Alkoholabusus	0	0%	1	12,5%
	Mütterliche Epilepsie	1	1,6%	0	0%
	Geschwisterkind mit Nierenagenesie	0	0%	1	12,5%
	Mutter hatte selbst ÖAT	1	1,6%	0	0%
	Zustand nach Hormonbehandlung	1	1,6%	0	0%
Alter bei Schwangerschaft unter 18 Jahre	1	1,6%	0	0%	

Tabelle 33: Häufigkeit der pränatalen Risikofaktoren verteilt auf Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich

4.3.2. Perinatale Komplikationen

Bezüglich der Überlebenden (Daten=58) kam es bei 29 Patienten (50,0%) zu einer perinatalen Komplikation, während eine solche bei den Verstorbenen (Daten=8) in sechs Fällen (75,0%) auftrat. Betrachtet man die Gruppe der Patienten, bei welchen eine perinatale Komplikation auftrat, als Ganzes (35 Fälle), so überlebten von diesen insgesamt 29 Patienten (82,8%), während in der Gruppe der Patienten ohne eine solche Komplikation (31 Fälle) 29 Patienten überlebten (93,5%). Die einzelnen perinatalen Komplikationen sind in *Tabelle 34* aufgelistet.

Perinatale Komplikationen		Überlebende		Verstorbene	
D=66, Ü=58, V=8	ANS Grad I	3	5,2%	0	0%
	ANS Grad II	4	6,9%	0	0%
	ANS Grad III	5	8,6%	0	0%
	ANS Grad IV	2	3,5%	0	0%
	Asphyxia neonatorum	1	1,7%	1	12,5%
	Aspirationen	9	15,5%	0	0%
	Aspirationspneumonie	1	1,7%	0	0%
	Durchwanderungsperitonitis infolge eines Ileus	1	1,7%	0	0%
	Dystelektase von Anteilen beider Lungen	1	1,7%	0	0%
	Hypoglykämie	2	3,5%	0	0%
	Kleine Nebennierenblutung links	1	1,7%	0	0%
	Kongenitale periphere Fazialisparese	2	3,5%	0	0%
	Kontrastmittelaspiration	1	1,7%	0	0%
	Krampfanfall	1	1,7%	0	0%
	Kreislaufinstabilität bei Luftübertritt von TÖF in Abdomen	0	0%	2	25%
	Kreislaufinstabilität bei Luftübertritt von TÖF in Abdomen und kongenitalem Vitium cordis	1	1,7%	1	12,5%
	Nabelschnurvorfal	2	3,5%	0	0%
	Schweres Pneumoperitoneum bei großflächiger Ruptur des abdominalen Ösophagus und der kleinen Magenkurvatur	0	0%	1	12,5%
	Geringes Pneumoperitoneum bei kleinflächiger Ruptur des abdominalen Ösophagus	1	1,7%	0	0%
	Postnatale Reanimation	3	5,2%	1	12,5%
Vorzeitige Plazentalösung intrasectionem	1	1,7%	0	0%	
Zunehmende Herzinsuffizienz	0	0%	1	12,5%	
Volvulus nicht näher bezeichneter Darmanteile	0	0%	1	12,5%	

Tabelle 34: Häufigkeit der perinatalen Komplikationen verteilt auf Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich

4.3.3. Ergebnisse zu den APGAR-Scores

Die Ergebnisse hinsichtlich der APGAR-Scores sind in der untenstehenden *Tabelle 35* aufgelistet.

Parameter bzgl. des APGAR-Scores		Überlebende	Verstorbene
D=63; Ü=55; V=8	Mittlerer APGAR-Score nach 1 Minute, Spannweite und Standardabweichung	6,93 ± 2,12 (1-9)	4,75 ± 2,82 (1-9)
D=66; Ü=68; V=8	Mittlerer APGAR-Score nach 5 Minuten, Spannweite und Standardabweichung	8,57 ± 1,33 (4-10)	7,13 ± 1,81 (5-10)
D=65; Ü=57; V=8	Mittlerer APGAR-Score nach 10 Minuten, Spannweite und Standardabweichung	9,18 ± 0,93 (6-10)	7,63 ± 1,30 (6-10)

Tabelle 35: Auflistung der Mittelwerte, der Standardabweichung und der Spannweite der verschiedenen APGAR-Scores, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten der Überlebenden, V=Daten der Verstorbenen

4.3.4. Indikationen der perinatalen Intubation

Eine Intubation mit maschineller Beatmung war bei 13 (22,4%) Überlebenden (Daten=58) und bei sieben (87,5%) Verstorbenen (Daten=8) erforderlich, wobei es sich in allen Fällen um eine perinatale Intubation handelte. In der Gruppe der Patienten, die intubiert werden mussten (20 Fälle), überlebten schließlich 13 (65,0%) Patienten, während in der Gruppe ohne Intubation (46 Fälle) 45 (97,8%) Patienten überlebten.

Insgesamt waren elf Intubationsindikationen (55,0%) auf respiratorische Ursachen zurückzuführen, acht (40,0%) hingegen waren durch andere Pathologien begründet. Eine Indikation (5,0%) beruhte auf einem Atemnotsyndrom und einer Kreislaufinstabilität, weshalb diese einen Zwischenfall darstellte.

Betrachtet man die Überlebenden von den Verstorbenen getrennt, so zeigte sich bei den intubierten Überlebenden (13 Fälle), dass elf Intubationsindikationen (84,6%) auf eine respiratorische Ursache zurückzuführen waren und je eine (7,7%) auf eine andere Ursache bzw. den zuvor genannten Zwischenfall. Bei den intubierten Verstorbenen (7 Fälle) war hingegen keine Intubationsindikation direkt durch eine respiratorische Ursache begründet. In dieser Gruppe überwiegte die perinatale Kreislaufinstabilität mit drei Fällen (42,9%), während in zwei Fällen (28,9%) die Diagnose eines schweren Vitiums, sowie in je einem Fall (14,3%) eine Asphyxie bzw. schwere Fehlbildungszeichen die Indikation zur Intubation gaben. *Abbildung 29* demonstriert die Verteilung der Intubationsindikationen auf Überlebende und Verstorbene.

Eine respiratorische Ursache stellte in insgesamt elf (55%) Fällen die Intubationsindikation, in neun (45%) stand eine andere Ursache im Vordergrund.

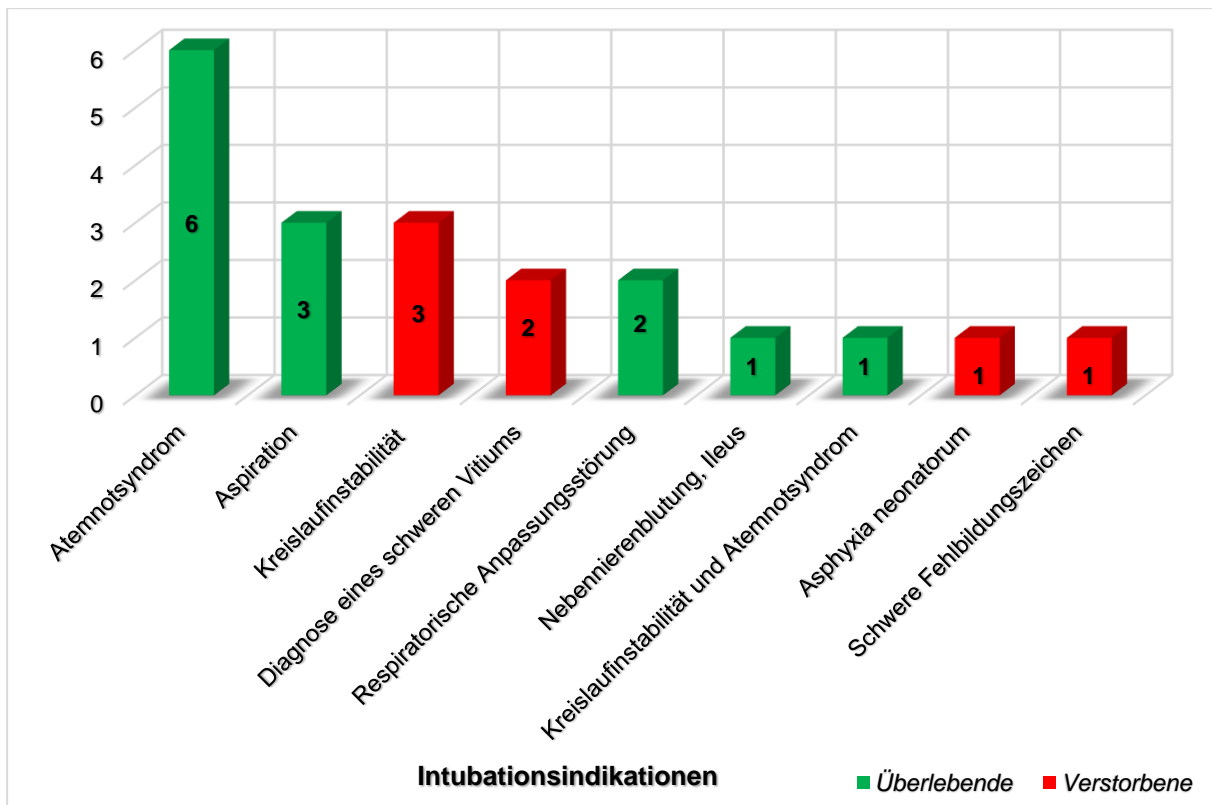


Abbildung 29: Balkendiagramm mit Darstellung der Anzahl der Fälle der jeweiligen Intubationsindikation, verteilt auf Überlebende und Verstorbene, Fallzahl=20

4.3.5. Ergebnisse zum Nabelschnurarterien-pH-Wert

Die Ergebnisse hinsichtlich des Nabelschnurarterien-pH-Wertes sind in der untenstehenden *Tabelle 36* aufgeführt.

Parameter bzgl. des Nabelschnurarterien-pH-Werts		Überlebende		Verstorbene	
D=52. Ü=44, V=6	Durchschnittlicher Nabelschnurarterien-pH-Wert, Standardabweichung und Spannweite	7,29 ± 0,08 (7,09-7,44)		7,28 ± 0,05 (7,19-7,33)	
	Nabelschnurarterien-pH-Wert: > 7,2	38	86,4%	5	83,3%
	Nabelschnurarterien-pH-Wert: 7,1 - 7,2	5	11,4%	1	16,7%
	Nabelschnurarterien-pH-Wert: < 7,1	1	2,3%	0	0%

Tabelle 36: Auflistung des Mittelwerts, der Standardabweichung und der Spannweite des Nabelschnurarterien-pH-Wertes sowie Häufigkeiten verschiedener Kategorien; D=Daten vorhanden, Ü=Daten der Überlebenden, V=Daten der Verstorbenen

4.4. Parameter hinsichtlich der assoziierten kongenitalen Fehlbildungen

4.4.1. Überblick über die assoziierten Fehlbildungen

Die Häufigkeiten der einzelnen Fehlbildungskategorien jeweils in der Gruppe der Überlebenden (Daten=61) bzw. Verstorbenen (Daten=8) ist in *Abbildung 30* dargestellt. Hinsichtlich der Überlebenden lag in 15 (24,6%) Fällen keine weitere Fehlbildung vor, während in 46 (75,4%) Fällen mindestens eine weitere Fehlbildung bestand. Betrachtet man die Verstorbenen, so lag in allen acht Fällen (100%) mindestens eine weitere Fehlbildung vor. Die jeweiligen Überlebensquoten der Patientengruppen, welche eine bestimmte Fehlbildungskategorie aufwiesen, sind in *Tabelle 37* aufgeführt.

Eine VATER- bzw. VACTERL-Assoziation bestand bei sechs (9,8%) Überlebenden und bei drei (37,5%) Verstorbenen. Eine CHARGE-Assoziation lag bei drei (4,9%) Überlebenden vor. Fernerhin wiesen ein (1,6%) Überlebender sowie drei (37,5%) Verstorbene eine chromosomale Aberration auf. Ein (12,5%) verstorbener Patient, bei dem eine VATER- bzw. VACTERL-Assoziation festgestellt wurde, zeigte zudem die typischen Charakteristika eines Potter-Syndroms.

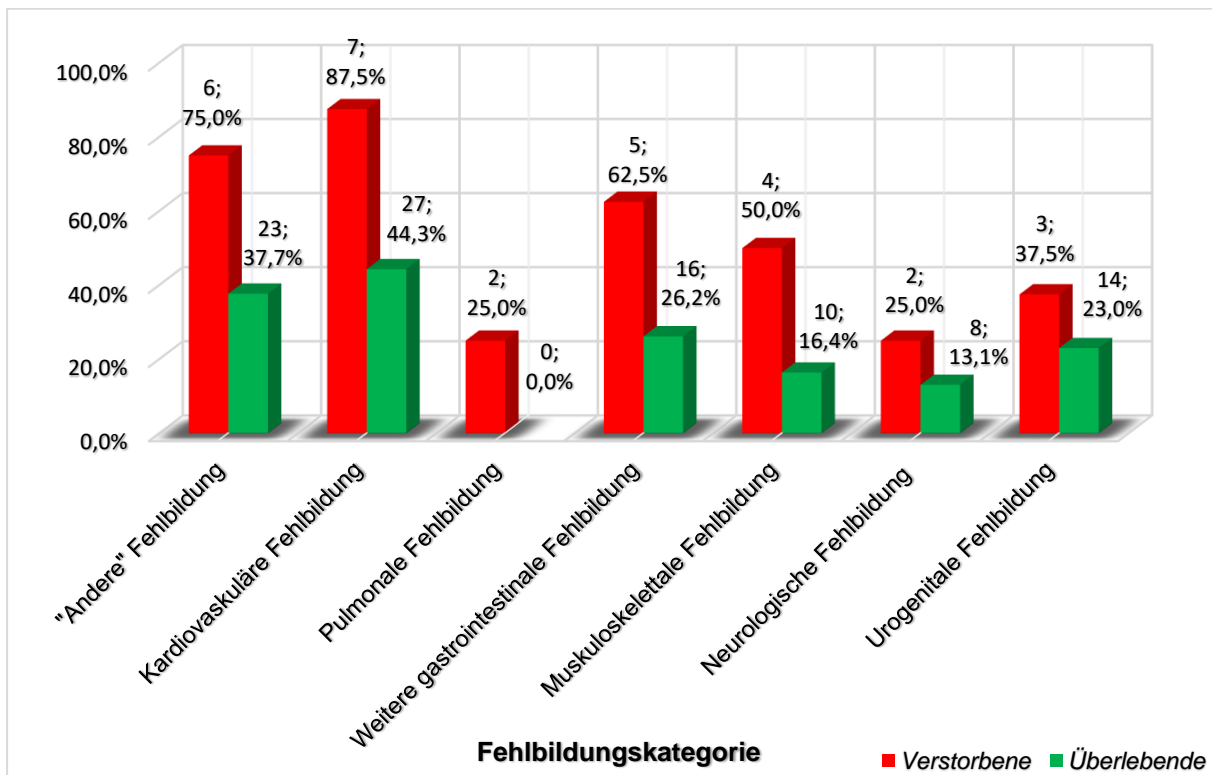


Abbildung 30: Balkendiagramm mit Darstellung der Häufigkeiten der verschiedenen Fehlbildungskategorien; Angabe der Fallzahl sowie Prozentangabe bezogen auf jeweils alle Überlebenden bzw. Verstorbenen; Mehrfachnennungen möglich

Patientengruppen mit einer bestimmten Fehlbildungskategorie bzw. einem Syndrom		Überlebende		Verstorbene	
D=69; Ü=61; V=8	Gruppe: isoliert aufgetretene ösophageale Fehlbildung	15	100%	0	0%
	Gruppe: ösophageale Fehlbildung und weitere Anomalien	46	85,2%	8	14,8%
	Gruppe: andere Fehlbildung	23	79,3%	6	20,7%
	Gruppe: keine andere Fehlbildung	38	95,0%	2	5,0%
	Gruppe: kardiovaskuläre Fehlbildung	27	79,4%	7	20,6%
	Gruppe: keine kardiovaskuläre Fehlbildung	34	97,1%	1	2,9%
	Gruppe: pulmonale Fehlbildung	0	0%	2	100%
	Gruppe: keine pulmonale Fehlbildung	61	91,1%	6	8,9%
	Gruppe: weitere gastrointestinale Fehlbildung	16	76,2%	5	23,8%
	Gruppe: keine weitere gastrointestinale Fehlbildung	45	93,8%	3	6,2%
	Gruppe: muskuloskelettale Fehlbildung	10	71,4%	4	28,6%
	Gruppe: keine muskuloskelettale Fehlbildung	51	92,7%	4	7,3%
	Gruppe: neurologische Fehlbildung	8	80,0%	2	20,0%
	Gruppe: keine neurologische Fehlbildung	53	89,8%	6	10,2%
	Gruppe: urogenitale Fehlbildung	14	82,4%	3	17,6%
	Gruppe: keine urogenitale Fehlbildung	47	90,4%	5	8,6%
	Gruppe: spezifisch renale Fehlbildung	7	70,0%	3	30,0%
	Gruppe: keine spezifisch renale Fehlbildung	54	91,5%	5	8,5%
	Gruppe: VATER/VACTERL-Assoziation	6	66,7%	3	33,3%
	Gruppe: keine VATER/VACTERL-Assoziation	55	91,7%	5	8,3%
Gruppe: CHARGE-Assoziation	3	100%	0	0%	
Gruppe: keine CHARGE-Assoziation	58	87,8%	8	12,2%	
Gruppe: numerische chromosomale Aberration	1	33,3%	2	66,7%	
Gruppe: keine numerische chromosomale Aberration	60	90,9%	6	8,1%	

Tabelle 37: Überlebensquote und Letalität der Patienten mit einer bestimmten Fehlbildungskategorie bzw. einem bestimmten Syndrom; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich

4.4.2. Ergebnisse zu den chromosomalen Aberrationen

Es wies einer (1,6%) der überlebenden Patienten eine chromosomale Aberration auf, wobei es sich um eine Trisomie 21 handelte. Von den verstorbenen Patienten hingegen wiesen drei (37,5%) Patienten eine chromosomale Aberration auf. Es handelte sich hierbei in zwei Fällen um eine Trisomie 18 sowie in einem Fall um ein DiGeorge-Syndrom.

4.4.3. Ergebnisse zu den pulmonalen Fehlbildungen

Eine pulmonale Fehlbildung bestand bei keinem der Überlebenden, jedoch lag sie in zwei (25,0%) verstorbenen Fällen vor. Es handelte sich dabei in einem (12,5%) Fall um eine unilaterale komplette Lungenagenesie sowie in einem (12,5%) Fall um eine unilaterale Lungenhypoplasie.

4.4.4. Ergebnisse zu den „anderen“ Fehlbildungen

Die Verteilung der Malformationen der Kategorie „andere“ Fehlbildungen, differenziert in Überlebende und Verstorbene, ist in der untenstehenden *Tabelle 38* aufgezeigt.

„Andere“ Fehlbildungen		Überlebende		Verstorbene	
D=e9, Ü=e1, V=8	Tracheomalazie	7	11,5%	0	0%
	Craniofaziale Dymorphie	2	3,3%	3	37,5%
	Singuläre Nabelschnurarterie	5	8,2%	0	0%
	Faziale Dymorphie	1	1,6%	2	25,0%
	Großes aurikuläres Fibrom	1	1,6%	1	12,5%
	Choanalatresie unilateral	2	3,3%	0	0%
	Große Hämangiome	2	3,3%	0	0%
	Iriskolobom unilateral	2	3,3%	0	0%
	Netzhaut-Aderhaut-Kolobom unilateral	2	3,3%	0	0%
	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte bilateral	1	1,6%	1	12,5%
	Trachealstenose	1	1,6%	1	12,5%
	Anotie unilateral	0	0%	1	12,5%
	Choanalatresie bilateral	1	1,6%	0	0%
	Choanalstenose bilateral	1	1,6%	0	0%
	Dermoid des Auges unilateral	1	1,6%	0	0%
	Ektopie der Thymusanlage	0	0%	1	12,5%
	Ichthyosis vulgaris	1	1,6%	0	0%
	Knochensporn occipital	1	1,6%	0	0%
	Kongenitale Larynxstenose	1	1,6%	0	0%
	Nebennilz	1	1,6%	0	0%
	Papillenkolobom des Auges unilateral	1	1,6%	0	0%
	Synechien der Nase	1	1,6%	0	0%
	Thymushypoplasie	0	0%	1	12,5%
	Tränenwegsstenose unilateral	1	1,6%	0	0%
Uvula bipartita	0	0%	1	12,5%	
Netzhaut-Aderhaut-Opticus-Kolobom bilateral	1	1,6%	0	0%	
Ohrmuscheldysplasie unilateral	1	1,6%	0	0%	

Tabelle 38: Häufigkeiten der Malformationen der Kategorie „andere“ Fehlbildungen, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich

4.4.5. Ergebnisse zu den kardiovaskulären Fehlbildungen

Die einzelnen kardiovaskulären Fehlbildungen sowie deren Häufigkeit, differenziert in Überlebende und Verstorbene, sind in der folgenden *Tabelle 39* aufgelistet.

Kardiovaskuläre Fehlbildungen		Überlebende		Verstorbene	
D=69, Ü=61, V=8	Atriumseptumdefekt Typ II	12	19,7%	2	25,0%
	Ventrikelseptumdefekt	10	16,4%	4	50,0%
	Persistierender Ductus arteriosus	4	6,6%	4	50,0%
	Rechts deszendierende Aorta	3	4,9%	1	12,5%
	Aortopulmonale Kollaterale	3	4,9%	0	0%
	Ventrikelseptumdefekt überreitende Aorta	1	1,6%	2	25,0%
	Pulmonalklappenstenose	2	3,3%	1	12,5%
	Rechtsherzhypertrophie	2	3,3%	1	12,5%
	Transposition der großen Arterien	0	0%	3	37,5%
	Aortenisthmusstenose	2	3,3%	1	12,5%
	Arteria lusoria	0	0%	2	25,0%
	Atrioventrikularseptumdefekt	0	0%	2	25,0%
	Dextrokardie	1	1,6%	1	12,5%
	Fallot-Tetralogie	1	1,6%	1	12,5%
	Double Outlet Right Ventricle	0	0%	2	25,0%
	Atriumseptumdefekt vom Sinus-venosus-Typ	0	0%	1	12,5%
	Aneurysma des Ductus arteriosus	1	1,6%	0	0%
	Aortenbogenhypoplasie	1	1,6%	0	0%
	Aortenbogenobstruktion	1	1,6%	0	0%
	Doppelung des Aortenbogens	1	1,6%	0	0%
	Aortenklappenstenose bei bikuspider Klappe	1	1,6%	0	0%
	Hypoplasie der Aorta ascendens und des Aortenbogens	0	0%	1	12,5%
	Hypoplastische Pulmonalarterie	0	0%	1	12,5%
	Hypoplastische und dysplastische Aortenklappe	0	0%	2	25,0%
	Mitralatresie mit hypoplastischem linkem Ventrikel	0	0%	1	12,5%
	Periphere Pulmonalstenose	1	1,6%	0	0%
	Persistierende obere Hohlvene links	0	0%	1	12,5%
	Pulmonalatresie	0	0%	1	12,5%
Double Inlet Left Ventricle	0	0%	1	12,5%	
Unterbrochener Aortenbogen Typ A	0	0%	1	12,5%	

Tabelle 39: Häufigkeiten der Malformationen der Kategorie kardiovaskuläre Fehlbildungen, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich

4.4.6. Ergebnisse zu den weiteren gastrointestinalen Fehlbildungen

Die weiteren gastrointestinalen Fehlbildungen sowie deren Häufigkeit, differenziert in Überlebende und Verstorbene, sind in der folgenden *Tabelle 40* aufgelistet.

Weitere gastrointestinale Fehlbildungen		Überlebende		Verstorbene	
D=69, Ü=61, V=8	Malrotation I	8	13,1%	2	25,0%
	Externe Duodenalstenose	7	11,5%	1	12,5%
	Analatresie	3	4,9%	1	12,5%
	Pancreas anulare	3	4,9%	0	0%
	Meckel-Divertikel	2	3,3%	1	12,5%
	Rektumatresie	2	3,3%	1	12,5%
	Atresie von nicht näher bezeichneten Darmanteilen	1	1,6%	0	0%
	Dünndarntumor aus exokrinem, heterotropem Pankreasgewebe	1	1,6%	0	0%
	Externe Colonstenose	1	1,6%	0	0%
	Angeborene Pylorusstenose	1	1,6%	0	0%
	Mediane Zwerchfellhernie	0	0%	1	12,5%
	Mesenterium ileocolicum commune partiale	0	0%	1	12,5%
	Kloakenmissbildung	1	1,6%	0	0%
	Leberdivertikel	1	1,6%	0	0%

Tabelle 40: Häufigkeiten der Malformationen der Kategorie weitere gastrointestinale Fehlbildungen, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich

4.4.7. Ergebnisse zu den muskuloskelettalen Fehlbildungen

Die muskuloskelettalen Fehlbildungen sowie deren Häufigkeit, differenziert in Überlebende und Verstorbene, sind in der folgenden *Tabelle 41* aufgelistet.

Muskuloskelettale Fehlbildungen		Überlebende		Verstorbene	
D=69, Ü=61, V=8	Keilwirbelbildung im Brustwirbelsäulen-Bereich	2	3,3%	1	12,5%
	Skoliose	2	3,3%	1	12,5%
	Hüftdysplasie unilateral, nicht näher bezeichnet	3	4,9%	0	0%
	Vertebraldefekte, nicht näher bezeichnet	1	1,6%	1	12,5%
	Femurhypoplasie unilateral	1	1,6%	0	0%
	Gabelbildung der 1. Rippe unilateral	1	1,6%	0	0%
	Hammerzehe bilateral	0	0%	1	12,5%
	Hemivertebralbildung des 5. Lendenwirbels	1	1,6%	0	0%
	Hypoplasie der 2.-4.Rippe unilateral	0	0%	1	12,5%
	Mandibulahypoplasie	0	0%	1	12,5%
	Fehlendes Daumengrundgelenk bilateral	1	1,6%	0	0%
	Klumpfuß unilateral	0	0%	1	12,5%
	Hexadaktylie unilateral	1	1,6%	0	0%
	Schmetterlingswirbel des 4. Brustwirbels	1	1,6%	0	0%
	Blockwirbelbildung im Brustwirbelsäulen- und Lendenwirbelsäulen-Bereich sowie des Sakrums	1	1,6%	0	0%
	Spaltwirbelbildung im Brustwirbelsäulen-Bereich	1	1,6%	0	0%
	Halbwirbel im Brustwirbelsäulen-Bereich	1	1,6%	0	0%
Schmetterlingswirbel im Brustwirbelsäulen-Bereich	1	1,6%	0	0%	

Tabelle 41: Häufigkeiten der Malformationen der Kategorie muskuloskelettale Fehlbildungen, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich

4.4.8. Ergebnisse zu den neurologischen Fehlbildungen

Die neurologischen Fehlbildungen sowie deren Häufigkeit, differenziert in Überlebende und Verstorbene, sind in der folgenden *Tabelle 42* aufgelistet.

Neurologische Fehlbildungen		Überlebende		Verstorbene	
D=69, Ü=61, V=8	Mikrozephalie	4	6,6%	0	0%
	Hirnatrophie, nicht näher bezeichnet	2	3,3%	0	0%
	Hydrozephalus e vacuo	1	1,6%	1	12,5%
	Myelomeningozele	1	1,6%	1	12,5%
	Arnold-Chiari-Malformation Typ 2	1	1,6%	0	0%
	Balkenhypoplasie	1	1,6%	0	0%
	Hirnstammhypoplasie	1	1,6%	0	0%
	Meningozele Höhe LWK4	1	1,6%	0	0%
	Hydrozephalus occlusus	1	1,6%	0	0%
	Syringomyelie	1	1,6%	0	0%
	Tethered-Cord-Syndrom	1	1,6%	0	0%
	Neurogene Schluckstörung	1	1,6%	0	0%

Tabelle 42: Häufigkeiten der Malformationen der Kategorie neurologische Fehlbildungen, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich

4.4.9. Ergebnisse zu den urogenitalen Fehlbildungen

Die urogenitalen Fehlbildungen sowie deren Häufigkeit, differenziert in Überlebende und Verstorbene, sind in der folgenden *Tabelle 43* aufgelistet.

Urogenitale Fehlbildungen		Überlebende		Verstorbene	
D=69, Ü=61, V=8	Hufeisennierte	5	8,2%	0	0%
	Angeborene Hydronephrose bilateral	2	3,3%	0	0%
	Nierenagenesie unilateral	1	1,6%	1	12,5%
	Ovarialzyste unilateral	2	3,3%	0	0%
	Hypospadie	1	1,6%	0	0%
	Doppelnieren bilateral	0	0%	1	12,5%
	Doppelnieren unilateral	1	1,6%	0	0%
	Uterus bicornis	1	1,6%	0	0%
	Gonadenhypoplasie	1	1,6%	0	0%
	Hymenanhängsel	1	1,6%	0	0%
	Kloakenmissbildung	1	1,6%	0	0%
	Megaureter bilateral	1	1,6%	0	0%
	Mikropenis	1	1,6%	0	0%
	Multizystische degenerierte Niere unilateral	1	1,6%	0	0%
	Scrotum bipartitum	1	1,6%	0	0%
	Ureter fissus bilateral	0	0%	1	12,5%
	Vesiko-urethraler Reflux Grad II unilateral	1	1,6%	0	0%
	Nierenagenesie bilateral	0	0%	1	12,5%
	Ureteragenesie bilateral	0	0%	1	12,5%
	Blasenagenesie	0	0%	1	12,5%
Genitalhypoplasie	1	1,6%	0	0%	
Vesiko-renaler Reflux Grad III bilateral	1	1,6%	0	0%	
Hodenagenesie unilateral	1	1,6%	0	0%	

Tabelle 43: Häufigkeiten der Malformationen der Kategorie urogenitale Fehlbildungen, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich

4.4.10. Ergebnisse zu den weiteren Fehlbildungssyndromen

Die Ergebnisse hinsichtlich der weiteren Fehlbildungssyndrome sind in der untenstehenden *Tabelle 44* aufgelistet.

Fehlbildungssyndrom		Überlebende		Verstorbene	
D=69, Ü=61, V=8	VACTERL-Assoziation	3	4,9%	2	25,0%
	VACTER-Assoziation	2	3,3%	0	0%
	VATERL-Assoziation	0	0%	1	12,5%
	VACTER-H-Assoziation	1	1,6%	0	0%
	CHARGE-Assoziation	3	4,9%	0	0%
	Potter-Syndrom	0	0%	1	12,5%

Tabelle 44: Häufigkeiten der weiteren Fehlbildungssyndrome, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich

4.4.11. Ergebnisse zu den Fehlbildungsdefinitionen der Klassifikationen

Die Ergebnisse hinsichtlich der Einteilung der Patienten bzgl. der Definitionen bestimmter Fehlbildungskonstellationen der Klassifikationen sind in der untenstehenden *Tabelle 45* dargestellt. Die Überlebensquote in der Gruppe der Patienten, welche eine bestimmte Fehlbildungskategorie aufwiesen, ist in *Tabelle 46* aufgeführt. Die *Tabellen 47 bis 49* stellen die patientenspezifische Zuteilung der kardiovaskulären Fehlbildungen als auch der Prüfung, ob ein zyanotisches oder azyanotisches Vitium cordis bestand, dar. *Tabelle 50* demonstriert die Untersuchung, ob eine schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. (*SPITZ et al., 1994*) bzw. nach Hartley et al. (*HARTLEY et al., 2016*) vorlag und *Tabelle 51*, ob eine komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. (*YAMOTO et al., 2018*) bestand.

Häufigkeiten der verschiedenen Fehlbildungsdefinitionen		Überlebende		Verstorbene	
D=69, Ü=61, V=8	Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Turner et al. (<i>TURNER et al., 2014</i>)	22	36,1%	7	87,5%
	Renale Fehlbildung, definiert nach Turner et al. (<i>TURNER et al., 2014</i>)	9	14,8%	3	37,5%
D=66, Ü=58, V=8	Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. (<i>SPITZ et al., 1994</i>)	13	22,4%	7	87,5%
	Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Hartley et al. (<i>HARTLEY et al., 2016</i>)	6	10,3%	7	87,5%
	Komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. (<i>YAMOTO et al., 2018</i>)	1	1,7%	7	87,5%
	Schwere renale Fehlbildung, definiert nach Hartley et al. (<i>HARTLEY et al., 2016</i>)	4	6,9%	2	25,0%
	Schwere Fehlbildung, definiert nach Karakus et al. (<i>KARAKUS et al., 2016</i>)	13	22,4%	8	100%

Tabelle 45: Häufigkeiten der verschiedenen Fehlbildungsdefinitionen, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich

Patientengruppen, welche eine bestimmte Fehlbildungsdefinition aufwiesen		Überlebende		Verstorbene	
D=69; Ü=61; V=8	Gruppe: Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Turner et al. (TURNER et al., 2014)	22	75,9%	7	24,1%
	Gruppe: Keine schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Turner et al. (TURNER et al., 2014)	39	97,5%	1	2,5%
	Gruppe: Renale Fehlbildung, definiert nach Turner et al. (TURNER et al., 2014)	9	75,0%	3	25,0%
	Gruppe: Keine renale Fehlbildung, definiert nach Turner et al. (TURNER et al., 2014)	52	91,2%	5	8,8%
D=66; Ü=58; V=8	Gruppe: Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. (SPITZ et al., 1994)	13	65,0%	7	35,0%
	Gruppe: Keine schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. (SPITZ et al., 1994)	45	97,8%	1	2,2%
	Gruppe: Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Hartley et al. (HARTLEY et al., 2016)	6	46,2%	7	53,8%
	Gruppe: Keine schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Hartley et al. (HARTLEY et al., 2016)	52	98,1%	1	1,9%
	Gruppe: Komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018)	1	12,5%	7	87,5%
	Gruppe: Keine komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018)	57	98,3%	1	1,7%
	Gruppe: Schwere renale Fehlbildung, definiert nach Hartley et al. (HARTLEY et al., 2016)	4	66,7%	2	33,3%
	Gruppe: Keine schwere renale Fehlbildung, definiert nach Hartley et al. (HARTLEY et al., 2016)	54	90,0%	6	10,0%
	Gruppe: Schwere Fehlbildung, definiert nach Karakus et al. (KARAKUS et al., 2016)	13	61,9%	8	38,1%
	Gruppe: Keine schwere Fehlbildung, definiert nach Karakus et al. (KARAKUS et al., 2016)	45	100%	0	0%

Tabelle 46: Überlebensquote und Letalität der Patienten, welche eine bestimmte Fehlbildungsdefinition aufwiesen bzw. nicht aufwiesen; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich

ID	Fehlbildung 1	Fehlbildung 2	Fehlbildung 3	Fehlbildung 4	Fehlbildung 5	Fehlbildung 6	Azyanotisches Vitium	Zyanotisches Vitium
2	Atriumseptumdefekt Typ II 1,2						x	
4	Atriumseptumdefekt Typ II 1,2	Dextrokardie ¹					x	
7	Double Outlet Right Ventricle mit Ventrikelseptumdefekt 1,3	Mitralatriesie mit hypoplastischem linkem Ventrikel	Transposition der großen Arterien 1,3	Persistierender Ductus arteriosus ¹	Aortenisthmusstenose vom hypoplastischen Typ 1,4	Hypo- und dysplastische Aortenklappe ¹	x	x
9	Double Inlet Left Ventricle ³	Hypoplasie der Aorta ascendens und des Aortenbogens ⁴	Transposition der großen Arterien 1,3	Atriumseptumdefekt Typ II 1,2	Arteria lusoria ¹	Persistierender Ductus arteriosus ¹	x	x
12	Fallot-Tetralogie 1,5							x
13	Ventrikelseptumdefekt 1,2						x	
15	Doppelter Aortenbogen	Aortenbogenobstruktion 1,4					x	
16	Aortopulmonale Kollaterale ⁶						x	
17	Double Outlet Right Ventricle mit Ventrikelseptumdefekt 1,3	Atriumseptumdefekt vom Sinusvenosus-Typ 1,2	Transposition der großen Arterien 1,3	Dextrokardie ¹	Persistierender Ductus arteriosus ¹	Persistierende linke obere Hohlvene	x	x
19	Aortenisthmusstenose 1,4	Aortenklappenstenose bei bikuspidar Klappe ¹					x	
21	Ventrikelseptumdefekt 1,2	Rechtsherzhypertrophie					x	

Tabelle 47: Patientenspezifische Darstellung (ID 2-21) der kardialen Fehlbildungen und Untersuchung dieser, ob es sich um ein azyanotisches bzw. zyanotisches Vitium cordis handelte, mittels der Literatur: ¹(PSCHYREMBEL, BACH, 2010); ²(SCHUMACHER, VOGT, 2008); ³(SCHUMACHER et al., 2008b); ⁴(SCHUMACHER et al., 2008a); ⁵(SCHUMACHER et al., 2008c); ⁶(EICKEN, 2008); (x)=vorhanden

ID	Fehlbildung 1	Fehlbildung 2	Fehlbildung 3	Fehlbildung 4	Fehlbildung 5	Fehlbildung 6	Azyanotisches Vitium	Zyanotisches Vitium
24	Persistierender Ductus arteriosus ¹						x	
28	Aortopulmonale Kollaterale ⁶						x	
29	Ventrikelseptumdefekt ^{1,2}	Atriumseptumdefekt Typ II ^{1,2}	Pulmonalklappenstenose ¹				x	
30	Ventrikelseptumdefekt ^{1,2}	Atriumseptumdefekt Typ II ^{1,2}					x	
33	Ventrikelseptumdefekt ^{1,2}						x	
34	Fallot-Tetralogie ^{1,5}	Arteria lusoria ¹					x	x
36	Rechts deszendierende Aorta						x	
38	Atriumseptumdefekt Typ II ^{1,2}						x	
41	Atrioventrikularseptumdefekt ^{1,2}						x	
42	Atriumseptumdefekt Typ II ^{1,2}						x	
43	Aneurysma des Ductus arteriosus						x	
44	Ventrikelseptumdefekt ^{1,2}	Atriumseptumdefekt Typ II ^{1,2}	Persistierender Ductus arteriosus ¹				x	
45	Ventrikelseptumdefekt ^{1,2}						x	

Tabelle 48: Patientenspezifische Darstellung (ID 24-45) der kardialen Fehlbildungen und Untersuchung dieser, ob es sich um ein azyanotisches bzw. zyanotisches Vitium cordis handelte, mittels der Literatur: ¹(PSCHYREMBEL, BACH, 2010); ²(SCHUMACHER, VOGT, 2008); ³(SCHUMACHER et al., 2008b); ⁴(SCHUMACHER et al., 2008a); ⁵(SCHUMACHER et al., 2008c); ⁶(EICKEN, 2008); (x)=vorhanden

ID	Fehlbildung 1	Fehlbildung 2	Fehlbildung 3	Fehlbildung 4	Fehlbildung 5	Fehlbildung 6	Azyanotisches Vitium	Zyanotisches Vitium
47	Pulmonalatriesie mit Ventrikelseptumdefekt 1, 5	Überreitende Aorta	Atriumseptumdefekt Typ II 1, 2	Hypoplastische Pulmonalarterie 1	Persistierender Ductus arteriosus 1	Rechts deszendierende Aorta	x	x
49	Atriumseptumdefekt Typ II 1, 2	Rechts deszendierende Aorta					x	
50	Aortenbogenhypoplasie 1, 4	Atriumseptumdefekt Typ II 1, 2					x	
52	Pulmonalklappenstenose 1						x	
53	Atrioventrikulärseptumdefekt 1, 2	Hypo- und dysplastische Aortenklappe 1	Unterbrochener Aortenbogen Typ A 4				x	x
62	Ventrikelseptumdefekt 1, 2	Atriumseptumdefekt Typ II 1, 2	Rechts deszendierende Aorta	Persistierender Ductus arteriosus 1			x	
63	Atriumseptumdefekt Typ II 1, 2						x	
68	Aortopulmonale Kollaterale 6						x	
70	Aortenisthmusstenose 1, 4	Persistierender Ductus arteriosus 1					x	
71	Ventrikelseptumdefekt 1, 2	Atriumseptumdefekt Typ II 1, 2					x	

Tabelle 49: Patientenspezifische Darstellung (ID 47-71) der kardialen Fehlbildungen und Untersuchung dieser, ob es sich um ein azyanotisches bzw. zyanotisches Vitium cordis handelte, mittels der Literatur: ¹(PSCHYREMBEL, BACH, 2010); ²(SCHUMACHER, VOGT, 2008); ³(SCHUMACHER et al., 2008b); ⁴(SCHUMACHER et al., 2008a); ⁵(SCHUMACHER et al., 2008c); ⁶(EICKEN, 2008); (x)=vorhanden

ID	Operation durchgeführt und/oder Medikation gegen Herzversagen; Falls keine Operation vor Versterben durchgeführt wurde, Prüfung der Operationsindikation und Durchführung mithilfe der Literatur	Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. (SPITZ et al., 1994)	Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Hartley et al. (HARTLEY et al., 2016)
2	Kein Therapiebedarf	Nein	Nein
4	Medikation	Ja	Nein
7	<ul style="list-style-type: none"> Exitus letalis infolge kardialer Dekompensation Operation durchgeführt 	Ja	Ja
9	<ul style="list-style-type: none"> Exitus letalis infolge kardialer Dekompensation Operation durchgeführt 	Ja	Ja
12	Intervention	Ja	Ja
13	Kein Therapiebedarf	Nein	Nein
15	Operation	Ja	Ja
16	Kein Therapiebedarf	Nein	Nein
17	Stets Operationsindikation des Double Outlet Right Ventricle innerhalb der ersten 6 Lebensmonate (SCHMID, ASFOUR, 2009)	Ja	Ja
19	Kein Therapiebedarf	Nein	Nein
21	Operation	Ja	Ja
24	Medikation	Nein	Nein
28	Medikation	Ja	Nein
29	Intervention	Ja	Ja
30	Medikation	Ja	Nein
33	Medikation	Ja	Nein
34	Stets Operationsindikation der Fallot-Tetralogie, bei symptomatischen Patienten zwischen dem 3.-4. Lebensmonat (SCHMID, ASFOUR, 2009)	Ja	Ja
36	Kein Therapiebedarf	Nein	Nein
38	Kein Therapiebedarf	Nein	Nein
41	Stets Operationsindikation eines Atrioventrikular-septumdefekts, bei Herzinsuffizienz möglichst zeitnah, bei asymptomatischen Patienten zwischen dem 4.-6. Lebensmonat (SCHMID, ASFOUR, 2009)	Ja	Ja
42	Kein Therapiebedarf	Nein	Nein
43	Kein Therapiebedarf	Nein	Nein
44	Operation	Ja	Ja
45	Medikation	Ja	Nein
47	<ul style="list-style-type: none"> Exitus letalis infolge kardialer Dekompensation Operation durchgeführt 	Ja	Ja
49	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe
50	Medikation	Ja	Nein
52	Kein Therapiebedarf	Nein	Nein
53	<ul style="list-style-type: none"> Exitus letalis infolge kardialer Dekompensation Stets Operationsindikation eines Atrioventrikular-septumdefekts, bei Herzinsuffizienz möglichst zeitnah, bei asymptomatischen Patienten zwischen dem 4.-6. Lebensmonat (SCHMID, ASFOUR, 2009) 	Ja	Ja
63	Kein Therapiebedarf	Nein	Nein
68	Kein Therapiebedarf	Nein	Nein
70	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe
71	Medikation	Ja	Nein

Tabelle 50: Prüfung der Kriterien der schweren kardialen Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. (SPITZ et al., 1994), sowie der schweren kardialen Fehlbildung, definiert nach Hartley et al. (HARTLEY et al., 2016), bei den Patienten mit kardiovaskulären Fehlbildungen;
Prüfung der Notwendigkeit einer Operation bei Vitium cordis und Versterben vor Durchführung einer Operation mittels Literatur (SCHMID, ASFOUR, 2009)

ID	Kardiale Operation unter Verwendung der EKZ	Falls keine Operation durchgeführt wurde, Prüfung der Operationsindikation und Durchführung mithilfe der Literatur	Komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018)
7	Operation unter Verwendung der EKZ durchgeführt		Ja
9	Operation unter Verwendung der EKZ durchgeführt		Ja
17	Keine Operation unter Einbezug der EKZ vor Versterben durchgeführt	Stets Operationsindikation des Double Outlet Right Ventricle innerhalb der ersten 6 Lebensmonate, dabei Eingriff unter Anwendung der EKZ (SCHMID, ASFOUR, 2009)	Ja
34	Keine Operation unter Einbezug der EKZ vor Versterben durchgeführt	Stets Operationsindikation bei Fallot-Tetralogie, bei symptomatischen Patienten zwischen dem 3.-4. Lebensmonat, dabei Eingriff unter Anwendung der EKZ (SCHMID, ASFOUR, 2009)	Ja
41	Keine Operation unter Einbezug der EKZ vor Versterben durchgeführt	Stets Operationsindikation bei Atrioventrikularseptumdefekt, bei Herzinsuffizienz möglichst zeitnah, bei asymptomatischen Patienten zwischen dem 4.-6. Lebensmonat, dabei Eingriff unter Anwendung der EKZ (SCHMID, ASFOUR, 2009)	Ja
44	Operation unter Verwendung der EKZ durchgeführt		Ja
47	Operation unter Verwendung der EKZ durchgeführt		Ja
53	Keine Operation unter Einbezug der EKZ vor Versterben durchgeführt	Stets Operationsindikation bei Atrioventrikularseptumdefekt, bei Herzinsuffizienz möglichst zeitnah, bei asymptomatischen Patienten zwischen dem 4.-6. Lebensmonat, dabei Eingriff unter Anwendung der EKZ (SCHMID, ASFOUR, 2009)	Ja

Tabelle 51: Prüfung der Kriterien einer komplexen kardialen Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018);

Falls eine kardiovaskuläre Fehlbildung vorlag und vor dem Versterben keine Operation unter Einbezug der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) durchgeführt wurde, so wurden die Operationsindikation und die Maßnahmen der Durchführung mithilfe der Literatur geprüft (SCHMID, ASFOUR, 2009)

4.4.12. Ergebnisse zu der Zuteilung auf Fehlbildungskategorien

Die untenstehende *Tabelle 52* zeigt die Häufigkeit der Patienten mit einer bestimmten Anzahl an Fehlbildungen, differenziert in Überlebende und Verstorbene. Die mittlere Anzahl an Fehlbildungskategorien lag bei den Überlebenden bei 1,61, mit einem Minimum von null und einem Maximum von fünf betroffenen Systemen, sowie bei den Verstorbenen bei 3,63, mit einem Minimum von einem und einem Maximum von sechs beeinträchtigten Systemen.

Ferner veranschaulicht *Abbildung 31* die Überlebensquote und Letalität der Gruppe derjenigen Patienten, welche eine bestimmte Anzahl an Fehlbildungskategorien aufwiesen. In *Tabelle 53* werden die Überlebensquoten und Letalitäten von Patienten, welche anhand der Anzahl an Fehlbildungskategorien in Gruppen eingeteilt wurden, dargestellt.

Häufigkeit der Patienten mit einer bestimmten Anzahl an Fehlbildungskategorien		Überlebende		Verstorbene	
D=69, Ü=61, V=8	0 Fehlbildungskategorien	15	24,6%	0	0%
	1 Fehlbildungskategorie	14	23,0%	1	12,5%
	2 Fehlbildungskategorien	19	31,1%	0	0%
	3 Fehlbildungskategorien	7	11,5%	4	50,0%
	4 Fehlbildungskategorien	5	8,2%	0	0%
	5 Fehlbildungskategorien	1	1,6%	2	25,0%
	6 Fehlbildungskategorien	0	0%	1	12,5%
	0 bis 2 Fehlbildungskategorien	48	78,7%	1	12,5%
	3 bis 4 Fehlbildungskategorien	12	19,7%	4	62,5%
	5 bis 6 Fehlbildungskategorien	1	1,6%	3	37,5%

Tabelle 52: Häufigkeit der Patienten mit einer bestimmten Anzahl an Fehlbildungskategorien, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden; Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen

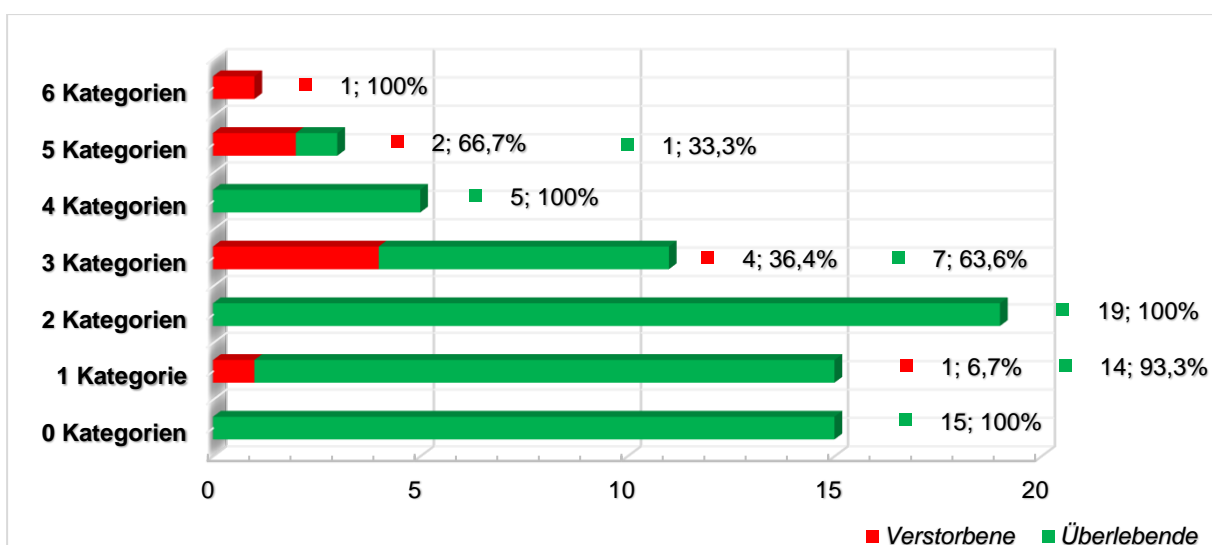


Abbildung 31: Balkendiagramm mit Darstellung der Fallzahl, Überlebensquote und Letalität von denjenigen Patienten, welche eine bestimmte Anzahl an Fehlbildungskategorien aufwiesen

Patientengruppen, gegliedert anhand der Anzahl an Fehlbildungskategorien		Überlebende		Verstorbene	
D=69, Ü=61, V=8	Gruppe: ≥ 1 Fehlbildungskategorie	46	85,2%	8	14,8%
	Gruppe: < 1 Fehlbildungskategorie	15	100%	0	0%
	Gruppe: ≥ 2 Fehlbildungskategorien	32	82,1%	7	17,9%
	Gruppe: < 2 Fehlbildungskategorien	29	96,7%	1	3,3%
	Gruppe: ≥ 3 Fehlbildungskategorien	13	65,0%	7	35,0%
	Gruppe: < 3 Fehlbildungskategorien	48	98,0%	1	2,0%
	Gruppe: ≥ 4 Fehlbildungskategorien	6	66,7%	3	33,3%
	Gruppe: < 4 Fehlbildungskategorien	55	91,7%	5	8,3%
	Gruppe: ≥ 5 Fehlbildungskategorien	1	25,0%	3	75,0%
	Gruppe: < 5 Fehlbildungskategorien	60	92,3%	5	7,7%
	Gruppe: 6 Fehlbildungskategorien	0	0%	1	100%
	Gruppe: < 6 Fehlbildungskategorien	61	89,7%	7	10,3%
	Gruppe: 0 bis 2 Fehlbildungskategorien	48	98,0%	1	2,0%
	Gruppe: 3 bis 4 Fehlbildungskategorien	12	75,0%	4	25,0%
Gruppe: 5 bis 6 Fehlbildungskategorien	1	25,0%	3	75,0%	

Tabelle 53: Überlebensquote und Letalität von Patienten, welche anhand der Anzahl an Fehlbildungskategorien gegliedert wurden; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich

4.5. Parameter hinsichtlich der ösophagealen Fehlbildung

4.5.1. Ergebnisse zu den pränatalen Auffälligkeiten

Die Ergebnisse hinsichtlich der pränatalen Auffälligkeiten, differenziert in Überlebende (Daten=58) und Verstorbene (Daten=8), sind in der untenstehenden *Tabelle 54* aufgelistet. Es wurden hierbei lediglich Patienten mit der postnatalen Diagnose einer ÖAT berücksichtigt.

Pränatale Auffälligkeiten der Patienten mit ÖAT		Überlebende		Verstorbene	
D=66, Ü=58, V=8	Pränataler Verdacht	10	17,2%	4	50,0%
	Polyhydramnion	30	51,7%	5	62,5%
	Fehlende Magenblase	3	5,2%	1	12,5%
	Kleinkalibrige Magenblase	1	1,7%	0	0%

Tabelle 54: Auflistung der pränatalen Auffälligkeiten der Patienten mit ÖAT, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich

4.5.2. Ergebnisse zu den perinatalen Auffälligkeiten

Die Ergebnisse bezüglich der perinatalen Auffälligkeiten der Patienten mit ÖAT, unterteilt in Überlebende (Daten=57) und Verstorbene (Daten=8), sind in *Tabelle 55* aufgelistet.

Die drei Patienten, welche eine isolierte TÖF aufwiesen, gehörten zur Gruppe der Überlebenden und zeigten in je einem Fall eine Aspiration bzw. eine Zyanose bzw. eine Apnoe. In je zwei Fällen fiel den Untersuchern ein geblähtes Abdomen bzw. eine respiratorische Anpassungsstörung auf.

Perinatale Auffälligkeiten der Patienten mit ÖAT		Überlebende		Verstorbene	
D=66, Ü=57, V=8	Magensondenumschlag	45	79,0%	6	75,0%
	Speicheln	20	35,1%	2	25,0%
	Respiratorische Anpassungsstörung	20	35,1%	3	37,5%
	Zyanoseanfälle	14	24,6%	3	37,5%
	Gebälhtes Abdomen	12	21,1%	5	62,5%
	Apnoe-Anfall	8	14,0%	2	25,0%
	Aspirationen	9	15,8%	0	0%
	Asphyxia neonatorum	1	1,6%	1	12,5%

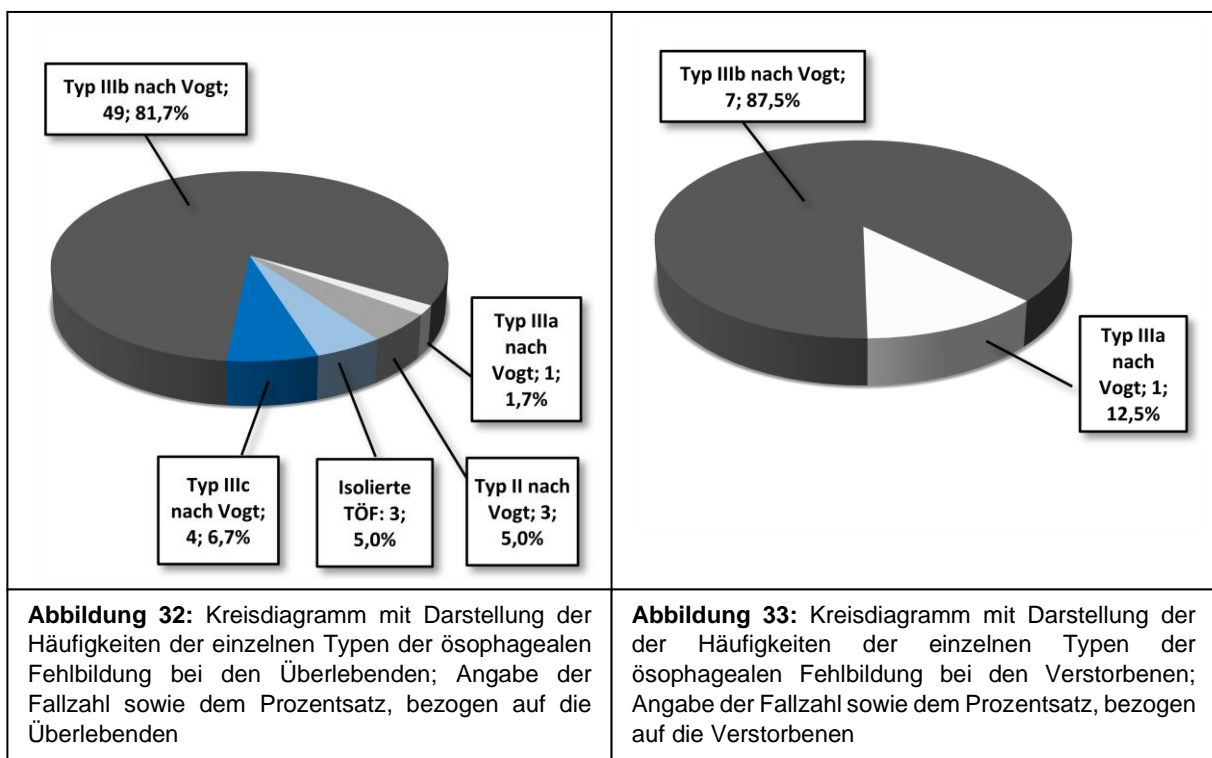
Tabelle 55: Auflistung der perinatalen Auffälligkeiten der Patienten mit ÖAT, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich

4.5.3. Ergebnisse zum Diagnosezeitpunkt

Die definitive Diagnosestellung der ÖAT geschah bei den Überlebenden (Daten=56) in 55 (98,2%) Fällen noch am ersten sowie in einem (1,8%) Fall am vierten Lebenstag. Hinsichtlich der Verstorbenen geschah die Diagnosestellung der ÖAT in allen (100%) Fällen noch am ersten Lebenstag. Die Diagnose der Patienten mit isolierter TÖF wurde in je einem Fall am fünften, am 17. sowie am 94. Lebenstag gestellt.

4.5.4. Ergebnisse zum Typ der ösophagealen Fehlbildung

Die Ergebnisse hinsichtlich des Typs der kongenitalen ösophagealen Fehlbildung sind in den *Abbildungen 32 und 33* dargestellt.



4.5.5. Ergebnisse zur Korrektur der ösophagealen Fehlbildung

Die Korrektur der ÖAT wurde bei den Überlebenden (Daten=56) in allen 56 (100%) Fällen durchgeführt, während diese hinsichtlich der Verstorbenen (Daten=8) in vier (50,0%) Fällen vollführt wurde. Bei den vier Patienten, bei denen keine Korrektur durchgeführt wurde, wurde sich in drei Fällen aufgrund schwerster Begleitfehlbildungen gegen eine kurative Strategie entschieden. Ein weiterer Patient verstarb vor Durchführung der definitiven Korrekturoperation.

Bei den Patienten mit isolierter TÖF wurde in allen drei Fällen eine Korrektur durchgeführt.

4.5.6. Ergebnisse zur Korrekturstrategie der ösophagealen Fehlbildung

Es wurde sich hinsichtlich der Überlebenden mit ÖAT (Daten=56) in 40 (71,4%) Fällen für eine einzeitige sowie in 16 (28,6%) Fällen für eine zweizeitige Korrekturstrategie der ÖAT entschieden. Bezüglich der Verstorbenen (Daten=5) wurde sich in einem (20,0%) Fall für eine einzeitige und in vier (80,0%) Fällen für eine zweizeitige Korrektur entschieden.

Letztlich konnte die Korrekturoperation der ÖAT lediglich bei vier (80,0%) der schließlich verstorbenen Patienten, bei denen sich für eine Korrektur entschieden wurde, vollführt werden, da einer der Patienten noch vor Durchführung dieser verstarb. Es handelte sich hierbei um einen Patienten, für den eine zweizeitige Therapie geplant war.

Die drei Patienten, welche eine isolierte TÖF aufwiesen, wurden unmittelbar nach Diagnosestellung kurativ operiert.

4.5.7. Ergebnisse zum Korrekturzeitpunkt der ösophagealen Fehlbildung

Hinsichtlich der Überlebenden mit ÖAT, welche mit einzeitiger Korrekturstrategie operiert wurden (Daten=40), wurde die Operation durchschnittlich nach 2,08 Lebenstagen, mit einem Minimum von einem und einem Maximum von fünf Lebenstagen, durchgeführt. Im Falle der Entscheidung für eine zweizeitige Strategie (Daten=16) lag der durchschnittliche Zeitpunkt der Korrekturoperation bei 35,71 Lebenstagen, bei einem Minimum von 44 und einem Maximum von 161 Lebenstagen.

Bezüglich des Verstorbenen, welcher mit einzeitiger Korrekturstrategie operiert wurde, geschah dies am ersten Lebenstag. Bei den drei weiteren Verstorbenen, die mit zweizeitiger Strategie im Sinne einer Korrektur der ÖAT operiert wurden, geschah dies durchschnittlich nach 34,67 Lebenstagen, bei einem Minimum von 25 und einem Maximum von 47 Lebenstagen.

Die überlebenden Patienten, welche eine isolierte TÖF aufwiesen, wurden durchschnittlich nach 49,00 Lebenstagen operiert, das Minimum lag hier bei 22 und das Maximum bei 103 Lebenstagen.

4.5.8. Ergebnisse zu den Indikationen für eine zweizeitige Korrekturstrategie

Die Indikationen für eine zweizeitige Korrekturstrategie der ÖAT sind in der untenstehenden *Tabelle 56*, differenziert in Überlebende (Daten=16) und Verstorbene (Daten=4), aufgeführt.

Indikationen für eine zweizeitige Korrekturstrategie der ÖAT		Überlebende		Verstorbene	
D=20, Ü=16, V=4	Zu große Distanz der Blindsäcke	5	31,3%	1	25,0%
	Zu große Distanz der Blindsäcke und Atemnotsyndrom	6	37,5%	0	0%
	Zu große Distanz der Blindsäcke und Aneurysma des Ductus arteriosus	1	6,3%	0	0%
	Durchwanderungsperitonitis infolge eines Ileus	1	6,3%	0	0%
	Atemnotsyndrom	1	6,3%	0	0%
	Erst intraoperativ bemerkte, rechts deszendierende Aorta	1	6,3%	0	0%
	Kreislaufinstabilität	1	6,3%	3	75,0%

Tabelle 56: Auflistung der Indikationen für die zweizeitige Korrekturstrategie der Patienten mit ÖAT, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen

4.5.9. Ergebnisse zur Dauer der postoperativen intubierten Beatmung

Hinsichtlich der Dauer der intubierten Beatmung nach der Korrekturoperation der ÖAT lag diese bei den Überlebenden (Daten=49) bei $8,00 \pm 12,97$ Tagen, wobei die Spannweite von 1-90 Tage reichte. Bezüglich der Verstorbenen (Daten=4) lag diese bei $21,00 \pm 13,93$ Tagen, die Spannweite reichte hier von 5-39 Tage.

Bei den Patienten mit isolierter TÖF (Daten=2) lag diese bei durchschnittlich 2,00 Tagen, mit einer Spannweite von 1-3 Tagen.

4.5.10. Ergebnisse zum Typ des Operationsverfahrens während des Korrekturingriffs

Die Ergebnisse bzgl. der Art der durchgeführten Korrekturoperation der Patienten mit ÖAT, differenziert in Überlebende (Daten=56) und Verstorbene (Daten=4), sind in der untenstehenden *Tabelle 57* aufgelistet. Bei den drei überlebenden Patienten, bei welchen eine isolierte TÖF vorlag, wurde in allen drei Fällen eine Thorakotomie mit primärer Fistelresektion durchgeführt.

In drei (5,4%) der überlebenden Fälle mit ÖAT waren mehrere thorakale Eingriffe zur Korrektur der ösophagealen Fehlbildung notwendig. In einem (1,8%) Fall stellte sich hierbei intraoperativ heraus, dass eine primäre End-zu-End-Anastomose der Blindsäcke nicht möglich und ein zweizeitiges Vorgehen notwendig war, weshalb lediglich die TÖF verschlossen wurde. Ferner war in einem weiteren (1,8%) Fall eine Rethorakotomie mit Einlage einer Thoraxdrainage bei medialem Seropneumothorax infolge der Korrekturoperation notwendig. Überdies offenbarte der intraoperative Situs in einem (1,8%) Fall eine rechtsdeszendierende Aorta, weshalb die Operation abgebrochen und ein zweizeitiges Vorgehen notwendig wurde.

Formen der Operationsverfahren bei ÖAT		Überlebende		Verstorbene	
D=60, Ü=56, V=4	Thorakotomie mit End-zu-End-Anastomosierung und Fistelverschluss	53	94,6%	4	100%
	Thorako-Laparotomie mit Magenhochzug und anschließender End-zu-End-Anastomosierung	2	3,6%	0	0%
	Thorakotomie mit End-zu-End-Anastomosierung ohne Fistelverschluss	1	1,8%	0	0%

Tabelle 57: Auflistung der Häufigkeiten der Operationsverfahren hinsichtlich des Korrekturingriffs der ÖAT, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen

4.5.11. Ergebnisse zur Distanz der ösophagealen Blindsäcke bei Geburt

Die Häufigkeiten bzgl. der Distanz der ösophagealen Blindsäcke der Patienten mit ÖAT, angegeben in Wirbelkörperhöhen und differenziert in Überlebende (Daten=43) sowie Verstorbene (Daten=7), sind in der untenstehenden *Abbildung 34* dargestellt. Hinsichtlich der Überlebenden betrug die durchschnittliche Distanz 1,91 Wirbelkörperhöhen, wobei das Minimum bei null und das Maximum bei 4,50 Wirbelkörperhöhen lag. Bei den Verstorbenen lag die durchschnittliche Distanz hingegen bei 2,5 Wirbelkörperhöhen, mit einem Minimum von einer und einem Maximum von 4,5 Wirbelkörperhöhen.

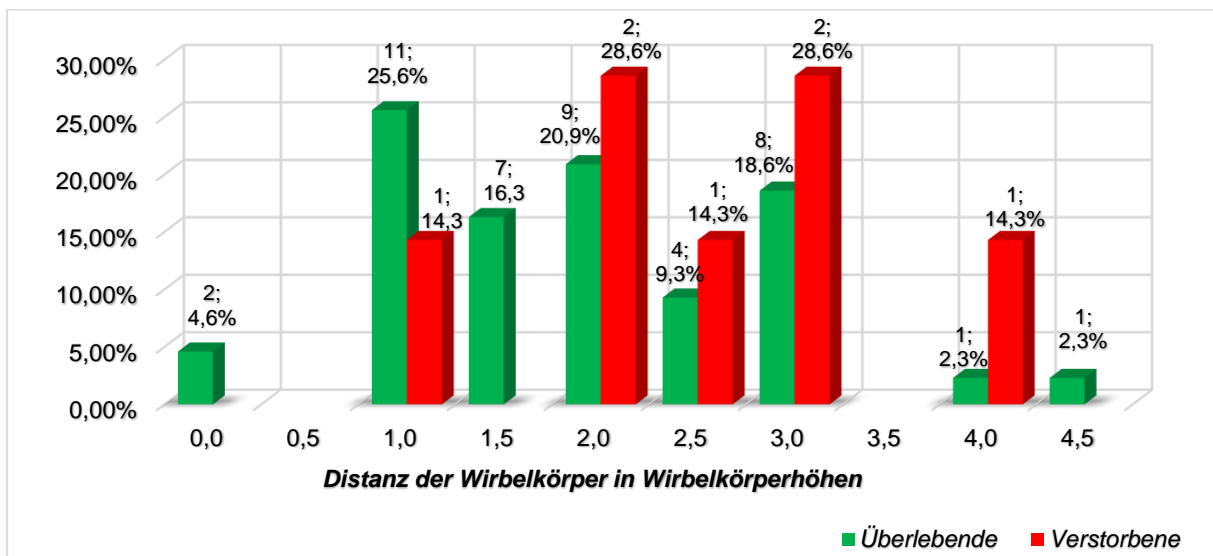


Abbildung 34: Balkendiagramm mit Darstellung der Häufigkeit einer bestimmten Distanz zwischen den Blindsäcken bei Geburt, angegeben in Wirbelkörperhöhen und differenziert in Überlebende sowie Verstorbene; Angabe der Fallzahl, die Prozentangabe bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Überlebenden bzw. Verstorbenen mit verfügbaren Daten

4.5.12. Ergebnisse zu den präoperativen Komplikationen des Korrekturingriffs

Es kam bei den Überlebenden mit ÖAT (Daten=55) in fünf (8,6%) Fällen zum Auftreten einer präoperativen Komplikation. Dabei handelte es sich in einem (1,8%) Fall um ein Atemnotsyndrom ersten Grades, in drei (5,5%) Fällen um ein Atemnotsyndrom zweiten Grades und in einem (1,8%) Fall um eines dritten Grades. Ferner kam es bei keinem der verstorbenen Patienten, bei denen eine Korrekturoperation durchgeführt wurde (Daten=4), zu einer präoperativen Komplikation.

Bei den überlebenden Patienten mit isolierter TÖF (Daten=3) trat keine präoperative Komplikation auf.

4.5.13. Ergebnisse zu den intraoperativen Komplikationen des Korrekturingriffs

Eine intraoperative Komplikation trat bei 15 (27,3%) der Überlebenden mit ÖAT (Daten=55) auf. In neun (16,4%) Fällen kam es zu einem Pleuraeinriss, zudem mussten die ösophagealen Blindsäcke in sechs (10,9%) Fällen unter Spannung anastomosiert werden. Überdies trat in einem (1,8%) Fall eine Fraktur der sechsten Rippe auf.

Hinsichtlich der Verstorbenen, welche einer Korrekturoperation unterzogen wurden (Daten=4), trat eine intraoperative Komplikation in zwei (50,0%) Fällen auf. Hierbei trat in je einem (25,0%) Fall eine Faktur der sechsten Rippe auf bzw. musste die Anastomose der ösophagealen Blindsäcke unter Spannung geschaffen werden.

Bei den drei überlebenden Patienten mit isolierter TÖF kam es in keinem Fall zu einer intraoperativen Komplikation.

4.5.14. Ergebnisse zu den postoperativen Komplikationen des Korrekturingriffs

Eine postoperative Komplikation trat bei 43 (78,2%) der Überlebenden mit ÖAT (Daten=55) auf. Fernerhin kam es in zwei (50,0%) der verstorbenen Fälle, bei welchen eine Korrekturoperation durchgeführt wurde (Daten=4), zu einer postoperativen Komplikation. Die Häufigkeiten der einzelnen Komplikationen sind in der untenstehenden *Tabelle 58* aufgelistet. Bei den drei überlebenden Patienten mit isolierter TÖF trat in einem (33,3%) Fall eine postoperative Komplikation auf, wobei es sich um eine linksseitig inkomplette und rechtsseitig komplette Stimmbandparese handelte.

Postoperative Komplikationen des Korrekturingriffs bei ÖAT		Überlebende		Verstorbene	
D=59, Ü=55, V=4	Gastroösophagealer Reflux	18	32,7%	1	25,0%
	Symptomatische Passagestörung	18	32,7%	2	50,0%
	Pneumothorax	8	14,5%	0	0%
	Symptomatische Tracheomalazie	7	12,7%	0	0%
	Atelektasen von Lungenanteilen	6	10,9%	1	25,0%
	Axiale Hiatushernie	5	9,1%	0	0%
	Pleuraerguss	3	5,5%	0	0%
	Rezidivierende Aspirationen	3	5,5%	1	25,0%
	SIRS	2	3,6%	0	0%
	Spannungspneumothorax	2	3,6%	0	0%
	Rezidivierendes Erbrechen	2	3,6%	0	0%
	Anastomoseninsuffizienz	1	1,8%	0	0%
	Magenblutung	1	1,8%	0	0%
	Medialer Seropneumothorax	1	1,8%	0	0%
	Metabolische Azidose	1	1,8%	0	0%
	Passagere Parese des Nervus laryngeus recurrens	1	1,8%	0	0%
	Rezidivierende Apnoen	1	1,8%	0	0%
	Rezidivierende Bradykardien	1	1,8%	0	0%
	Sepsis	1	1,8%	0	0%
	Zunehmende Herzinsuffizienz	1	1,8%	0	0%
Schwere bronchiale Obstruktionen	1	1,8%	0	0%	
Beidseitige Stimmlippenparese	1	1,8%	0	0%	
Symptomatische Trachealstenose	1	1,8%	0	0%	

Tabelle 58: Auflistung der Häufigkeiten der postoperativen Komplikationen des Korrekturingriffs der ÖAT, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen

4.6. Parameter hinsichtlich weiterer Operationen

4.6.1. Operationen am offenen Herzen

Die Häufigkeiten hinsichtlich der durchgeführten Operationen am offenen Herzen bei den Überlebenden (Daten=58) und Verstorbenen (Daten=8) sind in der untenstehenden *Abbildung 35* dargestellt. In *Tabelle 59* werden die Überlebensquoten und Letalitäten von Patienten, welche anhand der Anzahl an Operationen am offenen Herzen in Gruppen eingeteilt wurden, demonstriert.

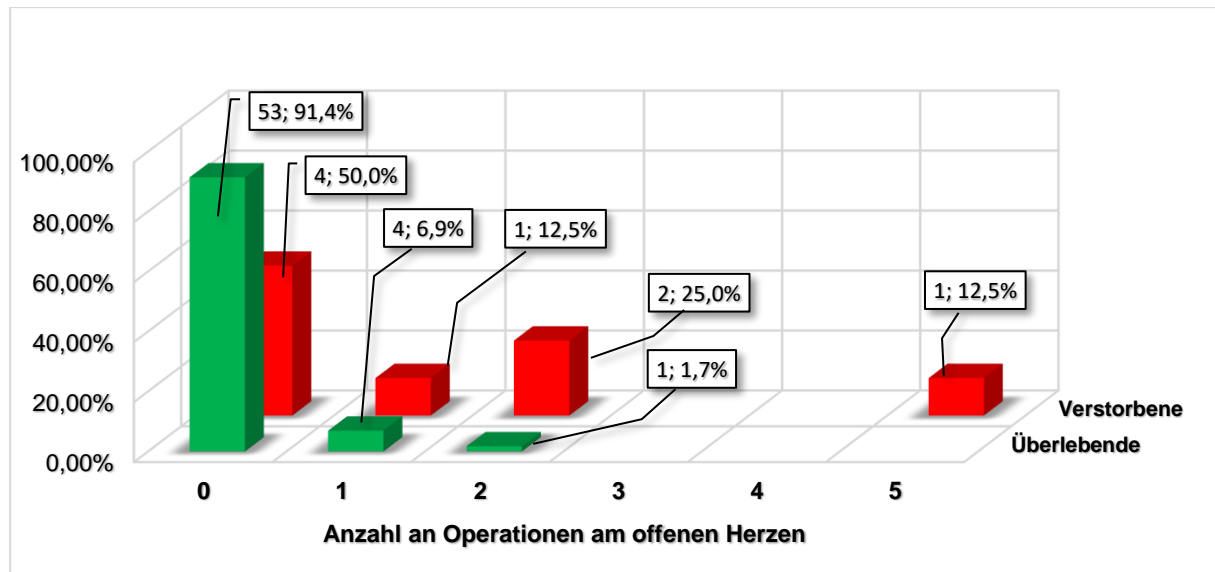


Abbildung 35: Balkendiagramm mit Darstellung der Häufigkeit einer bestimmten Anzahl an Operationen am offenen Herzen, differenziert in Überlebende sowie Verstorbene; Angabe der Fallzahl, die Prozentangabe bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Überlebenden bzw. Verstorbenen

Patientengruppen, gegliedert anhand der Anzahl der durchgeführten Operationen am offenen Herzen		Überlebende		Verstorbene	
D=66, Ü=58, V=8	Gruppe: 0 Operationen am offenen Herzen	53	93,0%	4	7,0%
	Gruppe: 1 Operation am offenen Herzen	4	80,0%	1	20,0%
	Gruppe: 2 Operationen am offenen Herzen	1	25,0%	3	75,0%
	Gruppe: 5 Operationen am offenen Herzen	0	0%	1	100%
	Gruppe: 0 Operationen am offenen Herzen	53	93,0%	4	7,0%
	Gruppe: ≥ 1 Operation am offenen Herzen	5	55,6%	4	44,4%

Tabelle 59: Überlebensquote und Letalität von Patienten, welche anhand der Anzahl an Operationen am offenen Herzen gegliedert wurden; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich

4.6.2. Abdominelle Operationen

Die Häufigkeiten hinsichtlich der durchgeführten Operationen am Abdomen bei den Überlebenden (Daten=58) und Verstorbenen (Daten=8) sind in der untenstehenden *Abbildung 36* dargestellt. In *Tabelle 60* werden die Überlebensquoten und Letalitäten von Patienten, welche anhand der Anzahl an Operationen am Abdomen in Gruppen eingeteilt wurden, dargelegt.

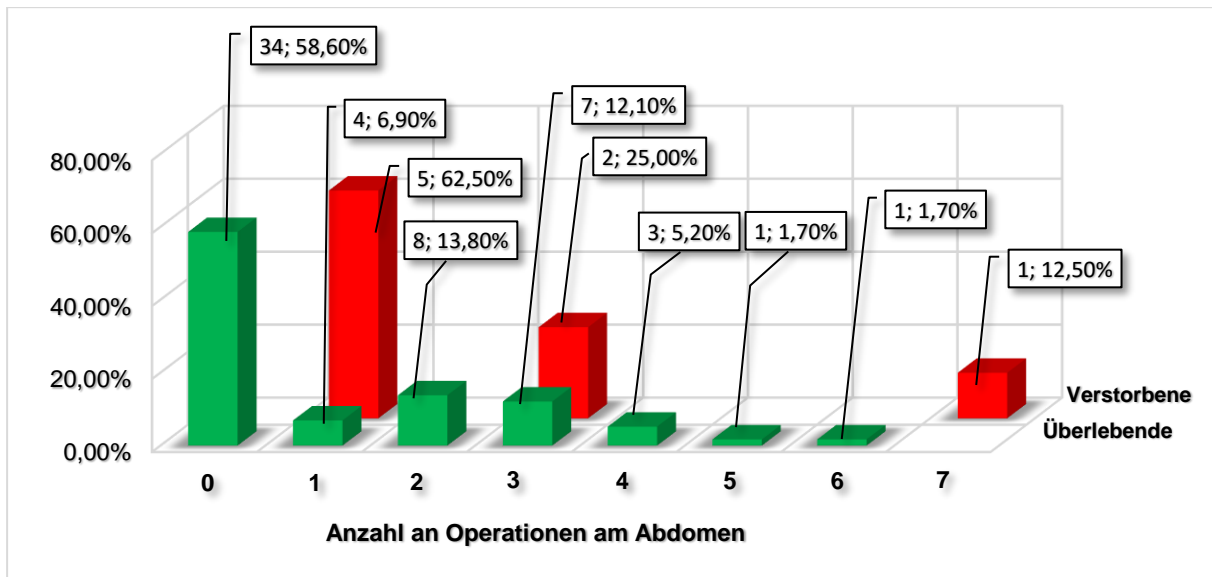


Abbildung 36: Darstellung der Häufigkeit einer bestimmten Anzahl an Operationen am Abdomen, differenziert in Überlebende sowie Verstorbene; Angabe der Fallzahl, die Prozentangabe bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Überlebenden bzw. Verstorbenen

Patientengruppen, gegliedert anhand der Anzahl an durchgeführten Operationen Abdomen		Überlebende		Verstorbene	
D=66, Ü=58, V=8	Gruppe: 0 Operationen am Abdomen	34	100%	0	0%
	Gruppe: 1 Operation am Abdomen	4	44,4%	5	55,6%
	Gruppe: 2 Operationen am Abdomen	8	100%	0	0%
	Gruppe: 3 Operationen am Abdomen	7	77,8%	2	22,2%
	Gruppe: 4 Operationen am Abdomen	3	100%	0	0%
	Gruppe: 5 Operationen am Abdomen	1	100%	0	0%
	Gruppe: 6 Operationen am Abdomen	1	100%	0	0%
	Gruppe: 7 Operationen am Abdomen	0	0%	1	100%
	Gruppe: 0 Operationen am Abdomen	34	100%	0	0%
	Gruppe: ≥ 1 Operation am Abdomen	24	75,0%	8	25,0%

Tabelle 60: Überlebensquote und Letalität von Patienten, welche anhand der Anzahl an Operationen am Abdomen gegliedert wurden; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich

4.6.3. „Andere“ Eingriffe

Die Häufigkeiten hinsichtlich der durchgeführten Operationen der Kategorie „andere“ Eingriffe bei den Überlebenden (Daten=58) und Verstorbenen (Daten=8) sind in der untenstehenden *Abbildung 37* dargestellt. In *Tabelle 61* werden die Überlebensquoten und Letalitäten von Patienten, welche anhand der Anzahl an Operationen der Kategorie „andere“ Eingriffe in Gruppen eingeteilt wurden, dargelegt.

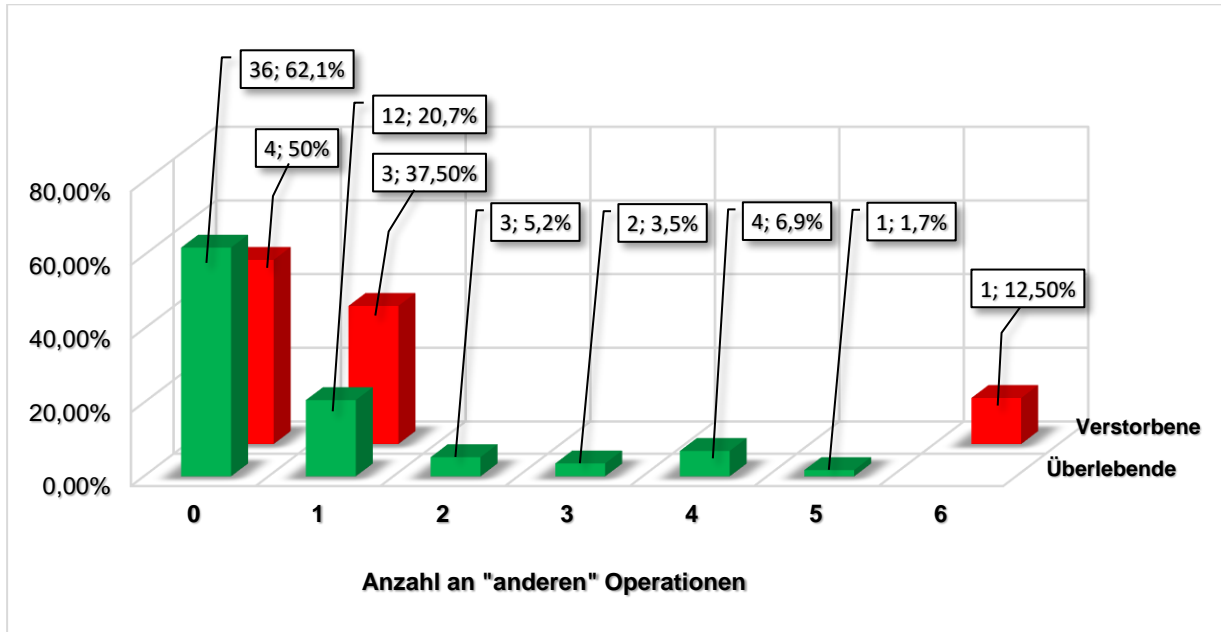


Abbildung 37: Balkendiagramm mit Darstellung der Häufigkeit einer bestimmten Anzahl an „anderen“ Operationen, differenziert in Überlebende sowie Verstorbene; Angabe der Fallzahl, die Prozentangabe bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Überlebenden bzw. Verstorbenen

Patientengruppen, gegliedert anhand der Anzahl an „anderen“ Eingriffen		Überlebende		Verstorbene	
D=66, Ü=58, V=8	Gruppe: 0 Operationen der Kategorie „andere“ Eingriffe	36	90,0%	4	10,0%
	Gruppe: 1 Operation der Kategorie „andere“ Eingriffe	12	80,0%	3	20,0%
	Gruppe: 2 Operationen der Kategorie „andere“ Eingriffe	3	100%	0	0%
	Gruppe: 3 Operationen der Kategorie „andere“ Eingriffe	2	100%	0	0%
	Gruppe: 4 Operationen der Kategorie „andere“ Eingriffe	4	100%	0	0%
	Gruppe: 5 Operationen der Kategorie „andere“ Eingriffe	1	100%	0	0%
	Gruppe: 6 Operationen der Kategorie „andere“ Eingriffe	0	0%	1	100%
	Gruppe: 0 Operationen der Kategorie „andere“ Eingriffe	36	90,0%	4	10,0%
	Gruppe: ≥ 1 Operationen der Kategorie „andere“ Eingriffe	22	84,6%	4	15,4%

Tabelle 61: Überlebensquote und Letalität von Patienten, welche anhand der Anzahl an Operationen der Kategorie „andere“ Eingriffe gegliedert wurden; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich

4.7. Ergebnisse zum Auftreten pulmonaler Komplikationen

Es bestand in allen zehn Fällen, in denen eine Pneumonie auftrat, eine Pneumonie mit moderater Schwere, definiert nach Waterston et al. (WATERSTON et al., 1962). Ein Atemnotsyndrom trat hinsichtlich der Überlebenden (Daten=58) in 14 (24,1%) Fällen auf, bei den Verstorbenen (Daten=8) hingegen in keinem Fall.

Betrachtet man den gesamten Aufenthalt, so trat eine Pneumonie in zehn (18,9%) überlebenden Fällen (Daten=53) auf, sowie bei keinem der Verstorbenen (Daten=8).

Hinsichtlich des Auftretens einer Pneumonie im Zeitraum präoperativ des Korrekturingriffs bis einschließlich zwei Wochen danach trat diese Komplikation in zehn (17,2%) überlebenden Fällen (Daten=58) sowie bei keinem der Verstorbenen (Daten=8) auf.

Die Überlebensquoten und Letalitäten der Patienten mit bzw. ohne bestehende pulmonale Komplikationen sind in *Tabelle 62* dargestellt.

Pulmonale Komplikationen		Überlebende		Verstorbene	
D=66 Ü=58 V=8	Gruppe: Auftreten eines Atemnotsyndroms	14	100%	0	0%
	Gruppe: Kein Auftreten eines Atemnotsyndroms	44	84,6%	8	15,4%
D=61 Ü=53 V=8	Gruppe: Auftreten einer Pneumonie während des gesamten Aufenthalts	10	100%	0	0%
	Gruppe: Kein Auftreten einer Pneumonie gesamter Aufenthalts	43	84,3%	8	16,7%
D=66 Ü=58 V=8	Gruppe: Auftreten einer Pneumonie präoperativ des Korrekturingriffs bis zwei Wochen danach	10	100%	0	0%
	Gruppe: Kein Auftreten einer Pneumonie präoperativ des Korrekturingriffs bis zwei Wochen danach	48	85,7%	8	14,3%

Tabelle 62: Überlebensquote und Letalität der Patienten bei Auftreten bzw. fehlendem Auftreten einer pulmonalen Komplikation; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich

4.8. Parameter bzgl. der Verstorbenen

4.8.1. Überlebensquote

Es überlebten 63 der 71 Patienten, was einer Überlebensquote von 88,7% entspricht. Es handelte sich bei den Verstorbenen in zwei (25,0%) Fällen um Jungen sowie in sechs (75,0%) Fällen um Mädchen.

Ein Patient, der den stationären Aufenthalt zur Korrektur der ösophagealen Fehlbildung überlebte, verstarb nach Korrektur der ösophagealen Fehlbildung und Entlassung aus dem stationären Aufenthalt am 906. Lebenstag infolge einer Erkrankung, die nicht in einem Zusammenhang mit der ÖAT stand.

4.8.2. Todeszeitpunkt

Der durchschnittliche Todeszeitpunkt lag bei $44,25 \pm 50,19$ Tagen, bei einem Minimum von einem und einem Maximum von 142 Tagen.

4.8.3. Todesursache

Die Todesursache von vier (50,0%) der Verstorbenen lag in einer kardialen Dekompensation bei bestehendem Vitium cordis begründet.

Fernerhin wurde sich in drei (37,5%) Fällen aufgrund einer frustranen Prognose gegen ein kuratives und für ein rein palliativ orientiertes Therapieregime entschieden. Es bestand in zwei der drei zuvor genannten Fälle eine Trisomie 18 sowie in dem dritten Fall die typische Konstellation eines Potter-Syndroms.

Überdies verstarb ein Patient infolge einer unkontrollierbaren respiratorischen Insuffizienz, welche sich infolge einer unilateralen pulmonalen Agenesie entwickelte.

Die genauen Kausalitäten hinsichtlich der Todesumstände der Patienten sind in der untenstehenden *Tabelle 63* aufgeführt.

Eines der überlebenden Kinder verstarb am 906. Lebenstag an den Folgen einer schweren Gastroenteritis. Infolge eines protrahierten Herz-Kreislauf-Versagens stellte sich ein Multiorganversagen ein und es kam zum Exitus letalis.

ID	Kausalitäten und Todesumstände	Jahr
7	Im postoperativen Verlauf nach Damus-Kaye-Stansel-Operation mit Anlage eines Blalock-Taussig-Shunts trotz mehrmaliger Versuche keine Abgewöhnung von extrakorporaler Zirkulation aufgrund <u>schwerer kardialer Dekompensation</u> möglich → Entstehung eines hypoxischen und embolischen Hirnschadens und Multiorganversagen mit Exitus letalis	2011
9	Im postoperativen Verlauf nach Norwood-1-Operation schwere Kreislaufinstabilität, unbeherrschbar unter medikamentöser Therapie, deswegen unter Reanimationsbedingungen Anschluss an extrakorporale Membranoxygenierung → dennoch <u>insuffiziente Systemperfusion mit konsekutivem Schock</u> → Nierenversagen, kardiale Rhythmusstörungen und metabolische Azidose → Einstellung der Behandlung bei Multiorganversagen	2006
17	Frustrane Entwöhnung von maschineller Beatmung, auch nach Tracheostoma-Anlage → zunehmende respiratorische Insuffizienz mit Exitus letalis infolge eines <u>pulmonalen Versagens bei unilateraler Lungenagenesie</u>	2011
34	Diagnose einer Trisomie 18 mit konsekutiver <u>Entscheidung gegen eine Korrektur und für eine Palliation</u> → aufgrund des schweren Vitiums Versterben an den Folgen einer Rechtsherzinsuffizienz	1986
41	Bei rasch fortschreitender perinataler respiratorischer Insuffizienz Indikation zur intubierten Beatmung → bei steigendem Inspirationsdruck und Sauerstoffbedarf Ruptur des abdominalen Ösophagus und des Magens mit Pneumoperitoneum → bei zunehmender abdominaler Blähung und schon pränatal bestandendem hochgradigstem Verdacht auf Trisomie 18 mit klinisch passenden Auffälligkeiten fällt die <u>Entscheidung gegen eine Korrektur und für eine Palliation</u> → Exitus letalis infolge eines respiratorischen Versagens	1991
47	Exitus letalis aufgrund eines <u>plötzlichen Herz-Kreislauf-Versagens</u> infolge einer Thrombose des Blalock-Taussig-Shunts zur Palliation des schweren Vitium cordis	1999
53	<u>Protrahierte kardiale Dekompensation</u> bei schwerem Vitium cordis im postoperativen Verlauf eines abdominalen Eingriffs zur Gastrostoma-Anlage, Sperr-Operation am Ösophagus und Behandlung der Zwerchfellhernie → Exitus letalis infolge eines Schocks mit Multiorganversagen	2000
69	Bei schwersten Fehlbildungen <u>Entscheidung gegen Korrektur</u> der ösophagealen Fehlbildung, lediglich <u>palliatives Regime</u> → Exitus letalis infolge respiratorischer Insuffizienz bei unilateraler Lungenhypoplasie	1986

Tabelle 63: Stichwortartige Erläuterung der Kausalitäten und Todesumstände der Verstorbenen, patientenspezifische Angabe, Angabe des Todesjahres; die berücksichtigte Todesursache ist unterstrichen

4.8.4. Fehlbildungen der Verstorbenen

Die untenstehenden *Tabellen 64 und 65* stellen die Fehlbildungen der Verstorbenen patientenspezifisch dar.

	Patient ID 7	Patient ID 9	Patient ID 17	Patient ID 34
„Andere“ Fehlbildung	/	/	Großes aurikuläres Fibrom, Anotie rechts, faciale Dysmorphie, Trachealstenose	Craniofaziale Dysmorphie
Kardiovaskuläre Fehlbildungen	Double Outlet Right Ventricle, Ventrikel-septumdefekt, Mitralatriese, hypoplastischer linker Ventrikel, Transposition der großen Arterien, persistierender Ductus arteriosus, Aortenisthmusstenose vom hypoplastischen Typ, Aortenklappe	Double Inlet Left Ventricle, Hypoplasie der Aorta ascendens und des Aortenbogens, Transposition der großen Arterien, Atriumseptum-defekt Typ II, Arteria lusoria, Ductus arteriosus	Double Outlet Right Ventricle, Ventrikelseptumdefekt, Transposition der großen Arterien, Atriumseptumdefekt vom Sinus-venosus-Typ, persistierende linke obere Hohlvene, persistierender Ductus arteriosus, Dextrokardie	Falloi-Tetralogie, Arteria lusoria
Pulmonale Fehlbildungen	/	/	Lungenagenese rechts	/
Weitere gastrointestinale Fehlbildungen	Rektumatriese mit rektourethraler Fistel	/	/	Mesenterium ileocolicum commune
Muskuloskeletale Fehlbildungen	Nicht näher bezeichnete Vertebralfehlbildungen	/	Hypoplasie der 2. – 4. Rippe rechts, Mandibulahypoplasie	/
Neurologische Fehlbildungen	/	/	Myelomeningozele sakroccocygeal	Hydrozephalus e vacuo
Urogenitale Fehlbildungen	/	/	Nierenagenese links	Doppelniere bilateral, Ureter fissus bilateral
Summe der verschiedenen Fehlbildungskategorien	3	1	6	5
Syndrom	VATER/VACTERL-Assoziation	/	VATER/VACTERL-Assoziation	Trisomie 18

Tabelle 64: Patientenspezifische Auflistung der Fehlbildungen der einzelnen verstorbenen Patienten mit den IDs 7, 9, 17, 34; (/) = nicht vorhanden

	Patient ID 41	Patient ID 47	Patient ID 53	Patient ID 69
„Andere“ Fehlbildung	Craniofaziale Dysmorphie	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte bilateral	Faziale Dysmorphie, Uvula biparta, Ektopie und Hypoplasie des Thymus	Craniofaziale Dysmorphie
Kardiovaskuläre Fehlbildungen	Atrioventrikularseptumdefekt	Pulmonalatresie, Ventrikelseptumdefekt, hypoplastische Pulmonalarterie, überreitende Aorta, Atriumseptumdefekt Typ II, rechts descendierende Aorta, persistierender Ductus arteriosus	Atrioventrikularseptumdefekt, hypoplastische dysplastische Aortenklappe, unterbrochener Aortenbogen Typ A	/
Pulmonale Fehlbildungen	/	/	/	Lungenhypoplasie links
Weitere gastrointestinale Fehlbildungen	/	Externe Duodenalstenose	Mediane Zwerchfellhernie, Meckel-Divertikel, Malrotation I	Analatresie mit rektovesikaler Fistel, Malrotation I,
Muskuloskeletale Fehlbildungen	Hammerzehe bilateral	/	/	Skoliose, Klumpfuß links, Keilwirbelbildung im BWS-Bereich
Neurologische Fehlbildungen	/	/	/	/
Urogenitale Fehlbildungen	/	/	/	Nierenagenesie bilateral, Ureteragenesie bilateral, Blasenagenesie
Summe der verschiedenen Fehlbildungskategorien	3	3	3	5
Syndrom	Trisomie 18	/	DiGeorge-Syndrom	VATER/VACTERL-Assoziation; typische Konstellation eines Potter-Syndroms

Tabelle 65: Patientenspezifische Auflistung der Fehlbildungen der einzelnen verstorbenen Patienten mit den IDs 41, 47, 53, 69; (/) = nicht vorhanden

4.9. Ergebnisse der statistischen Untersuchung

4.9.1. Ergebnisse der Anwendung der Cox-Regression

Die untenstehende *Tabelle 66* beinhaltet die Ergebnisse der Untersuchung der quantitativen und *Tabelle 67* der kategorial verteilten Variablen mittels der Cox-Regression.

Cox-Regression: quantitative Variablen	N	Hazard Ratio	95%-KI	p-Wert
Geburtsgewicht (<i>metrisch</i>)	69	ns.	ns.	0,079
Gestationsalter	66	ns.	ns.	0,746
Mütterliches Alter	58	ns.	ns.	0,245
APGAR-1-Score (<i>0-10</i>)	63	0,748	0,588-0,953	0,018655*
APGAR-5-Score (<i>0-10</i>)	66	0,605	0,414-0,885	0,009587*
APGAR-10-Score (<i>0-10</i>)	65	0,369	0,214-0,636	0,000338*
Anzahl der durchgeführten Operationen am offenen Herzen	66	1,826	1,268-2,630	0,001218*
Anzahl der durchgeführten Operationen am Abdomen	66	ns.	ns.	0,090
Anzahl der durchgeführten „anderen“ Operationen	66	ns.	ns.	0,570
Summe der durchgeführten thorakalen, abdominellen und „anderen“ Operationen	66	ns.	ns.	0,073
Anzahl an Fehlbildungskategorien	69	2,199	1,406-3,439	0,000554*
Anzahl an von Fehlbildungen betroffenen Systemen nach Ein et al. (<i>EIN et al., 1989</i>)	69	2,920	1,456-5,857	0,002553*

Tabelle 66: Tabellarische Auflistung der mittels Cox-Regression untersuchten quantitativen Variablen, Angabe der Hazard Ratio, des 95%-Konfidenzintervalls mit Ober- und Untergrenze (95%-KI) und des p-Werts, der Stern (*) markiert die signifikanten p-Werte, ns. = nicht weiter ausgeführt, da nicht signifikant; falls eine Variable bereits in publizierten Klassifikationen verwendet wurde, sind die entsprechenden Autoren zitiert, N=untersuchte Patientendaten

Cox-Regression: kategoriale Variablen ($n_1/n_2/n_3/n_4$)	N	Hazard Ratio (n_2 vs. n_1 , n_3 vs. n_1 , n_4 vs. n_1)	p-Wert
Geburtsgewichtseinteilung nach Waterston et al. ($>2495g/ 2495-1814g/ <1814g$) (WATERSTON et al., 1962)	69	ns.	0,185
Geburtsgewichtseinteilung nach Yamoto et al. ($>2000g / 1000-2000g/ <1000g$) (YAMOTO et al., 2018)	69	ns.	0,260
Geburtsgewichtseinteilung nach Li et al. ($>2500g/ 1800-2500g/ <1800g$) (LI et al., 2017)	69	ns.	0,185
Abhängigkeit von zusammengefassten Fehlbildungskategorien (0-2/ 3-4/ ≥ 5)	69	n_2 vs. $n_1= 13,392$ n_3 vs. $n_1= 60,125$	0,001774*
Fehlbildungseinteilung nach Waterston et al. (keine/ mild-moderat/ schwer) (WATERSTON et al., 1962)	69	ns.	0,343
Fehlbildungseinteilung nach Poenaru et al. (keine oder gering/ schwer/ lebensbedrohlich) (POENARU et al., 1993)	69	ns.	0,530
Fehlbildungseinteilung nach Piro et al. (kein System betroffen/ ein System betroffen/ VACTERL-Assoziation/ multiple Fehlbildungen oder Syndrom) (PIRO et al., 2018)	69	ns.	0,396
Einteilung der kardialen Fehlbildungen durch Rokitansky et al. (keine/ isoliert/ kombiniert/ komplex) (ROKITANSKY et al., 1993)	69	n_2 vs. $n_1= 0,00$ n_3 vs. $n_1= 0,00$ n_4 vs. $n_1= 55,543$	0,003258*
Anzahl an von lebensbedrohlichen Fehlbildungen betroffenen Systemen nach Singh et al. (keine/ ein System betroffen/ zwei Systeme betroffen/ drei oder mehr Systeme betroffen) (SINGH et al., 2013)	69	ns.	0,075

Tabelle 67: Tabellarische Auflistung der mittels Cox-Regression untersuchten kategorialen Variablen, Angabe der Hazard Ratio und des p-Werts, der Stern (*) markiert die signifikanten p-Werte, ns. = nicht weiter ausgeführt, da nicht signifikant; falls eine Variable bereits in publizierten Klassifikationen verwendet wurde, sind die entsprechenden Autoren zitiert; N=untersuchte Patientendaten

4.9.2. Ergebnisse der Anwendung des Kaplan-Meier-Verfahrens

Die untenstehende *Tabelle 68* zeigt die Ergebnisse der mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens als hoch signifikant ($p\text{-Wert} < 0,01$) ermittelten Variablen. *Tabelle 69* hingegen zeigt die als signifikant ($0,05 > p\text{-Wert} \geq 0,01$) bestimmten und *Tabelle 70* die als nicht signifikant ($p\text{-Wert} \geq 0,05$) ermittelten Variablen

Kaplan-Meier-Verfahren: Variable (n_1/n_2)	n_1	n_2	Tode n_1 (%)	Tode n_2 (%)	p-Wert
Komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. (nein/ja) (YAMOTO et al., 2018)	58	8	1 (1,7%)	7 (87,5%)	0,0000000000000006
Postoperatives Multiorganversagen (nein/ja) (ROKITANSKY et al., 1993)	64	2	6 (9,4%)	2 (100%)	0,0000000042
Notwendigkeit mindestens einer Operation am offenen Herzen (nein/ja)	54	12	1 (1,9%)	7 (58,3%)	0,0000000071
Pulmonale Fehlbildungen (nein/ja)	69	2	6 (9,0%)	2 (100%)	0,0000000033
Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Hartley et al. (nein/ja) (HARTLEY et al., 2016)	53	13	1 (1,9%)	7 (53,9%)	0,0000000057
Chromosomale Aberration (nein/ja) (TURNER et al., 2014)	65	4	5 (7,7%)	3 (75,0%)	0,0000000073
Perinatale Kreislaufinstabilität (nein/ja)	57	9	3 (5,3%)	5 (55,6%)	0,0000000036
Schwere Fehlbildung, definiert nach Karakus et al. (nein/ja) (KARAKUS et al., 2016)	45	21	0 (0%)	8 (38,1%)	0,0000000059
Abhängigkeit von zusammengefassten Fehlbildungskategorien (≤ 2 Kategorien/≥ 3 Kategorien)	49	20	1 (2,0%)	7 (35,0%)	0,0000000075
Notwendigkeit einer präoperativen maschinellen Beatmung (=Intubation) (LI et al., 2017; POENARU et al., 1993) bzw. perinatalen Intubation (nein/ja)	46	20	1 (2,2%)	7 (35,0%)	0,0000000081
Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. (1994) (nein/ja) (KARAKUS et al., 2016; MALAKOUNIDES et al., 2016; OKAMOTO et al., 2009; SINHA et al., 2007; SPITZ et al., 1994; YAGYU et al., 2000)	46	20	1 (2,2%)	7 (35,0%)	0,00000000157
Durchführung mindestens einer Operation am offenen Herzen (nein/ja)	57	9	4 (7,0%)	4 (44,4%)	0,001817
Durchführung mindestens einer Operation am Abdomen (nein/ja)	34	32	0 (0%)	8 (25,0%)	0,002079
Kardiale Insuffizienz (nein/ja) (ROKITANSKY et al., 1993), definiert unter Berücksichtigung der Angaben von Spitz et al. (SPITZ et al., 1994)	46	20	2 (4,4%)	6 (30,0%)	0,004093
Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Turner et al. (nein/ja) (TURNER et al., 2014)	40	29	1 (2,5%)	7 (24,1%)	0,006446

Tabelle 68: Tabellarische Auflistung der mittels Kaplan-Meier-Verfahren als *hoch signifikant* ($p\text{-Wert} < 0,01$) ermittelten Variablen; falls eine Variable bereits in publizierten Klassifikationen verwendet wurde, sind die entsprechenden Autoren zitiert

Kaplan-Meier-Verfahren: Variable (n ₁ /n ₂)	n ₁	n ₂	Tode n ₁ (%)	Tode n ₂ (%)	p-Wert
Entscheidung für zweizeitige Therapie (nein/ja)	41	20	1 (2,4%)	4 (20%)	0,020735
Muskuloskelettale Fehlbildungen (nein/ja)	55	14	4 (7,3%)	4 (28,6%)	0,021709
Kardiovaskuläre Fehlbildungen (nein/ja)	35	34	1 (2,9%)	7 (20,6%)	0,025157
VATER/VACTERL-Assoziation (nein/ja)	60	9	5 (8,3%)	3 (33,3%)	0,026483
Pränataler Verdacht auf ÖAT (nein/ja)	52	14	4 (7,7%)	4 (28,6%)	0,031870
Anzahl an von Fehlbildungen betroffenen Systemen nach Saing et al. ($\leq 1 / \geq 2$) (SAING et al., 1998)	32	34	1 (3,1%)	7 (20,6%)	0,033316
Weitere gastrointestinale Fehlbildungen (nein/ja)	48	21	3 (6,2%)	5 (23,8%)	0,038509
Geburtsgewicht ($\geq 1500g / < 1500g$) (MALAKOUNIDES et al., 2016; SINHA et al., 2007; SPITZ et al., 1994; TURNER et al., 2014; YAGYU et al., 2000)	59	10	5 (8,5%)	3 (30%)	0,039004
Spezifisch renale Fehlbildung (nein/ja)	59	10	5 (8,5%)	3 (30%)	0,041334
„Andere“ Fehlbildungen (nein/ja)	40	29	2 (5,0%)	6 (20,7%)	0,044139

Tabelle 69: Tabellarische Auflistung der mittels Kaplan-Meier-Verfahren als *signifikant* ($0.05 > p\text{-Wert} \geq 0.01$) ermittelten Variablen; falls eine Variable bereits in publizierten Klassifikationen verwendet wurde, sind die entsprechenden Autoren zitiert

Kaplan-Meier-Verfahren: Variable (n ₁ /n ₂)	n ₁	n ₂	Tode n ₁ (%)	Tode n ₂ (%)	p-Wert
Geburtsgewicht (≥2500g/ <2500g)	38	31	2 (5,3%)	6 (19,4%)	0,069
Schwere renale Fehlbildung, definiert nach Hartley et al. (nein/ja) (HARTLEY et al., 2016)	60	6	6 (10,0%)	2 (33,3%)	0,069
Präoperativer Risikofaktor, definiert nach Yagyu et al. (nein/ja) (YAGYU et al., 2000)	50	16	8 (16%)	0 (0%)	0,095
Geburtsgewicht (≥1800g/ <1800g)	57	12	5 (8,8%)	3 (25,0%)	0,098
Renale Fehlbildung, definiert nach Turner et al. (nein/ja) (TURNER et al., 2014)	57	12	5 (8,8%)	3 (25,0%)	0,102
Geschlecht (weiblich/ männlich)	35	36	6 (17,1%)	2 (5,6%)	0,121
Atemnotsyndrom des Neugeborenen (nein/ja) (YAGYU et al., 2000)	52	14	8 (15,4%)	0 (0%)	0,126
Weitere Fehlbildungen (isolierte ösophageale Fehlbildung/ kombinierte ösophageale Fehlbildung)	15	54	0 (%)	8 (14,8%)	0,128
Geburtsgewicht (≥ 2000g/ < 2000g) (KARAKUS et al., 2016; OKAMOTO et al., 2009)	49	20	4 (8,2%)	4 (20%)	0,150
Perinatale Komplikation (nein/ja)	31	35	2 (6,5%)	6 (17,1%)	0,176
Pneumonie (präoperativ der Korrektur bis zwei Wochen danach) (nein/ja) (WATERSTON et al., 1962)	56	10	8 (14,3%)	0 (0%)	0,214
Postoperative Komplikationen der Korrekturoperation (nur ÖAT) (nein/ja)	16	46	2 (12,5%)	2 (4,3%)	0,240
Lediglich medikamentöse Behandlung einer kardialen Insuffizienz (nein/ja)	58	8	8 (13,8%)	0 (0%)	0,276
Urogenitale Fehlbildungen (nein/ja)	52	17	5 (9,6%)	3 (17,6%)	0,367
Neurologische Fehlbildungen (nein/ja)	59	10	6 (10,2%)	2 (20%)	0,389
Intrauterine Wachstumsrestriktion (nein/ja)	44	26	4 (9,1%)	4 (15,4%)	0,409
Geburtsgewicht (≥1000g/ <1000g)	66	3	8 (12,1%)	0 (0%)	0,534
CHARGE-Assoziation (nein/ja)	66	3	8 (12,1%)	0 (0%)	0,534
Sepsis (nein/ja) (LI et al., 2017; ROKITANSKY et al., 1993)	64	2	8 (12,5%)	0 (0%)	0,605
Vorliegen mindestens eines „anderen Eingriffs“ (nein/ja)	39	27	4 (10,3%)	4 (14,8%)	0,645
Diagnosezeitpunkt (später als 48 Stunden/ innerhalb 48 Stunden) (KARAKUS et al., 2016)	1	66	0 (0%)	8 (12,1%)	0,779
Anastomoseninsuffizienz (nein/ja) (LI et al., 2017)	61	1	4 (6,6%)	0 (0%)	0,794
Frühgeborene (nein/ja)	34	32	4 (11,8%)	4 (12,5%)	0,897
Pränataler Risikofaktor (nein/ja)	17	53	2 (11,8%)	6 (11,3%)	0,986

Tabelle 70: Tabellarische Auflistung der mittels Kaplan-Meier-Verfahren als *nicht signifikant* (p -Wert $\geq 0,05$) ermittelten Variablen; falls eine Variable bereits in publizierten Klassifikationen verwendet wurde, sind die entsprechenden Autoren zitiert

4.10. Das neue Klassifikationssystem

Die Ergebnisse der univariaten Analyse der Variablen lieferten die Grundlage der Erstellung der neuen Klassifikation. Es wurde sich dazu entschieden, bzgl. des Geltungsbereichs des Klassifikationssystems einen Überlebenden als Patienten zu definieren, der, nach Korrektur der ösophagealen Fehlbildung, lebend aus dem stationären Krankenhausaufenthalt nach Hause entlassen werden konnte. In der Folge ist ein Vergleich mit den etablierten Klassifikationen möglich.

4.10.1. Erstellung der Homburg-Klassifikation

Aufgrund einer nicht ausreichenden Ereigniszahl hinsichtlich der verstorbenen Patienten konnte keine multivariate Analyse der Variablen mit konsekutiver Modellerstellung erfolgen. Folglich wurde eine andere Herangehensweise gewählt. Vorab wurde sich dazu entschieden, die Klassifikation auf zwei Faktoren aufzubauen, die eine dichotome Verteilung aufwiesen. Somit war eine Einteilung in zwei Hauptgruppen mittels einer gewählten Variable möglich, wobei die Hauptgruppen jeweils mithilfe einer weiteren Variable in zwei Untergruppen unterteilt wurden. Folglich war das Ziel, eine Klassifikation zu bilden, welche anhand dieser Faktoren eine prognostisch sinnvolle Einteilung in vier Gruppen, im Sinne einer abnehmenden Überlebensquote der Patienten bei aufsteigendem Gruppenniveau, ermöglichte.

Aufgrund der Vielzahl an untersuchten Faktoren mit einem signifikanten Einfluss (*p-Wert* < 0,05) auf das Überleben wurde eine Präselektion durchgeführt, deren Ziel zunächst die ausschließliche Berücksichtigung jener Variablen war, die vermutlich den größten Einfluss auf das Überleben aufwiesen. Hinsichtlich der weiteren Prüfung kamen nur die *hoch signifikanten* Variablen in Betracht, welche definiert wurden als Variablen, deren ermittelter *p-Wert* < 0,01 war (*Tabelle 68*). Weiterhin wurden Einteilungsparameter, welche durch die Autoren anderer Klassifikationen bereits angewandt wurden und in der Kohorte Homburgs einen signifikanten Einfluss auf das Überleben aufwiesen auch dann berücksichtigt, falls deren *p-Wert* nicht *hoch signifikant* war.

Die Faktoren wurden zunächst verschiedenen Sektoren zugeordnet (*Tabelle 71*). Anschließend wurden die Parameter bzgl. der Frequenz in der Kohorte als auch dem Zeitpunkt der Bestimmbarkeit beurteilt, wobei jene *hoch signifikanten* Faktoren mit äußerst niedriger Frequenz (definiert als Frequenz in der Kohorte < 5) von der weiteren Analytik ausgeschlossen wurden (*postoperatives Multiorganversagen, pulmonale Fehlbildungen, chromosomale Aberration*). Zudem wurden die Variablen *Notwendigkeit mindestens einer Operation am offenen Herzen* sowie *Durchführung mindestens einer Operation am offenen Herzen* hinsichtlich der weiteren Analyse nicht beachtet, da etablierte Definitionen schwerer Herzfehlbildungen vorlagen, die diese Parameter zum Teil beinhalteten.

Im Folgenden wurden die Faktoren eines jeden Sektors mit den Variablen anderer Sektoren in beliebiger Reihenfolge kombiniert, sowie, falls sinnvoll, auch die Faktoren eines Sektors miteinander verknüpft und anhand dieser Kombinationen insgesamt 100 verschiedene Klassifikationen gebildet (Tabelle 73 bis 77). Der Parameter *schwere Fehlbildung, definiert nach Karakus et al. (KARAKUS et al., 2016)* wurde nicht mit weiteren Faktoren des kardialen Sektors kombiniert, da diese Variable schon den Parameter *schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. (SPITZ et al., 1994)*, beinhaltet (KARAKUS et al., 2016). Alle erstellten Modelle wurden anschließend einer ROC-Analyse unterzogen und die Diskriminationsfähigkeit der Klassifikationen mithilfe der AUC bewertet.

Es ist anzumerken, dass Li et al. (LI et al., 2017) und Poenaru et al. (POENARU et al., 1993) den Faktor *Notwendigkeit einer präoperativen maschinellen Beatmung* in deren Modellen berücksichtigen. In der Kohorte Homburgs handelte es sich bei jeder präoperativen Intubation jedoch um eine *perinatale Intubation (innerhalb der ersten 24 Lebensstunden, s. 3.2.3.)*. Es wurde dementsprechend lediglich der Faktor *Notwendigkeit einer perinatalen Intubation* in den folgenden Modellen berücksichtigt, da in der Kohorte Homburgs nicht der präoperative Zeitraum insgesamt, sondern lediglich die ersten 24 Stunden nach Geburt hinsichtlich einer notfallmäßigen Intubation und Beatmung entscheidend waren.

Anhand der Ergebnisse der multiplen ROC-Analyse wurde sich dazu entschlossen, das Modell M=HOM mit der zweihöchsten AUC (0,983) als neue Klassifikation auszuwählen und es dem Modell M=61 mit der höchsten AUC (0,985) vorzuziehen. Dies war der Tatsache geschuldet, dass eine auf Aktualitätsprüfung ausgelegte Untersuchung der verwendeten Faktoren, begrenzt auf die Patienten der letzten 20 Jahre (1998-2018), darlegte, dass der Faktor *Geburtsgewicht ($\geq 1500\text{g}$ / $< 1500\text{g}$)* keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben mehr ausübte ($p=0,842$). Der den beiden Modellen gemeinsame Faktor *komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018)* zeigte hingegen Signifikanz ($p<0,001$), wie auch die zweite Variable des Modells M=HOM, dem Faktor *Notwendigkeit einer perinatalen Intubation* ($p=0,006$) (s. hierzu auch Tabelle 72). Zudem war die Differenz zwischen den AUCs marginal.

Es handelte sich bei dem Hauptkriterium der neuen Klassifikation folglich um die Variable *komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018)* und bei dem Nebenkriterium um den Parameter *Notwendigkeit einer perinatalen Intubation*.

Sektor	Variable	Analyse
Kardial	Komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. 2018 (<i>nein/ja</i>) (YAMOTO et al., 2018)	+
	Notwendigkeit mindestens einer Operation am offenen Herzen (<i>nein/ja</i>)	-*
	Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Hartley et al. 2016 (<i>nein/ja</i>) (HARTLEY et al., 2016)	+
	Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. 1994 (<i>nein/ja</i>) (SPITZ et al., 1994)	+
	Durchführung mindestens einer Operation am offenen Herzen (<i>nein/ja</i>)	-*
	Kardiale Insuffizienz (<i>nein/ja</i>)	+
	Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Turner et al. 2014 (<i>nein/ja</i>) (TURNER et al., 2014)	+
Perinatal	Notwendigkeit einer präoperativen maschinellen Beatmung (=Intubation) (LI et al., 2017; POENARU et al., 1993) bzw. perinatalen Intubation	+
	Perinatale Kreislaufinstabilität (<i>nein/ja</i>)	+
Weitere Operationen	Durchführung mindestens einer Operation am Abdomen (<i>nein/ja</i>)	+
Weitere Fehlbildungen	Abhängigkeit von zusammengefassten Fehlbildungskategorien (≤ 2 Kategorien/ ≥ 3 Kategorien)	+
	Chromosomale Aberrationen (<i>nein/ja</i>)	- ^f
	Pulmonale Fehlbildungen (<i>nein/ja</i>)	- ^f
	Schwere Fehlbildung, definiert nach Karakus et al. 2016 (<i>nein/ja</i>) (KARAKUS et al., 2016)	+
	Anzahl an von Fehlbildungen betroffenen Systemen nach Saing et al. 1998 ($\leq 1/\geq 2$) (SAING et al., 1998)	+
Komplikationen	Postoperatives Multiorganversagen (<i>nein/ja</i>) (ROKITANSKY et al., 1993)	- ^f
Geburtsgewicht	Geburtsgewicht ($\geq 1500g/ < 1500g$)	+

Tabelle 71: Tabellarische Auflistung der in der Homburger Kohorte als *hoch signifikant* getesteten Variablen als auch der als *signifikant* getesteten Variablen bisheriger Modelle; Zuteilung auf verschiedene Sektoren mit Angabe der Berücksichtigung bei der Klassifikationserstellung als auch der Gründe bei fehlender Berücksichtigung; (+) Variable wurde berücksichtigt, (-) Variable wurde nicht berücksichtigt, (*) Variable bereits in anderen etablierten Variablen vorhanden, (f) zu niedrige Frequenz in der analysierten Kohorte

Kaplan-Meier-Verfahren: Variable (n ₁ /n ₂)	n ₁	n ₂	Tode n ₁ (%)	Tode n ₂ (%)	p-Wert
Komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. (<i>nein/ja</i>) (YAMOTO et al., 2018)	45	5	0 (0%)	5 (100%)	<0,001
Notwendigkeit einer präoperativen maschinellen Beatmung (=Intubation) (LI et al., 2017; POENARU et al., 1993) bzw. perinatalen Intubation (<i>nein/ja</i>)	36	14	1 (2,8%)	4 (28,6%)	0,006
Geburtsgewicht ($\geq 1500g/ < 1500g$) (MALAKOUNIDES et al., 2016; SINHA et al., 2007; SPITZ et al., 1994; TURNER et al., 2014; YAGYU et al., 2000)	42	8	4 (9,5%)	1 (12,5%)	0,842

Tabelle 72: Tabellarische Auflistung der mittels Kaplan-Meier-Verfahren geprüften Faktoren der Modelle M=HOM und M=61 bei den Patienten der letzten 20 Jahre (1998-2018)
Falls eine Variable bereits in publizierten Klassifikationen verwendet wurde, sind die entsprechenden Autoren zitiert

	Hauptkriterium	Nebenkriterium	AUC	M
Hauptkriterium: Kardiale Variable	Komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. 2018 (<i>nein/ja</i>) (YAMOTO et al., 2018)	Notwendigkeit einer perinatalen Intubation (<i>nein/ja</i>)	0,983	HOM
		Perinatale Kreislaufinstabilität (<i>nein/ja</i>)	0,930	4
		Durchführung mindestens einer Operation am Abdomen (<i>nein/ja</i>)	0,972	3
		Abhängigkeit von zusammengefassten Fehlbildungskategorien (≤ 2 Kategorien/ ≥ 3 Kategorien)	0,980	1
		Geburtsgewicht $\geq 1500g$ / $< 1500g$	0,985	61
		Anzahl an von Fehlbildungen betroffenen Systemen nach Saing et al. 1998 (≤ 1 / ≥ 2) (SAING et al., 1998)	0,961	81
	Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. 1994 (<i>nein/ja</i>) (SPITZ et al., 1994)	Notwendigkeit einer perinatalen Intubation (<i>nein/ja</i>)	0,912	22
		Perinatale Kreislaufinstabilität (<i>nein/ja</i>)	0,885	24
		Durchführung mindestens einer Operation am Abdomen	0,881	23
		Abhängigkeit von zusammengefassten Fehlbildungskategorien (≤ 2 Kategorien/ ≥ 3 Kategorien)	0,915	21
		Geburtsgewicht $\geq 1500g$ / $< 1500g$	0,862	62
		Anzahl an von Fehlbildungen betroffenen Systemen nach Saing et al. 1998 (≤ 1 / ≥ 2) (SAING et al., 1998)	0,858	82
	Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Hartley et al. 2016 (<i>nein/ja</i>) (HARTLEY et al., 2016)	Notwendigkeit einer perinatalen Intubation (<i>nein/ja</i>)	0,967	26
		Perinatale Kreislaufinstabilität (<i>nein/ja</i>)	0,914	28
		Durchführung mindestens einer Operation am Abdomen (<i>nein/ja</i>)	0,935	27
		Abhängigkeit von zusammengefassten Fehlbildungskategorien (≤ 2 Kategorien/ ≥ 3 Kategorien)	0,950	25
		Geburtsgewicht $\geq 1500g$ / $< 1500g$	0,941	63
		Anzahl an von Fehlbildungen betroffenen Systemen nach Saing et al. 1998 (≤ 1 / ≥ 2) (SAING et al., 1998)	0,926	83
	Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Turner et al. 2014 (<i>nein/ja</i>) (TURNER et al., 2014)	Notwendigkeit einer perinatalen Intubation (<i>nein/ja</i>)	0,889	38
		Perinatale Kreislaufinstabilität (<i>nein/ja</i>)	0,862	40
		Durchführung mindestens einer Operation am Abdomen (<i>nein/ja</i>)	0,860	39
		Abhängigkeit von zusammengefassten Fehlbildungskategorien (≤ 2 Kategorien/ ≥ 3 Kategorien)	0,886	37
		Geburtsgewicht $\geq 1500g$ / $< 1500g$	0,809	64
		Anzahl an von Fehlbildungen betroffenen Systemen nach Saing et al. 1998 (≤ 1 / ≥ 2) (SAING et al., 1998)	0,816	84
	Kardiale Insuffizienz (<i>nein/ja</i>)	Notwendigkeit einer perinatalen Intubation (<i>nein/ja</i>)	0,875	42
		Perinatale Kreislaufinstabilität (<i>nein/ja</i>)	0,849	44
		Durchführung mindestens einer Operation am Abdomen (<i>nein/ja</i>)	0,845	43
Abhängigkeit von zusammengefassten Fehlbildungskategorien (≤ 2 Kategorien/ ≥ 3 Kategorien)		0,881	41	
Geburtsgewicht $\geq 1500g$ / $< 1500g$		0,828	85	
Anzahl an von Fehlbildungen betroffenen Systemen nach Saing et al. 1998 (≤ 1 / ≥ 2) (SAING et al., 1998)		0,815	86	

Tabelle 73: Prüfung der Klassifikationen mit einer *hoch signifikanten Variablen* aus dem kardialen Sektor als Hauptkriterium; Anzahl der eingeteilten Patienten je Modell=66; M=Modell

	Hauptkriterium	Nebenkriterium	AUC	M
Hauptkriterium: Weitere Operationen	Durchführung mindestens einer Operation am Abdomen (<i>nein/ja</i>)	Komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. 2018 (<i>nein/ja</i>) (YAMOTO et al., 2018)	0,974	13
		Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. 1994 (<i>nein/ja</i>) (SPITZ et al., 1994)	0,888	33
		Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Hartley et al. 2016 (<i>nein/ja</i>) (HARTLEY et al., 2016)	0,940	34
		Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Turner et al. 2014 (<i>nein/ja</i>) (TURNER et al., 2014)	0,879	49
		Kardiale Insuffizienz (<i>nein/ja</i>)	0,862	50
		Abhängigkeit von zusammengefassten Fehlbildungskategorien (≤ 2 Kategorien/ ≥ 3 Kategorien)	0,905	14
		Perinatale Kreislaufinstabilität (<i>nein/ja</i>)	0,897	16
		Notwendigkeit perinatalen Intubation (<i>nein/ja</i>)	0,897	15
		Schwere Fehlbildung, definiert nach Karakus et al. 2016 (<i>nein/ja</i>) (KARAKUS et al., 2016)	0,914	53
		Geburtsgewicht $\geq 1500g$ / $< 1500g$	0,810	65
		Anzahl an von Fehlbildungen betroffenen Systemen nach Saing et al. 1998 (≤ 1 / ≥ 2) (SAING et al., 1998)	0,828	87

Tabelle 74: Prüfung der Klassifikationen mit einer *hoch signifikanten Variablen* aus dem Sektor der weiteren Operationen als Hauptkriterium; Anzahl der eingeteilten Patienten je Modell=66; M=Modell

	Hauptkriterium	Nebenkriterium	AUC	M
Hauptkriterium: Geburtsgewicht	Geburtsgewicht $\geq 1500g$ / $< 1500g$	Komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. 2018 (<i>nein/ja</i>) (YAMOTO et al., 2018)	0,912	70
		Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. 1994 (<i>nein/ja</i>) (SPITZ et al., 1994)	0,858	71
		Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Hartley et al. 2016 (<i>nein/ja</i>) (HARTLEY et al., 2016)	0,887	72
		Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Turner et al. 2014 (<i>nein/ja</i>) (TURNER et al., 2014)	0,820	73
		Kardiale Insuffizienz (<i>nein/ja</i>)	0,845	74
		Abhängigkeit von zusammengefassten Fehlbildungskategorien (≤ 2 Kategorien/ ≥ 3 Kategorien)	0,820	75
		Schwere Fehlbildung, definiert nach Karakus et al. 2016 (<i>nein/ja</i>) (KARAKUS et al., 2016)	0,865	78
		Anzahl an von Fehlbildungen betroffenen Systemen nach Saing et al. 1998 (≤ 1 / ≥ 2) (SAING et al., 1998)	0,733	80
		Perinatale Kreislaufinstabilität (<i>nein/ja</i>)	0,788	76
		Notwendigkeit einer perinatalen Intubation (<i>nein/ja</i>)	0,812	77
		Durchführung mindestens einer Operation am Abdomen (<i>nein/ja</i>)	0,810	79

Tabelle 75: Prüfung der Klassifikationen mit einer *signifikanten Variable* aus dem Sektor Geburtsgewicht als Hauptkriterium; Anzahl der eingeteilten Patienten je Modell=66; M=Modell

	Hauptkriterium	Nebenkriterium	AUC	M
Hauptkriterium: Weitere Fehlbildungen	Abhängigkeit von zusammengefassten Fehlbildungskategorien (≤ 2 Kategorien/ ≥ 3 Kategorien)	Komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. 2018 (<i>nein/ja</i>) (YAMOTO et al., 2018)	0,960	5
		Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. 1994 (<i>nein/ja</i>) (SPITZ et al., 1994)	0,921	29
		Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Hartley et al. 2016 (<i>nein/ja</i>) (HARTLEY et al., 2016)	0,942	30
		Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Turner et al. 2014 (<i>nein/ja</i>) (TURNER et al., 2014)	0,907	45
		Kardiale Insuffizienz (<i>nein/ja</i>)	0,909	46
		Durchführung mindestens einer Operation am Abdomen (<i>nein/ja</i>)	0,901	7
		Perinatale Kreislaufinstabilität (<i>nein/ja</i>)	0,888	8
		Notwendigkeit einer perinatalen Intubation (<i>nein/ja</i>)	0,941	6
		Schwere Fehlbildung, definiert nach Karakus et al. 2016 (<i>nein/ja</i>) (KARAKUS et al., 2016)	0,932	54
		Geburtsgewicht $\geq 1500g$ / $< 1500g$	0,863	66
	Schwere Fehlbildung, definiert nach Karakus et al. (<i>nein/ja</i>) (KARAKUS et al., 2016)	Notwendigkeit einer perinatalen Intubation (<i>nein/ja</i>)	0,943	55
		Perinatale Kreislaufinstabilität (<i>nein/ja</i>)	0,949	56
		Durchführung mindestens einer Operation am Abdomen (<i>nein/ja</i>)	0,914	57
		Abhängigkeit von zusammengefassten Fehlbildungskategorien (≤ 2 Kategorien/ ≥ 3 Kategorien)	0,943	58
		Geburtsgewicht $\geq 1500g$ / $< 1500g$	0,887	67
		Anzahl an von Fehlbildungen betroffenen Systemen nach Saing et al. 1998 (≤ 1 / ≥ 2) (SAING et al., 1998)	0,891	88
	Anzahl an von Fehlbildungen betroffenen Systemen nach Saing et al. (≤ 1 / ≥ 2) (SAING et al., 1998)	Komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. 2018 (<i>nein/ja</i>) (YAMOTO et al., 2018)	0,905	89
		Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. 1994 (<i>nein/ja</i>) (SPITZ et al., 1994)	0,828	90
		Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Hartley et al. 2016 (<i>nein/ja</i>) (HARTLEY et al., 2016)	0,880	91
		Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Turner et al. 2014 (<i>nein/ja</i>) (TURNER et al., 2014)	0,801	92
		Kardiale Insuffizienz (<i>nein/ja</i>)	0,791	93
		Durchführung mindestens einer Operation am Abdomen (<i>nein/ja</i>)	0,806	94
		Perinatale Kreislaufinstabilität (<i>nein/ja</i>)	0,827	95
		Notwendigkeit einer perinatalen Intubation (<i>nein/ja</i>)	0,841	96
		Schwere Fehlbildung, definiert nach Karakus et al. 2016 (<i>nein/ja</i>) (KARAKUS et al., 2016)	0,857	97
		Geburtsgewicht $\geq 1500g$ / $< 1500g$	0,759	98

Tabelle 76: Prüfung der Klassifikationen mit einer *hoch signifikanten Variable* als auch der in der Kohorte Homburgs als *signifikant* geprüften, bereits in anderen Klassifikationen verwendeten Faktoren aus dem Sektor der weiteren Fehlbildungen als Hauptkriterium; Anzahl der eingeteilten Patienten je Modell=66; M=Modell

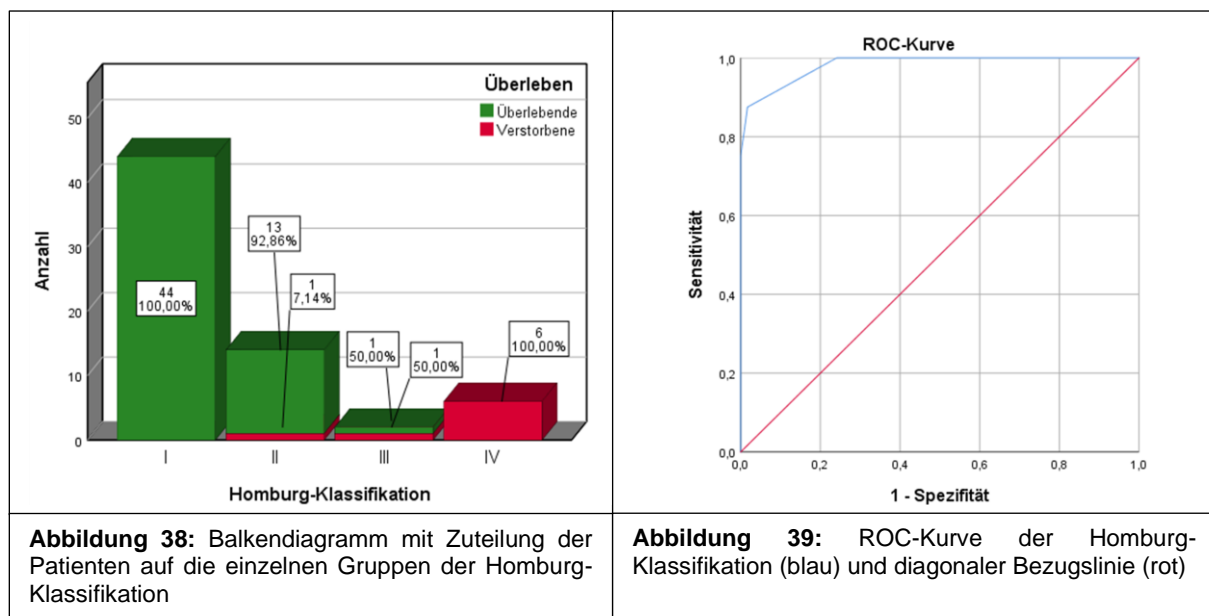
	Hauptkriterium	Nebenkriterium	AUC	M
Hauptkriterium: Perinatale Variable	Notwendigkeit einer perinatalen Intubation (<i>nein/ja</i>)	Komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. 2018 (<i>nein/ja</i>) (YAMOTO et al., 2018)	0,957	9
		Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. 1994 (<i>nein/ja</i>) (SPITZ et al., 1994)	0,912	31
		Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Hartley et al. 2016 (<i>nein/ja</i>) (HARTLEY et al., 2016)	0,952	32
		Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Turner et al. 2014 (<i>nein/ja</i>) (TURNER et al., 2014)	0,904	47
		Kardiale Insuffizienz (<i>nein/ja</i>)	0,897	48
		Durchführung mindestens einer Operation am Abdomen (<i>nein/ja</i>)	0,888	11
		Abhängigkeit von zusammengefassten Fehlbildungskategorien (≤ 2 Kategorien/ ≥ 3 Kategorien)	0,934	10
		Perinatale Kreislaufinstabilität (<i>nein/ja</i>)	0,913	12
		Schwere Fehlbildung, definiert nach Karakus et al. 2016 (<i>nein/ja</i>) (KARAKUS et al., 2016)	0,926	59
		Geburtsgewicht $\geq 1500g$ / $< 1500g$	0,887	68
	Anzahl an von Fehlbildungen betroffenen Systemen nach Saing et al. 1998 (≤ 1 / ≥ 2) (SAING et al., 1998)	0,871	99	
	Perinatale Kreislaufinstabilität (<i>nein/ja</i>)	Komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. 2018 (<i>nein/ja</i>) (YAMOTO et al., 2018)	0,913	17
		Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. 1994 (<i>nein/ja</i>) (SPITZ et al., 1994)	0,872	35
		Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Hartley et al. 2016 (<i>nein/ja</i>) (HARTLEY et al., 2016)	0,897	36
		Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Turner et al. 2014 (<i>nein/ja</i>) (TURNER et al., 2014)	0,849	51
		Kardiale Insuffizienz (<i>nein/ja</i>)	0,864	52
		Durchführung mindestens einer Operation am Abdomen (<i>nein/ja</i>)	0,890	20
		Abhängigkeit von zusammengefassten Fehlbildungskategorien (≤ 2 Kategorien/ ≥ 3 Kategorien)	0,879	18
		Notwendigkeit einer perinatalen Intubation (<i>nein/ja</i>)	0,923	19
		Schwere Fehlbildung, definiert nach Karakus et al. (KARAKUS et al., 2016) (<i>nein/ja</i>)	0,930	60
Geburtsgewicht $\geq 1500g$ / $< 1500g$		0,820	69	
Anzahl an von Fehlbildungen betroffenen Systemen nach Saing et al. 1998 (≤ 1 / ≥ 2) (SAING et al., 1998)	0,822	100		

Tabelle 77: Prüfung der Klassifikationen mit einer *hoch signifikanten Variablen* aus dem Sektor der perinatalen Variablen als Hauptkriterium; Anzahl der eingeteilten Patienten je Modell=66; M=Modell

4.10.2. Eigenschaften der Homburg-Klassifikation

Das Klassifikationssystem gründet sich auf vier Gruppen (*Tabelle 78 und Abbildung 38*). Gruppe I umfasst jene Patienten, welche weder eine komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. (*YAMOTO et al., 2018*), noch die Notwendigkeit einer perinatalen Intubation aufweisen. Gruppe II hingegen bezieht die Patienten ein, die ebenfalls keine komplexe kardiale Fehlbildung (*YAMOTO et al., 2018*) zeigen, bei denen jedoch die Notwendigkeit zur Intubation besteht. Die Gruppe III ist für diejenigen Patienten, welche eine komplexe kardiale Fehlbildung (*YAMOTO et al., 2018*) aufweisen, die aber nicht perinatal intubiert werden müssen. Die letzte Gruppe IV wird schließlich von jenen Patienten gebildet, bei denen eine komplexe kardiale Fehlbildung (*YAMOTO et al., 2018*) besteht und welche perinatal intubiert werden müssen.

Gruppe I weist eine hervorragende Überlebensquote von 100% ($\hat{=}44/44$) auf, die von Gruppe II zeigt eine gute Prognose bei einem Überleben von 92,9% ($\hat{=}13/14$) der Patienten. Die Prognose der Gruppe III hingegen ist schlecht und liegt lediglich bei 50% ($\hat{=}1/2$). In der letzten Gruppe IV liegt die Überlebensquote bei 0% ($\hat{=}0/6$), die Prognose ist demnach frustan. Die Ergebnisse der ROC-Analyse des Modells sind in *Tabelle 79* dargestellt, *Abbildung 39* zeigt die ROC-Kurve der Klassifikation. Es handelt sich, gemäß der Angaben von Hosmer et al. (*HOSMER et al., 2013*) (s. hierzu *Tabelle 29*), um ein Modell mit überragender Diskriminationsfähigkeit, wobei sich auch die Untergrenze des 95%-KI in einem Bereich von $\geq 0,9$ befindet.



Homburg-Klassifikation					
Gruppe	Einteilungskriterien		Fälle	Überleben	
I	Keine komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018)	Keine perinatale Intubation erforderlich	44	44	100%
II		Perinatale Intubation erforderlich	14	13	92,9%
III	Komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018)	Keine perinatale Intubation erforderlich	2	1	50,0%
IV		Perinatale Intubation erforderlich	6	0	0%

Tabelle 78: Angabe der Zuteilung der Patienten sowie Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen und Kriterien der Homburg-Klassifikation; Einteilung von 66 Patienten

Ergebnisse der ROC-Analyse					
Homburg-Klassifikation	AUC	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
				0,983	0,019

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Tabelle 79: Ergebnisse der ROC-Analyse der Homburg-Klassifikation, Angabe der AUC, des Standardfehlers, der Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls

4.11. Analyse der bisherigen Klassifikationen

4.11.1. Klassifikation nach Waterston et al. 1962

Die Klassifikation nach Waterston et al. beruht auf der *Geburtsgewichtseinteilung* ($>2495g/2495-1814g/ <1814g$) (WATERSTON et al., 1962), wobei für diese Einteilung kein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden konnte ($p=0,185$). Des Weiteren ließ sich für die Einteilungsvariable *Fehlbildungseinteilung nach Waterston et al. (keine/ mild-moderat/ schwer)* (WATERSTON et al., 1962) ebenfalls keine Signifikanz nachweisen ($p=0,343$). Fernerhin war der Einfluss des Parameters der *Pneumonie präoperativ der Korrektur bis zwei Wochen danach* in der hiesigen Kohorte nicht signifikant ($p=0,214$). Da in der hier vorgestellten Anwendung der Klassifikation das Atemnotsyndrom mit der Pneumonie gleichgestellt wurde, wurde auch diese Erkrankung statistisch überprüft. Es bestand ebenfalls keine Signifikanz ($p=0,126$).

Folglich weist keiner der Faktoren, welche zur Gliederung in der Klassifikation nach Waterston et al. (WATERSTON et al., 1962) dienen, in der Kohorte Homburgs einen signifikanten Einfluss hinsichtlich des Überlebens auf.

Die Einteilung der Patienten der Kohorte Homburgs in die einzelnen Gruppen der Klassifikation (WATERSTON et al., 1962) ist in der untenstehenden *Abbildung 40* dargestellt und in der *Tabelle 80* aufgelistet. Zudem legt *Tabelle 81* die Ergebnisse der ROC-Analyse dar, während die ROC-Kurve der Klassifikation nach Waterston et al. (WATERSTON et al., 1962) gemeinsam mit der der Homburg-Klassifikation in *Abbildung 41* demonstriert wird.

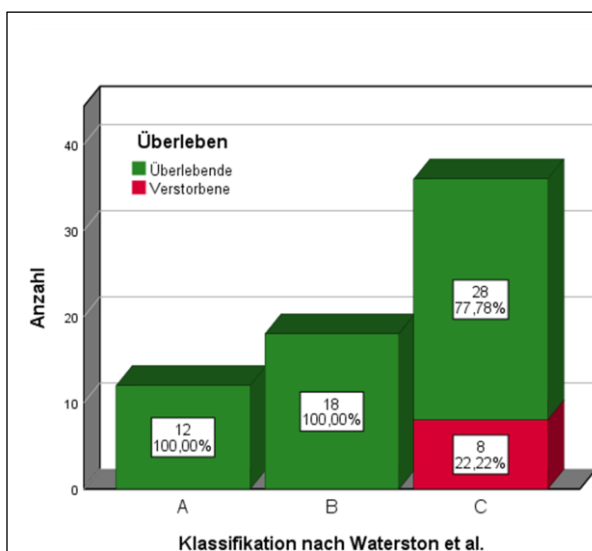


Abbildung 40: Balkendiagramm mit Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Waterston et al. (WATERSTON et al., 1962)

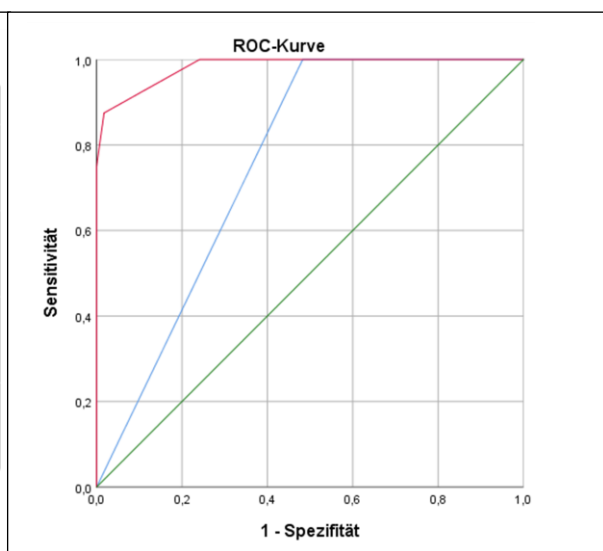


Abbildung 41: ROC-Kurve der Klassifikation nach Waterston et al. (WATERSTON et al., 1962) (blau) und der Homburg-Klassifikation (rot) im Vergleich

Klassifikation nach Waterston et al. (WATERSTON et al., 1962)					
Gliederung	Gruppe A		Gruppe B		Gruppe C
Publiziertes Überleben (WATERSTON et al., 1962)	94,7%		67,4%		6,3%
Überleben in der Homburger Kohorte	12/12	100%	18/18	100%	28/36 77,8%

Tabelle 80: Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Waterston et al. (WATERSTON et al., 1962); Einteilung von 66 Patienten

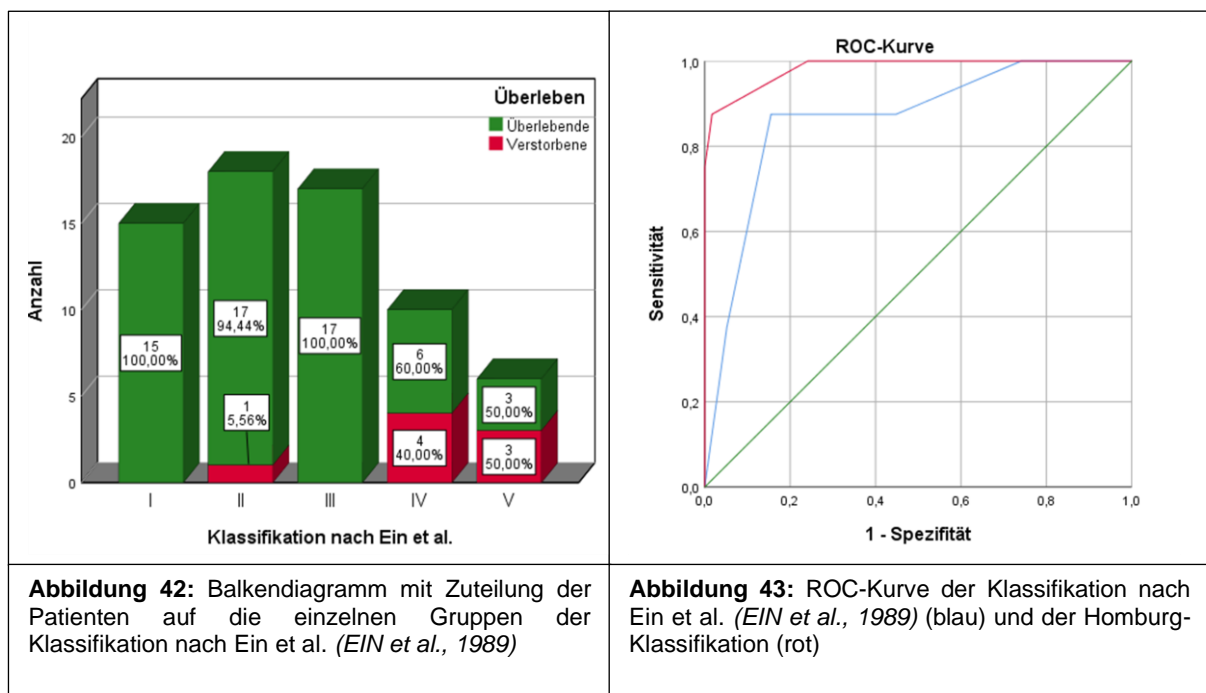
Ergebnisse der ROC-Analyse					
Klassifikation nach Waterston et al. (WATERSTON et al., 1962)	AUC	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
		0,759	0,066	0,018	0,630
a. Unter der nichtparametrischen Annahme					
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5					

Tabelle 81: Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Waterston et al. (WATERSTON et al., 1962); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten

4.11.2. Klassifikation nach Ein et al. 1989

Eine weitere Klassifikation stellt das Modell von Ein et al. dar, welches Patienten anhand der Anzahl an von Fehlbildungen betroffenen anatomischen Systemen in Gruppen gliedert (EIN et al., 1989). Die Einteilungsvariable *Anzahl an von Fehlbildungen betroffenen Systemen nach Ein et al.* (EIN et al., 1989) wurde in der Homburger Kohorte untersucht und ein statistisch signifikanter Einfluss auf das Überleben nachgewiesen ($p=0,0025$).

Die Gliederung der Patienten der Kohorte Homburgs gemäß der Angaben der Klassifikation (EIN et al., 1989) ist in der untenstehenden *Abbildung 42* dargestellt sowie in *Tabelle 82* aufgelistet. Überdies sind die Resultate der ROC-Analyse in *Tabelle 83* aufgelistet und die ROC-Kurve in *Abbildung 43* dargestellt, aus der ein direkter Vergleich mit der ROC-Kurve der Homburg-Klassifikation möglich wird.



Klassifikation nach Ein et al. (EIN et al., 1989)					
Gliederung	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
Publiziertes Überleben (EIN et al., 1989)	100%	75,9%	66,7%	60,0%	0%
Überleben in der Homburger Kohorte	15/15 100%	17/18 94,4%	17/17 100%	6/10 60,0%	3/6 50,0%

Tabelle 82: Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Ein et al. (EIN et al., 1989); Einteilung von 66 Patienten

Ergebnisse der ROC-Analyse					
Klassifikation nach Ein et al. (EIN et al., 1989)	AUC	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
		0,864	0,070	0,001	0,727
a. Unter der nichtparametrischen Annahme					
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5					

Tabelle 83: Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Ein et al. (EIN et al., 1989); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten

4.11.3. Klassifikation nach Poenaru et al. 1993 - Montreal-Klassifikation

Die Gruppeneinteilung der Klassifikation nach Poenaru et al. gründet sich auf der Variable *Notwendigkeit einer präoperativen maschinellen Beatmung* als auch auf der *Fehlbildungseinteilung nach Poenaru et al. (keine oder gering/ schwer/ lebensbedrohlich)* (POENARU et al., 1993). Für ersteren Parameter konnte ein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden ($p=0,00081$), jedoch nicht für die Einteilung der Schwere der angeborenen Fehlbildungen ($p=0,530$).

Zusammenfassend beruht die Klassifikation nach Poenaru et al. (POENARU et al., 1993) somit lediglich auf einem in der Kohorte Homburgs als signifikant ermittelten Faktor.

Die Einteilung der Patienten der Kohorte Homburgs gemäß der Angaben der Klassifikation (POENARU et al., 1993) ist in der untenstehenden *Abbildung 44* dargestellt und in der *Tabelle 84* aufgeführt. Außerdem sind die Resultate des ROC-Verfahrens in *Tabelle 85* dargelegt, sowie die ROC-Kurve der Klassifikation nach Poenaru et al. (POENARU et al., 1993) im Vergleich mit der ROC-Kurve der Homburg-Klassifikation in *Abbildung 45*.

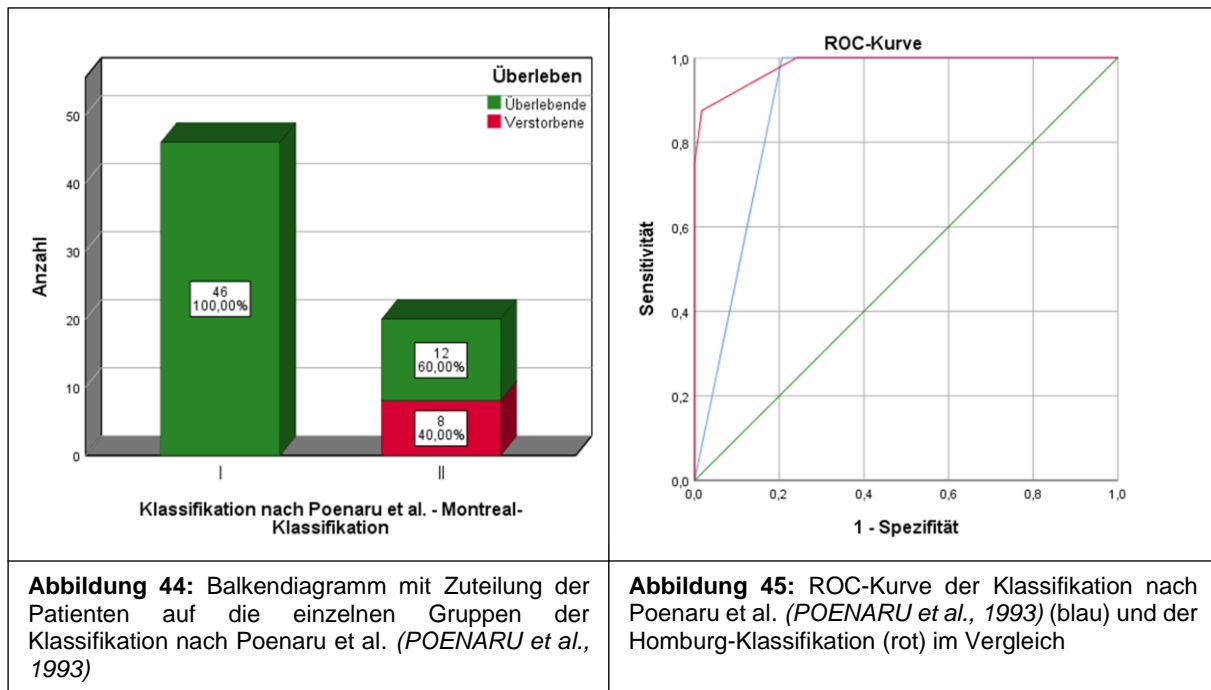


Abbildung 44: Balkendiagramm mit Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Poenaru et al. (POENARU et al., 1993)

Abbildung 45: ROC-Kurve der Klassifikation nach Poenaru et al. (POENARU et al., 1993) (blau) und der Homburg-Klassifikation (rot) im Vergleich

Klassifikation nach Poenaru et al. - Montreal-Klassifikation (POENARU et al., 1993)		
Gliederung	Gruppe I	Gruppe II
Publiziertes Überleben (POENARU et al., 1993)	92,7%	30,8%
Überleben in der Homburger Kohorte	46/46 100%	12/20 40,0%

Tabelle 84: Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Poenaru et al. (POENARU et al., 1993); Einteilung von 66 Patienten

Ergebnisse der ROC-Analyse					
Klassifikation nach Poenaru et al. (<i>POENARU et al., 1993</i>)	AUC	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
		0,897	0,039	<0,001	0,820
a. Unter der nichtparametrischen Annahme					
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5					

Tabelle 85: Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Poenaru et al. (*POENARU et al., 1993*); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten

4.11.4. Klassifikation nach Rokitansky et al. 1993

Es konnte für die *Einteilung der kardialen Fehlbildungen durch Rokitansky et al. (1994)* ($p=0,003$) als auch für den Parameter *kardiale Insuffizienz (ROKITANSKY et al., 1993)*, ($p=0,004$) ein signifikanter Einfluss ermittelt werden. Von den übrigen Komplikationen, welche die Autoren berücksichtigen (*ROKITANSKY et al., 1993*), trat in der Kohorte Homburgs lediglich das Multiorganversagen auf, welches ebenfalls statistische Signifikanz aufwies ($p=0,000000004$). Ein Empyem bzw. eine Mediastinitis trat in der analysierten Kohorte nicht auf. Das Vorliegen einer Sepsis zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0,605$).

Die Resultate demonstrieren, dass in der Kohorte Homburgs lediglich die Parameter *Einteilung der kardialen Fehlbildungen durch Rokitansky et al.* sowie das Auftreten einer *kardialen Insuffizienz (ROKITANSKY et al., 1993)* einen signifikanten Einfluss auf das Überleben aufweisen. Alle anderen Faktoren, welche durch deren Scoring-System (*ROKITANSKY et al., 1993*) erfasst werden, zeigten keine Signifikanz bzw. traten überhaupt nicht erst auf.

Die Gliederung der Patienten der Kohorte Homburgs gemäß der Angaben der Klassifikation (*ROKITANSKY et al., 1993*) ist in der untenstehenden *Abbildung 46* dargestellt und in der *Tabelle 86* aufgelistet. Überdies sind die Resultate der ROC-Analyse der Klassifikation nach Rokitansky et al. (*ROKITANSKY et al., 1993*) in *Tabelle 87* aufgelistet sowie die ROC-Kurve im Vergleich mit der Homburg-Klassifikation der *Abbildung 47* zu entnehmen.

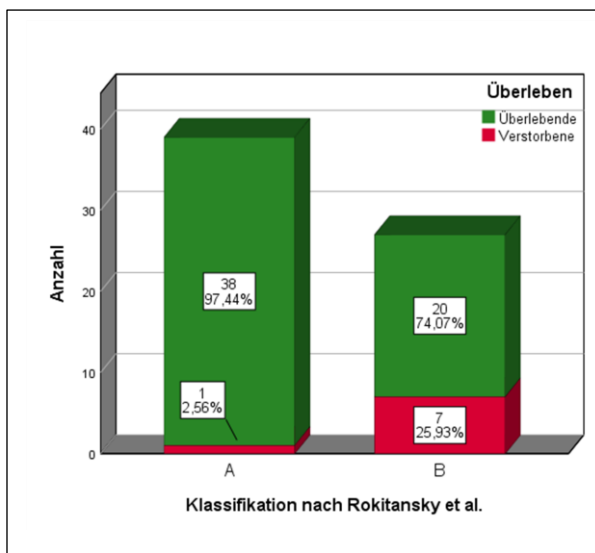


Abbildung 46: Balkendiagramm mit Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Rokitansky et al. (*ROKITANSKY et al., 1993*)

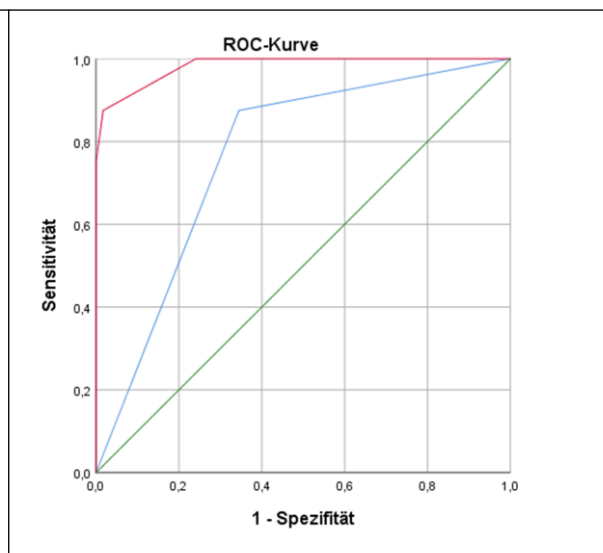


Abbildung 47: ROC-Kurve der Klassifikation nach Rokitansky et al. (*ROKITANSKY et al., 1993*) (blau) und der Homburg-Klassifikation (rot) im Vergleich

Klassifikation nach Rokitansky et al. (ROKITANSKY et al., 1993)		
Gliederung	Gruppe A	Gruppe B
Publiziertes Überleben (ROKITANSKY et al., 1993)	90,6%	6,0%
Überleben in der Homburger Kohorte	38/39 97,4%	20/27 74,1%

Tabelle 86: Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Rokitansky et al. (ROKITANSKY et al., 1993); Einteilung von 66 Patienten

Ergebnisse der ROC-Analyse					
Klassifikation Rokitansky et al. (ROKITANSKY et al., 1993)	AUC	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
	0,765	0,081	0,016	0,606	0,924
a. Unter der nichtparametrischen Annahme					
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5					

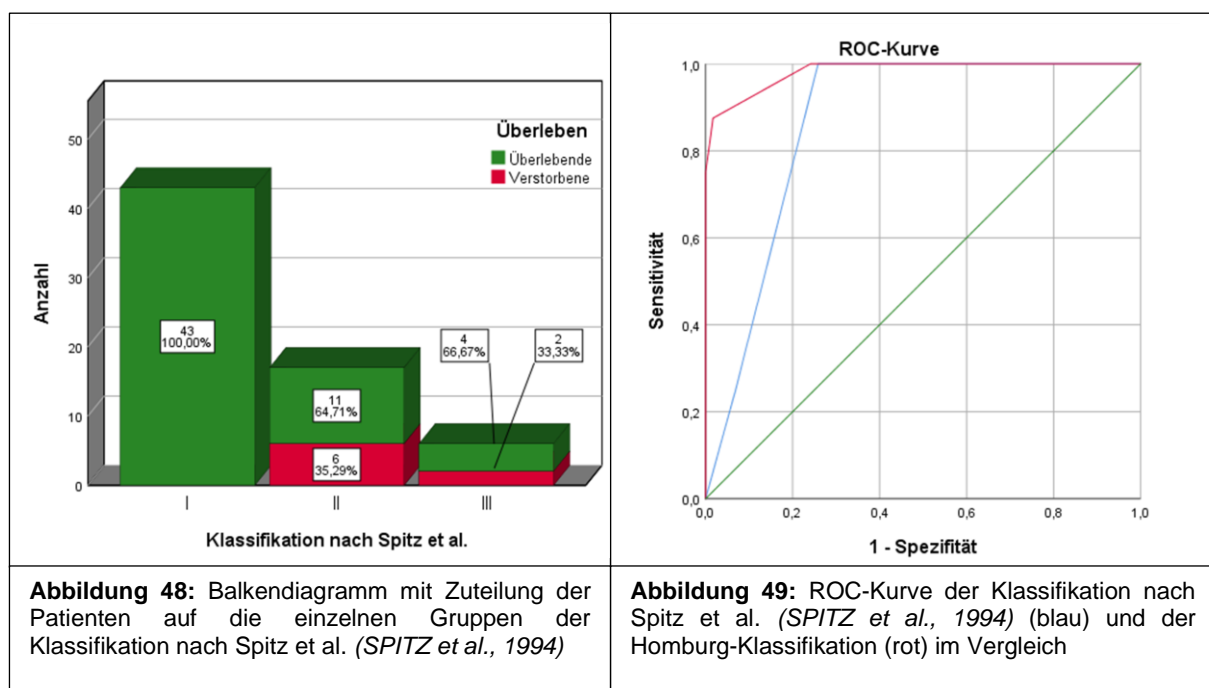
Tabelle 87: Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Rokitansky et al. (ROKITANSKY et al., 1993); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten

4.11.5. Klassifikation nach Spitz et al. 1994

Die Klassifikation nach Spitz et al. basiert auf einer Einteilung anhand der Variablen *Geburtsgewicht* ($\geq 1500\text{g}$ / $< 1500\text{g}$) als auch dem Vorliegen einer *schweren kardialen Fehlbildung*, definiert durch die Autoren (SPITZ et al., 1994). Es konnte für die Gliederung des *Geburtsgewichts* ($p=0,039$) als auch für das Vorliegen der *schweren kardialen Fehlbildung*, definiert nach Spitz et al. (SPITZ et al., 1994) ($p=0,0002$), ein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden.

Das Modell von Spitz et al. (SPITZ et al., 1994) beruht demnach gänzlich auf Variablen, welche in der Kohorte Homburgs das Überleben signifikant beeinflussten.

Die Einteilung der Patienten der Kohorte Homburgs in die einzelnen Gruppen der Klassifikation (SPITZ et al., 1994) ist in der untenstehenden *Abbildung 48* dargestellt und in der *Tabelle 88* aufgelistet. Die Ergebnisse der ROC-Analyse sind *Tabelle 89* zu entnehmen sowie im Vergleich mit der Homburg-Klassifikation in der ebenfalls untenstehenden *Abbildung 49* abgebildet.



Klassifikation nach Spitz et al. (SPITZ et al., 1994)			
Gliederung	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
Publiziertes Überleben (SPITZ et al., 1994)	96,6%	58,6%	22,2%
Überleben in der Homburger Kohorte	43/43 100%	11/17 64,7%	4/6 66,7%

Tabelle 88: Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Spitz et al. (SPITZ et al., 1994); Einteilung von 66 Patienten

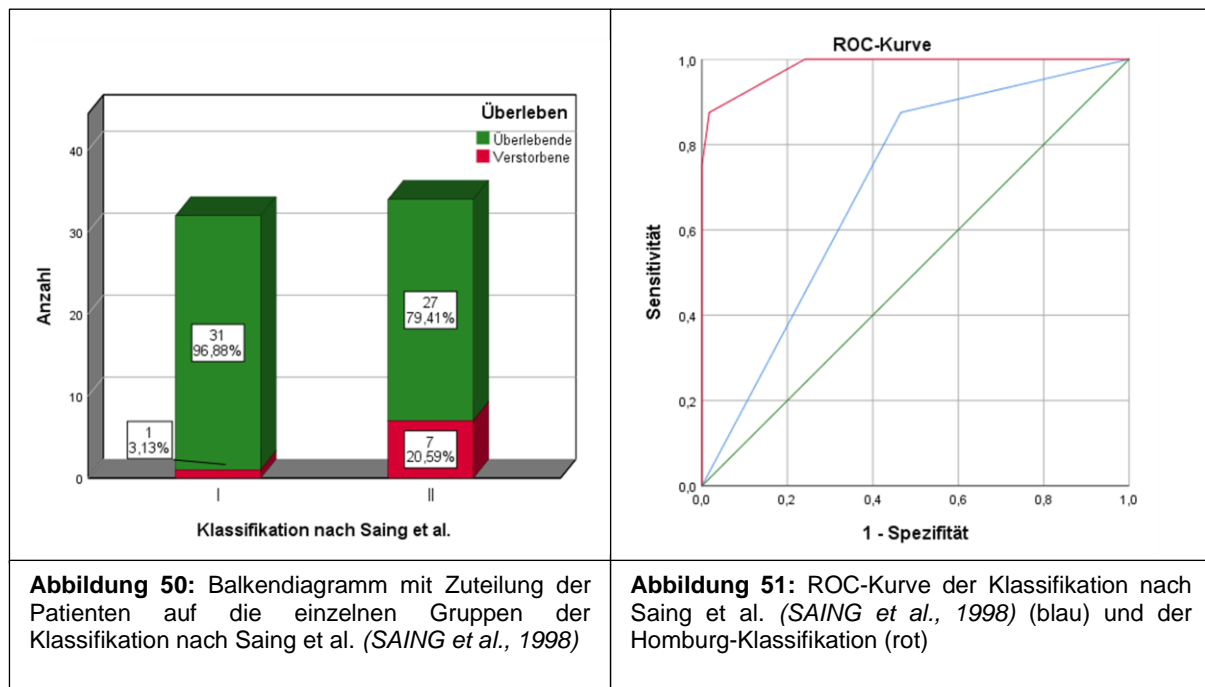
Ergebnisse der ROC-Analyse					
Klassifikation nach Spitz et al. (SPITZ et al., 1994)	AUC	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
		0,869	0,045	0,001	0,781
a. Unter der nichtparametrischen Annahme					
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5					

Tabelle 89: Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Spitz et al. (SPITZ et al., 1994); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten

4.11.6. Klassifikation nach Saing et al. 1998

Die Klassifikation nach Saing et al. gründet sich auf der Einteilung von Patienten anhand der Anzahl an von Fehlbildungen betroffenen Systemen nach Saing et al. ($\leq 1/\geq 2$) (SAING et al., 1998), wobei für diesen Parameter ein signifikanter Einfluss auf das Überleben bestimmt werden konnte ($p=0,03$).

Die Gliederung der Patienten der Kohorte Homburgs in die einzelnen Gruppen gemäß der Angaben der Klassifikation (SAING et al., 1998) ist in der untenstehenden *Abbildung 50* dargestellt sowie in der *Tabelle 90* aufgelistet. Fernerhin sind die Resultate der ROC-Analyse der *Tabelle 91* zu entnehmen und die ROC-Kurve der Klassifikation nach Saing et al. (SAING et al., 1998) im Vergleich mit der ROC-Kurve der Homburg-Klassifikation in der ebenfalls untenstehenden *Abbildung 51* abgebildet.



Klassifikation nach Saing et al. (SAING et al., 1998)		
Gliederung	Gruppe I	Gruppe II
Publiziertes Überleben (SAING et al., 1998)	96,9%	60,0%
Überleben in der Homburger Kohorte	30/31 96,8%	28/35 80,0%

Tabelle 90: Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Saing et al. (SAING et al., 1998); Einteilung von 66 Patienten

Ergebnisse der ROC-Analyse					
Klassifikation nach Saing et al. (SAING et al., 1998)	AUC	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
		0,705	0,087	0,062	0,535
a. Unter der nichtparametrischen Annahme					
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5					

Tabelle 91: Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Saing et al. (SAING et al., 1998); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten

4.11.7. Klassifikation nach Yagyu et al. 2000

Neben den Variablen *schwere kardiale Fehlbildung*, definiert nach Spitz et al. (1994), und *Geburtsgewicht* ($\geq 1500\text{g}/<1500\text{g}$), ist die Variable *präoperativer Risikofaktor*, definiert als das präoperative Auftreten einer *Pneumonie* oder eines *Atemnotsyndroms*, ein Einteilungsfaktor der Klassifikation nach Yagyu et al. (YAGYU et al., 2000). Für diesen Faktor konnte in der Kohorte Homburgs jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden ($p=0,095$). Dennoch bestand ein signifikanter Einfluss der anderen beiden Parameter, sprich der Variablen *Geburtsgewicht* ($\geq 1500\text{g}/<1500\text{g}$) ($p=0,039$) und *schwere kardiale Fehlbildung*, definiert nach Spitz et al. (SPITZ et al., 1994) ($p=0,0002$).

Folglich zeigen in der Kohorte Homburgs zwei der drei durch die Klassifikation verwendeten Einteilungsfaktoren (YAGYU et al., 2000) einen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Die Gruppierung der Patienten der Kohorte Homburgs gemäß der Angaben der Klassifikation (YAGYU et al., 2000) ist in der untenstehenden *Abbildung 52* dargestellt sowie in der *Tabelle 92* aufgelistet. Darüber hinaus sind die Resultate der ROC-Analyse in *Tabelle 93* aufgeführt und die ROC-Kurve der Klassifikation nach Yagyu et al. (YAGYU et al., 2000) im Vergleich mit der Homburg-Klassifikation in der ebenfalls untenstehenden *Abbildung 53* demonstriert.

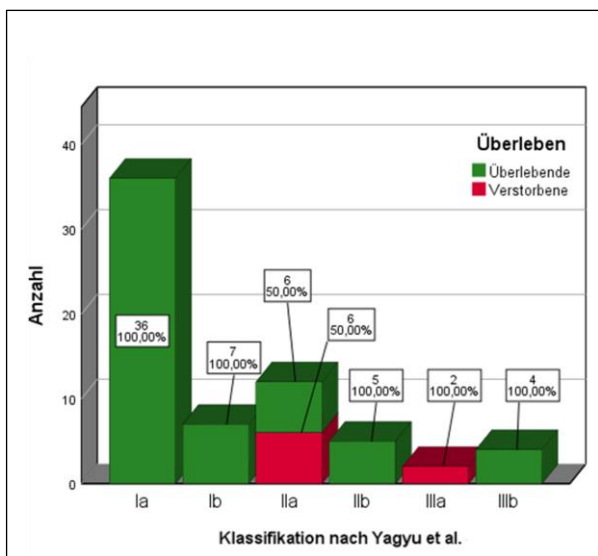


Abbildung 52: Balkendiagramm mit Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Yagyu et al. (YAGYU et al., 2000)

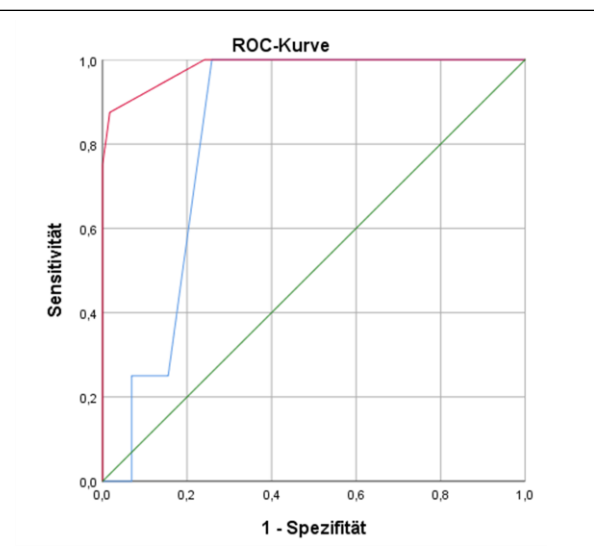


Abbildung 53: ROC-Kurve der Klassifikation nach Yagyu et al. (YAGYU et al., 2000) (blau) und der Homburg-Klassifikation (rot) im Vergleich

Klassifikation nach Yagyu et al. (YAGYU et al., 2000)						
Gliederung	Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III	
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB
Publiziertes Überleben (YAGYU et al., 2000)	100%	33,3%	50,0%	40,0%	0%	0%
Überleben in der Homburger Kohorte	36/36 100%	7/7 100%	6/12 50,0%	5/5 100%	0/2 0%	4/4 100%

Tabelle 92: Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Yagyu et al. (YAGYU et al., 2000); Einteilung von 66 Patienten

Ergebnisse der ROC-Analyse					
Klassifikation nach Yagyu et al. (YAGYU et al., 2000)	AUC	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
		0,828	0,049	0,003	0,731
a. Unter der nichtparametrischen Annahme					
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5					

Tabelle 93: Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Yagyu et al. (YAGYU et al., 2000); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten

4.11.8. Klassifikation nach Sinha et al. 2007

Die Klassifikation nach Sinha et al. teilt die Patienten anhand der Kriterien der Klassifikation nach Spitz et al. (1994) ein, folglich werden mittels der Variable *Geburtsgewicht* ($\geq 1500\text{g}/<1500\text{g}$) als auch der *schweren kardialen Fehlbildung*, definiert nach Spitz et al. (1994), Gruppen gebildet (SINHA et al., 2007). Beide Parameter erwiesen sich in der Kohorte Homburgs als statistisch signifikant.

Die Einteilung der Patienten der Kohorte Homburgs in die einzelnen Gruppen gemäß der Angaben der Klassifikation (SINHA et al., 2007) ist in der untenstehenden *Abbildung 54* dargestellt und in der *Tabelle 94* aufgelistet. Die Resultate der ROC-Analyse sind in *Tabelle 95* aufgeführt. Fernerhin ist die ROC-Kurve der Klassifikation nach Sinha et al. (SINHA et al., 2007) im Vergleich mit der ROC-Kurve der Homburg-Klassifikation in der ebenfalls untenstehenden *Abbildung 55* dargestellt.

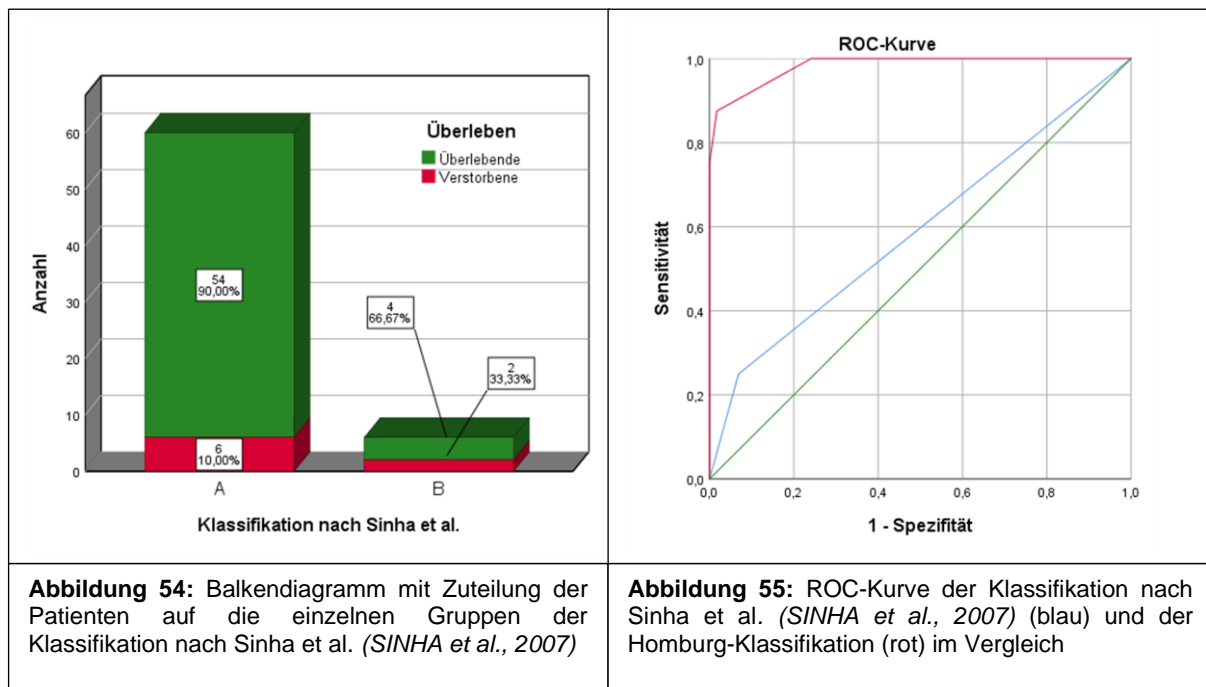


Abbildung 54: Balkendiagramm mit Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Sinha et al. (SINHA et al., 2007)

Abbildung 55: ROC-Kurve der Klassifikation nach Sinha et al. (SINHA et al., 2007) (blau) und der Homburg-Klassifikation (rot) im Vergleich

Klassifikation nach Sinha et al. (SINHA et al., 2007)		
Gliederung	Gruppe A	Gruppe B
Publiziertes Überleben (SINHA et al., 2007)	98,0%	33,0%
Überleben in der Homburger Kohorte	54/60 90,0%	4/6 66,7%

Tabelle 94: Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Sinha et al. (SINHA et al., 2007); Einteilung von 66 Patienten

Ergebnisse der ROC-Analyse					
Klassifikation nach Sinha et al. (<i>SINHA et al., 2007</i>)	AUC	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
		0,591	0,118	0,409	0,360
a. Unter der nichtparametrischen Annahme					
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5					

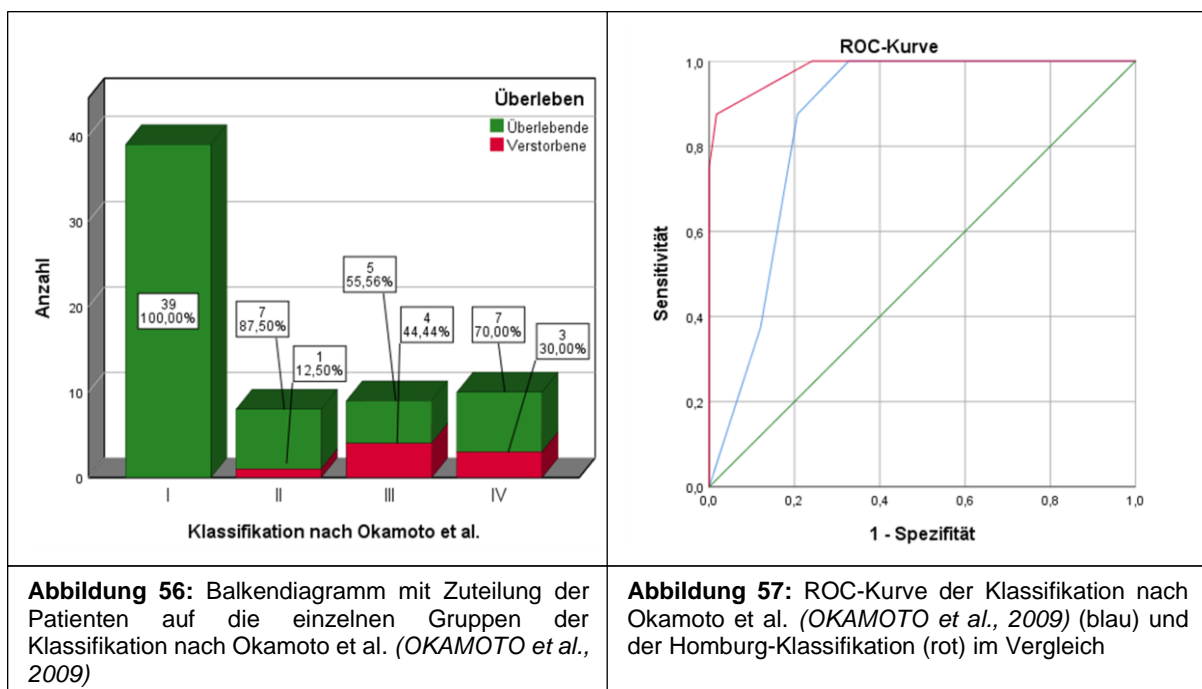
Tabelle 95: Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Sinha et al. (*SINHA et al., 2007*); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten

4.11.9. Klassifikation nach Okamoto et al. 2009

Okamoto et al. legen ihrem Modell neben dem Parameter *schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. (1994)*, den Faktor *Geburtsgewicht ($\geq 2000\text{g}$ / $<2000\text{g}$)* zugrunde (OKAMOTO et al., 2009), wobei für die Variable *schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. (SPITZ et al., 1994)*, Signifikanz bzgl. des Überlebens nachgewiesen werden konnte, nicht jedoch hinsichtlich der Variable *Geburtsgewicht ($\geq 2000\text{g}$ / $<2000\text{g}$)* ($p=0,150$).

Folglich beruht die Klassifikation nach Okamoto et al. (OKAMOTO et al., 2009) lediglich auf einer Einteilungsvariablen mit signifikantem Einfluss auf das Überleben in der Kohorte Homburgs.

Die Gliederung der Patienten der Kohorte Homburgs in die einzelnen Gruppen gemäß der Angaben der Klassifikation (OKAMOTO et al., 2009) ist in der untenstehenden *Abbildung 56* dargestellt als auch in der *Tabelle 96* aufgelistet. Die Ergebnisse der ROC-Analyse sind *Tabelle 97* zu entnehmen sowie im Vergleich mit der Homburg-Klassifikation in der ebenfalls untenstehenden *Abbildung 57* abgebildet.



Klassifikation nach Okamoto et al. (OKAMOTO et al., 2009)				
Gliederung	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
Publiziertes Überleben (OKAMOTO et al., 2009)	100%	81,5%	72,0%	27,3%
Überleben in der Homburger Kohorte	39/39 100%	7/8 87,5%	5/9 55,6%	7/10 70,0%

Tabelle 96: Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Okamoto et al. (OKAMOTO et al., 2009); Einteilung von 66 Patienten

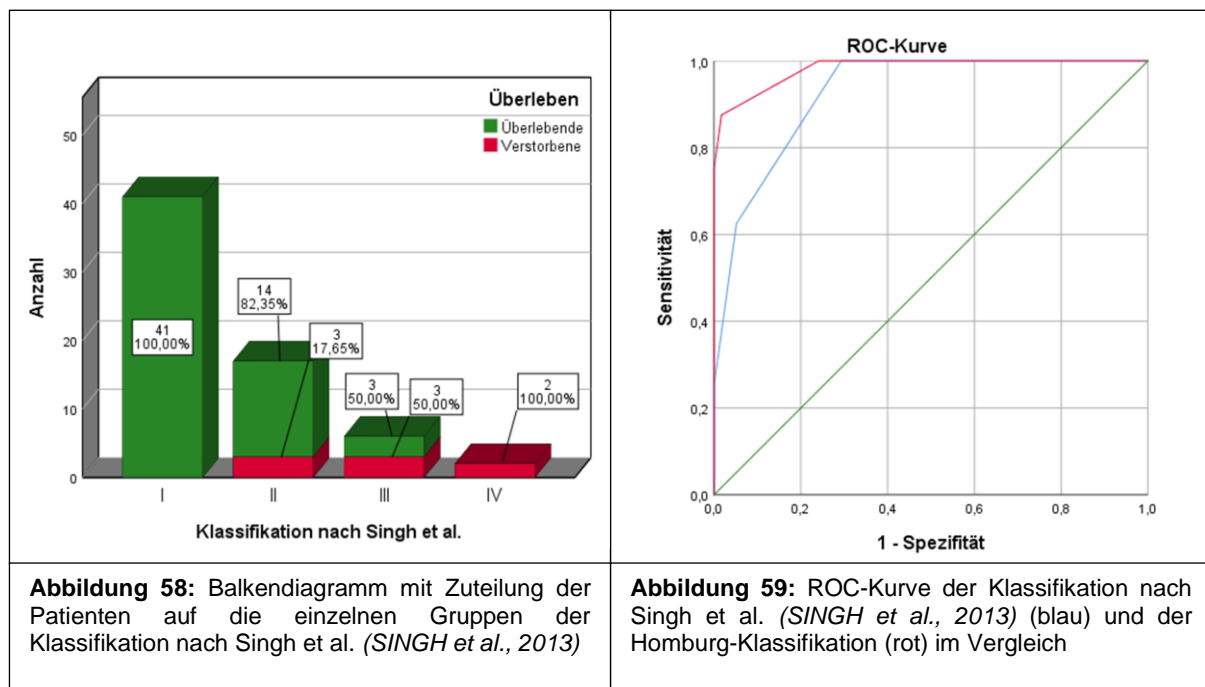
Ergebnisse der ROC-Analyse					
Klassifikation nach Okamoto et al. (OKAMOTO et al., 2009)	AUC	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
		0,862	0,046	0,001	0,772
a. Unter der nichtparametrischen Annahme					
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5					

Tabelle 97: Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Okamoto et al. (OKAMOTO et al., 2009); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten

4.11.10. Klassifikation nach Singh et al. 2013

Die Klassifikation nach Singh et al. gründet sich auf dem Faktor *Anzahl an von lebensbedrohlichen Fehlbildungen betroffenen Systemen nach Singh et al. (keine/ ein System betroffen/ zwei Systeme betroffen/ drei oder mehr Systeme betroffen)* (SINGH et al., 2013). Es konnte für diese Variable keine statistische Signifikanz bzgl. des Überlebens ermittelt werden ($p=0,075$).

Die Einteilung der Patienten der Kohorte Homburgs in die einzelnen Gruppen gemäß der Angaben der Klassifikation (SINGH et al., 2013) ist in der untenstehenden *Abbildung 58* dargestellt als auch in der *Tabelle 98* aufgelistet. Darüber hinaus sind die Ergebnisse der ROC-Analyse *Tabelle 99* zu entnehmen sowie die ROC-Kurve der Klassifikation nach Singh et al. (SINGH et al., 2013) im Vergleich mit der Homburg-Klassifikation in der ebenfalls untenstehenden *Abbildung 59* abgebildet.



Klassifikation nach Singh et al. (SINGH et al., 2013)				
Gliederung	0 betroffene Systeme	1 betroffenes System	2 betroffene Systeme	≥3 betroffene Systeme
Publiziertes Überleben (SINGH et al., 2013)	88,9%	90,6%	75,0%	18,0%
Überleben in der Homburger Kohorte	41/41 100%	14/17 82,4%	3/3 50,0%	0/2 0%

Tabelle 98: Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Singh et al. (SINGH et al., 2013); Einteilung von 66 Patienten

Ergebnisse der ROC-Analyse					
Klassifikation nach Singh et al. (SINGH et al., 2013)	AUC	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
		0,926	0,038	<0,001	0,851
a. Unter der nichtparametrischen Annahme					
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5					

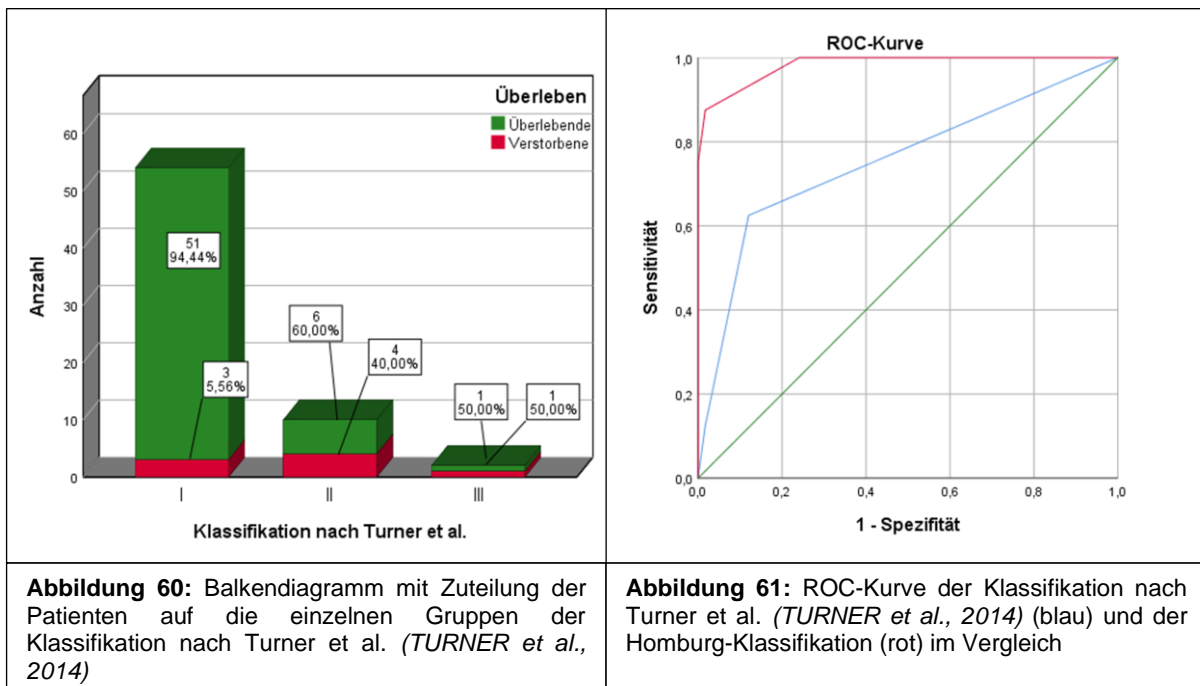
Tabelle 99: Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Singh et al. (SINGH et al., 2013); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten

4.11.11. Klassifikation nach Turner et al. 2014

Die Klassifizierung nach Turner et al. beruht auf der Vergabe von Punkten anhand der Variablen *Geburtsgewicht* ($\geq 1500\text{g}/ < 1500\text{g}$), dem Vorliegen einer *chromosomalen Aberration*, dem Bestehen einer *schweren kardialen Fehlbildung*, definiert nach Turner et al. (2014), als auch dem Vorkommen einer *renalen Fehlbildung*, ebenfalls definiert durch die Autoren (TURNER et al., 2014). Neben der von Turner et al. (2014) verwendeten Variable *Geburtsgewicht* ($\geq 1500\text{g}/ < 1500\text{g}$) ($p=0,039$) sowie *chromosomale Aberration* ($p=0,00000007$) konnte auch für die *schwere kardiale Fehlbildung*, definiert nach Turner et al. (TURNER et al., 2014) ein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden ($p=0,0065$). Hinsichtlich des Parameters *renale Fehlbildung nach Turner et al.* (TURNER et al., 2014) bestand jedoch keine statistische Signifikanz ($p=0,102$).

Folglich handelt es sich bei einem der vier zur Punktevergabe verwendeten Parameter des Modells nach Turner et al. (TURNER et al., 2014) um eine in der Kohorte Homburgs nicht signifikant das Überleben beeinflussende Variable.

Die Gliederung der Patienten der Kohorte Homburgs in die einzelnen Gruppen gemäß der Angaben der Klassifikation (TURNER et al., 2014) ist in der untenstehenden *Abbildung 60* dargestellt als auch in der *Tabelle 100* aufgelistet. Die Ergebnisse der ROC-Analyse sind *Tabelle 101* zu entnehmen sowie die ROC-Kurve im Vergleich mit der Homburg-Klassifikation in der ebenfalls untenstehenden *Abbildung 61* abgebildet.



Klassifikation nach Turner et al. 2014 (TURNER et al., 2014)						
Gliederung	Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III	
Publiziertes Überleben (TURNER et al., 2014)	95,6%		71,2%		32,5%	
Überleben in der Homburger Kohorte	51/54	94,4%	6/10%	60,0%	1/2	50,0%

Tabelle 100: Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Turner et al. (TURNER et al., 2014); Einteilung von 66 Patienten

Ergebnisse der ROC-Analyse					
Klassifikation nach Turner et al. (TURNER et al., 2014)	AUC	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
		0,754	0,107	0,020	0,546
a. Unter der nichtparametrischen Annahme					
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5					

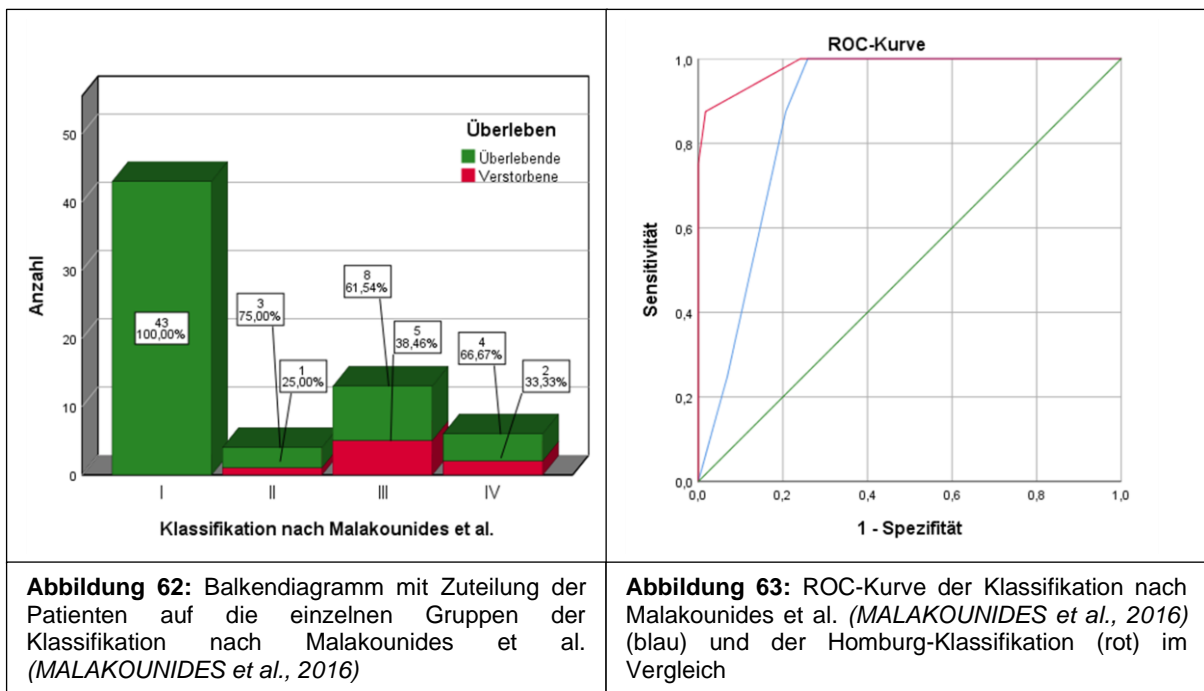
Tabelle 101: Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Turner et al. (TURNER et al., 2014); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten

4.11.12. Klassifikation nach Malakounides et al. 2016

Die Klassifikation nach Malakounides et al. basiert auf dem Modell von Spitz et al. (1994) und berücksichtigt dementsprechend die Variable *Geburtsgewicht* ($\geq 1500\text{g}$ / $< 1500\text{g}$) als auch das Vorliegen einer *schweren kardialen Fehlbildung*, definiert nach Spitz et al. (1994) zur Einteilung der Patienten (MALAKOUNIDES et al., 2016). Für beide Klassifikationsparameter konnte ein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden.

Folglich basiert das Modell nach Malakounides et al. (MALAKOUNIDES et al., 2016) gänzlich auf Parametern, welche in der Kohorte Homburgs einen signifikanten Einfluss auf das Überleben aufweisen.

Die Gruppierung der Patienten gemäß der Angaben der Klassifikation (MALAKOUNIDES et al., 2016) ist in der untenstehenden *Abbildung 62* dargestellt und in der *Tabelle 102* aufgeführt. Die Ergebnisse der ROC-Analyse sind *Tabelle 103* zu entnehmen sowie die ROC-Kurve im Vergleich mit Homburg-Klassifikation in der ebenfalls untenstehenden *Abbildung 63* abgebildet.



Klassifikation nach Malakounides et al. 2016 (MALAKOUNIDES et al., 2016)				
Gliederung	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
Publiziertes Überleben (MALAKOUNIDES et al., 2016)	97,0%	92,0%	80,0%	67,0%
Überleben in der Homburger Kohorte	43/43 100%	3/4 75,0%	8/13 61,5%	4/6 66,7%

Tabelle 102: Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Malakounides et al. (MALAKOUNIDES et al., 2016); Einteilung von 66 Patienten

Ergebnisse der ROC-Analyse					
Klassifikation nach Malakounides et al. (MALAKOUNIDES et al., 2016)	AUC	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
	0,876	0,043	0,001	0,792	0,960
a. Unter der nichtparametrischen Annahme					
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5					

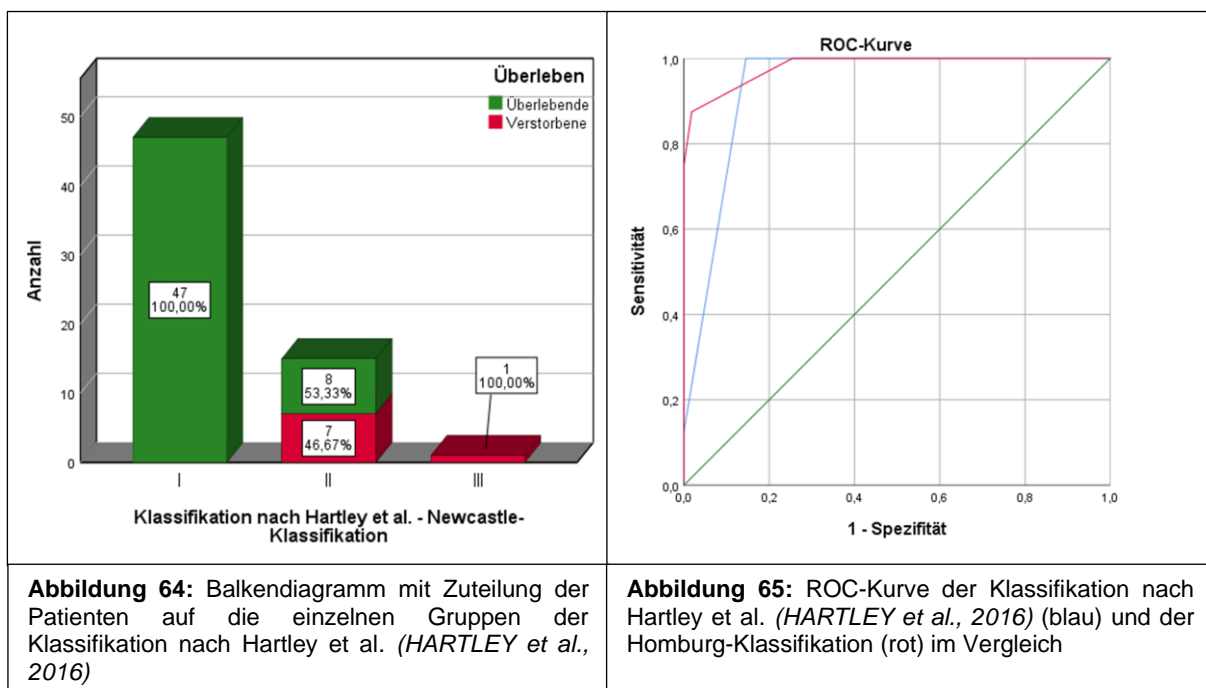
Tabelle 103: Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Malakounides et al. (MALAKOUNIDES et al., 2016); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten

4.11.13. Klassifikation nach Hartley et al. 2016 - Newcastle-Klassifikation

Die Klassifikation nach Hartley et al. beruht auf dem Faktor einer *schweren kardialen Fehlbildung* und einer *schweren renalen Fehlbildung*, beide definiert durch die Autoren (HARTLEY et al., 2016). Durch die statistische Überprüfung konnte für ersteren Parameter ein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden ($p=0,000000057$), nicht jedoch für den zweiten genannten Parameter ($p=0,069$).

In der Homburger Kohorte weist folglich lediglich einer der beiden Einteilungsparameter des Modells nach Hartley et al. (HARTLEY et al., 2016) Signifikanz bzgl. des Überlebens auf.

Die Einteilung der Patienten der Kohorte Homburgs gemäß der Angaben der Klassifikation (HARTLEY et al., 2016) ist in der untenstehenden *Abbildung 64* dargestellt und in der *Tabelle 104* aufgeführt. Außerdem sind die Resultate des ROC-Verfahrens in *Tabelle 105* dargestellt, sowie die ROC-Kurve der Klassifikation nach Hartley et al. (HARTLEY et al., 2016) im Vergleich mit der ROC-Kurve der Homburg-Klassifikation in *Abbildung 65*.



Klassifikation nach Hartley et al. - Newcastle-Klassifikation (HARTLEY et al., 2016)						
Gliederung	Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III	
Publiziertes Überleben (HARTLEY et al., 2016)	97,9%		43,5%		0%	
Überleben in der Homburger Kohorte	47/47	100%	8/15	53,3%	0/1	0%

Tabelle 104: Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Hartley et al. (HARTLEY et al., 2016); Einteilung von 63 Patienten

Ergebnisse der ROC-Analyse					
Klassifikation nach Hartley et al. (HARTLEY et al., 2016)	AUC	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
		0,936	0,30	0,000074	0,877
a. Unter der nichtparametrischen Annahme					
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5					

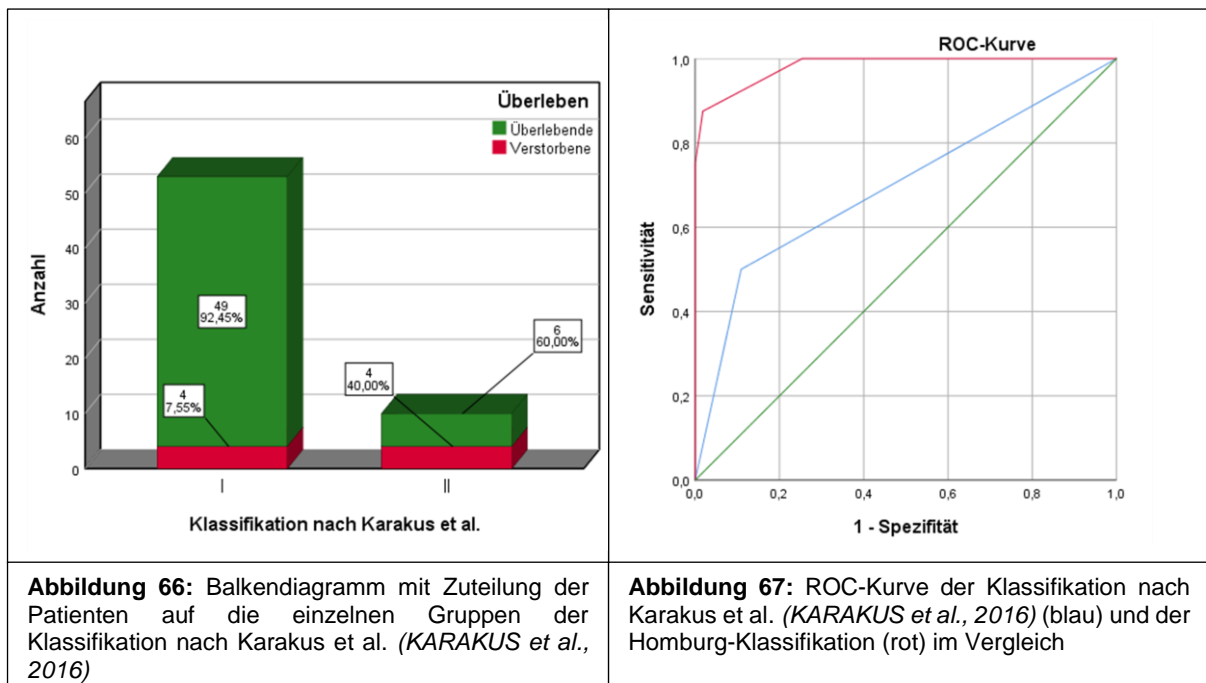
Tabelle 105: Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Hartley et al. (HARTLEY et al., 2016); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 63 Patienten

4.11.14. Klassifikation nach Karakus et al. 2016

Karakus et al. stützen ihre Klassifikation auf eine Punktevergabe anhand der Faktoren *schwere Fehlbildung, definiert nach Karakus et al., Geburtsgewicht ($\geq 2000\text{g}$ / $< 2000\text{g}$) sowie Diagnosezeitpunkt (innerhalb der ersten 48 Stunden nach Geburt / später als 48 Stunden nach Geburt)* (KARAKUS et al., 2016). Hinsichtlich des Faktors *schwere Fehlbildung, definiert nach Karakus et al.* (KARAKUS et al., 2016) konnte ein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden ($p=0,0000059$), während hingegen für die Variable des *Geburtsgewicht ($\geq 2000\text{g}$ / $< 2000\text{g}$)* keine Signifikanz ($p=0,150$) ermittelt werden konnte. Überdies wies der Parameter *Diagnosezeitpunkt (später als 48 Stunden nach Geburt/ innerhalb der ersten 48 Stunden nach Geburt)* keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben auf ($p=0,779$).

Es zeigt sich also, dass zwei der drei Faktoren, die das Modell nach Karakus et al. (KARAKUS et al., 2016) zur Punktevergabe mit konsekutiver Einteilung der Patienten verwendet, in der Kohorte Homburgs keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben aufweisen.

Die Einteilung der Patienten der Kohorte Homburgs gemäß der Angaben der Klassifikation (KARAKUS et al., 2016) ist in der untenstehenden *Abbildung 66* dargestellt und in der *Tabelle 106* aufgeführt. Außerdem sind die Resultate des ROC-Verfahrens in *Tabelle 107* dargestellt, sowie die ROC-Kurve der Klassifikation nach Karakus et al. (KARAKUS et al., 2016) im Vergleich mit der ROC-Kurve der Homburg-Klassifikation in *Abbildung 67*.



Klassifikation nach Karakus et al. (KARAKUS et al., 2016)			
Gliederung	Gruppe I		Gruppe II
Publiziertes Überleben (KARAKUS et al., 2016)	94,6%		29,2%
Überleben in der Homburger Kohorte	49/53	92,5%	6/10 60,0%

Tabelle 106: Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Karakus et al. (KARAKUS et al., 2016); Einteilung von 63 Patienten

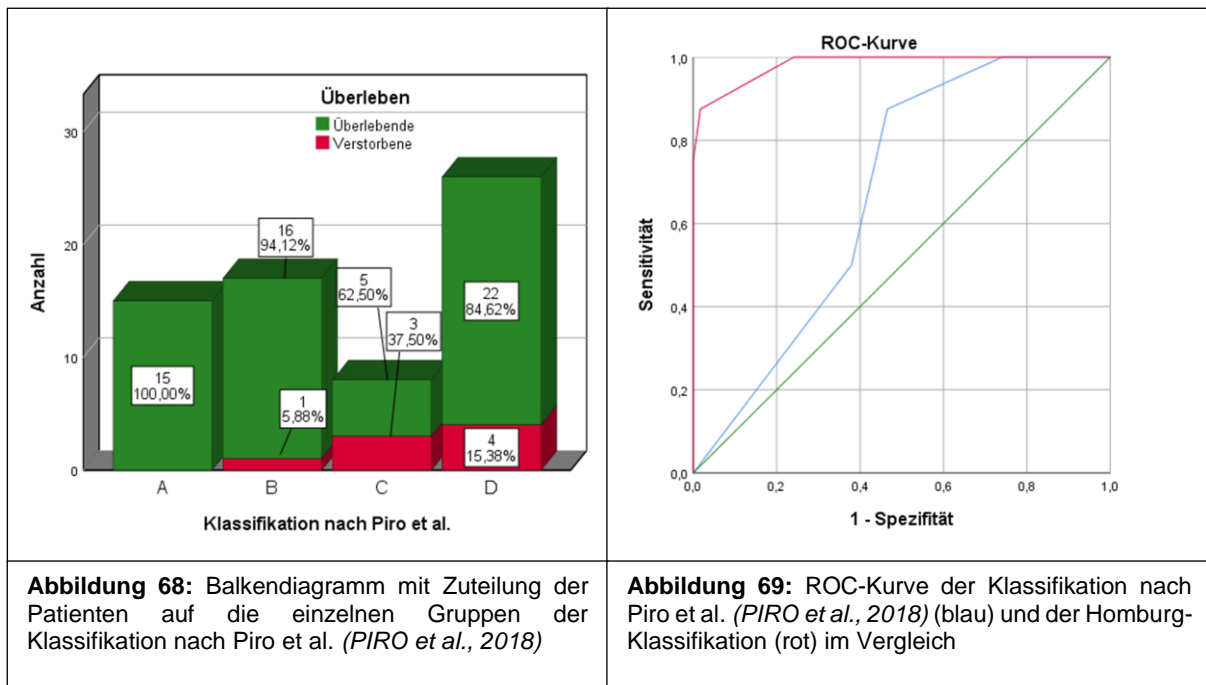
Ergebnisse der ROC-Analyse					
Klassifikation nach Karakus et al. (KARAKUS et al., 2016)	AUC	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
		0,695	0,114	0,075848	0,472
a. Unter der nichtparametrischen Annahme					
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5					

Tabelle 107: Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Karakus et al. (KARAKUS et al., 2016); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 63 Patienten

4.11.15. Klassifikation nach Piro et al. 2018

Die Grundlage des Modells nach Piro et al. bildet die Variable *Fehlbildungseinteilung nach Piro et al. (kein System betroffen/ ein System betroffen/ VACTERL-Assoziation/ multiple Fehlbildungen oder Syndrom)* (PIRO et al., 2018). In der statistischen Überprüfung konnte für diese Einteilungsvariable keine Signifikanz nachgewiesen werden ($p=0,396$).

Die Einteilung der Patienten der Kohorte Homburgs in die einzelnen Gruppen gemäß der Angaben der Klassifikation (PIRO et al., 2018) ist in der untenstehenden *Abbildung 68* dargestellt als auch in der *Tabelle 108* aufgelistet. Darüber hinaus sind die Ergebnisse der ROC-Analyse *Tabelle 109* zu entnehmen sowie die ROC-Kurve der Klassifikation nach Piro et al. (PIRO et al., 2018) im Vergleich mit der ROC-Kurve der Homburg-Klassifikation in der *Abbildung 69* demonstriert.



Klassifikation nach Piro et al. (PIRO et al., 2018)				
Gliederung	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D
Publiziertes Überleben (PIRO et al., 2018)	90,5%	100%	72,2%	47,1%
Überleben in der Homburger Kohorte	15/15 100%	16/17 94,1%	5/8 62,5%	22/26 84,6%

Tabelle 108: Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Piro et al. (PIRO et al., 2018); Einteilung von 66 Patienten

Ergebnisse der ROC-Analyse					
Klassifikation nach Piro et al. (PIRO et al., 2018)	AUC	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
		0,671	0,077	0,118	0,520
a. Unter der nichtparametrischen Annahme					
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5					

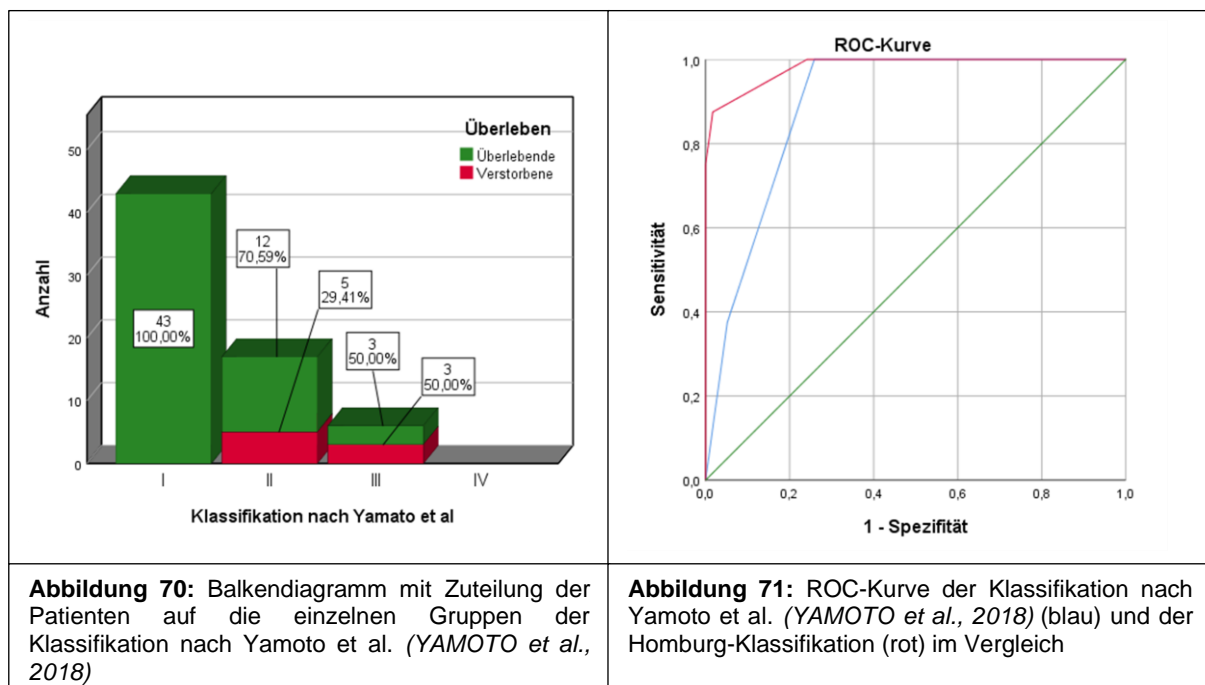
Tabelle 109: Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Piro et al. (PIRO et al., 2018); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten

4.11.16. Klassifikation nach Yamoto et al. 2018

Yamoto et al. stützen ihre Klassifikation auf die Variable *Geburtsgewichtseinteilung nach Yamoto et al.* ($>2000g / 1000-2000g / <1000g$) sowie *komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al.* (YAMOTO et al., 2018). Im Zuge der Analyse konnte für die *Geburtsgewichtseinteilung nach Yamoto et al.* (YAMOTO et al., 2018) keine Signifikanz nachgewiesen werden ($p=0,260$), wohl aber für die Variable *komplexe kardialen Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al.* (YAMOTO et al., 2018) ($p=0,0000000000000006$).

Hinsichtlich der Klassifizierung durch Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018) konnte demnach in der Kohorte Homburgs lediglich für einen Einteilungsparameter ein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden.

Die Gliederung der Patienten der analysierten Kohorte in die einzelnen Gruppen der Klassifikation (YAMOTO et al., 2018) wird in *Abbildung 70* dargestellt sowie in *Tabelle 110* aufgelistet. Die Gruppe VI konnte nicht besetzt werden, da deren Kriterien (YAMOTO et al., 2018) von keinem Patienten der Kohorte Homburgs erfüllt wurden. Die Resultate der ROC-Analyse sind in der untenstehenden *Tabelle 111* aufgeführt sowie die ROC-Kurve der Klassifikation nach Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018) als auch die ROC-Kurve der Homburg-Klassifikation im Vergleich in *Abbildung 71* abgebildet.



Klassifikation nach Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018)				
Gliederung	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
Publiziertes Überleben (YAMOTO et al., 2018)	100%	92,9%	66,7%	0%
Überleben in der Homburger Kohorte	43/43 100%	12/17 70,6%	3/6 50,0%	0/0

Tabelle 110: Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018); Einteilung von 66 Patienten

Ergebnisse der ROC-Analyse					
Klassifikation nach Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018)	AUC	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
	0,893	0,042	<0,001	0,812	0,975
a. Unter der nichtparametrischen Annahme					
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5					

Tabelle 111: Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten

4.11.17. Klassifikation nach Li et al. 2017

Die Punktevergabe der Klassifikation nach Li et al. stützt sich auf die Variable *Geburtsgewichtseinteilung nach Li et al. (>2500g/ 1800-2500g/ <1800g)*, der *Notwendigkeit der präoperativen maschinellen Beatmung (=Intubation)*, dem Auftreten einer postoperativen *Anastomoseninsuffizienz* als auch der Entwicklung einer *Sepsis*. Aufgrund der Ausschlusskriterien (Li et al., 2017) wurde diese Klassifizierung nicht in der Kohorte Homburgs angewandt und keine ROC-Kurve durchgeführt. Dennoch wurden die Einteilungsparameter hinsichtlich eines signifikanten Einflusses auf das Überleben überprüft.

Weder für die *Einteilung des Geburtsgewichts* (Li et al., 2017) ($p=0,185$) noch für die Faktoren *Anastomoseninsuffizienz* ($p=0,794$) oder *Sepsis* ($p=0,605$) konnte ein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden. Lediglich die Variable *Notwendigkeit der präoperativen maschinellen Beatmung* (=Intubation) offenbarte sich als signifikant ($p=0,000081$).

4.11.18. Gegenüberstellung der Klassifikationen

Die untenstehende *Tabelle 112* stellt die Ergebnisse der ROC-Analyse der etablierten Klassifikationen im Vergleich mit dem Ergebnis der Homburg-Klassifikation in einer Rangfolge dar. Die folgende Bewertung der Diskriminationsfähigkeit der Modelle anhand der AUC wurde mittels der Angaben von Hosmer et al. (*HOSMER et al., 2013*) (s. hierzu *Tabelle 29*) durchgeführt.

Für die Klassifikation nach Hartley et al. (*HARTLEY et al., 2016*) wurde eine AUC von 0,936 bestimmt, es handelt sich somit um ein Modell mit überragender Diskriminationsfähigkeit, obgleich auf die Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls (95%-KI) verwiesen werden muss, die im Bereich eines sehr guten Modells liegt. Die ermittelte AUC von 0,926 des Klassifizierungssystems nach Singh et al. (*SINGH et al., 2013*) demonstriert ebenfalls eine überragende Diskriminationsfähigkeit, jedoch befindet sich die Untergrenze des 95%-KI gleichermaßen im Bereich eines sehr guten Modells.

Bei den Klassifikationen nach Poenaru et al. (*POENARU et al., 1993*), Yamoto et al. (*YAMOTO et al., 2018*), Malakounides et al. (*MALAKOUNIDES et al., 2016*), Spitz et al. (*SPITZ et al., 1994*), Okamoto et al. (*OKAMOTO et al., 2009*), Ein et al. (*EIN et al., 1989*) und Yagyū et al. (*YAGYU et al., 2000*) konnte jeweils eine AUC im Bereich 0,8 bis 0,9 bestimmt werden, was auf Modelle mit sehr guter Diskriminationsfähigkeit hinweist. Dennoch ist anzumerken, dass die Untergrenzen der 95%-KIs der geprüften Klassifikationen nach Malakounides et al. (*MALAKOUNIDES et al., 2016*), Spitz et al. (*SPITZ et al., 1994*), Okamoto et al. (*OKAMOTO et al., 2009*), Ein et al. (*EIN et al., 1989*) und Yagyū et al. (*YAGYU et al., 2000*) bis in den Bereich 0,7 bis 0,8 und somit in das Areal von Modellen mit lediglich akzeptabler Diskriminationsfähigkeit reichen.

Die AUCs der Klassifikationen nach Rokitansky et al. (*ROKITANSKY et al., 1993*), Waterston et al. (*WATERSTON et al., 1962*), Turner et al. (*TURNER et al., 2014*) und Saing et al. (*SAING et al., 1998*) befinden sich in der Region 0,7 bis 0,8, was offenbart, dass es sich um Modelle mit lediglich akzeptabler Diskriminationsfähigkeit handelt. Es ist hierbei zu ergänzen, dass Fan et al. Ansätze mit einer AUC von $\leq 0,75$ als klinisch nicht nützlich beschreiben (*FAN et al., 2006*). Des Weiteren reicht die Untergrenze des 95%-KI der Klassifikationen bis in den Bereich von 0,5 bis 0,7 und zeigt damit lediglich eine schwache Diskriminationsfähigkeit.

Fernerhin befinden sich die AUCs der Klassifikationen nach Piro et al. (*PIRO et al., 2018*), Karakus et al. (*KARAKUS et al., 2016*) und Sinha et al. (*SINHA et al., 2007*) in dem Areal von 0,5 bis 0,7, was deren schwache Diskriminationsfähigkeit offenbart. Darüber hinaus sind die Untergrenzen der 95%-KIs der Klassifikationen nach Karakus et al. (*KARAKUS et al., 2016*) und Sinha et al. (*SINHA et al., 2007*) in einem Bereich von $< 0,5$, der dadurch charakterisiert

ist, dass die Diskriminationsfähigkeit der Modelle mit einem solchen Wert dem Zufall entspricht (MARGOLIS et al., 2002).

Es zeigt sich anhand *Tabelle 112*, dass es sich bei der Homburg-Klassifikation um das Modell mit der besten Diskriminationsfähigkeit in der Kohorte Homburgs handelt.

Ergebnisse der ROC-Analyse							
Diskriminationsfähigkeit	Angewandte Klassifikation	Rangfolge	AUC	Standard Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
						Untergrenze	Obergrenze
Über- ragend	Homburg-Klassifikation	1	0,983	0,019	0,000011	0,946	1,000
	HARTLEY et al., 2016	2	0,936	0,030	0,000074	0,877	0,996
Sehr gut	POENARU et al., 1993	3	0,897	0,039	0,000300	0,820	0,973
	YAMOTO et al., 2018	4	0,893	0,042	0,000336	0,812	0,975
	MALAKOUNIDES et al., 2016	5	0,876	0,043	0,000607	0,792	0,960
	SPITZ et al., 1994	6	0,869	0,045	0,000780	0,781	0,956
	EIN et al. 1989	7	0,864	0,070	0,000899	0,720	0,997
	OKAMOTO et al., 2009	8	0,862	0,046	0,000965	0,772	0,946
	YAGYU et al. 2000	9	0,828	0,049	0,002823	0,731	0,924
Akzeptabel	ROKITANSKY et al., 1993	10	0,765	0,081	0,015668	0,606	0,924
	WATERSTON et al., 1962	11	0,759	0,066	0,018392	0,630	0,888
	TURNER et al., 2014	12	0,754	0,107	0,020431	0,546	0,963
	SAING et al., 1998	13	0,705	0,087	0,061978	0,535	0,875
Schwach	KARAKUS et al., 2016	14	0,695	0,114	0,075848	0,472	0,919
	PIRO et al., 2018	15	0,671	0,077	0,118305	0,520	0,823
	SINHA et al., 2007	16	0,591	0,118	0,409275	0,360	0,821
/	SINGH et al., 2013	-	0,926	0,038	0,000104	0,851	1,000
a. Unter der nichtparametrischen Annahme							
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5							

Tabelle 112: Tabellarische Auflistung der geprüften Klassifikationen sowie Angabe von deren mittels ROC-Analyse bestimmten AUC, dem Standardfehler, der asymptotischen Signifikanz und dem 95%-Konfidenzintervall mit Ober- und Untergrenze; Angabe der Diskriminationsfähigkeit anhand der Vorgaben von Hosmer et al. (HOSMER et al., 2013)

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Methodik

Die Ermittlung des Patientenkollektivs der am UKS behandelten Patienten mit ÖAT und bzw. oder TÖF beruhte auf der Durchsicht von Operationsbüchern sowie der ICD-10-Code-spezifischen Suche über das Klinikinformationssystem SAP. Erstere Herangehensweise wies die Möglichkeit des Einflusses menschlicher Fehler auf. Operationen an Patienten mit den genannten ösophagealen Fehlbildungen könnten nicht eingetragen oder auch bei der Durchsicht übersehen worden sein.

Letztere Suchmethode hingegen ist weniger fehleranfällig. Die ICD-10-Code-spezifische Suche beruhte auf den Diagnoseschlüsseln der verschiedenen Typen der ÖAT bzw. der isolierten TÖF und wurde zwangsläufig bei Anlage verschiedener Befunde mehrfach im klinischen Prozedere überprüft. Die Eingabe falscher Diagnoseschlüssel und damit die fehlende Berücksichtigung durch die ICD-10-Code-spezifische Suche im Rahmen dieser Studie erscheinen unwahrscheinlich.

Die in der vorliegenden Arbeit analysierte Kohorte umfasst insgesamt 72 Patienten, wovon die Daten in 66 (91,7%) Fällen ausreichend dokumentiert waren, um sie anhand der Kriterien der verschiedenen Klassifikationen einzuteilen. Die Analyse der Populationskenngrößen der bisherigen 21 Klassifikationen zeigte eine durchschnittlich klassifizierte Fallzahl von $234,0 \pm 511,1$ Patienten mit einer Spannweite von 35-2431 und einem Median von 97 Patienten, wobei die Fallzahlen der einzelnen Publikationen (*BROWN, TAM, 1996; EIN et al., 1989; HANDS, DUDLEY, 1986; HARTLEY et al., 2016; KARAKUS et al., 2016; LI et al., 2017; MALAKOUNIDES et al., 2016; OKAMOTO et al., 2009; PIRO et al., 2018; POENARU et al., 1993; RASSIWALA et al., 2016; ROKITANSKY et al., 1993; SAING et al., 1998; SINGH et al., 2013; SINHA et al., 2007; SPITZ et al., 1994; TURNER et al., 2014; UPADHYAYA et al., 2007; WATERSTON et al., 1962; YAGYU et al., 2000; YAMOTO et al., 2018*) im Vergleich mit der Fallzahl der hier analysierten Kohorte (blau) in *Abbildung 72* dargestellt sind.

Betrachtet man den Umfang der klassifizierten Fälle anderer Publikationen, so befindet sich die Kohorte Homburgs im hinteren Drittel. Fünf Klassifikationspublikationen teilten eine geringere Fallzahl ein, wobei die Publikationen von Yamoto et. al mit 65 (*YAMOTO et al., 2018*), die von Sinha et al. mit 57 (*SINHA et al., 2007*), die von Upadhyaya et al. mit 50 Patienten (*UPADHYAYA et al., 2007*), die von Saing et al. mit 41 (*SAING et al., 1998*) als auch die Veröffentlichung von Hands und Dudley mit 35 Patienten (*HANDS, DUDLEY, 1986*) zu nennen sind. Die Publikationen von Rassiwalla et al. mit 69 (*RASSIWALA et al., 2016*) und Piro et al. mit 67 klassifizierten Patienten (*PIRO et al., 2018*) wiesen eine lediglich marginal umfangreichere Population auf, während Brown und Tam 66 Fälle klassifizierten (*BROWN, TAM, 1996*) und damit eine Fallzahl einteilten, die der der vorliegenden Arbeit entspricht.

Bezüglich der Fallzahl bewegen sich also acht (38,1%) der bisher publizierten 21 Klassifikationen im Bereich dieser Arbeit.

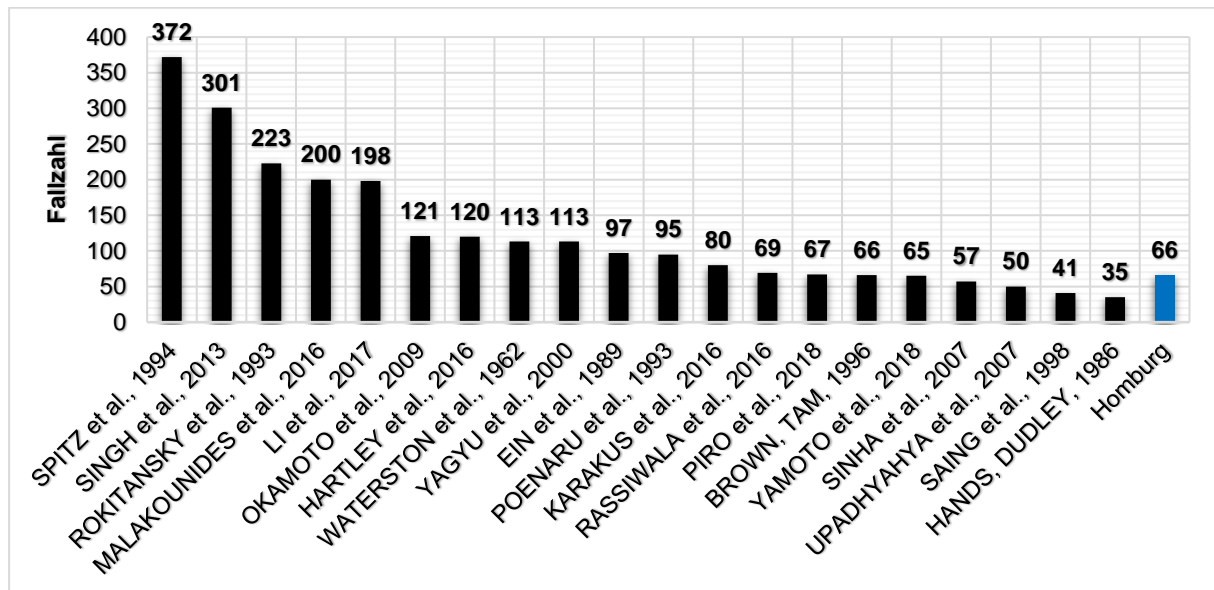


Abbildung 72: Darstellung der Fallzahlen der durch die einzelnen Klassifikationspublikationen klassifizierten Patienten; die Fallzahl von Turner et al. (=2431) (TURNER et al., 2014) ist aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht aufgeführt

Die Dauer der durch die bisherigen Klassifikationen berücksichtigten Zeiträume hinsichtlich der Patienteneinteilung betrug im Mittel $12,30 \pm 6,62$ Jahre, der Median lag bei 12 Jahren und die Spannweite betrug 2-25 Jahre, wobei die Dauer der Zeiträume der einzelnen Klassifikationen (BROWN, TAM, 1996; EIN et al., 1989; HANDS, DUDLEY, 1986; HARTLEY et al., 2016; KARAKUS et al., 2016; LI et al., 2017; MALAKOUNIDES et al., 2016; OKAMOTO et al., 2009; PIRO et al., 2018; POENARU et al., 1993; RASSIWALA et al., 2016; ROKITANSKY et al., 1993; SAING et al., 1998; SINGH et al., 2013; SINHA et al., 2007; SPITZ et al., 1994; UPADHYAYA et al., 2007; WATERSTON et al., 1962; YAGYU et al., 2000; YAMOTO et al., 2018) in der untenstehenden *Abbildung 73* im Vergleich mit dem durch die vorliegende Arbeit analysierten Zeitraum dargestellt ist. Die Klassifikation nach Turner et al. wurde bei dieser deskriptiven Statistik nicht berücksichtigt, da diese auf den jährlichen Ausgaben der HCUP KID inpatient Database von 2003, 2006 und 2009 beruht (TURNER et al., 2014).

Das Ausmaß des in der vorliegenden Arbeit analysierten Zeitraums von 32 Jahren ist umfangreicher als in den bisherigen Klassifikationspublikationen. Dies ist begründet durch das geringere Aufkommen an Patienten mit ÖAT und bzw. oder TÖF am UKS, verglichen mit anderen Institutionen, und so der Notwendigkeit geschuldet, eine ausreichende Fallzahl zu akquirieren. Stationäre Akten werden am UKS mindestens 30 Jahre aufbewahrt, es erschien sinnvoll, diesen Zeitraum aufzuweiten, um weitere Patientendaten zu akquirieren. Es konnte darüber hinaus zusätzliche zwei Jahre bis einschließlich 1986 zurückgegangen und weitere Patientendaten erfasst werden. Aufgrund der ohnehin weitreichenden Länge des Zeitraums

wurde sich dagegen entschieden, diesen noch über dieses Maß hinaus weiter in die Vergangenheit auszudehnen.

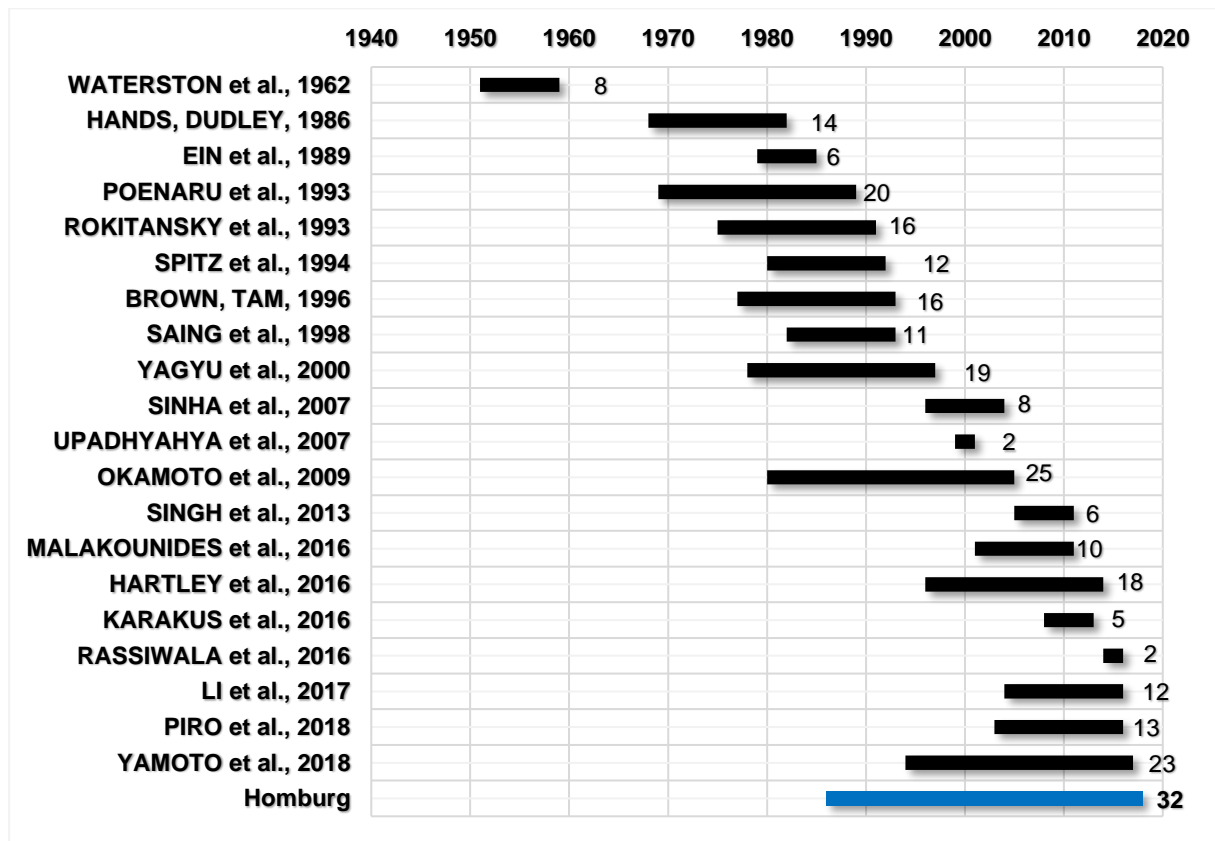


Abbildung 73: Darstellung des Umfangs der durch die bisherigen Klassifikationen berücksichtigten Zeiträume in Jahren hinsichtlich der Patienteneinteilung; Turner et al. (TURNER et al., 2014) nicht berücksichtigt

Es entstand durch den weitreichenden Umfang des durch die vorliegende Arbeit erfassten Zeitraumes das Dilemma der zweifelhaften Aktualität der analysierten Fälle. Folglich war hier die Frage zu stellen, ob Patienten, die zu Beginn des Zeitraumes verstorben sind, mit den medizinischen Möglichkeiten einer späteren Zeit hätten gerettet werden können. Unmittelbar zu Beginn des untersuchten Zeitraumes, also 1986, (s. unter 3.1., Abbildung 27) verstarben zwei Patienten, wovon ein Fall (ID 34) eine Trisomie 18 aufwies. Bei dem weiteren Patienten (ID 69), welcher 1986 verstarb, lagen Fehlbildungen der typischen Konstellation des Potter-Syndroms vor (s. Tabelle 65). Ein weiteres Neugeborenes (ID 41) mit Trisomie 18 verstarb 1991. Es wurde sich in den drei Fällen gegen eine Korrektur und für eine reine Palliation entschieden. Ein genereller Konsens besteht bzgl. der Auffassung, dass bei Nachweis der Trisomie 18 in der Regel auf eine Korrekturoperation verzichtet wird (HOLLAND, FITZGERALD, 2010; SPITZ, 2007). Ferner bedeutet das Potter-Syndrom auch heutzutage noch eine frustrane Prognose für das Neugeborene (KLAASSEN, KEMPER, 2010; PSCHYREMBEL, BACH, 2010), eine kurativ orientierte Strategie wird nicht verfolgt (SPITZ, 2007). Es lässt sich also zusammenfassend sagen, dass die drei Patienten, die zu Beginn des in dieser Arbeit analysierten Zeitraumes aufgrund einer Entscheidung gegen die Korrektur der ösophagealen Fehlbildung verstarben, trotz den Verbesserungen in der neonatalen

Intensivmedizin und den chirurgischen Techniken, die es in den letzten 30 Jahren gab und welche die Prognose der ÖAT entscheidend verbesserten (SCHNEIDER *et al.*, 2014), auch in der gegenwärtigen Zeit nicht kurativ behandelt worden wären. Jene anderen Patienten, welche ebenfalls ihren Erkrankungen erlagen, verstarben im Zeitraum 1999 bis 2011. Trotz der Länge des beobachteten Zeitraumes besteht dementsprechend gewissermaßen Aktualität.

Es wurde lediglich in fünf der 21 Klassifikationspublikationen der Begriff des Überlebenden definiert. Karakus *et al.* (KARAKUS *et al.*, 2016), Okamoto *et al.* (OKAMOTO *et al.*, 2009) sowie Poenaru *et al.* (POENARU *et al.*, 1993) definieren diesen als Patient, welcher nach Korrektur der Fehlbildung lebendig aus dem Krankenhaus entlassen werden kann. Die Definitionen nach Waterston *et al.* (WATERSTON *et al.*, 1962) und Li *et al.* (LI *et al.*, 2017) setzen zudem voraus, dass der Patient in der Lage ist, Nahrung gut zu vertragen. Es wurde davon ausgegangen, dass auch die anderen Klassifikationen, welche den Überlebenden nicht definierten, in dem Fall von einem Überleben sprachen, falls ein Patient lebend aus dem stationären Aufenthalt zur Korrektur der ösophagealen Fehlbildung entlassen werden konnte. Diese generalisierte Betrachtungsweise ermöglichte einen validen Vergleich der Güte der einzelnen Klassifikationen.

Es ermittelten 14 der 21 (66,7%) Klassifikationspublikationen unter Verwendung verschiedenster statistischer Tests die signifikant das Überleben beeinflussenden Parameter, welche die Grundlage der erstellten Klassifikationen bilden. Hierbei sind Hands und Dudley (HANDS, DUDLEY, 1986), Poenaru *et al.* (POENARU *et al.*, 1993), Rokitansky *et al.* (ROKITANSKY *et al.*, 1993), Spitz *et al.* (SPITZ *et al.*, 1994), Saing *et al.* (SAING *et al.*, 1998), Upadhyaya *et al.* (UPADHYAYA *et al.*, 2007), Okamoto *et al.* (OKAMOTO *et al.*, 2009), Singh *et al.* (SINGH *et al.*, 2013), Turner *et al.* (TURNER *et al.*, 2014), Hartley *et al.* (HARTLEY *et al.*, 2016), Karakus *et al.* (KARAKUS *et al.*, 2016), Rassiwalla *et al.* (RASSIWALA *et al.*, 2016), Li *et al.* (LI *et al.*, 2017), Piro *et al.* (PIRO *et al.*, 2018) sowie Yamoto *et al.* (YAMOTO *et al.*, 2018) zu nennen, wobei anhand der von diesen Autoren angewendeten statistischen Tests die *Abbildung 74* erstellt wurde, welche die Häufigkeiten dieser darstellt. Singh *et al.* gaben ebenfalls die errechneten p-Werte verschiedener Parameter an, jedoch nannten die Autoren nicht die angewandten statistischen Prüfverfahren (SINGH *et al.*, 2013), weshalb diese Ergebnisse angezweifelt werden müssen.

Es zeigt sich anhand *Abbildung 74*, dass die Verwendung des Chi²-Tests als auch der Gebrauch der logistischen Regression zur statistischen Untersuchung durch die Autoren favorisiert wurden. Es wurde sich dazu entschieden, in der vorliegenden Arbeit der Cox-Regression sowie dem Kaplan-Meier-Verfahren Vorzug zu geben, um Variablen, die sich auf den Aufenthalt der Patienten zur Korrektur der ösophagealen Fehlbildung bezogen, auf deren statistische Signifikanz hinsichtlich des Überlebens im ersten Lebensjahr zu prüfen. Aufgrund

der unterschiedlichen Zeitpunkte, zu denen ein Ereignis, sprich der Tod eines Patienten, eintrat, erschien die Anwendung dieser statistischen Prüfverfahren plausibel und der Einbezug einer Zeitvariable sinnvoll.

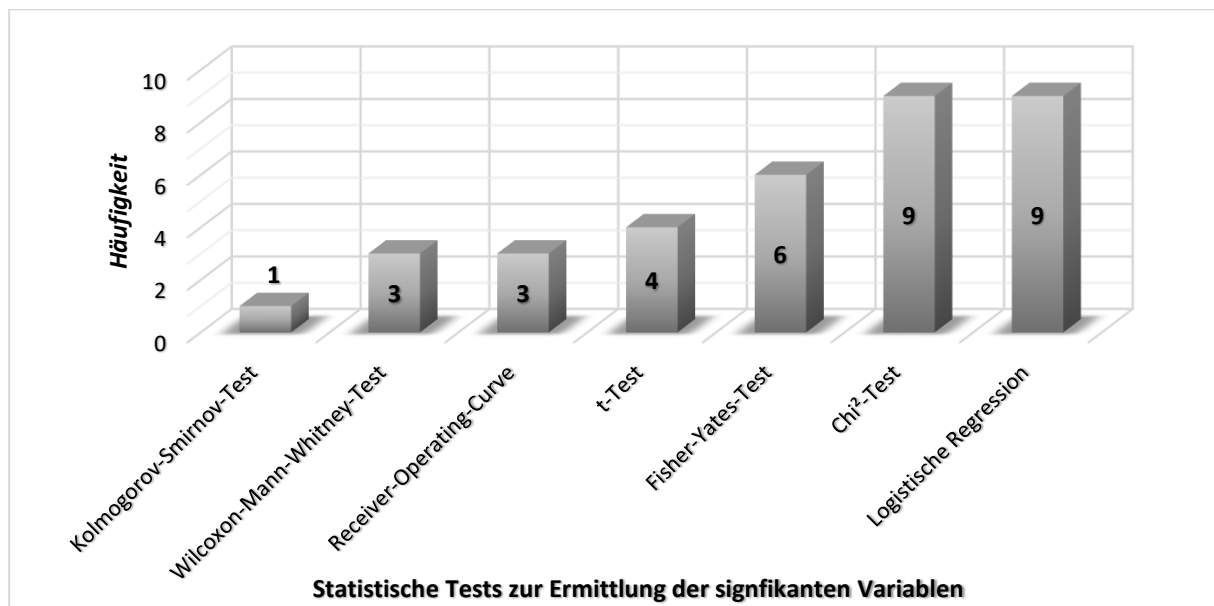


Abbildung 74: Darstellung der Häufigkeiten der verwendeten statistischen Tests zur Ermittlung der das Überleben signifikant beeinflussenden Variablen durch die Autoren der 14 Klassifikationspublikationen (*HANDS, DUDLEY, 1986; HARTLEY et al., 2016; KARAKUS et al., 2016; LI et al., 2017; OKAMOTO et al., 2009; PIRO et al., 2018; POENARU et al., 1993; RASSIWALA et al., 2016; ROKITANSKY et al., 1993; SAING et al., 1998; SINGH et al., 2013; TURNER et al., 2014; UPADHYAYA et al., 2007; YAMOTO et al., 2018*), Mehrfachnennungen möglich

Die Autoren von 17 der 21 (80,9%) bisherigen Klassifikationen beurteilten das von ihnen erstellte Modell mithilfe unterschiedlichster statistischer Verfahren. Hierbei sind die Publikationen von Waterston et al. (*WATERSTON et al., 1962*), Hands und Dudley (*HANDS, DUDLEY, 1986*), Poenaru et al. (*POENARU et al., 1993*), Rokitansky et al. (*ROKITANSKY et al., 1993*), Spitz et al. (*SPITZ et al., 1994*), Saing et al. (*SAING et al., 1998*), Sinha et al. (*SINHA et al., 2007*), Upadhyaya et al. (*UPADHYAYA et al., 2007*), Okamoto et al. (*OKAMOTO et al., 2009*), Turner et al. (*TURNER et al., 2014*), Malakounides et al. (*MALAKOUNIDES et al., 2016*), Hartley et al. (*HARTLEY et al., 2016*), Karakus et al. (*KARAKUS et al., 2016*), Rassiwala et al. (*RASSIWALA et al., 2016*), Li et al. (*LI et al., 2017*), Piro et al. (*PIRO et al., 2018*) und Yamoto et al. (*YAMOTO et al., 2018*) zu nennen, anhand deren Angaben die *Abbildung 75* erstellt wurde, die die Häufigkeiten der verwendeten Verfahren aufzeigt. Der Chi²-Tests stellt die am häufigsten verwendete Methode dar und fand in zehn der zuvor genannten Publikationen Anwendung. Das Verfahren der Receiver-Operating-Curve (ROC) hingegen offenbart sich als der am zweithäufigsten gebrauchte statistische Test und wurde von Okamoto et al. (*OKAMOTO et al., 2009*), Turner et al. (*TURNER et al., 2014*), Karakus et al. (*KARAKUS et al., 2016*), Li et al. (*LI et al., 2017*) sowie Yamoto et al. (*YAMOTO et al., 2018*) angewendet. In dieser Arbeit wurde zur Beurteilung der Diskriminationsfähigkeit der Klassifikationen bzgl.

des Outcomes ebenfalls die ROC-Analyse angewandt, um die verschiedenen Klassifikationen hinsichtlich ihrer Güte zu validieren. Dieses hierfür gängig benutzte Verfahren eignet sich, um Risiko-Modelle bzgl. der Genauigkeit der Einteilung von Patienten zu untersuchen (TRIFEPI et al., 2009). Es kann somit ein Modell auf Diskriminationsfähigkeit bzgl. des Outcomes untersucht werden, wobei die Area under the Curve (AUC) ein Maß der Wahrscheinlichkeit der richtigen Prognose hinsichtlich des Outcomes angibt (GRUNKEMEIER, JIN, 2001; MARGOLIS et al., 2002). Ferner gilt hierbei, dass mit zunehmender AUC die Performance des Modells ebenfalls zunimmt (LIAO et al., 2017). Die Methode eignet sich zudem für den Vergleich verschiedener Modelle (KUMAR, INDRAYAN, 2011; LIAO et al., 2017).

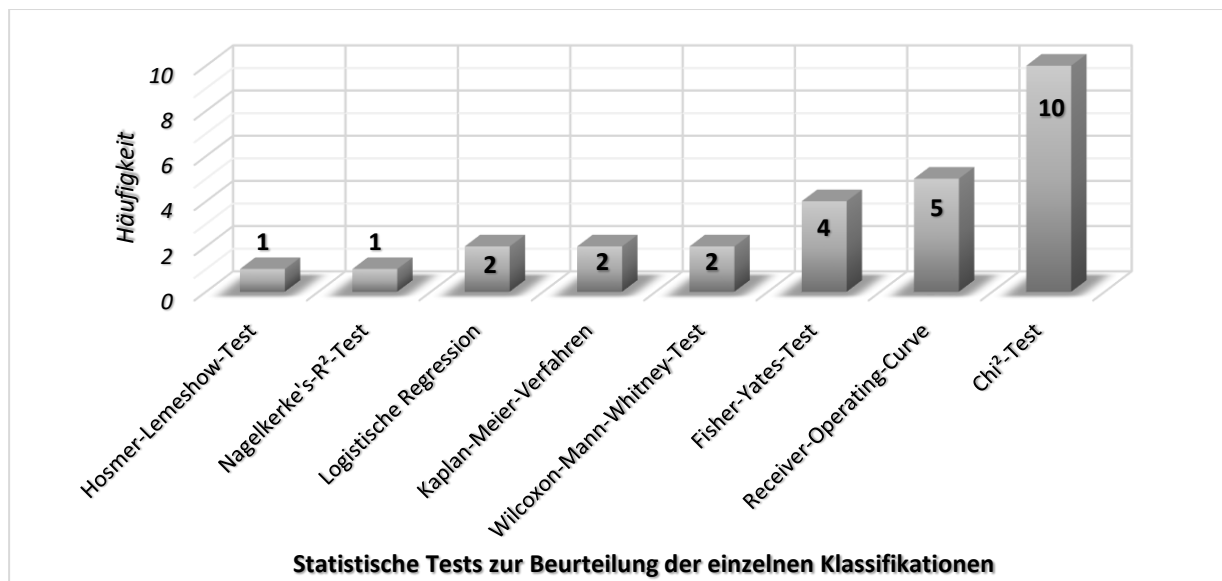


Abbildung 75: Darstellung der Häufigkeiten der verwendeten statistischen Tests zur Beurteilung der einzelnen Klassifikationen durch die Autoren der 17 Klassifikationspublikationen (HANDS, DUDLEY, 1986; HARTLEY et al., 2016; KARAKUS et al., 2016; LI et al., 2017; MALAKOUNIDES et al., 2016; OKAMOTO et al., 2009; PIRO et al., 2018; POENARU et al., 1993; RASSIWALA et al., 2016; ROKITANSKY et al., 1993; SAING et al., 1998; SINHA et al., 2007; SPITZ et al., 1994; TURNER et al., 2014; UPADHYAYA et al., 2007; WATERSTON et al., 1962; YAMOTO et al., 2018), Mehrfachnennungen möglich

5.2. Diskussion der Ergebnisse

5.2.1. Überlebensquote

Die Überlebensquote der im Zeitraum 1986 bis 2018 behandelten Patienten mit ÖAT und bzw. oder TÖF betrug in der Kohorte Homburgs 88,7%. In der folgenden *Abbildung 76* sind die Überlebensquoten, wie sie in den einzelnen Klassifikationspublikationen veröffentlicht wurden (*BROWN, TAM, 1996; EIN et al., 1989; HANDS, DUDLEY, 1986; HARTLEY et al., 2016; KARAKUS et al., 2016; MALAKOUNIDES et al., 2016; OKAMOTO et al., 2009; PIRO et al., 2018; POENARU et al., 1993; RASSIWALA et al., 2016; ROKITANSKY et al., 1993; SAING et al., 1998; SINGH et al., 2013; SINHA et al., 2007; SPITZ et al., 1994; TURNER et al., 2014; UPADHYAYA et al., 2007; WATERSTON et al., 1962; YAGYU et al., 2000; YAMOTO et al., 2018*), durch ein Balkendiagramm dargestellt. Die Überlebensquote der Publikation von Li et al. konnte hier nicht berücksichtigt werden, da diese die Patienten vorselektierten und dementsprechend nicht die Überlebensquote der gesamten Kohorte angaben (*LI et al., 2017*). Obgleich der in der vorliegenden Arbeit analysierte Zeitraum bis einschließlich 1986 zurückreicht, offenbart *Abbildung 76*, dass lediglich fünf Klassifikationsautoren eine bessere Überlebensquote publizierten.

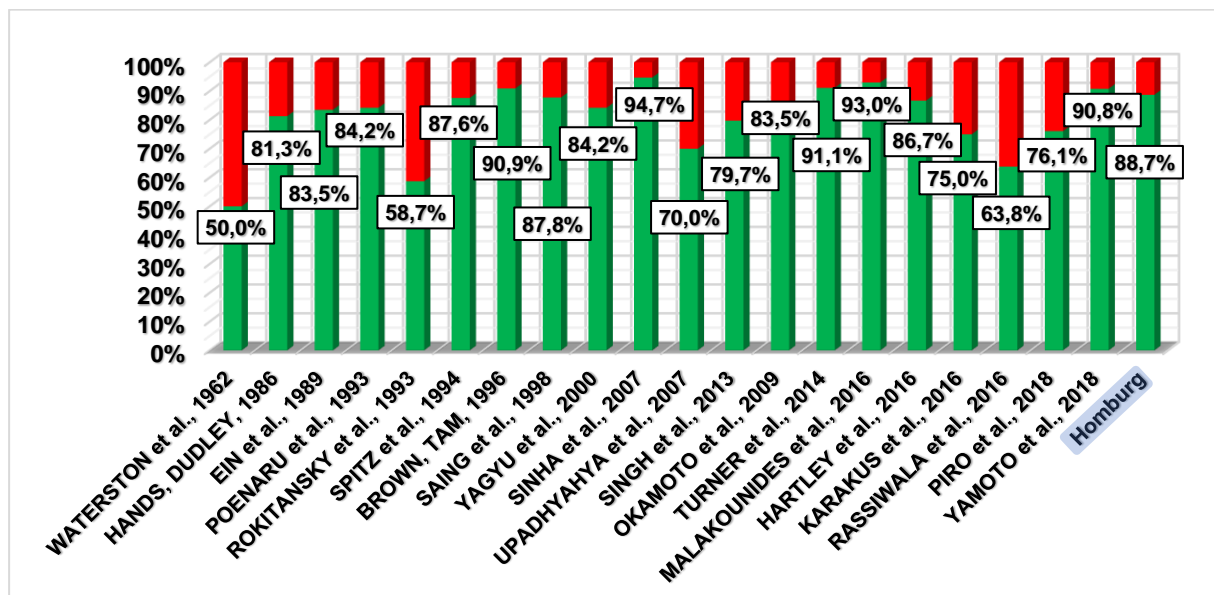


Abbildung 76: Balkendiagramm mit Darstellung der durch die Autoren der Klassifikationen publizierten Überlebensquoten sowie auch die in der Kohorte Homburgs; die Überlebensquote der Kohorte von Li et al. (*LI et al., 2017*) ist nicht aufgeführt

Im Anbetracht des in der vorliegenden Arbeit betrachteten Zeitraumes von 1986-2018 erschien es sinnvoll, zunächst die Gesamtüberlebensquote derjenigen Klassifikationen zu berücksichtigen, die eine Kohorte im Zeitraum ab einschließlich 1975 betrachteten. Diesem Einschlusskriterium genügten die Publikationen von Ein et al. (*EIN et al., 1989*), Rokitansky et al. (*ROKITANSKY et al., 1993*), Spitz et al. (*SPITZ et al., 1994*), Brown und Tam (*BROWN, TAM, 1996*), Saing et al. (*SAING et al., 1998*), Yagyuu et al. (*YAGYU et al., 2000*), Sinha et al.

(*SINHA et al., 2007*), Upadhyaya et al. (*UPADHYAYA et al., 2007*), Singh et al. (*SINGH et al., 2013*), Okamoto et al. (*OKAMOTO et al., 2009*), Turner et al. (*TURNER et al., 2014*), Malakounides et al. (*MALAKOUNIDES et al., 2016*), Hartley et al. (*HARTLEY et al., 2016*), Karakus et al. (*KARAKUS et al., 2016*), Rassiwala et al. (*RASSIWALA et al., 2016*), Piro et al. (*PIRO et al., 2018*), sowie Yamoto et al. (*YAMOTO et al., 2018*), folglich 17 der bisherigen 21 (81,0%) Klassifikationen. Es ist jedoch anzumerken, dass Hartley et al. lediglich diejenigen Patienten, die eine ÖAT mit bzw. ohne TÖF aufwiesen, in deren Studie einschlossen (*HARTLEY et al., 2016*) sowie durch Rassiwala et al. alleinig jene Patienten, welche eine ÖAT mit distaler TÖF aufzeigten, berücksichtigt wurden (*RASSIWALA et al., 2016*). Dennoch wurden die Daten dieser beiden Publikationen miteinbezogen. Die Gesamtanzahl an Patienten, welche in den zuvor genannten Klassifikationspublikationen mit einem betrachteten Zeitraum ab einschließlich 1975 untersucht wurde, lag bei 4894 Patienten, wovon 4259 Patienten überlebten. Dies entspricht einer Gesamtüberlebensquote von 87,0%, welche unterhalb der ermittelten Überlebensquote in der Kohorte Homburgs liegt. Es ist jedoch anzumerken, dass die Patientenkohorten von Upadhyaya et al. (Vārānasi) (*UPADHYAYA et al., 2007*), Singh et al. (Neu-Delhi) (*SINGH et al., 2013*) sowie Rassiwala et al. (Neu-Delhi) (*RASSIWALA et al., 2016*) die Situation in indischen Städten widerspiegeln, wobei angemerkt werden muss, dass in Entwicklungsländern, aufgrund ungleicher medizinischer Versorgungsmöglichkeiten, ganz andere Parameter eine Rolle hinsichtlich des Überlebens spielen, als in Industrieländern (*AGARWALA et al., 1996; UPADHYAYA et al., 2007*).

Die multinationale Analyse jener Klassifikationspublikationen, welche eine Patientenkohorte an Institutionen von Industrieländern analysierten, hinsichtlich England Brown und Tam (*BROWN, TAM, 1996*), Spitz et al. (*SPITZ et al., 1994*), Sinha et al. (*SINHA et al., 2007*), Malakounides et al. (*MALAKOUNIDES et al., 2016*) sowie Hartley et al. (*HARTLEY et al., 2016*), bzgl. Japan Okamoto et al. (*OKAMOTO et al., 2009*) und Yamoto et al. (*YAMOTO et al., 2018*), in Hong Kong Saing et al. (*SAING et al., 1998*), hinsichtlich den USA Turner et al. (*TURNER et al., 2014*), in Kanada Ein et al. (*EIN et al., 1989*), bzgl. Österreich Rokitansky et al. (*ROKITANSKY et al., 1993*), in Deutschland Yagyū et al. (*YAGYU et al., 2000*) sowie hinsichtlich Italien Piro et al. (*PIRO et al., 2018*), ergab eine Fallzahl von 4394 Fällen, wovon 3880 Patienten überlebten, was einer Überlebensquote von 88,3% entspricht. Es ist hierbei zu erwähnen, dass die Patientendaten, welche von Turner et al. in den USA ermittelt wurden (*TURNER et al., 2014*), 64,5% ($\cong 2831/4394$) des erhobenen Patientenkollektivs ausmachen. Die Spannweite der Überlebensquoten reicht von 76,1% bei Piro et al. (*PIRO et al., 2018*) bis 94,7% bei Sinha et al. (*SINHA et al., 2007*), wie auch in *Abbildung 76* ersichtlich. Die Überlebensquote der Kohorte Homburgs befindet sich dementsprechend mit 88,7% auf einem mit den restlichen Industrieländern vergleichbaren Niveau.

Wang et al. publizierten eine Studie mit 4168 einbezogenen Patienten der Kid Inpatient Database (KID) im Zeitraum 1997 bis 2009 in den USA, hier betrug die Überlebensquote ca. 91% (WANG et al., 2014). Verglichen mit diesen Ergebnissen ist die Überlebensquote der Patienten Homburgs etwas geringer, es muss jedoch darauf verwiesen werden, dass in der vorliegenden Arbeit ein deutlich weiter in die Vergangenheit zurückreichender Zeitraum analysiert wurde. Ein Vergleich mit einer Publikation von einer Klinik in Deutschland offenbart Ergebnisse, welche mit den Resultaten dieser Studie vergleichbar sind: Lacher et al. analysierten das Outcome von 111 Patienten an einer Klinik in München im Zeitraum 1988 bis 2009 und ermittelten eine Überlebensquote von 87,4% (LACHER et al., 2010).

Die Resultate hinsichtlich der Überlebensquoten der verschiedenen Studien legen nahe, dass sich die Kohorte Homburgs mit den Populationen von Institutionen anderer Industrieländer berechtigterweise vergleichen lässt. Es muss jedoch stets der weiter in die Vergangenheit reichende Zeitraum der Analyse dieser Arbeit berücksichtigt werden.

5.2.2. Todesursachen

Um einen suffizienten Vergleich der Todesursachen mit der Literatur zu gewährleisten, wurde ein multinationales Kollektiv aus Publikationen gebildet und jene Veröffentlichungen einbezogen, in denen die Ursächlichkeiten der einzelnen Todesfälle ausreichend differenziert aufgeführt wurden. Es erschien sinnvoll, jene Publikationen auszuwählen, deren Datenerhebung auf ab einschließlich 1975 geborenen Patienten, welche in Industrieländern behandelt wurden, gründete. Darüber hinaus wurden lediglich Publikationen berücksichtigt, die die Todesursache der Patienten während des stationären Krankenhausaufenthaltes zur Korrektur der ösophagealen Fehlbildung oder auch innerhalb des ersten Lebensjahres darlegten. Hinsichtlich der Klassifikationspublikationen genügten sieben Veröffentlichungen diesen Kriterien, wobei es sich um die Publikationen von Spitz et al. (*SPITZ et al., 1994*), Brown und Tam (*BROWN, TAM, 1996*), Saing et al. (*SAING et al., 1998*), Yagyu et al. (*YAGYU et al., 2000*), Okamoto et al. (*OKAMOTO et al., 2009*), Malakounides et al. (*MALAKOUNIDES et al., 2016*) sowie Hartley et al. (*HARTLEY et al., 2016*) handelte. Darüber hinaus erfüllten sieben weitere Publikationen die zuvor genannten Einschlussbedingungen, hier sind die Studien von Sparey et al. (*SPAREY et al., 2000*), Konkin et al. (*KONKIN et al., 2003*), Calisti et al. (*CALISTI et al., 2004*), Lopez et al. (*LOPEZ et al., 2006*), Lacher et al. (*LACHER et al., 2010*), Trobs et al. (*TROBS et al., 2017*) sowie auch Friedmacher et al. (*FRIEDMACHER et al., 2017*). Anhand dieser Publikationen konnte ein Kollektiv, bestehend aus 1880 Patienten, geschaffen werden, von welchem 202 Fälle verstarben, was einer Gesamtüberlebensquote von 89,3% entspricht. Die Todesursache eines jeden Verstorbenen wurde einer spezifischen Kategorie zugeteilt und diese mit einer Prozentzahl versehen, die die Relation zur Gesamtzahl der Verstorbenen widerspiegelt und in *Tabelle 113* dargestellt ist.

Betrachtet man die Todesursachen der Patienten der Kohorte Homburgs, welche während ihres stationären Aufenthaltes verstarben, offenbart sich die gewichtige Rolle der kardialen Dekompensation. Der Vergleich mit dem zuvor erläuterten Patientenkollektiv (*Tabelle 113*), bei welchem der Tod von 37,6% ($\triangleq 76/202$) der Patienten auf diese Ursache zurückzuführen ist, offenbart, dass auch im Allgemeinen diese Komplikation die häufigste Todesursache darzustellen scheint. Die Analyse des Anteils der kardialen Dekompensation an den Todesursachen, wie sie durch zahlreiche Studien publiziert wurden, bekräftigt die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. In der Kohorte von Spitz et al. beruhen 41,3% ($\triangleq 19/46$) der Todesursachen auf dieser Komplikation (*SPITZ et al., 1994*), in der von Saing et al. 40,0% ($\triangleq 2/5$) (*SAING et al., 1998*), in der von Yagyu et al. 45,0% ($\triangleq 9/20$) (*YAGYU et al., 2000*), in der von Sparey et al. 36,3% ($\triangleq 4/11$) (*SPAREY et al., 2000*) in der von Lopez et al. 42,9% ($\triangleq 6/14$) (*LOPEZ et al., 2006*) und in der von Malakounides et al. 42,9% ($\triangleq 6/14$) (*MALAKOUNIDES et al., 2016*).

Publikation	Tode	Kardiale Dekompensation	Keine Korrektur geplant	Anderere postoperative Komplikation	Pulmonales Versagen infolge Pneumonie/ ANS/ Aspiration	Pulmonales Versagen infolge Fehlbildung	Pulmonales Versagen, Ursache nicht erläutert	IVH	Nierenversagen	Sepsis	Nicht-postoperative Komplikation
SPITZ et al., 1994	46	19	11	6	4	0	0	3	1	1	1
BROWN, TAM, 1996	6	1	0	2	3	0	0	0	0	0	0
SAING et al., 1998	5	2	0	0	2	0	0	0	1	0	0
YAGYU et al., 2000	20	9	0	0	5	0	0	1	1	4	0
SPAREY et al., 2000	11	4	0	1	0	0	5	0	0	0	1
KONKIN et al., 2003	9	1	4	0	1	1	0	0	0	0	2
CALISTI et al., 2004	8	2	0	0	0	0	4	0	0	0	2
LOPEZ et al., 2006	14	6	1	0	0	3	0	2	1	0	1
OKAMOTO et al., 2009	20	6	3	5	3	3	0	0	0	0	0
LACHER et al., 2010	14	8	0	0	3	0	0	0	0	2	1
MALAKOUNIDES et al., 2016	14	6	1	1	0	0	3	1	0	1	1
HARTLEY et al., 2016	16	2	3	1	0	4	0	0	2	2	2
TROBS et al., 2017	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
FRIEDMACHER et al., 2017	17	9	1	0	1	0	2	3	0	0	1
Summe	202	76	24	16	22	11	14	10	6	10	13
Prozente	100%	37,6%	11,9%	7,9%	10,9%	5,4%	6,9%	5,0%	3,0%	5,0%	6,4%
Zu „andere postoperative Komplikation“ : 3x Ileus, 1x Leberversagen, 1x Lungenembolie, 3x rezurrente TÖF mit Infektion, 1x unkontrollierbare Blutung, 1x Spannungspneumothorax, 1x Nekrose des Interponats, 1x Herzversagen und intraabdominelle Blutung, 1x Herzversagen mit Empyema thoracis, 1x Obstruktion der Vena cava inferior, 1x Lymph-Verlust-Syndrom, 1x Empyema thoracis											
Zu „nicht-postoperative Komplikation“ : 2x intrapulmonale Blutung, 1x Sudden Infant Death Syndrome, 1x Hypovolämie infolge Gastroenteritis, 2x kombiniert kardiales und respiratorisches Versagen, 1x Herpes Hepatitis, 1x epileptischer Anfall, 2x unbekannt, 1x Magenperforation, 2x nekrotisierende Enterokolitis											

Tabelle 113: Auflistung der Todesursachen des mithilfe der Literatur erfassten Patientenkollektivs, IVH=intraventrikuläre Hämorrhagie, ANS=Atemnotsyndrom des Neugeborenen

Auffällig ist fernerhin, dass in der Kohorte Homburgs 44,3% der Überlebenden und 87,5% der Verstorbenen eine Fehlbildung des kardiovaskulären Systems aufwiesen. In der Gruppe der Patienten ohne kardiovaskuläre Fehlbildung überlebten 97,1%, während lediglich 79,4% derjenigen, die eine solche Malformation aufwiesen, überlebten. Spitz et al. ermittelten ähnliche Ergebnisse, in deren Kohorte überlebten 94,8% ($\pm 253/267$) ohne eine solche Fehlbildung, falls eine solche Anomalie vorlag, jedoch lediglich 69,5% ($\pm 73/105$) (SPITZ et al., 1994). Leonard et al. zeigten in ihrer Studie, dass von den Fällen ohne kardiale Malformation nach einem Jahr noch 95% am Leben waren, während dies lediglich für 65% der Patienten mit einer solchen Fehlbildung zutraf (LEONARD et al., 2001). In der Kohorte von Ein et al. lag die Überlebensquote bei Patienten ohne eine kardiale Fehlbildung bei 91,3% ($\pm 63/69$) sowie bei jenen Patienten mit einer solchen Malformation bei lediglich 64,3% ($\pm 18/28$) (EIN et al., 1989). Werden lediglich die schweren kardialen Fehlbildungen, definiert nach Spitz et al. (1994), in der Kohorte von Spitz et al. (1994) berücksichtigt, zeigt sich ein noch eindrucksvolleres Bild: Denn während 94,7% ($\pm 305/322$) der Patienten ohne eine solche schwere Fehlbildung lebend aus dem stationären Aufenthalt entlassen werden konnten, galt dies lediglich für 42,0% ($\pm 21/50$) der Patienten mit einer solchen schweren Fehlbildung (SPITZ et al., 1994). In der Kohorte von Malakounides et al. überlebten 97,4% ($\pm 153/157$) der Fälle ohne eine solche schwere kardiale Fehlbildung, während lediglich 76,7% ($\pm 33/43$) derjenigen Patienten mit einer solchen überlebten (MALAKOUNIDES et al., 2016). Die integrale Bedeutung der kardiovaskulären Fehlbildungen hinsichtlich der Patienten mit ÖAT zeigt sich auch dahingehend, dass das relative Risiko dieser Patienten, eine solche während der Entwicklung auszubilden, verglichen mit der Normalpopulation etwa 23fach erhöht ist (LEONARD et al., 2001).

Des Weiteren wurde sich in drei (37,5%) der verstorbenen Fälle gegen die Korrektur der ÖAT entschieden, da gleichzeitig weitere schwerste Fehlbildungen vorlagen. Der Vergleich mit den Todesursachen des anhand der Publikationen erfassten Patientenkollektivs von *Tabelle 113* dokumentiert, dass diese Entscheidung in der Kohorte Homburgs deutlich häufiger getroffen wurde. Lediglich 11,9% ($\pm 24/202$) der Todesumstände sind in dem Patientenkollektiv auf diese Entscheidung zurückzuführen. Jedoch weisen Konkin et al. mit 44,4% ($\pm 4/9$) (KONKIN et al., 2003) und Donoso et al. mit 36,4% ($\pm 4/11$) (DONOSO et al., 2016) vergleichbare Ergebnisse auf. Des Weiteren liegt der Anteil der Patienten, bei welchen sich gegen eine Korrektur entschieden wurde, in der Kohorte von Spitz et al. bei 23,9% ($\pm 11/46$), wobei es sich in zwei Fällen um Patienten mit einer Trisomie 18, in vier Fällen um Patienten mit einem Potter-Syndrom sowie in fünf Fällen um ebenfalls schwerstens fehlgebildete Neugeborene handelte (SPITZ et al., 1994). Obgleich dieser Wert niedriger ist als in der Kohorte Homburgs, so liegt er dennoch weit über dem Anteil des aus der Literatur erfassten Patientenkollektivs (*Tabelle 113*). Zwei der drei Fälle, bei denen sich in der Kohorte Homburgs gegen eine Korrektur

entschieden wurde, wiesen eine Trisomie 18 auf. In der Literatur ist das Auftreten einer Trisomie 18 in etwa 5,9% der Fälle mit ÖAT beschrieben (*PEDERSEN et al., 2012*) und wird regelhaft nicht kurativ behandelt (*HOLLAND, FITZGERALD, 2010; SPITZ, 2007*). Die Frequenz in der Homburger Kohorte lag mit 2,9% ($\triangleq 2/69$) sogar etwas unter diesem Wert. Überdies wurde sich in einem weiteren Fall bei schwersten Fehlbildungen, die in ihrer Ausprägung die Charakteristika des Potter-Syndroms (craniofaziale Anomalien, Lungenhypoplasie, Klumpfüße, fakultative Fehlbildung der Wirbelsäule, Fehlbildung des Urogenitaltrakts (*PSCHYREMBEL, BACH, 2010*)) widerspiegelten, gegen eine korrektive Strategie entschieden. In der von Spitz et al. analysierten Kohorte trat ein Potter-Syndrom in 1,1% ($\triangleq 4/372$) der Fälle auf (*SPITZ et al., 1994*), was mit dem Aufkommen in der Kohorte Homburgs mit 1,5% ($\triangleq 1/69$) vergleichbar ist. Der Fehlbildungskomplex des Potter-Syndroms bedeutet für das Neugeborene eine frustrane Situation (*KLAASSEN, KEMPER, 2010; PSCHYREMBEL, BACH, 2010*), es wird keine kurativ orientierte Strategie verfolgt (*SPITZ, 2007*). Der Ursprung der relativ erhöhten Frequenz dieser Todesursache ist somit nicht auf Besonderheiten der Homburger Kohorte zurückzuführen.

Des Weiteren lässt sich eine (12,5%) Todesursache in der Kohorte Homburgs auf eine letztendlich letale respiratorische Insuffizienz (infolge einer unilateralen Lungenagenesie) zurückführen, welche in 5,4% ($\triangleq 11/202$) der Fälle des literarisch erfassten Patientenkollektivs (*Tabelle 113*) ursächlich zum Tode führte. Obgleich die Häufigkeit dieser Todesursache in der Kohorte Homburgs deutlich höher ist, als in dem zum Vergleich herangezogenen und anhand der Veröffentlichungen erstellten Patientenkollektiv (*Tabelle 113*), zeigt der Einzelvergleich mit verschiedenen Studien Ergebnisse, die mit den am UKS ermittelten Resultaten kongruent sind. Die Frequenz dieser Todesursache liegt in den Kohorten von Konkin et al. bei 11,1% ($\triangleq 1/9$) (*KONKIN et al., 2003*), von Lopez et al. bei 21,4% ($\triangleq 3/14$) (*LOPEZ et al., 2006*), von Okamoto et al. bei 15,0% ($\triangleq 3/20$) (*OKAMOTO et al., 2009*) und von Hartley et al. bei 25,0% ($\triangleq 4/16$) (*HARTLEY et al., 2016*).

Weiterhin zeigt sich, dass 10,9% ($\triangleq 22/202$) der verstorbenen Fälle des Patientenkollektivs (*Tabelle 113*), infolge eines pulmonalen Versagens aufgrund einer Pneumonie, eines Atemnotsyndroms oder einer Aspiration verstarben. Das Auftreten eines Atemnotsyndroms oder einer Pneumonie ging in der Kohorte Homburgs mit einer 100%igen Überlebensquote einher. Dennoch traten rezidivierende Aspirationen als postoperative Komplikationen der Korrekturoperation eines Verstorbenen auf, zeigten jedoch keinerlei Zusammenhang mit den Todesumständen dieses Patienten (*ID 7*). Der Vergleich mit Studien anderer Populationen offenbart ähnliche Resultate, auch in den Kohorten von Donoso et al. (*DONOSO et al., 2016*), Sparey et al. (*SPAREY et al., 2000*), Calisti et al. (*CALISTI et al., 2004*), Lopez et al. (*LOPEZ et al., 2006*), Malakounides et al. (*MALAKOUNIDES et al., 2016*), Hartley et al. (*HARTLEY et*

al., 2016), Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018) und Trobs et al. (TROBS et al., 2017) lässt sich keine Todesursache auf diese Entität zurückführen. Letztlich bekräftigen diese Ergebnisse die Ansicht von Spitz et al., dass eine Pneumonie durch die frühzeitige Diagnose und unmittelbar perinatal begonnene, permanente Absaugung des proximalen Blindsackes keinen Risikofaktor hinsichtlich des Überlebens mehr darstellen sollte (SPITZ et al., 1994). Rokitansky et al. schätzen die Pneumonie ebenfalls nicht mehr als tödliche Erkrankung ein, da deren einflussreiche Rolle hinsichtlich des Überlebens in früheren Jahren weitreichend reduziert wurde (ROKITANSKY et al., 1993).

Betrachtet man nun die Summe der Umstände eines pulmonalen Versagens des mithilfe der Literatur erfassten Patientenkollektivs (Tabelle 113), sprich infolge einer Pneumonie, eines Atemnotsyndroms des Neugeborenen oder einer Aspiration ($\triangleq 22/202$) sowie infolge einer Fehlbildung ($\triangleq 11/202$) als auch infolge einer nicht erläuterten Ursache ($\triangleq 14/202$), offenbart sich, dass 23,3% ($\triangleq 47/202$) der Todesursachen letztlich auf ein pulmonales Versagen zurückzuführen sind. Obgleich dieser Umstand in der Kohorte Homburgs lediglich in einem Fall zum Tode führte, so zeigt sich dennoch im Vergleich mit dem anhand der Publikationen erfassten Patientenkollektiv (Tabelle 113), dass diese Ursache insgesamt die zweithäufigste Entität darstellt. Die Bedeutung dieser Todesursache unterstreichen auch die Zahlen einiger Publikationen, die in der letzten Dekade veröffentlicht wurden, wie Okamoto et al. in 2009 mit 30,0% ($\triangleq 6/20$) (OKAMOTO et al., 2009), Lacher et al. in 2010 mit 21,4% ($\triangleq 3/14$) (LACHER et al., 2010), Malakounides et al. in 2016 mit 21,4% ($\triangleq 3/14$) (MALAKOUNIDES et al., 2016), Hartley et al. in 2016 mit 25,0% ($\triangleq 4/16$) (HARTLEY et al., 2016) und Friedmacher et al. in 2017 mit 17,7% ($\triangleq 3/17$) (FRIEDMACHER et al., 2017).

Darüber ist in 5,0% ($\triangleq 10/202$) der Todesfälle des Patientenkollektivs (Tabelle 113) eine Sepsis als ursächlich zu bewerten. Diese Komplikation bestand bei keinem der Verstorbenen der Kohorte Homburgs und trat lediglich bei zwei Überlebenden auf. Dementsprechend hatte das Auftreten einer Sepsis keine Bedeutung hinsichtlich des Überlebens. Diese Ergebnisse sind vereinbar mit den Resultaten der Publikationen von Brown und Tam (BROWN, TAM, 1996), Saing et al. (SAING et al., 1998), Calisti et al. (CALISTI et al., 2004), Donoso et al. (DONOSO et al., 2016), Koivusalo et al. (KOIVUSALO et al., 2013), Konkin et al. (KONKIN et al., 2003), Leonard et al. (LEONARD et al., 2001), Lopez et al. (LOPEZ et al., 2006), Sparey et al. (SPAREY et al., 2000), Okamoto et al. (OKAMOTO et al., 2009), Trobs et al. (TROBS et al., 2017) und Friedmacher et al. (FRIEDMACHER et al., 2017), in deren Kohorten ebenfalls kein Patient an einer Sepsis verstarb. Die adäquate antibiotische Therapie, als auch die aufmerksame Einhaltung hygienischer Standards durch gut ausgebildetes Personal in der Behandlung septischer Neugeborener haben die Mortalität dieser schweren Erkrankung deutlich reduziert (KESSLER et al., 2009).

Weiterhin sind die Todesursachen in 7,9% ($\cong 16/202$) der verstorbenen Fälle des literarisch erfassten Patientenkollektivs (*Tabelle 113*) auf „andere postoperative Komplikationen“ zurückzuführen. Die unter dieser Kategorie zusammengefassten Ursächlichkeiten sind in *Tabelle 113* aufgelistet. Es führte keine dieser Komplikationen bei einem Patienten der Kohorte Homburgs zum Tode. Dieses Ergebnis stimmt mit den Resultaten der Studien von Saing et al. (*SAING et al., 1998*), Yagyu et al. (*YAGYU et al., 2000*), Donoso et al. (*DONOSO et al., 2016*), Konkin et al. (*KONKIN et al., 2003*), Calisti et al. (*CALISTI et al., 2004*), Lopez et al. (*LOPEZ et al., 2006*), Lacher et al. (*LACHER et al., 2010*), Lal et al. (*LAL et al., 2017*), Trobs et al. (*TROBS et al., 2017*), Friedmacher et al. (*FRIEDMACHER et al., 2017*) und Yamoto et al. (*YAMOTO et al., 2018*) überein, in deren Kohorten ebenfalls keiner der Patienten infolge einer Komplikation dieser Kategorie verstarb.

Eine intraventrikuläre Hämorrhagie, welche in 5,0% ($\cong 10/202$) der verstorbenen Fälle des Patientenkollektivs (*Tabelle 113*) zum Tode führte, trat in der Kohorte Homburgs lediglich bei zwei Fällen (3,0% $\cong 2/66$) auf, führte jedoch in keinem Fall zum Tode. Dies ist vergleichbar mit den Befunden von Brown und Tam (*BROWN, TAM, 1996*), Saing et al. (*SAING et al., 1998*), Sparey et al. (*SPAREY et al., 2000*), Konkin et al. (*KONKIN et al., 2003*), Calisti et al. (*CALISTI et al., 2004*), Okamoto et al. (*OKAMOTO et al., 2009*), Lacher et al. (*LACHER et al., 2010*), Donoso et al. (*DONOSO et al., 2016*), Hartley et al. (*HARTLEY et al., 2016*), Trobs et al. (*TROBS et al., 2017*), Koivusalo et al. (*KOIVUSALO et al., 2013*) und Lal et al. (*LAL et al., 2017*), in deren Populationen ebenfalls kein Patient infolge einer intraventrikulären Hämorrhagie verstarb.

Fernerhin lassen sich 3,0% ($\cong 6/202$) der Todesursachen des aus der Literatur erstellten Patientenkollektivs (*Tabelle 113*) auf die Folgen eines Nierenversagens zurückführen. Diese Komplikation war in der Kohorte Homburgs für keinen Tod direkt ursächlich. Vergleichbare Ergebnisse wurden durch Brown und Tam (*BROWN, TAM, 1996*), Sparey et al. (*SPAREY et al., 2000*), Konkin et al. (*KONKIN et al., 2003*), Calisti et al. (*CALISTI et al., 2004*), Okamoto et al. (*OKAMOTO et al., 2009*), Lacher et al. (*LACHER et al., 2010*), Malakounides et al. (*MALAKOUNIDES et al., 2016*), Trobs et al. (*TROBS et al., 2017*), Friedmacher et al. (*FRIEDMACHER et al., 2017*), Donoso et al. (*DONOSO et al., 2016*), Koivusalo et al. (*KOIVUSALO et al., 2013*), Lal et al. (*LAL et al., 2017*) als auch Yamoto et al. (*YAMOTO et al., 2018*) ermittelt, in deren Populationen ein Nierenversagen ebenfalls nicht direkt ursächlich für den Tod eines Patienten war.

Darüber hinaus führte in 6,4% ($\cong 13/202$) der verstorbenen Fälle des Patientenkollektivs (*Tabelle 113*), eine Erkrankung der Kategorie „nicht-postoperative Komplikation“ zum Tode der Patienten. Die unter dieser Kategorie zusammengefassten Ursächlichkeiten sind in *Tabelle 113* aufgelistet. In der Kohorte Homburgs lassen sich die Todesumstände eines

Patienten zum Teil dieser Kategorie zuteilen (*ID 41*). In diesem Fall trat bei schon pränatal bestandenem hochgradigstem Verdacht auf eine Trisomie 18 sowie postnatal dazu kongruenten klinischen Auffälligkeiten eine zunehmende respiratorische Insuffizienz mit der Notwendigkeit einer intubierten Beatmung mit steigendem Inspirationsdruck auf, infolgedessen eine Magen- und Ösophagusperforation auftrat. Es wurde eine Entscheidung für ein rein palliatives Regime getroffen, der Patient verstarb. Dennoch steht hier die Entscheidung gegen eine Korrektur bei hochgradigem Verdacht auf eine Trisomie 18 im Vordergrund, weshalb die Todesursache des Patienten folglich dieser Kategorie zugeteilt wurde. In den Kohorten von Brown und Tam (*BROWN, TAM, 1996*), Saing et al. (*SAING et al., 1998*), Yagyü et al. (*YAGYU et al., 2000*) und Lopez et al. (*LOPEZ et al., 2006*) wies ebenfalls kein Patient eine direkte Todesursache der Kategorie „nicht-postoperative Komplikation“ auf.

Letztlich wird anhand der Ergebnisse hinsichtlich der Todesursachen der Kohorte Homburgs als auch des mithilfe der Literatur ermittelten Patientenkollektivs, dargestellt in *Tabelle 113*, deutlich, dass nicht die ösophageale Fehlbildung selbst die Prognose der Patienten bestimmt, sondern viel mehr die gleichzeitig vorliegenden assoziierten Malformationen, was mit der Aussage von Foker et al. vereinbar ist (*FOKER et al., 1997*).

5.2.3. Statistisch geprüfte Faktoren

Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführte univariate statistische Analyse der das Überleben beeinflussenden Faktoren gründet sich auf die Untersuchung der Todesfälle innerhalb des ersten Lebensjahres mittels Cox-Regression bzw. Kaplan-Meier-Verfahren. Aufgrund der Tatsache, dass der Tod der verstorbenen Patienten während deren unmittelbar postnatalem stationären Aufenthalt eintrat, erschien ein Vergleich mit Publikationen, die eine statistische Analyse der das Überleben beeinflussenden Faktoren, ebenfalls bezogen auf den unmittelbar postnatalen stationären Aufenthalt, durchführten, sinnvoll. Publikationen, die lediglich Patienten mit ÖAT einschlossen, wurden dennoch mit der Kohorte Homburgs verglichen, da der Großteil der Kohorte Homburgs von Patienten mit ÖAT gebildet wurde (68/71 \approx 95,8%).

Anhand der unter 4.9.1. und 4.9.2. aufgeführten Ergebnisse der statistischen Untersuchung offenbart sich die Wichtigkeit der Faktoren, die den kardiovaskulären Sektor betreffen. Bereits das Vorliegen einer nicht näher definierten *kardiovaskulären Fehlbildung* zeigt statistische Signifikanz bzgl. des Outcomes ($p=0,025$), was mit den Ergebnissen der Studien von Spitz et al. (SPITZ et al., 1994), Choudhury et al. (CHOUDHURY et al., 1999), Hartley et al. (HARTLEY et al., 2016) als auch Lal et al. (LAL et al., 2017) zu vereinen ist. Fernerhin sind diese Resultate ebenfalls mit denen von Sulkowski et al. vergleichbar (SULKOWSKI et al., 2014), obwohl diese diejenigen Patienten, welche nicht mehr einer korrektiven Operation der ÖAT unterzogen werden konnten, von der Analytik ausschlossen (SULKOWSKI et al., 2013). Peters et al. berichten ebenfalls eine statistische Signifikanz kardialer Fehlbildungen hinsichtlich der Prognose, jedoch wurde ein eigens erstelltes Wertungssystem bzgl. der Schwere des Vitiums verwendet und geprüft (PETERS et al., 2017). Zudem zeigen Wang et al. einen signifikanten Einfluss des Bestehens eines Atriumseptumdefekts als auch eines Ventrikelseptumdefekts auf das Überleben (WANG et al., 2014). Turner et al. demonstrieren in ihrer Studie die prognostische Signifikanz kardialer Fehlbildungen ausschließlich eines persistierenden Ductus arteriosus oder eines Atriumseptumdefekts Typ II, in dieser Arbeit unter der Variable *schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Turner et al.* (TURNER et al., 2014), berücksichtigt, was in der Kohorte Homburgs ebenfalls ermittelt werden konnte ($p=0,006$). Überdies beschreiben Rokitansky et al. den signifikanten Einfluss von deren *Einteilung kardialer Fehlbildungen* auf das Überleben (ROKITANSKY et al., 1993), wobei diese Gliederung der kardialen Fehlbildungen in der Kohorte Homburgs ebenfalls Signifikanz demonstrierte ($p=0,003$). Auch in Staaten mit medizinisch einfacherer Ausstattung zeigt sich die Bedeutung der kardialen Fehlbildungen bzgl. des Outcomes, wie Tandon et al. in Indien (TANDON et al., 2008) und Ammar et al. in Tunesien (AMMAR et al., 2019) darlegen.

Fernerhin konnte eruiert werden, dass in der Kohorte Homburgs verschiedene Parameter, die die Operationen am Herzen berücksichtigen, einen signifikanten Einfluss auf das Überleben

aufwiesen. Die Bedeutung der kardialen Operation wird indirekt in den Variablen *schwere kardiale Fehlbildung*, definiert nach Spitz et al. (SPITZ et al., 1994), als auch in *schwere kardiale Fehlbildung*, definiert nach Hartley et al. (HARTLEY et al., 2016), berücksichtigt. Bei der zuvorderst genannten und durch Spitz et al. definierten Variable (SPITZ et al., 1994) konnte statistische Signifikanz ermittelt werden ($p=0,0002$), was die Ergebnisse von Spitz et al. (SPITZ et al., 1994), Calisti et al. (CALISTI et al., 2004) als auch Okamoto et al. (OKAMOTO et al., 2009) ebenfalls widerspiegeln. Gleichmaßen prognostische Signifikanz zeigte die Variable der *schweren kardialen Fehlbildung*, definiert durch Hartley et al. (2016) ($p=0,00000006$), was die Ergebnisse der Analyse der Begründer dieser Definition unterstützen (HARTLEY et al., 2016). Es ist hierbei anzumerken, dass sich die Definition der *schweren kardialen Fehlbildung* nach Spitz et al. (SPITZ et al., 1994) von der nach Hartley et al. dahingehend unterscheidet, dass Hartley et al. lediglich die kardiovaskulären Fehlbildungen als schwer bewerten, bei denen eine Operation unabdingbar ist (HARTLEY et al., 2016), während Spitz et al. auch jene azyanotischen Vitien berücksichtigen, bei denen, im Zuge einer kardialen Insuffizienz, eine medikamentöse Therapie notwendig wird (SPITZ et al., 1994). Fernerhin wies das Vorliegen einer *komplexen kardialen Fehlbildung*, definiert nach Yamoto et al., in der Kohorte der Autoren (YAMOTO et al., 2018) als auch in der Kohorte Homburgs einen signifikanten Einfluss hinsichtlich des Überlebens auf ($p=0,0000000000000006$). Der Unterschied dieser Definition einer kardialen Fehlbildung verglichen mit den beiden zuvor genannten liegt darin, dass die Definition nach Yamoto et al. lediglich kardiovaskuläre Fehlbildungen berücksichtigt, die unter Anwendung der extrakorporalen Zirkulation offen operiert werden müssen (YAMOTO et al., 2018), während diese Unterscheidung weder durch die Definition von Spitz et al. (SPITZ et al., 1994) noch Hartley et al. (HARTLEY et al., 2016) getroffen wird. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Resultate geben zu der Vermutung Anlass, dass die durch Spitz et al. im Jahre 1994 etablierte Definition einer schweren kardialen Fehlbildung (SPITZ et al., 1994) durch eine gegenwärtigere Definition abgelöst werden sollte, wobei sich hierzu die Definition einer komplexen kardialen Fehlbildung nach Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018) am besten zu eignen scheint. Okamoto et al. hinterfragten schon 2009 die zukünftige Bedeutung der Definition nach Spitz et al. (1994) (OKAMOTO et al., 2009), was die hier geäußerte Vermutung bekräftigt.

Zudem bestand in der analysierten Kohorte ein signifikanter Einfluss bzgl. des Vorliegens von weiteren, zusätzlich zur ösophagealen Fehlbildung bestehenden, *gastrointestinalen Fehlbildungen* ($p=0,039$) hinsichtlich des Überlebens. Dieses Resultat stimmt mit den Ergebnissen von Turner et al. (TURNER et al., 2014) als auch Sulkowski et al. (SULKOWSKI et al., 2014) überein, die dies ebenfalls ermittelten.

Es erwies sich zudem das Bestehen *pulmonaler Fehlbildungen* als statistisch signifikant ($p=0,00000003$), was mit den Ergebnissen von Sulkowski et al. zu vereinen ist (SULKOWSKI

et al., 2014). Des Weiteren wurde die statistische Signifikanz des Vorkommens *muskuloskelettaler Fehlbildungen* nachgewiesen ($p=0,022$), was Saing et al. (SAING et al., 1998) als auch Sulkowski et al. (SULKOWSKI et al., 2014) in deren Studien gleichermaßen darlegen.

Das Vorliegen einer *renalen Fehlbildung* bewies ebenfalls einen statistisch signifikanten Einfluss bzgl. des Überlebens ($p=0,041$), wobei dieser Befund von den Ergebnissen von Wang et al. (WANG et al., 2014) als auch Hartley et al. (HARTLEY et al., 2016) unterstützt wird, die dies ebenfalls zeigen. Dennoch konnte in der Kohorte Homburgs hinsichtlich der durch Hartley et al. ebenfalls als statistisch signifikant bestimmten Definition einer *schweren renalen Fehlbildung* (HARTLEY et al., 2016) keine Signifikanz hinsichtlich des Überlebens ermittelt werden. Turner et al. beschreiben den signifikanten Einfluss von *deren Definition einer renalen Fehlbildung*, jedoch konnte in der Kohorte Homburgs für diese Definition (TURNER et al., 2014) kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden.

In Anbetracht dieser Befunde lässt sich vermuten, dass die Prognose der Patienten mit einer isoliert auftretenden ösophagealen Fehlbildung signifikant besser sei als bei jenen Patienten, die weitere Fehlbildungen aufweisen. Dennoch konnte dies nicht gezeigt werden ($p=0,128$), was den Ergebnissen von Sparey et al. (SPAREY et al., 2000) und Sulkowski et al. (SULKOWSKI et al., 2014) entgegensteht. Die Signifikanz dieses Parameters wird zudem in Studien verschiedener Schwellenländer beschrieben, wie Vukadin et al. in Serbien (VUKADIN et al., 2015), Tandon et al. in Indien (TANDON et al., 2008) und Davari et al. im Iran (DAVARI et al., 2012) darlegen. Nichtsdestotrotz konnte in der Kohorte Homburgs die Signifikanz der Variable *Anzahl an Fehlbildungskategorien* bzgl. des Überlebens demonstriert werden ($p=0,0006$). Überdies fiel auf, dass bei Patienten mit drei bis vier als auch bei Fällen mit mehr als fünf von Fehlbildungen betroffenen Systemen ein signifikant schlechteres Outcome bestand, verglichen mit Patienten mit keinem bis maximal zwei durch Anomalien beeinträchtigten Systemen ($p=0,002$). Die Betrachtung der Variable *Abhängigkeit von zusammengefassten Fehlbildungskategorien (≥ 3 Kategorien/ ≤ 2 Kategorien)* zeigte einen *hoch signifikanten* Einfluss auf das Überleben ($p=0,00008$).

Die in der Homburger Kohorte erhobenen Ergebnisse weisen dementsprechend darauf hin, dass, hinsichtlich der Prognose, nicht die Frage, ob generell eine Fehlbildung vorliegt, die gewichtigste Rolle spielt, sondern demonstrieren sie viel eher, dass die Anzahl der durch Fehlbildungen beeinträchtigten Systeme einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ausübt. Obgleich Ein et al. eine von dieser Arbeit verschiedene Systematik zur Einteilung von Fehlbildungen zu verschiedenen Systemen verwenden, zeigt deren Analyse und Klassifikationsmodell eine sich ebenso mit Zunahme der betroffenen Systeme stetig reduzierende Überlebensquote (EIN et al., 1989). Die Prüfung von deren Gliederungssystematik (EIN et al., 1989) in der Kohorte Homburgs offenbarte einen

signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0,003$). Saing et al. verwenden ebenfalls ein von dieser Arbeit unterschiedliches Gliederungsprinzip, dennoch zeigen deren Ergebnisse eine signifikant schlechtere Prognose, falls die Patienten zwei oder mehr von Anomalien betroffene Systeme aufweisen, verglichen mit Patienten, welche kein bis maximal ein betroffenes System haben (SAING et al., 1998). Die Signifikanz der zuvor genannten Variable konnte in der Kohorte Homburgs bestätigt werden ($p=0,03$). Des Weiteren bekräftigten die Befunde von Driver et al. (2001) die zuvor geäußerte Hypothese. Die Arbeitsgruppe zeigt, dass diejenigen Patienten, die Anomalien in zwei oder mehr Sektoren aufweisen, eine signifikant geringere Überlebensquote haben, als jene mit lediglich einem beeinträchtigten System (DRIVER et al., 2001). In Schwellenländern offenbart sich die Anzahl an betroffenen Organsystemen ebenfalls als bedeutender Faktor, wie Singh et al. (2013) in ihrer Studie zeigen. Diese beschreiben ein signifikant schlechteres Outcome, falls Patienten schwere Fehlbildungen, definiert als lebensbedrohliche Anomalien, in drei oder mehr betroffenen Organsystemen aufweisen (SINGH et al., 2013).

Anhand der zuvor erläuterten Befunde erscheint die statistische Signifikanz des Vorliegens einer VATER/VACTERL-Assoziation hinsichtlich des Überlebens in der Homburger Kohorte nachvollziehbar ($p=0,03$). Dieses Resultat wird von den Ergebnissen von Seo et al. (SEO et al., 2010) als auch Piro et al. (PIRO et al., 2018) gestützt, die ebenfalls einen statistisch signifikanten Einfluss dieser Parameter auf das Überleben beschreiben.

Weiterhin konnte ein signifikanter Einfluss des Vorliegens einer chromosomalen Aberration bzgl. des Überlebens eruiert werden ($p=0,00000007$), was durch die Ergebnisse der Studie von Turner et al. bekräftigt wird, welche dies ebenfalls berichten (TURNER et al., 2014). Weiterhin ist dieses Resultat mit den Befunden von Sulkowski et al. vereinbar, die den statistisch signifikanten Einfluss genetischer Anomalien auf das Überleben zeigen (SULKOWSKI et al., 2014). Okamoto et al. untersuchten den Einfluss der Trisomie 18 getrennt von dem der Trisomie 21 und beschreiben lediglich für erstere Variable statistische Signifikanz (OKAMOTO et al., 2009).

Des Weiteren konnte der signifikante Einfluss des Parameters Entscheidung für eine zweizeitige Therapie hinsichtlich des Überlebens belegt werden ($p=0,02$), was durch das Ergebnis von Hartley et al. bekräftigt wird (HARTLEY et al., 2016). Die Entscheidung hinsichtlich des Therapieregimes hängt grundsätzlich von der Distanz zwischen den Blindsäcken ab, wird jedoch auch empfohlen, falls eine schwere Herzfehlbildung besteht (SPITZ, 2007) oder weitere kongenitale Fehlbildungen eine andere Strategie implizieren (TEAGUE, KARPELOWSKY, 2016). In diesem Zusammenhang konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass, falls mindestens eine Operation am Abdomen notwendig war, sich die Prognose signifikant verschlechterte ($p=0,002$). Da das Vorgehen der Überbrückung

bis zur definitiven Korrekturoperation bei zweizeitigem Vorgehen, bspw. bei einer primär nicht-operativ therapierbaren LGÖAT, regelhaft die Anlage eines Gastrostomas zur Gewährleistung der Ernährung voraussetzt (URE, DINGEMANN, 2013) und diese Operation hinsichtlich der zuvor erwähnten Variable als abdominaler Eingriff gewertet wurde, lässt sich die Signifikanz dieses Faktors erklären. Zusammenfassend kann von diesen Ergebnissen die Annahme abgeleitet werden, dass sich, falls der klinische Zustand des Patienten gegen eine primäre und für eine zweizeitige Korrektur spricht, die Prognose signifikant verschlechtert. Es zeigt sich zudem, dass dieser Parameter auch in Schwellenländern eine gewichtige Bedeutung innehat, wie Davari et al. beschreiben, die Patienten an einer iranischen Institution untersuchten (DAVARI et al., 2012).

Ferner konnte in der Kohorte Homburgs der signifikante Einfluss des *Geburtsgewichts* (GG) von unter 1500g auf das Überleben nachgewiesen werden ($p=0,04$). Dieses Ergebnis wird durch die Befunde der Publikationen von Spitz et al. (SPITZ et al., 1994), Turner et al. (TURNER et al., 2014) als auch Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018) unterstützt, während Choudhury et al. (CHOUDHURY et al., 1999) und Hartley et al. (HARTLEY et al., 2016) hinsichtlich dieses Parameters keine Signifikanz nachweisen konnten. Des Weiteren ist anzumerken, dass das GG als metrische Variable keine statistische Signifikanz aufwies ($p=0,08$), was den Ergebnissen von Driver et al. (DRIVER et al., 2001), Okamoto et al. (OKAMOTO et al., 2009), Seo et al. (SEO et al., 2010), Peters et al. (PETERS et al., 2017) sowie Piro et al. (PIRO et al., 2018) entgegensteht, die für diese Variable einen signifikanten Einfluss auf das Überleben beschreiben. Ein signifikant geringeres Überleben in der Gruppe der Patienten mit einem GG unterhalb von 1000g konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden ($p=0,609$). Fernerhin bestand kein signifikanter Einfluss des GG unterhalb von 1800g ($p=0,072$), 2000g ($p=0,131$) oder 2500g ($p=0,065$). In der Studie von Chang et al. hingegen wird der signifikante Einfluss des GG unterhalb von 2500g darlegt (CHANG et al., 2012), ebenso von Li et al. (LI et al., 2017). Vergleichbare Resultate weisen Davari et al. im Iran (DAVARI et al., 2012) und Ammar et al. in Tunesien auf (AMMAR et al., 2019), die jedoch Kohorten in Schwellenländern analysierten, was die Diskrepanzen zu den eigenen Ergebnissen erklärt.

Die Betrachtung der zuvor erläuterten Ergebnislage offenbart, dass sich, hinsichtlich des signifikanten Einflusses des Geburtsgewichts bzgl. des Überlebens, zum Teil widersprechende Ergebnisse vorliegen, was Peters et al. ebenfalls beschreiben (PETERS et al., 2017). Anhand der Befunde der hiesigen Kohorte lässt sich zunächst die Hypothese ableiten, dass der Stellenwert des GG hinsichtlich des Outcomes wohl abgenommen hat, aber dennoch besteht. Die Ergebnisse von Calisti et al. unterstützen diese Annahme, sie sehen ebenso eine reduzierte Rolle des Geburtsgewichts hinsichtlich des Überlebens (CALISTI et al., 2004). Vergleichbares wurde von Malakounides et al. erhoben, die in der Gruppe der

Patienten mit einem GG<1500g eine Überlebensquote von 87% und in der Gruppe der Patienten mit einem GG≥1500g ein Überleben von 94% beschreiben und deswegen die Bedeutung des niedrigen GG hinsichtlich des Überlebens hinterfragen (MALAKOUNIDES *et al.*, 2016). Um die Bedeutung des GG hinsichtlich der Kohorte Homburgs in den letzten Jahren zu ermitteln, wurde sich dazu entschlossen, den Parameter Geburtsgewicht (≥1500g/ <1500g) auf dessen Signifikanz lediglich in den letzten 20 Jahren, folglich 1998 bis 2018 zu prüfen. Es offenbarte sich, dass diese Variable keinen signifikanten Einfluss mehr auf das Überleben aufwies. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass die Bedeutung des Geburtsgewichts im Laufe der Jahre geschwunden zu sein scheint. Die Ergebnisse von Choudhury *et al.* (1999) unterstützen diese Hypothese. Die Autoren analysierten unter anderem die Rolle des Geburtsgewichts in zwei Zeiträumen: Während 1960-1980 lediglich 71% der Patienten mit einem GG<1500g überlebten, lag die Überlebensquote der Patienten 1981-1997 bei 78%, was somit den Trend einer sich im Laufe der Jahre reduzierenden Bedeutung des niedrigen GG hinsichtlich des Überlebens darlegt (CHOUDHURY *et al.*, 1999). Die zuvor erläuterten Resultate legen die Frage nahe, ob das Geburtsgewicht gegenwärtig überhaupt noch eine bedeutende Rolle hinsichtlich der Mortalität aufweist. Poenaru *et al.* demonstrierten schon 1993, dass das GG in deren Population keinen Einfluss auf das Überleben hatte (POENARU *et al.*, 1993). Darüber hinaus zweifelten Rokitansky *et al.* ebenfalls 1993 an der Rolle des GG als ein die Prognose bestimmender Faktor (ROKITANSKY *et al.*, 1993). Auch Teich *et al.* hinterfragten 1997 die Rechtmäßigkeit des GG als Determinante hinsichtlich der Prognose (TEICH *et al.*, 1997). Hartley *et al.* erklären den Verlust der prognostischen Bedeutung des GG mit den Fortschritten der neonatalen Versorgung und der zunehmenden Routine, mit der auch Neugeborene mit einem GG von unter 1000g operiert werden (HARTLEY *et al.*, 2016).

Darüber hinaus konnte der signifikante Einfluss der Variable des *pränatalen Verdachts auf eine ÖAT* hinsichtlich des Überlebens nachgewiesen werden ($p=0,03$). Dieses Resultat ist mit den Ergebnissen der Studien von Sparey *et al.* (SPAREY *et al.*, 2000) und de Jong *et al.* vereinbar (DE JONG *et al.*, 2010a).

Im Übrigen konnte die statistische Signifikanz verschiedener, das perinatale Outcome betreffender, Faktoren demonstriert werden. So zeigte der APGAR-Score nach einer, nach fünf sowie nach zehn Minuten einen signifikanten Einfluss hinsichtlich des Überlebens. Die Ergebnisse von Seo *et al.* (SEO *et al.*, 2010) und Sugito *et al.* (SUGITO *et al.*, 2006) unterstützen dieses Resultat, sie wiesen in deren Kohorten die Signifikanz des APGAR-Scores nach einer Minute und nach fünf Minuten gleichermaßen nach.

Überdies konnte festgestellt werden, dass auch die *Notwendigkeit einer perinatalen Intubation* eine signifikant das Überleben beeinflussende Variable darstellt ($p=0,00008$). Bei den

Patienten der Kohorte Homburgs, die aufgrund pathologischer Vorgänge, folglich nicht im Operationssaal regulär präoperativ, intubiert und beatmet werden mussten, wurde dies *perinatal* (s. bzgl. der Definition 3.2.3.) durchgeführt. Poenaru et al. beschreiben die Signifikanz der Notwendigkeit einer präoperativen maschinellen Beatmung (POENARU et al., 1993). Fernerhin berichten Calisti et al. von einem signifikanten Einfluss der Notwendigkeit einer perinatalen maschinellen Beatmung hinsichtlich des Überlebens (CALISTI et al., 2004). Die Studie von Sulkowski et al. bekräftigt diesen Befund ebenfalls, sie demonstrieren die statistische Signifikanz der Notwendigkeit einer präoperativen maschinellen Beatmung (SULKOWSKI et al., 2014). Li et al. zeigen ebenfalls einen signifikanten Einfluss dieser Variable, obgleich dieses Ergebnis unter der Prämisse beachtet werden muss, dass in dieser Studie die Patienten vorselektiert wurden (LI et al., 2017). Die Analyse der Intubationsindikationen der Patienten der Kohorte Homburgs zeigte zudem auf, dass in 55,0% der Fälle eine respiratorische Ursache sowie in 45,0% eine andere Ursache die Indikation zur Intubation gab. Folglich wird durch diesen Parameter neben dem respiratorischen Status auch der Status des Neugeborenen im Allgemeinen erfasst. Ähnliches beschreiben Poenaru et al., die die Notwendigkeit einer präoperativen maschinellen Beatmung als geeigneten Beurteilungsparameter des physiologischen Status sehen (POENARU et al., 1993). Der Stellenwert dieses Parameters wird zudem durch die Analyse der Todesursachen des in *Tabelle 113* dargestellten und mithilfe der Literatur ermittelten Patientenkollektivs unterstrichen. Anhand diesem sind 23,3% ($\triangleq 47/202$) der Tode auf ein pulmonales Versagen unterschiedlichster Ursache zurückzuführen, wobei die Fälle, die perinatal oder präoperativ der Korrekturoperation infolgedessen verstarben, wohl zwangsläufig durch die zuvor erläuterte Variable erfasst worden wären.

Des Weiteren trat bei keinem der Verstorbenen ein Atemnotsyndrom des Neugeborenen auf, weshalb auch kein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden konnte. Dies widerspricht den Ergebnissen von Wang et al., in deren Studie eine statistische Signifikanz dieser Erkrankung beschrieben wird (WANG et al., 2014). Zudem entwickelte sich bei keinem der schließlich Verstorbenen der Kohorte Homburgs eine Pneumonie. Infolgedessen ließ sich auch hinsichtlich dieser Variable keine statistische Signifikanz bzgl. des Überlebens ermitteln. Dies ist mit den Befunden von Rokitansky et al. zu vereinen, die ebenfalls eine fehlende statistische Signifikanz der Pneumonie hinsichtlich des Überlebens berichten (ROKITANSKY et al., 1993), steht aber den Ergebnissen von Peters et al. entgegen, die die signifikante Bedeutung dieser Erkrankung bzgl. der Prognose beschreiben (PETERS et al., 2017). Tandon et al. legen ebenfalls den statistisch signifikanten Einfluss der Pneumonie auf das Überleben dar, dies jedoch in einem Schwellenland (Iran) (TANDON et al., 2008). Spitz et al. hingegen erklären die Bedeutung der Pneumonie infolge einer Aspiration als Risikofaktor aufgrund moderner Präventionsmaßnahmen als obsolet (SPITZ et al., 1994).

Obgleich der widersprüchlichen Ergebnisse bzgl. dieser Erkrankungen kann davon ausgegangen werden, dass die fehlende prognostische Bedeutung dieser Komplikationen in der Kohorte Homburgs vermutlich auf eine suffiziente Prophylaxe und adäquate Versorgung dieser zurückging.

5.2.4. Diskussion der prognostischen Aussagefähigkeit der Klassifikationen

Seit der Publikation der ersten prognostischen Klassifikation für Patienten mit kongenitaler ÖAT und bzw. oder TÖF im Jahr 1962 durch Waterston et al. (WATERSTON et al., 1962) wurde eine Vielzahl anderer Klassifikationen veröffentlicht. Anhand der Häufigkeit der durch die Klassifikationen berücksichtigten Parameter wurde die untenstehende *Abbildung 77* erstellt. Hierzu dienten die Publikationen von Waterston et al. (WATERSTON et al., 1962), Hands und Dudley (HANDS, DUDLEY, 1986), Ein et al. (EIN et al., 1989), Poenaru et al. (POENARU et al., 1993), Rokitansky et al. (ROKITANSKY et al., 1993), Spitz et al. (SPITZ et al., 1994), Brown und Tam (BROWN, TAM, 1996), Saing et al. (SAING et al., 1998), Yagyü et al. (YAGYU et al., 2000), Sinha et al. (SINHA et al., 2007), Upadhyaya et al. (UPADHYAYA et al., 2007), Singh et al. (SINGH et al., 2013), Okamoto et al. (OKAMOTO et al., 2009), Turner et al. (TURNER et al., 2014), Malakounides et al. (MALAKOUNIDES et al., 2016), Hartley et al. (HARTLEY et al., 2016), Karakus et al. (KARAKUS et al., 2016), Rassiwala et al. (RASSIWALA et al., 2016), Li et al. (LI et al., 2017), Piro et al. (PIRO et al., 2018) als auch Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018). Diese Abbildung verdeutlicht, dass die Parameter Geburtsgewicht und kardiale Fehlbildungen die am häufigsten verwendeten Faktoren darstellen, obgleich die Rechtmäßigkeit des Geburtsgewichts in der gegenwärtigen Zeit anhand der zuvor erläuterten Befunde hinterfragt werden muss.

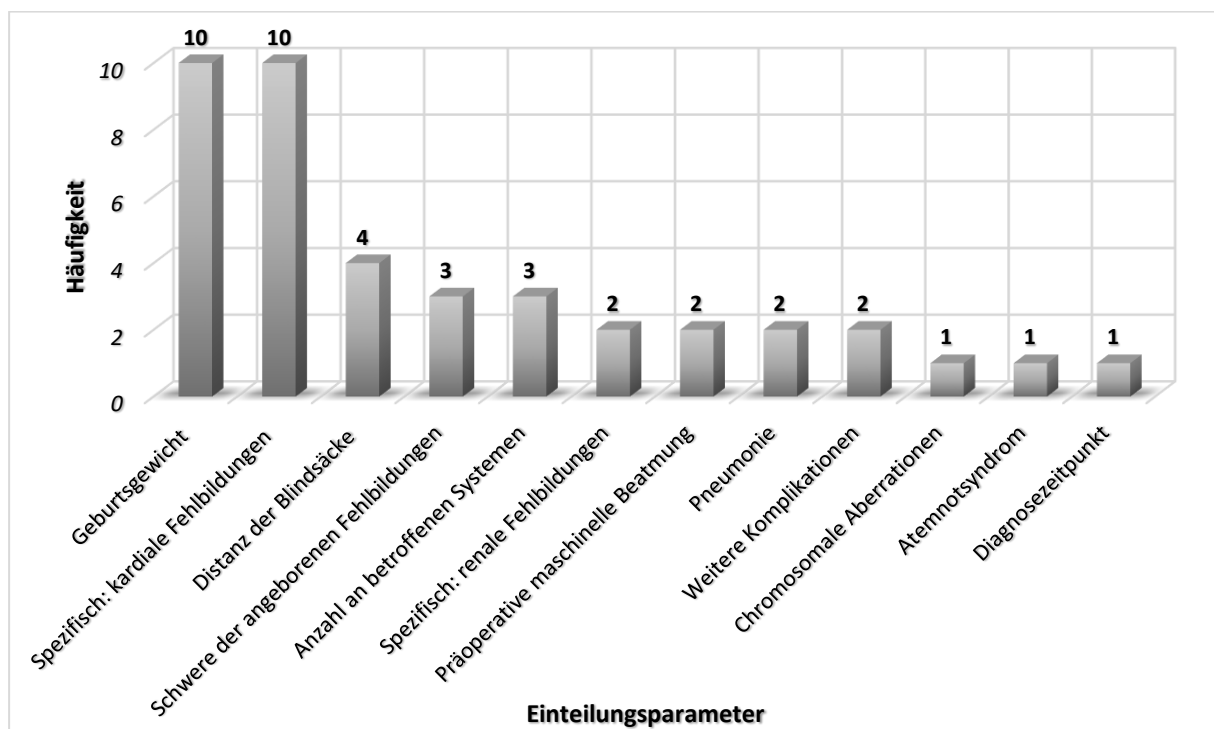


Abbildung 77: Balkendiagramm mit Angabe der Häufigkeiten der durch die einzelnen Klassifikationen verwendeten Faktoren (BROWN, TAM, 1996; EIN et al., 1989; HANDS, DUDLEY, 1986; HARTLEY et al., 2016; KARAKUS et al., 2016; LI et al., 2017; MALAKOUNIDES et al., 2016; OKAMOTO et al., 2009; PIRO et al., 2018; POENARU et al., 1993; RASSIWALA et al., 2016; ROKITANSKY et al., 1993; SAING et al., 1998; SINGH et al., 2013; SPITZ et al., 1994; TURNER et al., 2014; WATERSTON et al., 1962; YAGYU et al., 2000; YAMOTO et al., 2018), Mehrfachnennungen möglich

Die Ergebnisse der Analyse der in der Kohorte Homburgs angewandten bisherigen Klassifikationen (s. *Tabelle 112*) zeigen, dass es sich bei der Klassifikation nach Hartley et al. (*HARTLEY et al., 2016*) um das Modell mit der besten Diskriminationsfähigkeit unter den bisherig publizierten Systemen handelt und diese Klassifikation demzufolge die empfehlenswerteste zu sein scheint. Die Klassifizierung nach Singh et al. (*SINGH et al., 2013*) zeichnet sich ebenfalls durch eine sehr hohe Modellgüte aus. Es ist jedoch anzumerken, dass die Publikation von Singh et al. (2013) gravierende methodische Mängel aufweist: So wird die Variable *lebensbedrohliche Fehlbildung*, die die Grundlage der Einteilung durch die Autoren bildet, nicht eindeutig definiert, weshalb deren Ergebnis nicht eindeutig nachvollziehbar ist. Die Anwendung der Klassifikation nach Singh et al. (*SINGH et al., 2013*) basiert in der vorliegenden Arbeit auf einer sinnvoll erscheinenden Definition lebensbedrohlicher Fehlbildungen (*siehe 3.2.10.5.*). Das hervorragende Ergebnis der ROC-Analyse dieses Modells ist demnach mit Vorsicht zu bewerten.

Fernerhin lässt sich von den Ergebnissen ableiten, dass die Klassifikation nach Poenaru et al. (*POENARU et al., 1993*) eine effizientere Diskriminationsfähigkeit besitzt, als das etablierte Modell nach Spitz et al. (*SPITZ et al., 1994*) und demnach diesem, zumindest in der Kohorte Homburgs, überlegen ist. Dieses Ergebnis wird durch Peters et al. unterstützt, die ebenfalls eine Überlegenheit des Modells nach Poenaru et al. (1993) gegenüber dem nach Spitz et al. (1994) unter Verwendung des Chi²-Tests beschreiben (*PETERS et al., 2017*).

Darüber hinaus wird anhand der Befunde der ROC-Analyse in der vorliegenden Studie deutlich, dass die Klassifikation nach Poenaru et al. (*POENARU et al., 1993*) gegenüber der nach Waterston et al. (*WATERSTON et al., 1962*) das effizientere System darstellt, ein Resultat, dass mit den Ergebnissen von Teich et al. vereinbar ist, die die Überlebensquoten der durch die Klassifikationen eingeteilten Gruppen verglichen und ebenfalls diesen Schluss aus ihren Ergebnissen ziehen (*TEICH et al., 1997*). Zhang et al. analysieren ebenso die Überlebensquoten der verschiedenen Gruppen der Klassifikationen nach Poenaru et al. (1993), Spitz et al. (1994), Yagyu et al. (2000) und Waterston et al. (1962) und beschreiben, dass das Modell nach Poenaru et al. (1994) in deren Kohorte die angemessenste Zuteilung bzgl. der Mortalität ermöglicht und folglich das empfehlenswerteste Modell zu sein scheint (*ZHANG et al., 2010*). Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Konkin et al., die die Klassifikation nach Spitz et al. (1994) gegenüber der nach Waterston et al. (1962), Poenaru et al. (1993) und Yagyu et al. (2000) anhand der Ergebnisse der Anwendung des Chi²-Tests als überlegen beurteilen (*KONKIN et al., 2003*). Lilja und Wester sehen ebenfalls das Modell nach Spitz et al. (1994) gegenüber der Klassifikation nach Waterston et al. (1962) aufgrund der spezifischen Berücksichtigung kardialer Fehlbildungen durch Spitz et al. (1994) als geeigneter an (*LILJA, WESTER, 2008*).

Die zuvor erläuterten Ergebnisse können durch die Resultate der vorliegenden Arbeit nur bedingt unterstützt werden, da hier, anhand der Diskriminationsfähigkeit, zwar die Überlegenheit der Klassifikation nach Spitz et al. (*SPITZ et al., 1994*) bzgl. der Modelle nach Yagyü et al. (*YAGYU et al., 2000*) und nach Waterston et al. (*WATERSTON et al., 1962*) gesehen wurde, nicht aber hinsichtlich der Klassifikation nach Poenaru et al. (*POENARU et al., 1993*).

Fernerhin können die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Ergebnisse, die eine ähnliche Diskriminationsfähigkeit der Klassifikationen nach Okamoto et al. (*OKAMOTO et al., 2009*) und Spitz et al. (*SPITZ et al., 1994*) aufzeigen, die Resultate von Okamoto et al. (2009) nicht unterstützen, da diese eine effizientere Diskriminationsfähigkeit ihres Modells ($AUC=0,873$) gegenüber dem nach Spitz et al. (1994) ($AUC=0,795$) anhand einer größeren AUC beschreiben. Dennoch ist deren Angabe zur AUC der Klassifikation nach Okamoto et al. (*OKAMOTO et al., 2009*) mit der in der hiesigen Kohorte ermittelten AUC ($AUC=0,862$) vergleichbar.

Turner et al. beschreiben bei ihrem Modell ($AUC=0,818$) eine größere AUC als bei der Klassifikation nach Spitz et al. (1994) ($AUC=0,723$) (*TURNER et al., 2014*), was in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden kann, zumal sich die in der hiesigen Kohorte bestimmten Werte bzgl. der AUC ebenfalls stark von diesen Werten unterscheiden.

Yamoto et al. verglichen die von ihnen erstellte Klassifikation ($AUC=0,94$) mit jener nach Spitz et al. (1994) ($AUC=0,81$) und berichten eine bessere Diskriminationsfähigkeit entsprechend einer größeren AUC (*YAMOTO et al., 2018*), was die Ergebnisse dieser Arbeit bekräftigen, obgleich sich die bestimmten Werte bzgl. der AUC unterscheiden. Jedoch ist anzumerken, dass keiner der Patienten der Homburger Kohorte den Einschlusskriterien der vierten Gruppe des Systems nach Yamoto et al. (*YAMOTO et al., 2018*) entsprach, weshalb dieses Ergebnis mit Bedacht interpretiert werden sollte.

Überdies sind die Ergebnisse der Publikation von Karakus et al. nicht mit den eigenen Daten vereinbar, da die Autoren eine bessere Diskriminationsfähigkeit ihres Modells ($AUC=0,867$) gegenüber dem nach Spitz et al. (1994) ($AUC=0,719$), Poenaru et al. (1993) ($AUC=0,742$) und Waterston et al. (1962) ($AUC=0,652$) beschreiben. Dies mag der Tatsache geschuldet sein, dass die Autoren die Daten an einer Institution in der Türkei erhoben (*KARAKUS et al., 2016*), deren medizinische Grundversorgung, verglichen mit Ländern der Europäischen Union, durch Kringos et al. als schwächer beurteilt wird (*KRINGOS et al., 2013*).

Es hat sich anhand der univariaten Analyse der von den Klassifikationen angewandten Faktoren gezeigt, dass von jenen Modellen, deren AUC sie als Modell mit hervorragender bzw. sehr guter Diskriminationsfähigkeit auszeichnet, in der Kohorte Homburgs lediglich die Klassifikationen nach Ein et al. (*EIN et al., 1989*), nach Spitz et al. (*SPITZ et al., 1994*), nach Saing et al. (*SAING et al., 1998*), nach Sinha et al. (*SINHA et al., 2007*) und nach Malakounides

et al. (MALAKOUNIDES et al., 2016) auf Faktoren basieren, für die in der Kohorte Homburgs durchweg ein signifikanter Einfluss hinsichtlich des Überlebens bestimmt werden konnte. Die Klassifikation nach Hartley et al. (HARTLEY et al., 2016), die in der Homburger Kohorte gemäß der ROC-Analyse die effizienteste Diskriminationsfähigkeit der bisherigen Klassifikationen aufweist, gründet sich auf dem Vorliegen einer *schweren kardialen* und bzw. oder dem Bestehen einer *schweren renalen Fehlbildung*, beide durch die Autoren definiert (HARTLEY et al., 2016). Gleichwohl bewies lediglich die Einteilung anhand der *schweren kardialen Fehlbildung*, definiert durch Hartley et al. (2016), einen signifikanten Einfluss in der durch die vorliegende Arbeit analysierten Kohorte.

In diesen Kontext lässt sich nun die in dieser Arbeit neu erstellte Klassifikation einfügen. Die multiple ROC-Analyse der verschiedenen erstellten Klassifikationen (Tabelle 73 bis 77) legt dar, dass es sich bei einem Modell basierend auf dem Hauptkriterium *komplexe kardiale Fehlbildung*, definiert nach Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018) sowie dem Nebenkriterium *Geburtsgewicht* ($\geq 1500\text{g}$ / $< 1500\text{g}$) um die Klassifikation mit der größten AUC (0,985) und folglich der höchsten Diskriminationsfähigkeit handelt. Dennoch wurde sich entschieden, das Modell mit der zweithöchsten, jedoch vergleichbar großen AUC (0,983) und folglich Diskriminationsfähigkeit zu bevorzugen, beruhend auf den Faktoren *komplexe kardiale Fehlbildung*, definiert nach Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018) und *Notwendigkeit einer perinatalen Intubation*. Diese Entscheidung lag begründet in den zuvor schon ausführlich beschriebenen, zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse bzgl. der prognostischen Signifikanz der Variable *Geburtsgewicht* ($\geq 1500\text{g}$ / $< 1500\text{g}$) in der Literatur und dem fehlenden signifikanten Einfluss auf das Überleben dieses Parameters in der Kohorte Homburgs bei Betrachtung eines aktuelleren, lediglich 20 Jahre umfassenden Zeitraums. Gleichwohl konnte für die Parameter *komplexe kardiale Fehlbildung*, definiert nach Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018) und *Notwendigkeit einer perinatalen Intubation* in dem aktuelleren, 20 Jahre umfassenden Zeitraum ein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden.

Die Kombination der verwendeten Faktoren wurde in keinem der bisherigen Klassifikationssysteme so gewählt. Lediglich die Klassifikationen nach Poenaru et al. (POENARU et al., 1993) und Li et al. (LI et al., 2017) beziehen die Variable *Notwendigkeit einer präoperativen maschinellen Beatmung* zur Einteilung der Patienten ein, jedoch jeweils in Kombination mit anderen Faktoren. Zudem stützen sich die Klassifikationen nach Rokitansky et al. (ROKITANSKY et al., 1993), Spitz et al. (SPITZ et al., 1994), Yagyu et al. (YAGYU et al., 2000), Sinha et al. (SINHA et al., 2007), Okamoto et al. (OKAMOTO et al., 2009), Turner et al. (TURNER et al., 2014), Malakounides et al. (MALAKOUNIDES et al., 2016), Hartley et al. (HARTLEY et al., 2016), Karakus et al. (KARAKUS et al., 2016) und Yamato et al. (YAMOTO et al., 2018) unter anderem auf Parameter, die die kardiovaskulären Fehlbildungen

berücksichtigten respektive beurteilen. Wie in *Abbildung 77* dargestellt, handelt es sich bei dem Parameter kardiale Fehlbildung um die am häufigsten verwendete Einteilungsvariable der bisher publizierten Klassifikationen und reflektiert damit deren bedeutenden prognostischen Einfluss. Anhand dem in *Tabelle 113* dargestellten und mithilfe der Literatur ermittelten Patientenkollektiv wird ersichtlich, dass 37,6% ($\cong 76/202$) der Tode auf eine kardiale Dekompensation zurückzuführen waren. Fernerhin bildet, wie zuvor erläutert, die Variable *komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018)*, die Schwere der kardiovaskulären Fehlbildung am suffizientesten ab. Darüber hinaus reflektiert die Einteilungsvariable *Notwendigkeit einer perinatalen Intubation* der neu erstellten Klassifikation die Bedeutung der Todesursache des pulmonalen Versagens des in *Tabelle 113* dargestellten Patientenkollektivs. In diesem sind 23,3% ($\cong 47/202$) der Tode auf diese Ursache zurückzuführen. Zudem erfasst diese Variable, wie zuvor erläutert, den Status des Neugeborenen im Allgemeinen.

Es handelt sich bei der Homburg-Klassifikation gemäß der ermittelten AUC (0,983) um ein überragendes Modell. Hier ist zudem anzumerken, dass sich die Untergrenze des 95%-KI ebenfalls im Bereich eines überragenden Modells befindet, ein Kriterium, welches keine der bisher publizierten und in der hiesigen Kohorte geprüften Klassifikationen erfüllt. Betrachtet man eine $AUC > 0,96$ als Maßgabe für eine exzellente Diskriminationsfähigkeit, wie es Fan et al. (2006) tun, so entspricht die neu erstellte Klassifikation ebenfalls diesen Anforderungen. Ferner führen die Autoren aus, dass eine $AUC > 0,97$ einen sehr hohen klinischen Wert habe (FAN et al., 2006). Darüber hinaus offenbart *Tabelle 112*, dass die Homburg-Klassifikation zudem eine größere AUC als alle anderen, in der hiesigen Kohorte untersuchten, Klassifikationen aufweist, was die bessere Diskriminationsfähigkeit dieses Systems demonstriert. Der Vergleich mit den durch zahlreiche Publikationen veröffentlichten Werten bzgl. der AUC verschiedener Klassifikationen in deren Populationen zeigt zudem, dass die in der hiesigen Kohorte bestimmte AUC der Homburg-Klassifikation den höchsten Wert und damit die höchste Diskriminationsfähigkeit aufweist, die bisher publiziert wurde (KARAKUS et al., 2016; OKAMOTO et al., 2009; TURNER et al., 2014; YAMOTO et al., 2018).

Neben der frühen Anwendbarkeit des Modells zeichnet sich die Homburg-Klassifikation zudem durch eine äußerst einfache Anwendung aus, nämlich werden lediglich zwei eindeutig definierte Variablen berücksichtigt. Damit entspricht der Aufbau der Homburg-Klassifikation auch den Erfahrungen von Margolis et al., welche bei Modellen, die auf Einteilungsparametern mit dichotomer Ausprägung beruhen, eine größere Akzeptanz durch Kliniker sehen, als bei komplexeren Modellen (MARGOLIS et al., 2002).

Wenngleich die Homburg-Klassifikation auch die beste Diskriminationsfähigkeit unter allen bisherig publizierten Modellen aufweist, so gilt dies jedoch gegenwärtig lediglich für die

Kohorte Homburgs. Die neu erstellte Klassifikation sollte an anderen Institutionen, in größeren Populationen als auch zu einem aktuelleren Zeitraum angewandt und untersucht werden, um die in dieser Arbeit dargestellte, herausragende Diskriminationsfähigkeit generell zu validieren oder zu widerlegen sowie die Angabe der Überlebensquoten möglicherweise anzupassen.

5.3. Schlussfolgerung

Die Aufgabe dieser Studie war zunächst die Einordnung der Kohorte Homburgs bzgl. der medizinischen Versorgung der Patienten mit ÖAT und bzw. oder TÖF, demonstriert durch die Überlebensquote, welche sich, verglichen mit anderen Industrieländern, als mindestens ebenbürtig erwies.

Fernerhin konnten verschiedene klassische Eigenschaften der Patienten mit ÖAT und bzw. oder TÖF mit prognostischem Einfluss in der hiesigen Kohorte überprüft und bestätigt werden, wobei die überragende Bedeutung der kardiovaskulären Fehlbildungen heraussticht. Dennoch konnten für andere, etablierte Definitionen verschiedener Parameter, die vor allem zur prognostischen Einteilung der Patienten dienen, effizientere Variablen gefunden werden, welche somit eine suffiziente Alternative bzw. sogar Ablösung dieser darstellen. Die Definition einer *schweren kardialen Fehlbildung nach Spitz et al. (SPITZ et al., 1994)*, einem etablierten Klassifikationsparameter, wird gegenwärtig wirksamer durch die Definition einer *komplexen kardialen Fehlbildung nach Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018)* abgebildet und kann so gefährdete Patienten noch besser erfassen. Fernerhin konnte die prognostische Bedeutung anderer Klassifikationsfaktoren, welchen bisher wenig Aufmerksamkeit zukam, aufgezeigt und deren herausragende Rolle bei der prognostischen Einteilung von Patienten demonstriert werden. Hier ist sicherlich die perinatale Intubationsnotwendigkeit zu nennen. Es wurde die generelle Bedeutung der klinisch gängigen, perinatal erhobenen Parameter gezeigt, wozu auch die APGAR-Scores gehören, die häufig schon früh die Neugeborenen mit ösophagealer Fehlbildung, deren Zustand später kritisch werden würde, aufzeigten und denen folglich bei Patienten mit einer ÖAT und bzw. oder TÖF besondere Achtung zukommen sollte.

Ebenfalls von Bedeutung ist der signifikante Einfluss der Entscheidung über die Therapiestrategie auf das Überleben, der in der Kohorte Homburgs ermittelt wurde. Einem Patienten, bei dem eine primäre Korrektur nicht möglich ist, sollte eine intensiviertere Aufmerksamkeit zukommen, da dieser eine signifikant schlechtere Prognose hat.

Neben der kardialen Fehlbildung im Allgemeinen verschlechterte sich die Prognose mit zunehmender Anzahl an von Fehlbildungen betroffenen Systemen signifikant. Das Ergebnis demonstriert die Tatsache, dass, je mehr Systeme durch Malformationen beeinträchtigt sind, die erfolgreiche Behandlung des Patienten umso schwieriger wird. Demzufolge sollte die Therapiestrategie jener Patienten, die viele durch Fehlbildungen beeinträchtigte Systeme aufweisen, individuell auf deren Malformationen zugeschnitten werden, um möglichst ein positives Outcome zu erreichen.

Der signifikante Einfluss der etablierten Variable des Geburtsgewichts unterhalb von 1500g konnte nachgewiesen werden. Dennoch legen die Ergebnisse der statistischen Untersuchung nahe, dass der Stellenwert der Variable des Geburtsgewichts hinsichtlich des Outcomes

deutlich geschwunden zu sein scheint und in Zukunft vermutlich keine gewichtige Bedeutung bzgl. der Prognose mehr haben wird, weshalb die gegenwärtige Eignung als Klassifikationsparameter diskussionswürdig erscheint.

Das Ziel dieser Arbeit war es zudem, die bisherigen prognostischen Klassifikationen zu untersuchen und die Empfehlung eines Modells auszugeben, indem die bisherigen Modelle hinsichtlich der verwendeten Einteilungsparameter überprüft und die Gruppenzuweisung durch die Klassifikationen beurteilt wurde. Während sich die Überlebensquote der Neugeborenen mit ÖAT und bzw. oder TÖF in den letzten Jahrzehnten stetig verbesserte, wurden berechtigterweise immer neue prognostische Klassifikationen publiziert, die diese Entwicklung berücksichtigen sollten. Im Laufe der Jahre wurden zahlreiche, auf verschiedensten Faktoren basierende Modelle publiziert, die zudem auf Daten beruhten, welche an Institutionen mit unterschiedlichster medizinischer Versorgung erhoben wurden. Infolgedessen konnte die Vielzahl an Modellen mehr verwirren, als den Therapeuten und den Eltern eine Hilfe bzgl. der Einschätzung der Prognose und der Therapiestrategie zu sein. Die Untersuchung der bisherig publizierten Klassifikationen zur Risikoeinschätzung der Patienten mit ÖAT und bzw. oder TÖF zeigt, dass, von den bisherigen Modellen, das nach Hartley et al. (*HARTLEY et al., 2016*) in der Kohorte Homburgs die beste Diskriminationsfähigkeit aufweist. Dennoch, der Vergleich mit den geprüften Klassifikationen offenbart, dass die in dieser Arbeit neu erstellte Homburg-Klassifikation eine noch deutlich effizientere Diskriminationsfähigkeit aufweist als die bisherig publizierten und in der hiesigen Kohorte analysierten Modelle. Berechtigterweise kann dieses Modell, entsprechend der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, zur Einschätzung der Prognose der Patienten mit ÖAT und bzw. TÖF empfohlen werden.

Zusammenfassend offenbart diese Studie, dass einige etablierte, zur Prognosestellung verwendete Parameter in der heutigen Zeit an Bedeutung verloren haben. Folglich sind die Klassifikationen, die auf eben diesen Faktoren aufbauen, vermutlich nicht mehr zeitgemäß. Gleichzeitig zeigt diese Arbeit jedoch auch eine Lösung dieses Dilemmas auf, denn die Berücksichtigung weniger etablierter und auch neuer Modelle kann bei der Prognosestellung eine große Hilfe sein.

6. Literaturverzeichnis

1. Agarwala S, Bhatnagar V, Bajpai M, Gupta DK, Mitra DK (1996) Factors contributing to poor results of treatment of esophageal atresia in developing countries. *Pediatr Surg Int* 11:312-315
2. Ammar S, Sellami S, Sellami I, A BH, Jarraya A, Zouari M, Zitouni H, Charfi M, Hbaieb M, Gargouri A, Ben Dhaou M, Mhiri R (2019) Management of esophageal atresia and early predictive factors of mortality and morbidity in a developing country. *Dis Esophagus* 32
3. Atzori P, Iacobelli BD, Bottero S, Spiridakis J, Laviani R, Trucchi A, Braguglia A, Bagolan P (2006) Preoperative tracheobronchoscopy in newborns with esophageal atresia: does it matter? *J Pediatr Surg* 41:1054-1057
4. Bae JO, Widmann WD, Hardy MA (2005) Cameron Haight: pioneer in the treatment of esophageal atresia. *Curr Surg* 62:327-329
5. Baird R, Laberge JM, Levesque D (2013) Anastomotic stricture after esophageal atresia repair: a critical review of recent literature. *Eur J Pediatr Surg* 23:204-213
6. Bax KM, van Der Zee DC (2002) Feasibility of thoracoscopic repair of esophageal atresia with distal fistula. *J Pediatr Surg* 37:192-196
7. Bednarczyk D, Sasiadek MM, Smigiel R (2013) Chromosome aberrations and gene mutations in patients with esophageal atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 57:688-693
8. Brown AK, Tam PK (1996) Measurement of gap length in esophageal atresia: a simple predictor of outcome. *J Am Coll Surg* 182:41-45
9. Calisti A, Oriolo L, Nanni L, Molle P, Briganti V, D'Urzo C (2004) Mortality and long term morbidity in esophageal atresia: the reduced impact of low birth weight and maturity on surgical outcome. *J Perinat Med* 32:171-175
10. Chang EY, Chang HK, Han SJ, Choi SH, Hwang EH, Oh JT (2012) Clinical characteristics and treatment of esophageal atresia: a single institutional experience. *J Korean Surg Soc* 83:43-49
11. Choudhry M, Boyd PA, Chamberlain PF, Lakhoo K (2007) Prenatal diagnosis of tracheo-oesophageal fistula and oesophageal atresia. *Prenat Diagn* 27:608-610
12. Choudhury SR, Ashcraft KW, Sharp RJ, Murphy JP, Snyder CL, Sigalet DL (1999) Survival of patients with esophageal atresia: influence of birth weight, cardiac anomaly, and late respiratory complications. *J Pediatr Surg* 34:70-73; discussion 74
13. Conforti A, Valfre L, Falbo M, Bagolan P, Cerchiari A (2015) Feeding and Swallowing Disorders in Esophageal Atresia Patients: A Review of a Critical Issue. *Eur J Pediatr Surg* 25:318-325

14. Connor MJ, Springford LR, Kapetanakis VV, Giuliani S (2015) Esophageal atresia and transitional care--step 1: a systematic review and meta-analysis of the literature to define the prevalence of chronic long-term problems. *Am J Surg* 209:747-759
15. Cusick EL, Batchelor AA, Spicer RD (1993) Development of a technique for jejunal interposition in long-gap esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 28:990-994
16. Davari HA, Hosseinpour M, Nasiri GM, Kiani G (2012) Mortality in esophageal atresia: Assessment of probable risk factors (10 years' experience). *J Res Med Sci* 17:540-542
17. de Jong EM, de Haan MA, Gischler SJ, Hop W, Cohen-Overbeek TE, Bax NM, de Klein A, Tibboel D, Grijseels EW (2010a) Pre- and postnatal diagnosis and outcome of fetuses and neonates with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Prenat Diagn* 30:274-279
18. de Jong EM, Felix JF, de Klein A, Tibboel D (2010b) Etiology of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: "mind the gap". *Curr Gastroenterol Rep* 12:215-222
19. Donoso F, Kassa AM, Gustafson E, Meurling S, Lilja HE (2016) Outcome and management in infants with esophageal atresia - A single centre observational study. *J Pediatr Surg* 51:1421-1425
20. Driver CP, Shankar KR, Jones MO, Lamont GA, Turnock RR, Lloyd DA, Losty PD (2001) Phenotypic presentation and outcome of esophageal atresia in the era of the Spitz classification. *J Pediatr Surg* 36:1419-1421
21. Eicken A (2008). Interventionelle Therapie. In *Klinische Kinderkardiologie: Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler*, Schumacher G, J Hess, K Bühlmeier, eds. (Heidelberg, Springer Medizin Verlag), pp. 491-506.
22. Ein SH, Shandling B, Wesson D, Filler RM (1989) Esophageal atresia with distal tracheoesophageal fistula: Associated anomalies and prognosis in the 1980s. *J Pediatr Surg* 24:1055-1059
23. El-Gohary Y, Gittes GK, Tovar JA (2010) Congenital anomalies of the esophagus. *Semin Pediatr Surg* 19:186-193
24. Falkeis C, Hager T, Freund-Unsinn K, Wohlschlager J, Veits L, Hager J (2013) [Malformations of the esophagus: diagnosis and therapy]. *Pathologe* 34:94-104
25. Fallon SC, Langer JC, St Peter SD, Tsao K, Kellagher CM, Lal DR, Whitehouse JS, Diesen DL, Rollins MD, Pontarelli E, Malek MM, Iqbal CW, Upperman JS, Leys CM, Wulkan ML, Hill SJ, Blakely ML, Kane TD, Wesson DE (2017) Congenital H-type tracheoesophageal fistula: A multicenter review of outcomes in a rare disease. *J Pediatr Surg* 52:1711-1714
26. Fan J, Upadhye S, Worster A (2006) Understanding receiver operating characteristic (ROC) curves. *CJEM* 8:19-20

27. Fausett SR, Klingensmith J (2012) Compartmentalization of the foregut tube: developmental origins of the trachea and esophagus. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 1:184-202
28. Felix JF, Steegers-Theunissen RP, de Walle HE, de Klein A, Torfs CP, Tibboel D (2007a) Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in children of women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Am J Obstet Gynecol* 197:38 e31-35
29. Felix JF, Tibboel D, de Klein A (2007b) Chromosomal anomalies in the aetiology of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Eur J Med Genet* 50:163-175
30. Felix JF, de Jong EM, Torfs CP, de Klein A, Rottier RJ, Tibboel D (2009) Genetic and environmental factors in the etiology of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula: an overview of the current concepts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 85:747-754
31. Feng Y, Chen R, Li X, Mo X (2016) Environmental factors in the etiology of isolated and nonisolated esophageal atresia in a Chinese population: A case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 106:840-846
32. Foker JE, Linden BC, Boyle EM, Jr., Marquardt C (1997) Development of a true primary repair for the full spectrum of esophageal atresia. *Ann Surg* 226:533-541; discussion 541-533
33. Foker JE, Kendall TC, Catton K, Khan KM (2005) A flexible approach to achieve a true primary repair for all infants with esophageal atresia. *Semin Pediatr Surg* 14:8-15
34. Fraga JC, Jennings RW, Kim PC (2016) Pediatric tracheomalacia. *Semin Pediatr Surg* 25:156-164
35. Fragoso AC, Martinez L, Estevao-Costa J, Tovar JA (2014) Abnormal Sonic hedgehog signaling in the lung of rats with esophageal atresia induced by adriamycin. *Pediatr Res* 76:355-362
36. Friedmacher F, Kroneis B, Huber-Zeyringer A, Schober P, Till H, Sauer H, Hollwarth ME (2017) Postoperative Complications and Functional Outcome after Esophageal Atresia Repair: Results from Longitudinal Single-Center Follow-Up. *J Gastrointest Surg* 21:927-935
37. Gauderer MWL (2003) Delayed blind-pouch apposition, guide wire placement, and nonoperative establishment of luminal continuity in a child with long gap esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 38:906-909
38. Genevieve D, de Pontual L, Amiel J, Sarnacki S, Lyonnet S (2007) An overview of isolated and syndromic oesophageal atresia. *Clin Genet* 71:392-399
39. Genevieve D, de Pontual L, Amiel J, Lyonnet S (2011) Genetic factors in isolated and syndromic esophageal atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52 Suppl 1:S6-8
40. Grunkemeier GL, Jin R (2001) Receiver operating characteristic curve analysis of clinical risk models. *The Annals of Thoracic Surgery* 72:323-326

41. Hamza AF (2009) Colonic replacement in cases of esophageal atresia. *Semin Pediatr Surg* 18:40-43
42. Hands LJ, Dudley NE (1986) A comparison between gap-length and waterston classification as guides to mortality and morbidity after surgery for esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 21:404-406
43. Hartley MJ, Smith NP, Jaffray B (2016) Statistical modelling of survival for babies with oesophageal atresia. *J Pediatr Surg* 51:1110-1114
44. Helmke K, Junge CM (2008). Bildgebung in der Gastroenterologie. In *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*, Rodeck B, K-P Zimmer, eds. (Heidelberg, Springer Medizin Verlag), pp. 13-40.
45. Hendren WH, Hale JR (1976) Esophageal atresia treated by electromagnetic bougienage and subsequent repair. *J Pediatr Surg* 11:713-722
46. Hochart V, Verpillat P, Langlois C, Garabedian C, Bigot J, Debarge VH, Sfeir R, Avni FE (2015) The contribution of fetal MR imaging to the assessment of oesophageal atresia. *Eur Radiol* 25:306-314
47. Holland AJ, Fitzgerald DA (2010) Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula: current management strategies and complications. *Paediatr Respir Rev* 11:100-106; quiz 106-107
48. Höllwarth ME, Zaupa P (2006). Oesophageal Atresia. In *Pediatric Surgery*, Puri P, ME Höllwarth, eds. (Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag), pp. 29-48.
49. Hosmer JDW, Lemeshow S, Sturdivant RX (2013) *Applied Logistic Regression*, 3. edn (New Jersey, John Wiley & Sons, Inc.).
50. Houben CH, Curry JI (2008) Current status of prenatal diagnosis, operative management and outcome of esophageal atresia/tracheo-esophageal fistula. *Prenat Diagn* 28:667-675
51. Howard R, Myers NA (1965) Esophageal atresia: A technique for elongating the upper pouch. *Surgery* 58:725-727
52. Ioannides AS, Copp AJ (2009) Embryology of oesophageal atresia. *Semin Pediatr Surg* 18:2-11
53. Karakus SC, Ozokutan BH, Bakal U, Ceylan H, Sarac M, Kul S, Kazez A (2016) Delayed diagnosis: An important prognostic factor for oesophageal atresia in developing countries. *J Paediatr Child Health* 52:1090-1094
54. Keckler SJ, St Peter SD, Valusek PA, Tsao K, Snyder CL, Holcomb GW, 3rd, Ostlie DJ (2007) VACTERL anomalies in patients with esophageal atresia: an updated delineation of the spectrum and review of the literature. *Pediatr Surg Int* 23:309-313
55. Kessler U, Ebnetter M, Zachariou Z, Berger S (2009) Postoperative sepsis in infants below 6 months of age. *World J Pediatr* 5:113-117

56. Kimura K, Nishijima E, Tsugawa C, Matsumoto Y (1987) A new approach for the salvage of unsuccessful esophageal atresia repair: a spiral myotomy and delayed definitive operation. *J Pediatr Surg* 22:981-983
57. Kimura K, Soper RT (1994) Multistaged extrathoracic esophageal elongation for long gap esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 29:566-568
58. Kimura K, Nishijima E, Tsugawa C, Collins DL, Lazar EL, Stylianos S, Sandler A, Soper RT (2001) Multistaged extrathoracic esophageal elongation procedure for long gap esophageal atresia: Experience with 12 patients. *J Pediatr Surg* 36:1725-1727
59. Kinottenbelt G, Skinner A, Seefelder C (2010) Tracheo-oesophageal fistula (TOF) and oesophageal atresia (OA). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 24:387-401
60. Klaassen I, Kemper MJ (2010) Oligohydramnion. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 158:1224-1230
61. Koivusalo AI, Pakarinen MP, Rintala RJ (2013) Modern outcomes of oesophageal atresia: single centre experience over the last twenty years. *J Pediatr Surg* 48:297-303
62. Konkin DE, O'Hali W A, Webber EM, Blair GK (2003) Outcomes in esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 38:1726-1729
63. Kringos D, Boerma W, Bourgueil Y, Cartier T, Dedeu T, Hasvold T, Hutchinson A, Lember M, Oleszczyk M, Rotar Pavlic D, Svab I, Tedeschi P, Wilm S, Wilson A, Windak A, Van der Zee J, Groenewegen P (2013) The strength of primary care in Europe: an international comparative study. *Br J Gen Pract* 63:e742-750
64. Kumar R, Indrayan A (2011) Receiver operating characteristic (ROC) curve for medical researchers. *Indian Pediatr* 48:277-287
65. Lacher M, Froehlich S, von Schweinitz D, Dietz HG (2010) Early and Long Term Outcome in Children with Esophageal Atresia Treated Over the Last 22 Years. *Klin Padiatr* 222:296-301
66. Ladd WE, Swenson O (1947) Esophageal Atresia and Tracheo-esophageal Fistula. *Ann Surg* 125:23-40
67. Lal DR, Gadepalli SK, Downard CD, Ostlie DJ, Minneci PC, Swedler RM, Chelius T, Cassidy L, Rapp CT, Deans KJ, Fallat ME, Finnell SME, Helmrath MA, Hirschl RB, Kabre RS, Leys CM, Mak G, Raque J, Rescorla FJ, Saito JM, St Peter SD, von Allmen D, Warner BW, Sato TT, Midwest Pediatric Surgery C (2017) Perioperative management and outcomes of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 52:1245-1251
68. Leininger BJ (1972) Silastic banding of esophagus with subsequent repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 7:404-407
69. Leonard H, Barrett AM, Scott JE, Wren C (2001) The influence of congenital heart disease on survival of infants with oesophageal atresia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 85:F204-206

70. Li XW, Jiang YJ, Wang XQ, Yu JL, Li LQ (2017) A scoring system to predict mortality in infants with esophageal atresia: A case-control study. *Medicine (Baltimore)* 96:e7755
71. Liao P, Wu H, Yu T (2017) ROC Curve Analysis in the Presence of Imperfect Reference Standards. *Stat Biosci* 9:91-104
72. Lilja HE, Wester T (2008) Outcome in neonates with esophageal atresia treated over the last 20 years. *Pediatr Surg Int* 24:531-536
73. Livaditis A, Radberg L, Odensjo G (1972) Esophageal end-to-end anastomosis. Reduction of anastomotic tension by circular myotomy. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 6:206-214
74. Livingston MH, J DC, Pemberton J, Ozgediz D, Poenaru D (2015) Mortality of pediatric surgical conditions in low and middle income countries in Africa. *J Pediatr Surg* 50:760-764
75. Lomas FE, Dahlstrom JE, Ford JH (1998) VACTERL with hydrocephalus: family with X-linked VACTERL-H. *Am J Med Genet* 76:74-78
76. Lopez PJ, Keys C, Pierro A, Drake DP, Kiely EM, Curry JI, Spitz L (2006) Oesophageal atresia: improved outcome in high-risk groups? *J Pediatr Surg* 41:331-334
77. Loukogeorgakis SP, Pierro A (2013) Replacement surgery for esophageal atresia. *Eur J Pediatr Surg* 23:182-190
78. Malakounides G, Lyon P, Cross K, Pierro A, De Coppi P, Drake D, Kiely E, Spitz L, Curry J (2016) Esophageal Atresia: Improved Outcome in High-Risk Groups Revisited. *Eur J Pediatr Surg* 26:227-231
79. Margolis DJ, Bilker W, Boston R, Localio R, Berlin JA (2002) Statistical characteristics of area under the receiver operating characteristic curve for a simple prognostic model using traditional and bootstrapped approaches. *J Clin Epidemiol* 55:518-524
80. McMullen KP, Karnes PS, Moir CR, Michels VV (1996) Familial recurrence of tracheoesophageal fistula and associated malformations. *Am J Med Genet* 63:525-528
81. Merei JM, Hutson JM (2002) Embryogenesis of tracheo esophageal anomalies: a review. *Pediatr Surg Int* 18:319-326
82. Morini F, Iacobelli BD, Crocoli A, Bottero S, Trozzi M, Conforti A, Bagolan P (2011) Symptomatic vocal cord paresis/paralysis in infants operated on for esophageal atresia and/or tracheo-esophageal fistula. *J Pediatr* 158:973-976
83. Morini F, Conforti A, Bagolan P (2018) Perioperative Complications of Esophageal Atresia. *Eur J Pediatr Surg* 28:133-140
84. Muensterer OJ, Berdon WE (2015) From Vogt to Haight and Holt to now: the history of esophageal atresia over the last century. *Pediatr Radiol* 45:1230-1235

85. Nassar N, Leoncini E, Amar E, Arteaga-Vazquez J, Bakker MK, Bower C, Canfield MA, Castilla EE, Cocchi G, Correa A, Csaky-Szunyogh M, Feldkamp ML, Khoshnood B, Landau D, Lelong N, Lopez-Camelo JS, Lowry RB, McDonnell R, Merlob P, Metneki J, Morgan M, Mutchinick OM, Palmer MN, Rissmann A, Siffel C, Sipek A, Szabova E, Tucker D, Mastroiacovo P (2012) Prevalence of esophageal atresia among 18 international birth defects surveillance programs. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 94:893-899
86. Nora AH, Nora JJ (1975) A Syndrome of Multiple Congenital Anomalies Associated With Teratogenic Exposure. *Archives of Environmental Health: An International Journal* 30:17-21
87. Nora JJ, Nora AH (1974) Can the Pill Cause Birth Defects? *N Engl J Med* 291:731-732
88. Oddsberg J, Jia C, Nilsson E, Ye W, Lagergren J (2008a) Influence of maternal parity, age, and ethnicity on risk of esophageal atresia in the infant in a population-based study. *J Pediatr Surg* 43:1660-1665
89. Oddsberg J, Jia C, Nilsson E, Ye W, Lagergren J (2008b) Maternal tobacco smoking, obesity, and low socioeconomic status during early pregnancy in the etiology of esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 43:1791-1795
90. Oddsberg J, Lu Y, Lagergren J (2010) Maternal diabetes and risk of esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 45:2004-2008
91. Oddsberg J (2011) Environmental factors in the etiology of esophageal atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52 Suppl 1:S4-5
92. Okamoto T, Takamizawa S, Arai H, Bitoh Y, Nakao M, Yokoi A, Nishijima E (2009) Esophageal atresia: prognostic classification revisited. *Surgery* 145:675-681
93. Pagon RA, Graham JM, Jr., Zonana J, Yong SL (1981) Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *J Pediatr* 99:223-227
94. Pedersen JC, Klein RL, Andrews DA (1996) Gastric tube as the primary procedure for pure esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 31:1233-1235
95. Pedersen RN, Calzolari E, Husby S, Garne E, group EW (2012) Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions. *Arch Dis Child* 97:227-232
96. Peters RT, Ragab H, Columb MO, Bruce J, MacKinnon RJ, Craigie RJ (2017) Mortality and morbidity in oesophageal atresia. *Pediatr Surg Int* 33:989-994
97. Pinheiro PF, Simoes e Silva AC, Pereira RM (2012) Current knowledge on esophageal atresia. *World J Gastroenterol* 18:3662-3672
98. Piro E, Schierz IAM, Giuffre M, Cuffaro G, La Placa S, Antona V, Matina F, Puccio G, Cimador M, Corsello G (2018) Etiological heterogeneity and clinical variability in newborns with esophageal atresia. *Ital J Pediatr* 44:19

99. Poenaru D, Laberge JM, Neilson IR, Guttman FM (1993) A new prognostic classification for esophageal atresia. *Surgery* 113:426-432
100. Pschyrembel W, Bach M (2010) *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2011*, 262. edn (Berlin, New York, De Gruyter).
101. Quan L, Smith DW (1973) The VATER association. Vertebral defects, Anal atresia, T-E fistula with esophageal atresia, Radial and Renal dysplasia: a spectrum of associated defects. *J Pediatr* 82:104-107
102. Rassiwala M, Choudhury SR, Yadav PS, Jhanwar P, Agarwal RP, Chadha R, Debnath PR (2016) Determinants of gap length in esophageal atresia with tracheoesophageal fistula and the impact of gap length on outcome. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 21:126-130
103. Rehbein F, Schweder N (1971) Reconstruction of the esophagus without colon transplantation in cases of atresia. *J Pediatr Surg* 6:746-752
104. Robert E, Mutchinick O, Mastroiacovo P, Knudsen LB, Daltveit AK, Castilla EE, Lancaster P, Kallen B, Cocchi G (1993) An international collaborative study of the epidemiology of esophageal atresia or stenosis. *Reprod Toxicol* 7:405-421
105. Rokitansky AM, Kolankaya VA, Seidl S, Mayr J, Bichler B, Schreiner W, Engels M, Horcher E, Lischka A, Menardi G, et al. (1993) Recent evaluation of prognostic risk factors in esophageal atresia--a multicenter review of 223 cases. *Eur J Pediatr Surg* 3:196-201
106. Ron O, De Coppi P, Pierro A (2009) The surgical approach to esophageal atresia repair and the management of long-gap atresia: results of a survey. *Semin Pediatr Surg* 18:44-49
107. Rudolph AJ, Smith CA (1960) Idiopathic respiratory distress syndrome of the newborn: An international exploration. *The Journal of Pediatrics* 57:905-921
108. Saing H, Mya GH, Cheng W (1998) The involvement of two or more systems and the severity of associated anomalies significantly influence mortality in esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 33:1596-1598
109. Schärli AF (1992) Esophageal reconstruction in very long atresias by elongation of the lesser curvature. *Pediatr Surg Int* 7:101-105
110. Schärli AF (1996) Esophageal reconstruction by elongation of the lesser gastric curvature. *Pediatr Surg Int* 11:214-217
111. Schmid C, Asfour B (2009) *Leitfaden Kinderherzchirurgie*, 2nd edn (Heidelberg, Steinkopff Verlag).
112. Schneider A, Blanc S, Bonnard A, Khen-Dunlop N, Auber F, Breton A, Podevin G, Sfeir R, Fouquet V, Jacquier C, Lemelle JL, Lavrand F, Becmeur F, Petit T, Poli-Merol ML, Elbaz F, Merrot T, Michel JL, Hossein A, Lopez M, Habonimana E, Pelatan C, De Lagausie P, Buisson P, de Vries P, Gaudin J, Lardy H, Borderon C, Borgnon J, Jaby

- O, Weil D, Aubert D, Geiss S, Breaud J, Echaieb A, Languépin J, Laplace C, Pouzac M, Lefebvre F, Gottrand F, Michaud L (2014) Results from the French National Esophageal Atresia register: one-year outcome. *Orphanet J Rare Dis* 9:206
113. Schumacher G, Vogt M (2008). Septale Defekte und vaskuläre Fehlverbindungen. In *Klinische Kinderkardiologie: Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler*, Schumacher G, J Hess, K Bühlmeier, eds. (Heidelberg, Springer Medizin Verlag), pp. 311-379.
 114. Schumacher G, Vogt M, Hauser M (2008a). Obstruktionen im Bereich des linken Herzens. In *Klinische Kinderkardiologie: Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler*, Schumacher G, J Hess, K Bühlmeier, eds. (Heidelberg, Springer Medizin Verlag), pp. 161-240.
 115. Schumacher G, Vogt M, Oberhoffer R (2008b). Komplexe kardiovaskuläre Fehlbildungen mit Ursprungsanomalien der großen Arterien. In *Klinische Kinderkardiologie: Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler*, Schumacher G, J Hess, K Bühlmeier, eds. (Heidelberg, Springer Medizin Verlag), pp. 381-436.
 116. Schumacher G, Vogt M, Oberhoffer R (2008c). Obstruktionen im Bereich des rechten Herzens. In *Klinische Kinderkardiologie: Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler*, Schumacher G, J Hess, K Bühlmeier, eds. (Heidelberg, Springer Medizin Verlag), pp. 241-308.
 117. Schwartz MZ (1983) An improved technique for circular myotomy in long-gap esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 18:833-834
 118. Seo J, Kim DY, Kim AR, Kim DY, Kim SC, Kim IK, Kim KS, Yoon CH, Pi SY (2010) An 18-year experience of tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. *Korean J Pediatr* 53:705-710
 119. Shafer AD, David TE (1974) Suture fistula as a means of connecting upper and lower segments in esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 9:669-673
 120. Shaw-Smith C (2010) Genetic factors in esophageal atresia, tracheo-esophageal fistula and the VACTERL association: roles for FOXF1 and the 16q24.1 FOX transcription factor gene cluster, and review of the literature. *Eur J Med Genet* 53:6-13
 121. Shieh HF, Jennings RW (2017) Long-gap esophageal atresia. *Semin Pediatr Surg* 26:72-77
 122. Singh A, Bajpai M, Bhatnagar V, Agarwala S, Srinivas M, Sharma N (2013) Effect of number of associated anomalies on outcome in oesophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula patient. *Afr J Paediatr Surg* 10:320-322
 123. Sinha CK, Haider N, Marri RR, Rajimwale A, Fisher R, Nour S (2007) Modified prognostic criteria for oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Eur J Pediatr Surg* 17:153-157
 124. Smith N (2014) Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Early Hum Dev* 90:947-950

125. Smithers CJ, Hamilton TE, Manfredi MA, Rhein L, Ngo P, Gallagher D, Foker JE, Jennings RW (2017) Categorization and repair of recurrent and acquired tracheoesophageal fistulae occurring after esophageal atresia repair. *J Pediatr Surg* 52:424-430
126. Sparey C, Jawaheer G, Barrett AM, Robson SC (2000) Esophageal atresia in the Northern Region Congenital Anomaly Survey, 1985-1997: prenatal diagnosis and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 182:427-431
127. Spitz L (1984) Gastric transposition via the mediastinal route for infants with long-gap esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 19:149-154
128. Spitz L, Kiely EM, Morecroft JA, Drake DP (1994) Oesophageal atresia: at-risk groups for the 1990s. *J Pediatr Surg* 29:723-725
129. Spitz L, Kiely EM, Drake DP, Pierro A (1996) Long-gap oesophageal atresia. *Pediatr Surg Int* 11:462-465
130. Spitz L (2006) Esophageal atresia. Lessons I have learned in a 40-year experience. *J Pediatr Surg* 41:1635-1640
131. Spitz L (2007) Oesophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis* 2:24
132. Spitz L (2014) Esophageal replacement: overcoming the need. *J Pediatr Surg* 49:849-852
133. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP (2017) Associated anomalies in cases with esophageal atresia. *Am J Med Genet A* 173:2139-2157
134. Sugito K, Koshinaga T, Hoshino M, Inoue M, Goto H, Ikeda T, Hagiwara N (2006) Study of 24 cases with congenital esophageal atresia: what are the risk factors? *Pediatr Int* 48:616-621
135. Sulkowski JP, Deans KJ, Asti L, Mattei P, Minneci PC (2013) Using the Pediatric Health Information System to study rare congenital pediatric surgical diseases: Development of a cohort of esophageal atresia patients. *J Pediatr Surg* 48:1850-1855
136. Sulkowski JP, Cooper JN, Lopez JJ, Jadcherla Y, Cuenot A, Mattei P, Deans KJ, Minneci PC (2014) Morbidity and mortality in patients with esophageal atresia. *Surgery* 156:483-491
137. Svoboda E, Fruithof J, Widenmann-Grolig A, Slater G, Armand F, Warner B, Eaton S, De Coppi P, Hannon E (2018) A patient led, international study of long term outcomes of esophageal atresia: EAT 1. *J Pediatr Surg* 53:610-615
138. Tandon RK, Sharma S, Sinha SK, Rashid KA, Dube R, Kureel SN, Wakhlu A, Rawat JD (2008) Esophageal atresia: Factors influencing survival - Experience at an Indian tertiary centre. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 13:2-6
139. Teague WJ, Karpelowsky J (2016) Surgical management of oesophageal atresia. *Paediatr Respir Rev* 19:10-15

140. Teich S, Barton DP, Ginn-Pease ME, King DR (1997) Prognostic classification for esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: Waterston versus Montreal. *J Pediatr Surg* 32:1075-1079; discussion 1079-1080
141. Tovar JA, Fragoso AC (2013) Gastroesophageal reflux after repair of esophageal atresia. *Eur J Pediatr Surg* 23:175-181
142. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C (2009) Diagnostic methods 2: receiver operating characteristic (ROC) curves. *Kidney Int* 76:252-256
143. Trobs RB, Finke W, Bahr M, Roll C, Nissen M, Vahdad MR, Cernaianu G (2017) Isolated tracheoesophageal fistula versus esophageal atresia - Early morbidity and short-term outcome. A single institution series. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 94:104-111
144. Turner B, Dasgupta R, Brindle ME (2014) A contemporary prediction rule for esophageal atresia (EA) and tracheo-esophageal fistula (TEF). *J Pediatr Surg* 49:1758-1761
145. Upadhyaya VD, Gangopadhyaya AN, Gupta DK, Sharma SP, Kumar V, Pandey A, Upadhyaya AD (2007) Prognosis of congenital tracheoesophageal fistula with esophageal atresia on the basis of gap length. *Pediatr Surg Int* 23:767-771
146. Ure B, Dingemann J (2013). Ösophagusfehlbildungen und -erkrankungen. In *Kinderchirurgie: Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters*, von Schweinitz D, B Ure, eds. (Heidelberg, Springer Medizin Verlag), pp. 286-304
147. van der Zee DC, Bax KN (2007) Thoracoscopic treatment of esophageal atresia with distal fistula and of tracheomalacia. *Semin Pediatr Surg* 16:224-230
148. Vergouwe FW, H IJ, Wijnen RM, Bruno MJ, Spaander MC (2015) Screening and Surveillance in Esophageal Atresia Patients: Current Knowledge and Future Perspectives. *Eur J Pediatr Surg* 25:345-352
149. Vergouwe FW, Gottrand M, Wijnhoven BP, H IJ, Piessen G, Bruno MJ, Wijnen RM, Spaander MC (2018) Four cancer cases after esophageal atresia repair: Time to start screening the upper gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 24:1056-1062
150. Vogel AM, Yang EY, Fishman SJ (2006) Hydrostatic stretch-induced growth facilitating primary anastomosis in long-gap esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 41:1170-1172
151. Voigt M, Rochow N, Schneider KTM, Hagenah H-P, Scholz R, Hesse V, Wittwer-Backofen U, Straube S, Olbertz D (2014a) Neue Perzentilwerte für die Körpermaße neugeborener Einlinge: Ergebnisse der deutschen Perinatalerhebung der Jahre 2007–2011 unter Beteiligung aller 16 Bundesländer. *Z Geburtshilfe Neonatol* 218(05):210-217
152. Voigt M, Rochow N, Schneider KTM, Hagenah H-P, Straube S, Scholz R, Hesse V, Hentschel D, Olbertz D (2014b) Neue Perzentilwerte für die Körpermaße neugeborener Zwillinge: Ergebnisse der deutschen Perinatalerhebung der Jahre 2007–2011 unter Beteiligung aller 16 Bundesländer. *Z Geburtshilfe Neonatol* 218(06):254-260

153. Voigt M, Olbertz D, Hentschel D, Kunze M, Hagenah H-P, Scholz R, Wittwer-Backofen U, Hesse V, Straube S (2016) Perzentilwerte für die Körpermaße neugeborener Drillinge – Ergebnisse der deutschen Perinatalerhebung der Jahre 2007–2011 unter Beteiligung aller Bundesländer. *Z Geburtshilfe Neonatol* 220(02):66-73
154. von Allmen D, Wijnen RM (2015) Bridging the Gap in the Repair of Long-Gap Esophageal Atresia: Still Questions on Diagnostics and Treatment. *Eur J Pediatr Surg* 25:312-317
155. Vukadin M, Savic D, Malikovic A, Jovanovic D, Milickovic M, Bosnic S, Vlahovic A (2015) Analysis of Prognostic Factors and Mortality in Children with Esophageal Atresia. *Indian J Pediatr* 82:586-590
156. Waag KL (2008). Angeborene Fehlbildungen der Speiseröhre. In *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*, Rodeck B, K-P Zimmer, eds. (Heidelberg, Springer Medizin Verlag), pp. 198-200.
157. Wang B, Tashiro J, Allan BJ, Sola JE, Parikh PP, Hogan AR, Neville HL, Perez EA (2014) A nationwide analysis of clinical outcomes among newborns with esophageal atresia and tracheoesophageal fistulas in the United States. *J Surg Res* 190:604-612
158. Waterston DJ, Carter RE, Aberdeen E (1962) Oesophageal atresia: tracheo-oesophageal fistula. A study of survival in 218 infants. *Lancet* 1:819-822
159. Wei S, Saran N, Emil S (2017) Musculoskeletal deformities following neonatal thoracotomy: long-term follow-up of an esophageal atresia cohort. *J Pediatr Surg* 52:1898-1903
160. Wollmann HA (1998) Intrauterine Wachstumsretardierung. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 146:714-726
161. Yagel S, Sonigo P, Rousseau V, Sarnacki S, Cohen S, Benachi A (2005) Esophageal atresia diagnosed with three-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 26:307-308
162. Yagyu M, Gitter H, Richter B, Booss D (2000) Esophageal atresia in Bremen, Germany- evaluation of preoperative risk classification in esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 35:584-587
163. Yamoto M, Nomura A, Fukumoto K, Takahashi T, Nakaya K, Sekioka A, Yamada Y, Urushihara N (2018) New prognostic classification and managements in infants with esophageal atresia. *Pediatr Surg Int* 34:1019-1026
164. Yang Q, Wen SW, Leader A, Chen XK, Lipson J, Walker M (2007) Paternal age and birth defects: how strong is the association? *Hum Reprod* 22:696-701
165. Zhang Z, Huang Y, Su P, Wang D, Wang L (2010) Experience in treating congenital esophageal atresia in China. *J Pediatr Surg* 45:2009-2014

7. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Illustration eines sagittalen Anschnitts des Vorderdarms (V=ventral, D=dorsal, Tr=Trachea, Lb=Lungenknospen, Oe=Ösophagus, Fo=Vorderdarm, Rd=respiratorisches Divertikulum); Abbildung aus *Embryology of oesophageal atresia* (IOANNIDES, COPP, 2009), Lizenz-Nummer: 4700210558489; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 01, 2019 S. 9
- Abbildung 2:** Illustration eines sagittalen Anschnitts des Vorderdarms (c-d), Illustration eines transversalen Anschnitts des Vorderdarms (e) (V=ventral, D=dorsal, Tr=Trachea, Lb=Lungenknospen, Oe=Ösophagus, Fo=Vorderdarm); Abbildung aus *Embryology of oesophageal atresia* (IOANNIDES, COPP, 2009), Lizenz-Nummer: 4700210558489; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 01, 2019 S. 9
- Abbildung 3:** Darstellung des Modells der zweiten Theorie (2) in der Mitte Abbildung aus *Compartmentalization of the foregut tube: developmental origins of the trachea and esophagus* (FAUSETT, KLINGENSMITH, 2012), Lizenz-Nummer: 4700221028078; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 01, 2019; S. 10
- Abbildung 4:** Illustration eines sagittalen Anschnitts des Vorderdarms (Tr=Trachea, Oe=Ösophagus, Lb=Lungenknospen, Fo=Vorderdarm, TOS=tracheoösophagealer Raum, L=laryngeale Falte; I=tracheoösophageale Falte; D=pharyngoösophageale Falte) Abbildung aus *Embryology of oesophageal atresia* (IOANNIDES, COPP, 2009), Lizenz-Nummer: 4700210558489; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 01, 2019 S. 10
- Abbildung 5:** Illustration eines sagittalen Anschnitts des Vorderdarms (Tr=Trachea, Lb=Lungenknospen, Oe=Ösophagus, Fo=Vorderdarm, Rd=respiratorisches Divertikulum; Br=Bronchien; Fi=Fistel; Ao=proximaler, ösophagealer Blindsack); Abbildung aus *Embryology of oesophageal atresia* (IOANNIDES, COPP, 2009), Lizenz-Nummer: 4700210558489; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 01, 2019 S. 12
- Abbildung 6:** Illustration eines sagittalen Anschnitts des Vorderdarms (Tr=Trachea, Oe=Ösophagus, Fo=Vorderdarm, Rd=respiratorisches Divertikulum; Br=Bronchien; Fi=Fistel; Ao=proximaler, ösophagealer Blindsack); Abbildung aus *Embryology of oesophageal atresia* (IOANNIDES, COPP, 2009) Lizenz-Nummer: 4700210558489; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 01, 2019 S. 12
- Abbildung 7:** Illustration eines sagittalen Anschnitts des Vorderdarms (Tr=Trachea, Lb=Lungenknospen, Oe=Ösophagus, Br=Bronchien; Fi=Fistel; Ao=proximaler, ösophagealer Blindsack); Abbildung aus *Embryology of oesophageal atresia* (IOANNIDES, COPP, 2009), Lizenz-Nummer: 4700210558489; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 01, 2019 S. 12
- Abbildung 8:** Fetale Sonographie bei zwei unterschiedlichen Patienten mit Darstellung der vorhandenen (A) und fehlenden (B) Magenblase (fSB=fetale Magenblase, Sp=Wirbelsäule); Abbildung aus *Current status of prenatal diagnosis, operative management and outcome of esophageal atresia/tracheo-esophageal fistula* (HOUBEN, CURRY, 2008), Lizenz-Nummer: 4702591222473; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 05, 2019 S. 22
- Abbildung 9:** „Darstellung des erweiterten proximalen Blindsacks bei zwei Feten, (A) 3D-Darstellung des Ultraschallbildes eines Fetus, (B) Magnetresonanztomographie-Aufnahme eines Fetus (EP=oberer ösophagealer Blindsack; T=Trachea; C7=siebter Halswirbel), Abbildung aus *Esophageal atresia diagnosed with three-dimensional ultrasonography* (YAGEL et al., 2005), Lizenz-Nummer: 4702601232476; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 05, 2019; gefunden in *Current status of prenatal diagnosis, operative management and outcome of esophageal atresia/tracheo-esophageal fistula* (HOUBEN, CURRY, 2008) S. 22

Abbildung 10:	Posterior-anterior-Röntgenaufnahme des Thorax und luftgefüllten Abdomens eines Patienten der Kohorte Homburgs mit ÖAT und distaler TÖF <i>kontrastierter, proximaler ösophagealer Blindsack mit liegender Magensonde (orangener Pfeil), Distanz zur Carina tracheae ca. 1,0 Wirbelkörperhöhen (orangener Doppelpfeil)</i>	S. 25
Abbildung 11:	Tracheobronchoskopische Darstellung der Carina tracheae mit kanülierter TÖF Abbildung aus <i>Preoperative tracheobronchoscopy in newborns with esophageal atresia: does it matter?</i> (ATZORI et al., 2006), Lizenz-Nummer: 4703040604001; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 06, 2019	S. 25
Abbildung 12:	Illustration des Operationssitus mit Darstellung der Vena azygos, der Trachea sowie des unteren Blindsacks mit distaler TÖF; Abbildung aus <i>Pediatric Surgery</i> (HÖLLWARTH, ZAUPA, 2006), Lizenz-Nummer: 4703151137298; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 06, 2019	S. 28
Abbildung 13:	Illustration des Operationssitus mit ligierter Vena azygos, resezierter distaler TÖF sowie Mobilisation der beiden ösophagealen Blindsäcke; Abbildung aus <i>Pediatric Surgery</i> (HÖLLWARTH, ZAUPA, 2006), Lizenz-Nummer: 4703151137298; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 06, 2019	S. 28
Abbildung 14:	Illustration des Elongationsverfahrens mittels Zug durch Fäden, Darstellung der externen Technik nach Foker et al. (FOKER et al., 2005), Abbildung aus <i>A flexible approach to achieve a true primary repair for all infants with esophageal atresia</i> (FOKER et al., 2005), Lizenz-Nummer: 4703520848472; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 07, 2019	S. 31
Abbildung 15:	Illustration des Elongations-verfahrens mittels Klammernahtgerät nach Schärli (SCHÄRLI, 1996) Abbildung aus <i>Esophageal reconstruction by elongation of the lesser gastric curvature</i> (SCHÄRLI, 1996), Lizenz-Nummer: 4703560645177; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 07, 2019	S. 31
Abbildung 16:	Illustration des Elongationsverfahrens mittels hydrostatischer Dehnung (VOGEL et al., 2006), Abbildung aus <i>Hydrostatic stretch-induced growth facilitating primary anastomosis in long-gap esophageal atresia</i> (VOGEL et al., 2006), Lizenz-Nummer: 4703760225721; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 07, 2019	S. 33
Abbildung 17:	Illustrationen des Elongationsverfahrens mittels Oliventechnik nach Rehbein und Schweder (REHBEIN, SCHWEDER, 1971), (2=olivenförmige Silberkugeln, 3=Metallröhrchen, 4=zusätzliche Metallkugelchen, 5=Mechanismus, durch den das Metallröhrchen Druck auf die Olive ausübt, 6=Faden zum Herausziehen der Silberkugel, 7=kontinuierlicher Faden durch die beiden Blindsäcke), Abbildung aus <i>Reconstruction of the esophagus without colon transplantation in cases of atresia</i> (REHBEIN, SCHWEDER, 1971), Lizenz-Nummer: 4703581307712; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 07, 2019	S. 33
Abbildung 18:	Illustration des Elongations-verfahrens mittels Fadentechnik nach Gauderer (GAUDERER, 2003) Abbildung aus <i>Delayed blind-pouch apposition, guide wire placement, and nonoperative establishment of luminal continuity in a child with long gap esophageal atresia</i> (GAUDERER, 2003), Lizenz-Nummer: 4704061207314; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 08, 2019	S. 34
Abbildung 19:	Illustration des Elongations-verfahrens mittels Fadentechnik nach Shafer und David (SHAFER, DAVID, 1974), Abbildung aus <i>Suture fistula as a means of connecting upper and lower segments in esophageal atresia</i> (SHAFER, DAVID, 1974), Lizenz-Nummer: 4704080586300; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 08, 2019	S. 34
Abbildung 20:	Illustration des Elongationsverfahrens durch spirale Myotomie Abbildung aus <i>A new approach for the salvage of unsuccessful esophageal atresia repair: A spiral myotomy and delayed definitive operation</i> (KIMURA et al., 1987), Lizenz-Nummer: 4704100751793; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 08, 2019	S. 35

Abbildung 21:	Illustration des Elongationsverfahrens durch zirkuläre Myotomie bei bereits durchgeführter Anastomose, Abbildung aus <i>An improved technique for circular myotomy in long-gap esophageal atresia</i> (SCHWARTZ, 1983), Lizenz-Nummer: 4705290580266; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 10, 2019	S. 35
Abbildung 22:	Illustration der Magen-Transposition, Darstellung des präparierten Magens; (A) Resezierter distaler Blindsack, (B) Position des entfernten Gastrostomas, (C) ligierte Arteria gastrica sinistra, (D) Pyloromyotomie (Spitz 1984), Abbildung aus <i>Gastric transposition via the mediastinal route for infants with long-gap esophageal atresia</i> (SPITZ, 1984), Lizenz-Nummer: 4705310808844; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 10, 2019	S. 38
Abbildung 23:	Illustration der Magen-Transposition, Darstellung des hochgezogenen Magens im hinteren Mediastinum Abbildung aus <i>Gastric transposition via the mediastinal route for infants with long-gap esophageal atresia</i> (SPITZ, 1984), Lizenz-Nummer: 4705310808844; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 10, 2019	S. 38
Abbildung 24:	Illustration des Ersatzverfahrens durch den umgekehrten Magenschlauch, Bildung des Magenschlauches mittels Klammernahtgerät und eingelegtem Katheter Abbildung aus <i>Gastric tube as the primary procedure for pure esophageal atresia</i> (PEDERSEN et al., 1996), Lizenz-Nummer: 4705330707604; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 10, 2019	S. 39
Abbildung 25:	Illustration des Ersatzverfahrens durch den umgekehrten Magenschlauch, Lage des Magenschlauches und Anastomose mit dem proximalen Blindsack Abbildung aus <i>Gastric tube as the primary procedure for pure esophageal atresia</i> (PEDERSEN et al., 1996), Lizenz-Nummer: 4705330707604; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 10, 2019	S. 39
Abbildung 26:	Illustration des Ersatzverfahrens durch ein Jejunuminterponat Abbildung aus <i>Development of a technique for jejunal interposition in long-gap esophageal atresia</i> (CUSICK et al., 1993), Lizenz-Nummer: 4705390907079; Datum der Lizenzakquirierung: Nov 10, 2019	S. 40
Abbildung 27:	Balkendiagramm mit Darstellung des Patientenaufkommens sowie des Überlebensstatus in den einzelnen Jahren, Fallzahl=72	S. 60
Abbildung 28:	Balkendiagramm mit Darstellung der Häufigkeiten der verschiedenen Kategorien des Geburtsgewichts; Angabe der Fallzahl, die Prozentangabe bezieht sich jeweils auf alle Überlebenden bzw. Verstorbenen	S. 76
Abbildung 29:	Balkendiagramm mit Darstellung der Anzahl der Fälle der jeweiligen Intubationsindikation, verteilt auf Überlebende und Verstorbene, Fallzahl=20	S. 81
Abbildung 30:	Balkendiagramm mit Darstellung der Häufigkeiten der verschiedenen Fehlbildungskategorien; Angabe der Fallzahl sowie Prozentangabe bezogen auf jeweils alle Überlebenden bzw. Verstorbenen; Mehrfachnennungen möglich	S. 82
Abbildung 31:	Balkendiagramm mit Darstellung der Fallzahl, Überlebensquote und Letalität von denjenigen Patienten, welche eine bestimmte Anzahl an Fehlbildungskategorien aufwiesen	S. 97
Abbildung 32:	Kreisdiagramm mit Darstellung der Häufigkeiten der einzelnen Typen der ösophagealen Fehlbildung bei den Überlebenden; Angabe der Fallzahl sowie dem Prozentsatz, bezogen auf die Überlebenden	S. 100
Abbildung 33:	Kreisdiagramm mit Darstellung der Häufigkeiten der einzelnen Typen der ösophagealen Fehlbildung bei den Verstorbenen; Angabe der Fallzahl sowie dem Prozentsatz, bezogen auf die Verstorbenen	S. 100
Abbildung 34:	Balkendiagramm mit Darstellung der Häufigkeit einer bestimmten Distanz zwischen den Blindsäcken bei Geburt, angegeben in Wirbelkörperhöhen und differenziert in Überlebende sowie Verstorbene; Angabe der Fallzahl, die Prozentangabe bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Überlebenden bzw. Verstorbenen mit verfügbaren Daten	S. 103

Abbildung 35:	Balkendiagramm mit Darstellung der Häufigkeit einer bestimmten Anzahl an Operationen am offenen Herzen, differenziert in Überlebende sowie Verstorbene; Angabe der Fallzahl, die Prozentangabe bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Überlebenden bzw. Verstorbenen	S. 106
Abbildung 36:	Darstellung der Häufigkeit einer bestimmten Anzahl an Operationen am Abdomen, differenziert in Überlebende sowie Verstorbene; Angabe der Fallzahl, die Prozentangabe bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Überlebenden bzw. Verstorbenen	S. 107
Abbildung 37:	Balkendiagramm mit Darstellung der Häufigkeit einer bestimmten Anzahl an „anderen“ Operationen, differenziert in Überlebende sowie Verstorbene; Angabe der Fallzahl, die Prozentangabe bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Überlebenden bzw. Verstorbenen	S. 108
Abbildung 38:	Balkendiagramm mit Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen der Homburg-Klassifikation	S. 126
Abbildung 39:	ROC-Kurve der Homburg-Klassifikation (blau) und diagonaler Bezugslinie (rot)	S. 126
Abbildung 40:	Balkendiagramm mit Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Waterston et al. (<i>WATERSTON et al., 1962</i>)	S. 128
Abbildung 41:	ROC-Kurve der Klassifikation nach Waterston et al. (<i>WATERSTON et al., 1962</i>) (blau) und der Homburg-Klassifikation (rot) im Vergleich	S. 128
Abbildung 42:	Balkendiagramm mit Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Ein et al. (<i>EIN et al., 1989</i>)	S. 130
Abbildung 43:	ROC-Kurve der Klassifikation nach Ein et al. (<i>EIN et al., 1989</i>) (blau) und der Homburg-Klassifikation (rot)	S. 130
Abbildung 44:	Balkendiagramm mit Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Poenaru et al. (<i>POENARU et al., 1993</i>)	S. 132
Abbildung 45:	ROC-Kurve der Klassifikation nach Poenaru et al. (<i>POENARU et al., 1993</i>) (blau) und der Homburg-Klassifikation (rot) im Vergleich	S. 132
Abbildung 46:	Balkendiagramm mit Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Rokitansky et al. (<i>ROKITANSKY et al., 1993</i>)	S. 134
Abbildung 47:	ROC-Kurve der Klassifikation nach Rokitansky et al. (<i>ROKITANSKY et al., 1993</i>) (blau) und der Homburg-Klassifikation (rot) im Vergleich	S. 134
Abbildung 48:	Balkendiagramm mit Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Spitz et al. (<i>SPITZ et al., 1994</i>)	S. 136
Abbildung 49:	ROC-Kurve der Klassifikation nach Spitz et al. (<i>SPITZ et al., 1994</i>) (blau) und der Homburg-Klassifikation (rot) im Vergleich	S. 136
Abbildung 50:	Balkendiagramm mit Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Saing et al. (<i>SAING et al., 1998</i>)	S. 138
Abbildung 51:	ROC-Kurve der Klassifikation nach Saing et al. (<i>SAING et al., 1998</i>) (blau) und der Homburg-Klassifikation (rot)	S. 138
Abbildung 52:	Balkendiagramm mit Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Yagyu et al. (<i>YAGYU et al., 2000</i>)	S. 140
Abbildung 53:	ROC-Kurve der Klassifikation nach Yagyu et al. (<i>YAGYU et al., 2000</i>) (blau) und der Homburg-Klassifikation (rot) im Vergleich	S. 140
Abbildung 54:	Balkendiagramm mit Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Sinha et al. (<i>SINHA et al., 2007</i>)	S. 142
Abbildung 55:	ROC-Kurve der Klassifikation nach Sinha et al. (<i>SINHA et al., 2007</i>) (blau) und der Homburg-Klassifikation (rot) im Vergleich	S. 142
Abbildung 56:	Balkendiagramm mit Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Okamoto et al. (<i>OKAMOTO et al., 2009</i>)	S. 144
Abbildung 57:	ROC-Kurve der Klassifikation nach Okamoto et al. (<i>OKAMOTO et al., 2009</i>) (blau) und der Homburg-Klassifikation (rot) im Vergleich	S. 144

Abbildung 58:	Balkendiagramm mit Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Singh et al. (<i>SINGH et al., 2013</i>)	S. 146
Abbildung 59:	ROC-Kurve der Klassifikation nach Singh et al. (<i>SINGH et al., 2013</i>) (blau) und der Homburg-Klassifikation (rot) im Vergleich	S. 146
Abbildung 60:	Balkendiagramm mit Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Turner et al. (<i>TURNER et al., 2014; YAMOTO et al., 2018</i>)	S. 148
Abbildung 61:	ROC-Kurve der Klassifikation nach Turner et al. (<i>TURNER et al., 2014</i>) (blau) und der Homburg-Klassifikation (rot) im Vergleich	S. 148
Abbildung 62:	Balkendiagramm mit Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Malakounides et al. (<i>MALAKOUNIDES et al., 2016</i>)	S. 150
Abbildung 63:	ROC-Kurve der Klassifikation nach Malakounides et al. (<i>MALAKOUNIDES et al., 2016</i>) (blau) und der Homburg-Klassifikation (rot) im Vergleich	S. 150
Abbildung 64:	Balkendiagramm mit Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Hartley et al. (Newcastle-Klassifikation) (<i>HARTLEY et al., 2016</i>)	S. 152
Abbildung 65:	ROC-Kurve der Klassifikation nach Hartley et al. (<i>HARTLEY et al., 2016</i>) (blau) und der Homburg-Klassifikation (rot) im Vergleich	S. 152
Abbildung 66:	Balkendiagramm mit Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Karakus et al. (<i>KARAKUS et al., 2016</i>)	S. 154
Abbildung 67:	ROC-Kurve der Klassifikation nach Karakus et al. (<i>KARAKUS et al., 2016</i>) (blau) und der Homburg-Klassifikation (rot) im Vergleich	S. 154
Abbildung 68:	Balkendiagramm mit Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Piro et al. (<i>PIRO et al., 2018</i>)	S. 156
Abbildung 69:	ROC-Kurve der Klassifikation nach Piro et al. (<i>PIRO et al., 2018</i>) (blau) und der Homburg-Klassifikation (rot) im Vergleich	S. 156
Abbildung 70:	Balkendiagramm mit Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Yamoto et al. (<i>YAMOTO et al., 2018</i>)	S. 158
Abbildung 71:	ROC-Kurve der Klassifikation nach Yamoto et al. (<i>YAMOTO et al., 2018</i>) (blau) und der Homburg Klassifikation (rot) im Vergleich	S. 158
Abbildung 72:	Darstellung der Fallzahlen der durch die einzelnen Klassifikationspublikationen klassifizierten Patienten; die Fallzahl von Turner et al. (=2431) (<i>TURNER et al., 2014</i>) ist aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht aufgeführt	S. 164
Abbildung 73:	Darstellung des Umfangs der durch die bisherigen Klassifikationen berücksichtigten Zeiträume in Jahren hinsichtlich der Patienteneinteilung; Turner et al. (<i>TURNER et al., 2014</i>) nicht berücksichtigt	S. 165
Abbildung 74:	<i>Darstellung der Häufigkeiten der verwendeten statistischen Tests zur Ermittlung der das Überleben signifikant beeinflussenden Variablen durch die Autoren der 14 Klassifikationspublikationen (HANDS, DUDLEY, 1986; HARTLEY et al., 2016; KARAKUS et al., 2016; LI et al., 2017; OKAMOTO et al., 2009; PIRO et al., 2018; POENARU et al., 1993; RASSIWALA et al., 2016; ROKITANSKY et al., 1993; SAING et al., 1998; SINGH et al., 2013; TURNER et al., 2014; UPADHYAYA et al., 2007; YAMOTO et al., 2018), Mehrfachnennungen möglich</i>	S. 167
Abbildung 75:	<i>Darstellung der Häufigkeiten der verwendeten statistischen Tests zur Beurteilung der einzelnen Klassifikationen durch die Autoren der 17 Klassifikationspublikationen (HANDS, DUDLEY, 1986; HARTLEY et al., 2016; KARAKUS et al., 2016; LI et al., 2017; MALAKOUNIDES et al., 2016; OKAMOTO et al., 2009; PIRO et al., 2018; POENARU et al., 1993; RASSIWALA et al., 2016; ROKITANSKY et al., 1993; SAING et al., 1998; SINHA et al., 2007; SPITZ et al., 1994; TURNER et al., 2014; UPADHYAYA et al., 2007; WATERSTON et al., 1962; YAMOTO et al., 2018), Mehrfachnennungen möglich</i>	S. 168
Abbildung 76:	Balkendiagramm mit Darstellung der durch die Autoren der Klassifikationen publizierten Überlebensquoten sowie auch die in der Kohorte Homburgs; die Überlebensquote der Kohorte von Li et al. (LI et al., 2017) ist nicht aufgeführt	S. 169

Abbildung 77: Balkendiagramm mit Angabe der Häufigkeiten der durch die einzelnen Klassifikationen verwendeten Faktoren (*BROWN, TAM, 1996; EIN et al., 1989; HANDS, DUDLEY, 1986; HARTLEY et al., 2016; KARAKUS et al., 2016; LI et al., 2017; MALAKOUNIDES et al., 2016; OKAMOTO et al., 2009; PIRO et al., 2018; POENARU et al., 1993; RASSIWALA et al., 2016; ROKITANSKY et al., 1993; SAING et al., 1998; SINGH et al., 2013; SPITZ et al., 1994; TURNER et al., 2014; WATERSTON et al., 1962; YAGYU et al., 2000; YAMOTO et al., 2018*), Mehrfachnennungen möglich S. 187

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Darstellung sowie Beschreibung verschiedener Formen kongenitaler ösophagealer Fehlbildungen mit Zuordnung zu den Klassifikationen nach Vogt und nach Gross anhand der Angaben von Falkeis et al. (<i>FALKEIS et al., 2013</i>) sowie Zuordnung zur Klassifikation nach Ladd und Swenson (<i>LADD, SWENSON, 1947</i>); (* ¹ proximale TÖF mündet oberhalb der Carina in Trachea, * ² proximale TÖF mündet in Carina tracheae (<i>LADD, SWENSON, 1947</i>)), Grafiken aus <i>Pediatric Surgery</i> (<i>HÖLLWARTH, ZAUPA, 2006</i>), Lizenz-Nummer: 4700140090552, Datum der Lizenzakquirierung: Nov 01, 2019	S.7
Tabelle 2:	Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Waterston et al. (<i>WATERSTON et al., 1962</i>)	S. 46
Tabelle 3:	Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Hands und Dudley (<i>HANDS, DUDLEY, 1986</i>)	S. 47
Tabelle 4:	<i>Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Ein et al.</i> (<i>EIN et al., 1989</i>)	S. 47
Tabelle 5:	Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Poenaru et al. (<i>POENARU et al., 1993</i>)	S. 48
Tabelle 6:	<i>Angabe der Faktoren und deren Punktegewichtung nach Rokitansky et al.</i> (<i>ROKITANSKY et al., 1993</i>)	S. 48
Tabelle 7:	Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Rokitansky et al. (<i>ROKITANSKY et al., 1993</i>)	S. 49
Tabelle 8:	Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Spitz et al., der Faktor schwere kardiale Fehlbildung basiert auf der Definition nach Spitz et al. (<i>SPITZ et al., 1994</i>)	S. 49
Tabelle 9:	Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Brown und Tam (<i>BROWN, TAM, 1996</i>)	S. 50
Tabelle 10:	Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Saing et al. (<i>SAING et al., 1998</i>)	S. 50
Tabelle 11:	Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Yagyü et al. (<i>YAGYU et al., 2000</i>); der Parameter schwere kardiale Fehlbildung ist definiert nach Spitz et al. (<i>SPITZ et al., 1994</i>)	S. 51
Tabelle 12:	Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Sinha et al. (<i>SINHA et al., 2007</i>); der Parameter schwere kardiale Fehlbildung ist definiert nach Spitz et al. (<i>SPITZ et al., 1994</i>); (!)=keine Angabe in der Publikation	S. 51
Tabelle 13:	Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Upadhyaya et al. (<i>UPADHYAYA et al., 2007</i>)	S. 52
Tabelle 14:	Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Okamoto et al. (<i>OKAMOTO et al., 2009</i>); der Parameter schwere kardiale Fehlbildung ist definiert nach Spitz et al. (<i>SPITZ et al., 1994</i>)	S. 52
Tabelle 15:	Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Singh et al. (<i>SINGH et al., 2013</i>)	S. 53
Tabelle 16:	Punktevergabe anhand der Parameter der Klassifikation nach Turner et al. (<i>TURNER et al., 2014</i>)	S. 54
Tabelle 17:	Kriterien und Angabe der Prognose nach Turner et al. (<i>TURNER et al., 2014</i>)	S. 54
Tabelle 18:	Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Malakounides et al. (<i>MALAKOUNIDES et al., 2016</i>); der Parameter schwere kardiale Fehlbildung ist definiert nach Spitz et al. (<i>SPITZ et al., 1994</i>)	S. 54
Tabelle 19:	Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Hartley et al., schwere kardiale und schwere renale Fehlbildung jeweils definiert nach Hartley et al. (<i>HARTLEY et al., 2016</i>)	S. 55
Tabelle 20:	Definition der berücksichtigten Kriterien nach Karakus et al.; der Parameter schwere kardiale Fehlbildung ist definiert nach Spitz et al. (<i>SPITZ et al., 1994</i>)	S. 56

Tabelle 21:	Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Karakus et al. (<i>KARAKUS et al., 2016</i>)	S. 56
Tabelle 22:	Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Rassiwala et al. (<i>RASSIWALA et al., 2016</i>)	S. 56
Tabelle 23:	Faktoren der Punktevergabe nach Li et al. (<i>LI et al., 2017</i>)	S. 57
Tabelle 24:	Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Li et al. (<i>LI et al., 2017</i>)	S. 57
Tabelle 25:	Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Piro et al. (<i>PIRO et al., 2018</i>)	S. 57
Tabelle 26:	Kriterien der verschiedenen Gruppen und Prognose nach Yamato et al.; der Parameter komplexe kardiale Fehlbildung ist definiert nach Yamoto et al. (<i>YAMOTO et al., 2018</i>)	S. 58
Tabelle 27:	Auflistung der angewandten Klassifikationen und deren Einschlusskriterium hinsichtlich der ösophagealen Fehlbildung; ÖAT/TÖF=Ösophagusatresie mit bzw. ohne tracheoösophagealer Fistel, iTÖF=isolierte tracheo-ösophageale Fistel	S. 68
Tabelle 28:	Auflistung der nicht angewandten Klassifikationen	S. 68
Tabelle 29:	Einteilung der Diskriminationsfähigkeit eines Modells anhand der Vorgaben von Hosmer et al. (<i>HOSMER et al., 2013</i>)	S. 74
Tabelle 30:	Überlebensquote und Letalität der Patienten mit einer bestimmten Kategorie des Geburtsgewichts; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich	S. 76
Tabelle 31:	Häufigkeiten der Gravität, unterteilt in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten der Überlebenden, V=Daten der Verstorbenen	S. 77
Tabelle 32:	Häufigkeiten der Parität, unterteilt in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten der Überlebenden, V=Daten der Verstorbenen	S. 77
Tabelle 33:	Häufigkeit der pränatalen Risikofaktoren verteilt auf Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich	S. 79
Tabelle 34:	Häufigkeit der perinatalen Komplikationen verteilt auf Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich	S. 80
Tabelle 35:	Auflistung der Mittelwerte, der Standardabweichung und der Spannweite der verschiedenen APGAR-Scores, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten der Überlebenden, V=Daten der Verstorbenen	S. 80
Tabelle 36:	Auflistung des Mittelwerts, der Standardabweichung und der Spannweite des Nabelschnurarterien-pH-Wertes sowie Häufigkeiten verschiedener Kategorien; D=Daten vorhanden, Ü=Daten der Überlebenden, V=Daten der Verstorbenen	S. 81
Tabelle 37:	Überlebensquote und Letalität der Patienten mit einer bestimmten Fehlbildungskategorie bzw. einem bestimmten Syndrom; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich	S. 83
Tabelle 38:	Häufigkeiten der Malformationen der Kategorie „andere“ Fehlbildungen, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich	S. 84
Tabelle 39:	Häufigkeiten der Malformationen der Kategorie kardiovaskuläre Fehlbildungen, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich	S. 85

Tabelle 40:	Häufigkeiten der Malformationen der Kategorie weitere gastrointestinale Fehlbildungen, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich	S. 86
Tabelle 41:	Häufigkeiten der Malformationen der Kategorie muskuloskeletale Fehlbildungen, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich	S. 87
Tabelle 42:	Häufigkeiten der Malformationen der Kategorie neurologische Fehlbildungen, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich	S. 88
Tabelle 43:	Häufigkeiten der Malformationen der Kategorie urogenitale Fehlbildungen, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich	S. 89
Tabelle 44:	Häufigkeiten der weiteren Fehlbildungssyndrome, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich	S. 90
Tabelle 45:	Häufigkeiten der verschiedenen Fehlbildungsdefinitionen, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich	S. 90
Tabelle 46:	Überlebensquote und Letalität der Patienten, welche eine bestimmte Fehlbildungsdefinition aufwiesen bzw. nicht aufwiesen; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich	S. 91
Tabelle 47:	Patientenspezifische Darstellung (ID 2-21) der kardialen Fehlbildungen und Untersuchung dieser, ob es sich um ein azyanotisches bzw. zyanotisches Vitium cordis handelte, mittels der Literatur: ¹ (PSCHYREMBEL, BACH, 2010); ² (SCHUMACHER, VOGT, 2008); ³ (SCHUMACHER et al., 2008b); ⁴ (SCHUMACHER et al., 2008a); ⁵ (SCHUMACHER et al., 2008c); ⁶ (EICKEN, 2008); (x)=vorhanden	S. 92
Tabelle 48:	Patientenspezifische Darstellung (ID 24-45) der kardialen Fehlbildungen und Untersuchung dieser, ob es sich um ein azyanotisches bzw. zyanotisches Vitium cordis handelte, mittels der Literatur: ¹ (PSCHYREMBEL, BACH, 2010); ² (SCHUMACHER, VOGT, 2008); ³ (SCHUMACHER et al., 2008b); ⁴ (SCHUMACHER et al., 2008a); ⁵ (SCHUMACHER et al., 2008c); ⁶ (EICKEN, 2008); (x)=vorhanden	S. 93
Tabelle 49:	Patientenspezifische Darstellung (ID 47-71) der kardialen Fehlbildungen und Untersuchung dieser, ob es sich um ein azyanotisches bzw. zyanotisches Vitium cordis handelte, mittels der Literatur: ¹ (PSCHYREMBEL, BACH, 2010); ² (SCHUMACHER, VOGT, 2008); ³ (SCHUMACHER et al., 2008b); ⁴ (SCHUMACHER et al., 2008a); ⁵ (SCHUMACHER et al., 2008c); ⁶ (EICKEN, 2008); (x)=vorhanden	S. 94
Tabelle 50:	Prüfung der Kriterien der schweren kardialen Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. (SPITZ et al., 1994), sowie der schweren kardialen Fehlbildung, definiert nach Hartley et al. (HARTLEY et al., 2016), bei den Patienten mit kardiovaskulären Fehlbildungen; Prüfung der Notwendigkeit einer Operation bei Vitium cordis und Versterben vor Durchführung einer Operation mittels Literatur (SCHMID, ASFOUR, 2009)	S. 95
Tabelle 51:	Prüfung der Kriterien einer komplexen kardialen Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. (YAMOTO et al., 2018); Falls eine kardiovaskuläre Fehlbildung vorlag und vor dem Versterben keine Operation unter Einbezug der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) durchgeführt wurde, so wurden die Operationsindikation und die Maßnahmen der Durchführung mithilfe der Literatur (SCHMID, ASFOUR, 2009) geprüft	S. 96
Tabelle 52:	Häufigkeit der Patienten mit einer bestimmten Anzahl an Fehlbildungskategorien, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden; Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen	S. 97
Tabelle 53:	Überlebensquote und Letalität von Patienten, welche anhand der Anzahl an Fehlbildungskategorien gegliedert wurden; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich	S. 98

Tabelle 54:	Auflistung der pränatalen Auffälligkeiten der Patienten mit ÖAT, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich	S. 99
Tabelle 55:	Auflistung der perinatalen Auffälligkeiten der Patienten mit ÖAT, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich	S. 99
Tabelle 56:	Auflistung der Indikationen für die zweizeitige Korrekturstrategie der Patienten mit ÖAT, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen	S. 102
Tabelle 57:	Auflistung der Häufigkeiten der Operationsverfahren hinsichtlich des Korrekturingriffs der ÖAT, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen	S. 103
Tabelle 58:	Auflistung der Häufigkeiten der postoperativen Komplikationen des Korrekturingriffs der ÖAT, differenziert in Überlebende und Verstorbene; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen	S. 105
Tabelle 59:	Überlebensquote und Letalität von Patienten, welche anhand der Anzahl an Operationen am offenen Herzen gegliedert wurden; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich	S. 106
Tabelle 60:	Überlebensquote und Letalität von Patienten, welche anhand der Anzahl an Operationen am Abdomen gegliedert wurden; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich	S. 107
Tabelle 61:	Überlebensquote und Letalität von Patienten, welche anhand der Anzahl an Operationen der Kategorie „andere“ Eingriffe gegliedert wurden; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich	S.108
Tabelle 62:	Überlebensquote und Letalität der Patienten bei Auftreten bzw. fehlendem Auftreten einer pulmonalen Komplikation; D=Daten vorhanden, Ü=Daten von Überlebenden, V=Daten von Verstorbenen, Mehrfachnennungen möglich	S. 109
Tabelle 63:	Stichwortartige Erläuterung der Kausalitäten und Todesumstände der Verstorbenen, patientenspezifische Angabe, Angabe des Todesjahres; die berücksichtigte Todesursache ist unterstrichen	S. 111
Tabelle 64:	Patientenspezifische Auflistung der Fehlbildungen der einzelnen verstorbenen Patienten mit den IDs 7, 9, 17, 43; (/) = nicht vorhanden	S. 112
Tabelle 65:	Patientenspezifische Auflistung der Fehlbildungen der einzelnen verstorbenen Patienten mit den IDs 41, 47, 53, 69; (/) = nicht vorhanden	S. 113
Tabelle 66:	Tabellarische Auflistung der mittels Cox-Regression untersuchten quantitativen Variablen, Angabe der Hazard Ratio, des 95%-Konfidenzintervalls mit Ober- und Untergrenze (95%-KI) und des p-Werts, der Stern (*) markiert die signifikanten p-Werte, ns. = nicht weiter ausgeführt, da nicht signifikant; falls eine Variable bereits in publizierten Klassifikationen verwendet wurde, sind die entsprechenden Autoren zitiert, N=untersuchte Patientendaten	S. 114
Tabelle 67:	Tabellarische Auflistung der mittels Cox-Regression untersuchten kategorialen Variablen, Angabe der Hazard Ratio und des p-Werts, der Stern (*) markiert die signifikanten p-Werte, ns. = nicht weiter ausgeführt, da nicht signifikant; falls eine Variable bereits in publizierten Klassifikationen verwendet wurde, sind die entsprechenden Autoren zitiert; N=untersuchte Patientendaten	S. 115
Tabelle 68:	Tabellarische Auflistung der mittels Kaplan-Meier-Verfahren als <i>hoch signifikant</i> ($p\text{-Wert}<0,01$) ermittelten Variablen; falls eine Variable bereits in publizierten Klassifikationen verwendet wurde, sind die entsprechenden Autoren zitiert	S. 116
Tabelle 69:	Tabellarische Auflistung der mittels Kaplan-Meier-Verfahren als <i>signifikant</i> ($0,05>p\text{-Wert}\geq 0,01$) ermittelten Variablen; falls eine Variable bereits in publizierten Klassifikationen verwendet wurde, sind die entsprechenden Autoren zitiert	S. 117

Tabelle 70:	Tabellarische Auflistung der mittels Kaplan-Meier-Verfahren als <i>nicht signifikant</i> ($p\text{-Wert} \geq 0,05$) ermittelten Variablen; falls eine Variable bereits in publizierten Klassifikationen verwendet wurde, sind die entsprechenden Autoren zitiert	S. 118
Tabelle 71:	Tabellarische Auflistung der in der Homburger Kohorte als hoch signifikant getesteten Variablen als auch der als signifikant getesteten Variablen bisheriger Modelle; Zuteilung auf verschiedene Sektoren mit Angabe der Berücksichtigung bei der Klassifikationserstellung als auch der Gründe bei fehlender Berücksichtigung; (+) Variable wurde berücksichtigt, (-) Variable wurde nicht berücksichtigt, (°) Variable bereits in anderen etablierten Variablen vorhanden, (!) zu niedrige Frequenz in der analysierten Kohorte	S. 121
Tabelle 72:	Tabellarische Auflistung der mittels Kaplan-Meier-Verfahren geprüften Faktoren der Modelle M=HOM und M=61 bei den Patienten der letzten 20 Jahre (1998-2018) <i>Falls eine Variable bereits in publizierten Klassifikationen verwendet wurde, sind die entsprechenden Autoren zitiert</i>	S. 121
Tabelle 73:	Prüfung der Klassifikationen mit einer <i>hoch signifikanten Variablen</i> aus dem kardialen Sektor als Hauptkriterium; Anzahl der eingeteilten Patienten je Modell=66; M=Modell	S. 122
Tabelle 74:	Prüfung der Klassifikationen mit <i>einer hoch signifikanten Variablen</i> aus dem Sektor der weiteren Operationen als Hauptkriterium; Anzahl der eingeteilten Patienten je Modell=66; M=Modell	S. 123
Tabelle 75:	Prüfung der Klassifikationen mit einer <i>signifikanten Variable</i> aus dem Sektor Geburtsgewicht als Hauptkriterium; Anzahl der eingeteilten Patienten je Modell=66; M=Modell	S. 123
Tabelle 76:	Prüfung der Klassifikationen mit einer <i>hoch signifikanten Variable</i> als auch der in der Kohorte Homburgs als <i>signifikant</i> geprüften, bereits in anderen Klassifikationen verwendeten Faktoren aus dem Sektor der weiteren Fehlbildungen als Hauptkriterium; Anzahl der eingeteilten Patienten je Modell=66; M=Modell	S. 124
Tabelle 77:	Prüfung der Klassifikationen mit einer <i>hoch signifikanten Variablen</i> aus dem Sektor der perinatalen Variablen als Hauptkriterium; Anzahl der eingeteilten Patienten je Modell=66; M=Modell	S. 125
Tabelle 78:	Angabe der Zuteilung der Patienten sowie Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen und Kriterien der Homburg-Klassifikation; Einteilung von 66 Patienten	S. 127
Tabelle 79:	Ergebnisse der ROC-Analyse der Homburg-Klassifikation, Angabe der AUC, des Standardfehlers, der Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls	S. 127
Tabelle 80:	Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Waterston et al. (WATERSTON et al., 1962); Einteilung von 66 Patienten	S. 129
Tabelle 81:	Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Waterston et al. (WATERSTON et al., 1962); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten	S. 129
Tabelle 82:	Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Ein et al. (EIN et al., 1989); Einteilung von 66 Patienten	S. 130
Tabelle 83:	Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Ein et al. (EIN et al., 1989); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten	S. 131
Tabelle 84:	Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Poenaru et al. (POENARU et al., 1993); Einteilung von 66 Patienten	S. 132
Tabelle 85:	Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Poenaru et al. (POENARU et al., 1993); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten	S. 133

Tabelle 86:	Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Rokitansky et al. (ROKITANSKY et al., 1993); Einteilung von 66 Patienten	S. 135
Tabelle 87:	Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Rokitansky et al. (ROKITANSKY et al., 1993); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten	S. 135
Tabelle 88:	Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Spitz et al. (SPITZ et al., 1994); Einteilung von 66 Patienten	S. 136
Tabelle 89:	Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Spitz et al. (SPITZ et al., 1994); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten	S. 137
Tabelle 90:	Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Saing et al. (SAING et al., 1998); Einteilung von 66 Patienten	S. 138
Tabelle 91:	Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Saing et al. (SAING et al., 1998); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten	S. 139
Tabelle 92:	Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Yagyu et al. (YAGYU et al., 2000); Einteilung von 66 Patienten	S. 141
Tabelle 93:	Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Yagyu et al. (YAGYU et al., 2000); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten	S. 141
Tabelle 94:	Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Sinha et al. (SINHA et al., 2007); Einteilung von 66 Patienten	S. 142
Tabelle 95:	Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Sinha et al. (SINHA et al., 2007); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten	S. 143
Tabelle 96:	Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Okamoto et al. (OKAMOTO et al., 2009); Einteilung von 66 Patienten	S. 145
Tabelle 97:	Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Okamoto et al. (OKAMOTO et al., 2009); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten	S. 145
Tabelle 98:	Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Singh et al. (SINGH et al., 2013); Einteilung von 66 Patienten	S. 146
Tabelle 99:	Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Singh et al. (SINGH et al., 2013); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten	S. 147
Tabelle 100:	Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Turner et al. (TURNER et al., 2014); Einteilung von 66 Patienten	S. 149
Tabelle 101:	Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Turner et al. (TURNER et al., 2014); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten	S. 149
Tabelle 102:	Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Malakounides et al. (MALAKOUNIDES et al., 2016); Einteilung von 66 Patienten	S. 151

Tabelle 103:	Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Malakounides et al. (<i>MALAKOUNIDES et al., 2016</i>); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten	S. 151
Tabelle 104:	Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Hartley et al. (<i>HARTLEY et al., 2016</i>); Einteilung von 63 Patienten	S. 153
Tabelle 105:	Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Hartley et al. (<i>HARTLEY et al., 2016</i>); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 63 Patienten	S. 153
Tabelle 106:	Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Karakus et al. (<i>KARAKUS et al., 2016</i>); Einteilung von 63 Patienten	S. 155
Tabelle 107:	Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Karakus et al. (<i>KARAKUS et al., 2016</i>); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 63 Patienten	S. 155
Tabelle 108:	Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Piro et al. (<i>PIRO et al., 2018</i>); Einteilung von 66 Patienten	S. 156
Tabelle 109:	Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Piro et al. (<i>PIRO et al., 2018</i>); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten	S. 157
Tabelle 110:	Angabe der Zuteilung und Überlebensquoten der Patienten der Homburger Kohorte sowie der publizierten Überlebensquoten in den einzelnen Gruppen der Klassifikation nach Yamoto et al. (<i>YAMOTO et al., 2018</i>); Einteilung von 66 Patienten	S. 159
Tabelle 111:	Ergebnisse der ROC-Analyse der Klassifikation nach Yamoto et al. (<i>YAMOTO et al., 2018</i>); Angabe der AUC, des Standardfehlers, der asymptotischen Signifikanz sowie des 95%-Konfidenzintervalls; Einteilung von 66 Patienten	S. 159
Tabelle 112:	Tabellarische Auflistung der geprüften Klassifikationen sowie deren mittels ROC bestimmte AUC, dem Standardfehler, der asymptotischen Signifikanz und dem 95%-Konfidenzintervall mit Ober- und Untergrenze; Angabe der Diskriminationsfähigkeit anhand der Vorgaben von Hosmer et al. (<i>HOSMER et al., 2013</i>)	S. 162
Tabelle 113:	Auflistung der Todesursachen des mithilfe der Literatur erfassten Patientenkollektivs, IVH=intraventrikuläre Hämorrhagie, ANS=Atemnotsyndrom des Neugeborenen	S. 173

9. Abkürzungsverzeichnis

- 95%-KI 95%-Konfidenzintervall
- ANS Atemnotsyndrom des Neugeborenen
- AUC Area under the curve
- BWS Brustwirbelsäule
- bspw. beispielsweise
- bzgl. Bezüglich
- bzw. Beziehungsweise
- g Gramm
- D Daten vorhanden
- EKZ Extrakorporale Zirkulation
- GG Geburtsgewicht
- GÖR Gastroösophagealer Reflux
- IUGR Intrauterine Wachstumsrestriktion
- IVH Intraventrikuläre Hämorrhagie
- LGÖAT Langstreckige Ösophagusatresie
- LWS Lendenwirbelsäule
- M Modell
- n Fallzahl
- ÖAT Ösophagusatresie
- ROC Receiver-Operating-Curve
- S. Seite
- s. Siehe
- Std. Standard
- TÖF Tracheoösophageale Fistel
- Ü Daten von Überlebenden
- UKS Universitätsklinikum des Saarlandes
- V Daten von Verstorbenen

10. Anhang

Klassifikation	Analysierte Einteilungsparameter					
WATERSTON et al., 1962	Geburtsgewichtseinteilung nach Waterston et al. (1962)	-	Pneumonie (präoperativ der Korrektur bis zwei Wochen danach)	-	Fehlbildungseinteilung nach Waterston et al. (1962)	-
EIN et al., 1989	Anzahl an von Fehlbildungen betroffenen Systemen nach Ein et al. (1989)	+				
POENARU et al., 1993	Fehlbildungseinteilung nach Poenaru et al. (1993)	-	Notwendigkeit einer präoperativen maschinellen Beatmung	+		
ROKITANSKY et al., 1993	Einteilung der kardialen Fehlbildungen durch Rokitansky et al. (1993)	+	Lungenblutung bzw. Lungenembolie bzw. Lungenabszess bzw. intrakranielle Blutung nicht bestimmt	/	Sepsis	-
	Multiorganversagen	+	Kardiale Insuffizienz	+		
SPITZ et al., 1994	Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. (1994)	+	Geburtsgewicht ($\geq 1500\text{g}$ / $< 1500\text{g}$)	+		
SAING et al., 1998	Anzahl an von Fehlbildungen betroffenen Systemen nach Saing et al. (1998) (≤ 1 / ≥ 2)	+				
YAGYU et al., 2000	Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. (1994)	+	Geburtsgewicht ($\geq 1500\text{g}$ / $< 1500\text{g}$)	+	Präoperativer Risikofaktor, definiert nach Yagyu et al. (2000)	-
SINHA et al., 2007	Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. (1994)	+	Geburtsgewicht ($\geq 1500\text{g}$ / $< 1500\text{g}$)	+		
OKAMOTO et al., 2009	Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. (1994)	+	Geburtsgewicht ($\geq 2000\text{g}$ / $< 2000\text{g}$)	-		
SINGH et al., 2013	Anzahl an von schweren Fehlbildungen betroffenen Systemen nach Singh et al. (2013)	-				
TURNER et al., 2014	Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Turner et al. (2014)	+	Geburtsgewicht ($\geq 1500\text{g}$ / $< 1500\text{g}$)	+	Chromosomale Aberration	+
	Renale Fehlbildung, definiert nach Turner et al. (2014)	-				
MALAKOUNIDES et al., 2016	Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Spitz et al. (1994)	+	Geburtsgewicht ($\geq 1500\text{g}$ / $< 1500\text{g}$)	+		
HARTLEY et al., 2016	Schwere kardiale Fehlbildung, definiert nach Hartley et al. (2016)	+	Schwere renale Fehlbildung, definiert nach Hartley et al. (2016)	-		
KARAKUS et al., 2016	Schwere Fehlbildung, definiert nach Karakus et al. (2016)	+	Geburtsgewicht ($\geq 2000\text{g}$ / $< 2000\text{g}$)	-	Diagnosezeitpunkt	-
PIRO et al., 2018	Fehlbildungseinteilung nach Piro et al. (2018)	-				
YAMOTO et al., 2018	Geburtsgewichtseinteilung nach Yamoto et al. (2018)	-	Komplexe kardiale Fehlbildung, definiert nach Yamoto et al. (2018)	+		

Tabelle: Darstellung der angewandten Klassifikationen und deren Einteilungsparameter; (+) falls ein Parameter statistische Signifikanz in der Kohorte Homburgs aufwies, (-) falls ein Parameter in der Kohorte Homburgs keine statistische Signifikanz aufwies, (/) falls keine statistische Prüfung durchgeführt wurde

11. Publikation

Eine Publikation der Ergebnisse oder von Teilergebnissen der vorliegenden Arbeit ist geplant.

12. Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Matthias Glanemann für die Möglichkeit danken, diese Arbeit zu schreiben.

Großen Dank möchte ich auch Herrn Dr. med. Clemens-Magnus Meier aussprechen, meinem Betreuer über die ganze Arbeit hinweg. Egal, in welcher Form ich eine Frage hatte, Herr Dr. med. Meier bewies stets eine außergewöhnliche Geduld und beriet mich bei jedweder Fragestellung. Auch das Wochenende oder Feiertage hielten ihn nicht davon ab, sich mit meinen Fragen zu befassen und mir zur Seite zu stehen. Ich hätte mir keinen besseren Betreuer wünschen können. Vielen Dank.

Darüber hinaus danke ich Frau Gudrun Wagenpfeil für die ausgezeichnete statistische Beratung.

Überdies möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Michael Zemlin meinen Dank aussprechen, der mir bei der Definition einer Variable half.

Danken möchte ich auch meinen Freunden Luca, Henning, Mirko und Haltrich, deren Gemeinschaft mir auch nach einem langen Tag am Schreibtisch stets ein Lächeln ins Gesicht zauberte.

Zum Schluss möchte ich meinen Eltern Christiane und Stephan, sowie meinen Geschwistern Luisa und Benjamin vielmals danken, die mir stets den Rücken freihielten und mir auch dann noch geduldig und aufmerksam zuhörten, wenn ich dieselbe Thematik Tag auf Tag wiederholte. Ihr seid mir das Wertvollste, das ich habe.

13. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht