

Aus der Klinik für Kinderchirurgie Campus Virchow Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Behandlungsstrategien bei Gastroschisis**  
Retrospektive Kohortenstudie zur Beurteilung des  
postoperativen Verlaufs und ästhetischen Outcomes

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ariane Hilfrich geb. Lang

aus Berlin

Datum der Promotion: 03.12.2021

# Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	V
Abbildungsverzeichnis .....	VII
Abkürzungsverzeichnis .....	IX
Abstract .....	X
1 Einleitung und Hypothesen .....	1
1.1 Krankheitsbild Gastroschisis .....	1
1.1.1 Definition .....	1
1.1.2 Pathogenese .....	2
1.1.3 Ätiologie .....	3
1.1.4 Zusätzliche Fehlbildungen .....	5
1.1.5 Mortalität .....	6
1.2 Behandlung .....	7
1.2.1 Pränatale Diagnostik .....	7
1.2.2 Geburtsmodus .....	8
1.2.3 Perinatales Management .....	9
1.2.4 Operationstechnik .....	10
1.2.5 Kostaufbau .....	12
1.3 Langzeitergebnisse .....	13
1.3.1 Lebensqualität .....	13
1.3.2 Neurologische Entwicklung .....	15
1.3.3 Wachstum und Gewichtsentwicklung .....	16
1.3.4 Motorische Entwicklung und körperliche Leistungsfähigkeit .....	17
1.3.5 Somatische Beschwerden .....	18
1.3.6 Operationsnarbe .....	19
1.3.7 Vorhandensein Bauchnabel .....	21
1.3.8 Auftreten von Hernien .....	22

<b>1.4 Hypothesen</b> .....	23
<b>2 Material und Methodik</b> .....	25
2.1 Studiendesign.....	25
2.2 Endpunkte .....	25
2.3 Erhobene Parameter .....	26
2.4 Datenakquirierung .....	27
2.5 Nachuntersuchung .....	28
2.6 KINDL <sup>R</sup> Fragebogen.....	30
2.7 Scar Cosmesis Assessment and Rating (SCAR) Score.....	30
2.8 Fotodokumentation.....	31
2.9 Auswertung der Daten.....	33
<b>3 Ergebnisse</b> .....	36
3.1 Beschreibung und Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	36
3.2 Unterschiede der individuellen klinischen Verläufe und der Behandlung .....	40
3.2.1 Peripartales Management .....	40
3.2.2 Operative Versorgung .....	41
3.2.3 Dauer der invasiven Beatmung .....	43
3.2.4 Ernährung .....	44
3.2.5 Komplikationen.....	48
3.2.6 Dauer des Krankenhausaufenthaltes .....	48
3.2.7 Mortalität .....	50
3.3 Nachuntersuchung .....	52
3.3.1 Gastrointestinale Beschwerden .....	52
3.3.2 Aktuelle Ernährung.....	52
3.3.3 Gewichtsentwicklung.....	53
3.3.4 Auftreten von Nabelhernien und deren weitere Entwicklung .....	54
3.3.5 Folgeoperationen .....	55

3.3.6 Operationsnarbe .....	55
3.3.7 Lebensqualität.....	62
4 Diskussion .....	64
4.1 Vergleich der Charakteristika des Studienkollektivs mit anderen Publikationen...	65
4.1.1 Fallzahl und Inzidenz .....	65
4.1.2 Gestationsalter und Geschlecht .....	66
4.1.3 Apgar-Werte und Nabelschnur-pH.....	67
4.1.4 Schweregrad der Gastroschisis .....	68
4.1.5 Merkmale der Gastroschisis.....	68
4.1.6 Alter der Mutter bei Geburt.....	70
4.1.7 Zusammenfassung der Charakteristika unseres Studienkollektivs .....	70
4.2 Beurteilung der Behandlung .....	71
4.2.1 Geburtsmodus.....	71
4.2.2 Operative Versorgung .....	72
4.2.3 Komplikationen.....	74
4.2.4 Mortalität .....	75
4.2.5 Beatmungsdauer.....	76
<b>4.2.6 Überprüfen der Hypothese „Der Kostaufbau ist für die Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei Kindern mit Gastroschisis wesentlich.“ .....</b>	<b>77</b>
4.2.7 Dauer des Kostaufbaus.....	79
4.2.8 Weiterhin Bedarf parenteraler Ernährung .....	81
4.3 Ergebnisse der Nachuntersuchungen .....	81
4.3.1 Wachstumsentwicklung.....	81
4.3.2 Gastrointestinale Beschwerden und erneute Operationen.....	83
<b>4.3.3 Überprüfen der Hypothese „Die Ästhetik der Operationsnarbe nach Gastroschisiskorrektur ist mit Hilfe eines Narbenscores objektivierbar“ .....</b>	<b>84</b>
<b>4.3.4 Überprüfen der Hypothese „Die Lebensqualität von Kindern mit Gastroschisis ist der von Kindern ohne Gastroschisis nicht unterlegen“ .....</b>	<b>85</b>

4.4 Schlussfolgerung.....	88
Literaturverzeichnis .....	90
Eidesstattliche Versicherung .....	107
Akademischer Lebenslauf .....	108
Danksagung .....	108

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Überblick bisheriger Studien zu Lebensqualität bei Gastroschisis.....	15
Tabelle 2 - Überblick Studien zur Operationsnarbe nach Gastroschisis .....	21
Tabelle 3 - untersuchte Endpunkte.....	25
Tabelle 4 - erhobene Variablen .....	27
Tabelle 5 - Überblick kontinuierliche Variablen zur Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	39
Tabelle 6 - Überblick kategoriale Variablen zur Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	39
Tabelle 7 - Deskriptive Statistik Zeit von Geburt bis Beginn chirurgische Versorgung ..	40
Tabelle 8 - Deskriptive Statistik der linearen Variablen der operativen Versorgung .....	41
Tabelle 9 - Deskriptive Statistik der kategorialen Variablen der operativen Versorgung	42
Tabelle 10 - Deskriptive Statistik der Dauer der invasiven Beatmung .....	43
Tabelle 11 - Ergebnis der lineare Regression bezüglich der Dauer der invasiven Beatmung .....	44
Tabelle 12 - Deskriptive Statistik der postoperativen Ernährung .....	45
Tabelle 13 - Deskriptive Statistik der Dauer des Kostaufbaus.....	45
Tabelle 14 - Ergebnis der linearen Regression bezüglich der Dauer des Kostaufbaus .	46
Tabelle 15 - Multivariate Analyse der linearen Einflussfaktoren (MANOVA) bezogen auf weiterhin Bedarf parenteraler Ernährung.....	47
Tabelle 16 - Ergebnisse der Chi <sup>2</sup> Tests auf Unabhängigkeit bezogen auf weiterhin Bedarf parenterale Ernährung .....	48
Tabelle 17 - Deskriptive Statistik der aufgetretenen Komplikationen.....	48
Tabelle 18 - Deskriptive Statistik der Länge des Krankenhausaufenthaltes .....	49
Tabelle 19 - Ergebnis der linearen Regression bezüglich der Länge des Krankenhausaufenthaltes.....	50
Tabelle 20 - Deskriptive Statistik der Mortalität.....	50
Tabelle 21 - Multivariate Analyse der linearen Einflussfaktoren (MANOVA) auf die Mortalität.....	51
Tabelle 22 - Analyse der in der MANOVA zuvor als signifikant identifizierten Einflussfaktoren auf die Mortalität.....	51
Tabelle 23 - Ergebnisse der Chi <sup>2</sup> Tests auf Unabhängigkeit bezüglich Mortalität.....	51
Tabelle 24 - Differenz der Perzentile bei Geburt und bei Nachuntersuchung.....	54

Tabelle 25 - Vergleich Anteil kleiner 10. Perzentile bei Geburt und bei Nachuntersuchung .....	54
Tabelle 26 - Auswertung KINDL-R Fragebogen .....	63
Tabelle 27 - Mortalitätsrate Übersicht andere Untersuchungen.....	76
Tabelle 28 - Protokoll zum Kostaufbau nach Gastroschisis.....	89

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Erhebungsbogen Abschnitt 1.....	29
Abbildung 2 - Erhebungsbogen Abschnitt 2.....	32
Abbildung 3 - Verteilung des Gestationsalters dargestellt als Boxplot.....	37
Abbildung 4 - Geburtsgewicht in Abhängigkeit vom Gestationsalter .....	37
Abbildung 5 – Entwicklung der Anzahl der Gastroschisisfälle pro Jahr .....	40
Abbildung 6 - Anzahl Fälle die der jeweilige Chirurg als erster Operateur versorgte.....	42
Abbildung 7 - Erste enterale Ernährung in Abhängigkeit der Dauer des Kostenaufbaus...	46
Abbildung 8 - Verteilung der gastrointestinalen Beschwerden erhoben in der Nachuntersuchung .....	52
Abbildung 9 - Form der Ernährung erhoben in der Nachuntersuchung .....	53
Abbildung 10 - Verteilung der SCAR Scale Punktwerte .....	55
Abbildung 11 - SCAR Scale Punktwert 0.....	56
Abbildung 12 - SCAR Scale Punktwert 1.....	56
Abbildung 13 - SCAR Scale Punktwert 2.....	57
Abbildung 14 - SCAR Scale Punktwert 3.....	57
Abbildung 15 - SCAR Scale Punktwert 4.....	57
Abbildung 16 - SCAR Scale Punktwert 6.....	57
Abbildung 17 - SCAR Scale Punktwert 7.....	58
Abbildung 18 - SCAR Scale Punktwert 8.....	58
Abbildung 19 - Patient A intraoperativer Befund.....	59
Abbildung 20 - Patient A Operationsnarbe Nachuntersuchung .....	59
Abbildung 21 - Patient B intraoperativer Befund.....	59
Abbildung 22 - Patient B Operationsabschluss.....	59
Abbildung 23 – Patient B Operationsnarbe Nachuntersuchung.....	59
Abbildung 24 - Patient C intraoperativer Befund.....	60
Abbildung 25 - Patient C Operationsabschluss .....	60
Abbildung 26 - Patient C Operationsnarbe Nachuntersuchung .....	60
Abbildung 27 - Patient D intraoperativer Befund.....	60
Abbildung 28 - Patient D Operationsnarbe Nachuntersuchung .....	60
Abbildung 29 - Patient E intraoperativer Befund.....	61
Abbildung 30 - Patient E Operationsnarbe Nachuntersuchung .....	61
Abbildung 31 - Patient F intraoperativer Befund.....	61

Abbildung 32 - Patient F Operationsnarbe Nachuntersuchung.....	61
Abbildung 33 - Patient G intraoperativer Befund .....	62
Abbildung 34 - Patient G Operationsnarbe Nachuntersuchung .....	62

## Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom
AWD	anteriorer Bauchwanddefekt (englisch anterior wall defect)
BMI	body mass index
cm	Centimeter
d	Tage
g	Gramm
IUGR	intrauterine Wachstumsverzögerung (engl. intrauterine growth retardation)
IQ	Intelligenzquotienten
J	Jahre
KG	Konfidenzgrenze
KI	Konfidenzintervall
LOS	Dauer des Krankenhausaufenthaltes (englisch length of stay)
min	Minuten
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
OR	odds ratio
POSAS	Patient and Observer Scar Assessment Scale
RR	relatives Risiko
SCAR	Scar Cosmesis and Assessment Rating
SD	Standard Deviation
SGA	“zu klein für das Gestationsalter“ (englisch small for gestational age)
SSW	Schwangerschaftswoche
VSS	Vancouver Scar Scale
ZNS	zentrales Nervensystem

## Abstract

Einleitung: Die Gastroschisis ist eine angeborene Fehlbildung mit weltweit steigender Inzidenz. Zu peripartalem Management und operativer Versorgung existieren zahlreiche Studien, die eine weitgehend einheitliche Versorgung in unterschiedlichen Institutionen nahelegen. Im Gegensatz dazu gibt es beim postoperativen Kostaufbau eine starke Schwankungsbreite und keine einheitliche Empfehlung. Lebensqualität und Ästhetik der Operationsnarben nach Gastroschisis wurden bisher nicht ausführlich beschrieben.

Methodik: Unsere Beobachtungsstudie hatte einen retrospektiven und einen prospektiven Arm. Im retrospektiven Arm der Studie wurde die Behandlung der an der Charité Universitätsmedizin Berlin zwischen 01/2008 und 12/2018 versorgten Kinder mit Gastroschisis erhoben und die Endpunkte Mortalität, Länge des Krankenhausaufenthaltes, Dauer der invasiven Beatmung, Dauer des Kostaufbaus und Bedarf an parenteraler Ernährung evaluiert. Der Zustand der prolabierte Organe wurde durch Zuordnung zu einer von vier Kategorien erhoben. Prospektiv wurde die körperliche Entwicklung der Patienten, die Ästhetik der Operationsnarbe mittels SCAR Scale und die Lebensqualität anhand des KINDL<sup>R</sup> Fragebogens erhoben.

Ergebnisse: Es wurde 66 Kindern mit Gastroschisis in die Studie eingeschlossen. Die Basischarakteristika unserer Studienpopulation stimmten mit den Studienkollektiven anderer Publikationen überein. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes war bei unseren Patienten mit 29 Tage kürzer als in allen vergleichbaren Publikationen. Die Regressionsanalyse zeigte einen Zusammenhang zwischen erster enteraler Ernährung und Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Die Einteilung der prolabierte Organe entsprechend ihres Zustandes zeigte einen Trend zu einem längeren Krankenhausaufenthalt bei schlechterem Zustand der Organe. Die Untersuchung der Operationsnarben mittels SCAR Scale erbrachte einen durchschnittlichen Punktwert von 3 und ermöglichte eine objektive Evaluation der Ästhetik. Die Lebensqualität der von uns untersuchten Kinder mit Gastroschisis war der Normalbevölkerung nicht unterlegen. Für die Bereiche Schule, Psyche und Körper konnte mit dem KINDL<sup>R</sup> eine Unterlegenheit nicht ausgeschlossen werden.

Diskussion: Frühe Gabe enteraler Nahrung und schneller Kostaufbau sind von zentraler Bedeutung für die Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei Kindern mit Gastroschisis. Auf Grundlage unserer Daten entwickelten wir einen Algorithmus zum Kostaufbau, der in

einer prospektiven Interventionsstudie untersucht werden soll. Mittels Verwendung der SCAR Scale ist eine objektive Evaluation der Operationsnarben nach Gastroschisiskorrektur möglich und sollte zukünftig für eine bessere Vergleichbarkeit auch in anderen Studien angewendet werden. Die generelle Lebensqualität gemessen als Gesamtpunktwert des KINDL<sup>R</sup> Fragebogens zeigte zwar eine gleich gute Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung, die Kategorien Körper, Schule und Psyche wichen jedoch ab. Der von uns verwandte Test könnte diesbezüglich sensitiver sein und deshalb Defizite aufdecken, die anderen Tests entgehen. Eltern von Kindern mit Gastroschisis sollte für diese Bereiche besondere Unterstützung angeboten werden.

Introduction: Gastroschisis is a congenital malformation with increasing incidence. There are several studies concerning peripartal management and surgical care which suggest similar treatment approaches in most institutions. There is, however, large variance and no uniform recommendation regarding feeding in gastroschisis patients. Quality of life and aesthetics of the scar after gastroschisis correction have not been studied extensively.

Methods: This observational study consisted of one retrospective and one prospective arm. For the retrospective arm, we collected treatment data of all children born with gastroschisis at Charité – Universitätsmedizin Berlin between 01/2008 and 12/2018 and evaluated the endpoints mortality, hospital length of stay, duration of mechanical ventilation, time to full enteral diet, and persisting requirement of parenteral nutrition. The condition of prolapsed organs was assessed by assigning them to one of four categories. We then prospectively evaluated growth and weight gain of these patients, aesthetics of the scar using the SCAR scale, and quality of life using the KINDL questionnaire.

Results: 66 children with gastroschisis were included in this study. Baseline characteristics of our study population were similar to those of other publications. Hospital length of stay of 29 days was shorter than in all comparable studies. Multivariate regression showed a correlation between first enteral feeding and hospital length of stay. The four-point-classification of the prolapsed organs showed a trend towards longer hospital length of stay with worsening condition of the organs. Evaluation of the scar using the SCAR scale yielded a mean result of 3 points and allowed for objective assessment

of the scar. Quality of life was not lower in the children studied than in the normal population.

Discussion: Early initiation of enteral feeding and short time to full enteral diet are of central importance to hospital length of stay in children with gastroschisis. On the basis of our data, we developed a feeding protocol that should be evaluated in an interventional study. The SCAR scale allows for objective assessment of surgical scars after gastroschisis correction and should be used in other studies to improve comparability. General quality of life, expressed as the total score in the KINDL questionnaire, showed similar quality of life compared to the general population. The subcategories body, school, and mental health did not; the KINDL questionnaire could be more sensitive in these regards and may have discovered deficits that other tests missed. Parents of children born with gastroschisis should be offered special assistance in these regards.

# 1 Einleitung und Hypothesen

## 1.1 Krankheitsbild Gastroschisis

### 1.1.1 Definition

Die Gastroschisis ist eine angeborene Fehlbildung, die durch einen Vorfall viszeraler Organe durch einen meist rechts einer intakten Nabelschnur gelegenen Defekt der Bauchwand gekennzeichnet ist, wobei die prolabierte Organe kein Bruchsack umgibt (1,2). Es herrscht Uneinigkeit darüber, ob die Organe durch den ursprünglichen Nabelring prolabieren, oder ob es sich dabei um einen Bauchwanddefekt im engeren Sinne handelt und dieser Defekt dementsprechend alle Schichten der Bauchwand betrifft (3).

Lammer und Kollegen definierten 2008 die Gastroschisis als einen Bauchwanddefekt rechts lateral des Bauchnabels mit dazwischen liegender Haut (4). 1976 beschrieben Thomas und Kollegen, dass zwischen dem Defekt und der Nabelschnur keine muskulären Anteile zu finden seien (5). Dieser Umstand deutet daraufhin, dass nicht alle Schichten der Bauchwand betroffen sind.

Anatomische und histologische Untersuchungen von Totgeburten mit isolierter Gastroschisis konnten zeigen, dass der Defekt vom Nabelring ausgeht (6). In Zusammenschau mit einer weiteren Arbeit zur embryologischen Entwicklung der Nabelschnur und der Annahme einer in der Nabelschnur rechts gelegenen „pars flaccida“, die deutlich dünner sei und zur Ruptur neige (7), ergibt sich die aktuelle Definition nach Opitz und Kollegen: Die Gastroschisis ist eine angeborene Fehlbildung, bei der es zu einem Vorfall von abdominalen Organen durch den Nabelring (Anulus umbilicalis) kommt, ohne dass die prolabierte Organe von einer schützenden Hülle umgeben sind. Die Nabelschnur ist dabei normal angelegt und der Defekt tritt in den allermeisten Fällen rechts der Nabelschnur auf (8).

### 1.1.2 Pathogenese

Die Entstehung einer Gastroschisis ist aktuell nicht endgültig geklärt und weiterhin Gegenstand der Forschung.

Nach Sadler und Kollegen sei eine fehlerhafte laterale Abfaltung der Keimscheibe, die ab dem 21. Tag der Embryonalentwicklung stattfindet, ursächlich. Hierbei komme es zu einer unzureichenden Vereinigung der von lateral nach medial-ventral wachsenden Anteile des Embryos in der Mittellinie (9,10). Aus Sicht anderer Autoren ist es unwahrscheinlich, dass die Störung eines so frühzeitig stattfindenden Entwicklungsprozesses nur zu einer einzigen isolierten Fehlbildung wie der Gastroschisis führt (6). Darüber hinaus erklärt sich durch diese Hypothese nicht, wie es im Verlauf der weiteren Entwicklung zu einer Verjüngung und schließlich zu einer normal breiten Nabelschnur kommt (7). Sadler und Kollegen postulieren, dass dieser Mechanismus auch der Herzektomie sowie der Blasenextrophie zugrunde liegt (10). Diese treten nicht gehäuft gemeinsam mit einer Gastroschisis auf, sondern sind viel mehr mit dem Auftreten einer Omphalocele assoziiert (7).

Eine weitere Hypothese über die Entstehung einer Gastroschisis beschreiben DeVries und Kollegen. Sie sehen eine vorzeitige Rückbildung der rechten Umbilikalvene als ursächlich, wodurch die Somatopleura geschwächt und eine Ruptur entlang der Verbindung zum Dottergang begünstigt wird (11). Auch bei dieser Theorie erscheint es fraglich, ob die Störung eines so frühzeitig im ersten Trimenon stattfindenden Prozesses zu einer isolierten Fehlbildung führen kann (3). Zudem versorgt die rechte Umbilikalvene nicht die Abdominalwand. Demnach beeinflusst eine gestörte Durchblutung der rechten Umbilikalvene die Entwicklung der Abdominalwand nicht (10).

Hoyme und Kollegen begründen die Entstehung einer Gastroschisis in einer gestörten Durchblutung der Dottersackarterie mit darauffolgender Defektbildung im Bereich des Nabelrings. Allerdings versorgt die Dottersackarterie nur den Darm und nicht die Abdominalwand, entsprechend wäre bei gestörter Durchblutung die Entwicklung des Darms beeinflusst (6,9,10,12). Darüber hinaus zeigt sich bei Kindern mit Gastroschisis die Bauchwand vollständig entwickelt (13).

Rittler und Kollegen lokalisieren den Nabelring als Ort des Defektes, daher vermuten sie dort auch die Entstehung. Es komme zur Ablösung der Nabelschnur vom Nabelring, wodurch eine Öffnung entstehe, durch die hindurch abdominelle Organe im Rahmen des

physiologischen Nabelbruchs prolabieren können. Die Organe prolabieren so durch die unphysiologische Öffnung im Nabelring und nicht, wie embryologisch vorgesehen, in die Nabelschnur. Die pathologische Ablösung der Nabelschnur begründe sich durch eine insuffiziente Zellanlage im Bereich des Nabelrings (6).

Beaudoin beschreibt den Defekt nicht nur auf den Nabelring beschränkt, es komme zusätzlich zu einer V-förmigen Spaltung der Nabelschnur. Im Bereich des Defektes der Nabelschnur sei Amnionepithel ersetzt durch fibrinöse Belege, was für eine Ruptur spreche. Zu dieser Ruptur müsse es ihrer Ansicht nach während des physiologischen Nabelbruchs, d.h. etwa in der 8. Entwicklungswoche, kommen (3). Ein Fallbericht eines sieben Wochen alten Embryos von Byrne und Kollegen zeige das genaue Bild der Entstehung einer Gastroschisis (3).

### 1.1.3 Ätiologie

Die Ätiologie der Gastroschisis ist ebenfalls nicht abschließend geklärt. Es wird vermutet, dass eine genetische Prädisposition und ein schädigender Umwelteinfluss interagieren (14–18).

Torfs und Kollegen untersuchten im Rahmen ihres Studienkollektivs (57 Gastroschisispatienten, 506 Kontrollpersonen) 32 Gene, die in der Entwicklung einer Gastroschisis eine Rolle spielen könnten, auf Polymorphismen. Die untersuchten Gene wurden ausgewählt, da sie Enzyme kodieren, die einen Einfluss auf die Angiogenese, die Integrität von Blutgefäße, Entzündungsprozesse und Wundheilung sowie auf die dermale Festigkeit haben. Dabei wurden vier Polymorphismen identifiziert, die bei heterozygotem Auftreten mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko der Entstehung einer Gastroschisis einhergingen: ICAM1 gly241arg [odds ratio (OR) 1,9], NOS3 glu298asp [OR 1,9], NPPA 2238T>C [OR 1,9] und ADD1 gly460trp [OR 1,5]. Das homozygote Auftreten von NPPA 2238T>C und von ADD1 gly460trp war dabei mit einem noch höheren Risiko assoziiert [OR 7,5 und 4,9] (16).

Diese Untersuchung spricht zunächst für eine genetische Ursache, zumindest aber für eine genetische Beteiligung. Darüber hinaus gibt es Fallberichte über Familien, innerhalb derer gehäuft Gastroschisis-Fälle auftreten. Eine Untersuchung an 40 betroffenen Patienten innerhalb 13 Familien zur Identifizierung prädisponierender Gene konnte zwar

DNA-Abschnitte identifizieren, die gehäuft auftraten, diese waren jedoch nur jeweils innerhalb der einzelnen Familien zu finden (19).

Im Rahmen einer Untersuchung in Utah, USA zeigte sich bei 2,5 % der 284 untersuchten Gastroschisispatienten eine familiäre Häufung (15). In der Literatur lassen sich insgesamt etwa 10 Familien finden, innerhalb derer sogar bei mehreren Geschwistern eine Gastroschisis auftrat (14). Auch wurden eineiige Zwillinge beschrieben, die jeweils beide an einer Gastroschisis erkrankt waren (20,21) und ein Fall siamesischer Zwillinge mit Gastroschisis bei beiden Kindern (22). Auch Berichte zweieiiger Zwillinge, mit jeweils Vorhandensein einer Gastroschisis, existieren (23). Hierbei sollte jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass es auch Berichte eineiiger Zwillinge gibt, bei denen nur eines der Kinder an einer Gastroschisis erkrankt war (24,25), und Berichte über Geschwisterpaare, bei denen eines der Kinder eine Gastroschisis und ein anderes eine Omphalocele zeigte (26).

Zusätzlich zur genetischen Prädisposition wurden Umweltfaktoren identifiziert, die das Risiko des Auftretens einer Gastroschisis erhöhen. Tabakrauchen während der Schwangerschaft ist ein unabhängiger Risikofaktor [OR 1,5] (27).

Daneben konnten in unterschiedlichen Tierversuchen insgesamt 22 Teratogene identifiziert werden, die zur Ausbildung einer Gastroschisis führten, unter anderem Cadmium und Kohlenmonoxid. Diese Stoffe entstehen vermehrt bei Tabakrauchen (28). Die Kombination aus niedrigem body mass index (BMI <22 kg/m<sup>2</sup>) und Tabakrauchen stellt ebenfalls einen unabhängigen Risikofaktor dar, welcher mit einem 26,5 fach höherem Risiko assoziiert ist (29)

In einer Untersuchung im Bundesstaat New York, USA waren hispanische Abstammung [OR 1,5 ] und Wohnen in ländlicher Umgebung [OR 1,47] jeweils statistisch signifikante, unabhängige Risikofaktoren (30). Im Rahmen einer Metaanalyse der bisherigen Untersuchungen zu Risikofaktoren konnte belegt werden, dass auch Missbrauch illegaler Drogen [relatives Risiko (RR) 2,14] und Alkoholkonsum [RR 1,39] in der Schwangerschaft das Risiko des Auftretens einer Gastroschisis erhöhen (17)

Das Auftreten einer Gastroschisis ist darüber hinaus assoziiert mit jungem Alter der werdenden Mütter (31–33). Junge Mütter mit zusätzlich niedrigem BMI sind wiederum noch stärker gefährdet (34). Junges mütterliches Alter ist der einzig konsistent in allen Untersuchungen gefundene Risikofaktor, der mit Gastroschisis assoziiert ist (35). Im Rahmen einer Untersuchung in Atlanta, Georgia, USA hatten Mütter im Alter unter 20

Jahren ein sechsfach erhöhtes Risiko (Mutter < 20 Jahre 6,1/10.000; Mutter > 25 Jahre 1,0/10.000 Geburten) (36).

Die **Inzidenz** der Gastroschisis in Deutschland beträgt etwa 3,5/10.000 Geburten (1). In den meisten Teilen der Welt wird in den letzten Jahren eine steigende Inzidenz berichtet (14). In Atlanta, Georgia, USA etwa lag zwischen 1968 und 1975 die Inzidenz stabil bei 0,8/10.000 Geburten, in den darauffolgenden Jahren stieg sie auf 2,3/10.000 Geburten an (36). In North Carolina, USA stieg die Inzidenz von 1,96/10.000 Geburten im Jahr 1997 auf 4,49/10.000 Geburten im Jahr 2000. Interessanterweise stieg in North Carolina, USA die Anzahl an Geburten von Müttern unter 20 Jahren etwa um den gleichen Faktor, was den Anstieg der Inzidenz der Gastroschisis erklären würde (37).

Es wird weltweit über eine steigende Inzidenz der Gastroschisis berichtet. Jedoch ist dies nicht allgemein für alle Regionen der Welt gültig. In Italien beispielsweise ist die Inzidenz innerhalb der letzten 25 Jahre stabil.

Keine andere Erkrankung, die in zentralen Registern zu angeborenen Fehlbildungen geführt wird, zeigt einen ähnlich starken Anstieg der Inzidenz (38). Die weltweit steigende Inzidenz von Gastroschisis impliziert, dass Umweltfaktoren eine wichtige Rolle bei der Entstehung spielen (15,37,39). In Anbetracht dessen, dass vornehmlich besonders junge Mütter betroffen sind, handelt es sich dabei möglicherweise um Umweltfaktoren, denen junge Frauen in besonderem Maße ausgesetzt sind (17).

#### 1.1.4 Zusätzliche Fehlbildungen

Die Gastroschisis stellt im Allgemeinen eine isolierte Fehlbildung dar und tritt selten im Rahmen von genetischen Syndromen auf. Zusätzlich auftretende Fehlbildungen werden in sehr unterschiedlicher Häufigkeit berichtet, in der Literatur finden sich Angaben zwischen fünf bis hin zu 35 % (40).

In den USA wurde zuletzt eine Häufigkeit von 18,3 % angegeben (41). Eine Auswertung von zentralen Registern weltweit gibt die Häufigkeit mit etwa 10 % an (42).

Man muss dabei aber sorgfältig unterscheiden, ob es sich um Fehlbildungen handelt, die im Rahmen der Gastroschisis, also sekundär, auftreten, oder ob es sich um unabhängige, zusätzliche Fehlbildungen handelt. Sekundäre Fehlbildungen betreffen den

Gastrointestinaltrakt und das urogenitale System (43,44). Hunter und Kollegen beschreiben, dass intestinale Atresien und Stenosen, Malrotation des Darms, Kryptorchismus, Nierenagenesie, Ureterobstruktion, Hydronephrose und bei bestehender Atresie auch Arthrogyposis, Folgen der Störung der intrauterinen Entwicklung durch die vorhandene Gastroschisis sind, und demnach keine zusätzlichen Fehlbildungen darstellen (45).

Zusätzliche Fehlbildungen betreffen am häufigsten das zentrale Nervensystem (ZNS), das kardiovaskuläre System, die Gliedmaßen und die Nieren (42). Die Häufigkeit von chromosomalen Anomalien entspricht in etwa der Normalbevölkerung (45).

### 1.1.5 Mortalität

In den Jahren 2009 bis 2013 lag in den USA die Sterblichkeit von Kindern mit Gastroschisis innerhalb des ersten Lebensjahres bei 5,9 %. Von diesen Kindern starben 38,1 % noch am Tag der Geburt (41).

Die Sterblichkeit war deutlich erhöht bei komplexen Fällen, definiert als Gastroschisis mit vorhandener Atresie, Nekrose, Perforation oder Volvulus. Der Anteil der Kinder mit komplexer Gastroschisis betrug etwa 17 %, bei diesen stieg die Mortalität auf 16,67 % an. Die Kinder mit Gastroschisis ohne eine solche intestinale Störung zeigen eine Mortalität von 2,2 % (46).

Zu intrauterinem Fruchttod kam es bei 4,5 % der Schwangerschaften. Nach Vollendung der 35. Schwangerschaftswoche sank die Rate auf 1,3 % (47). Ein Erklärungsansatz für den intrauterinen Tod sehen Rittler und Kollegen darin, dass die Organe durch den Nabelring prolabieren und es dadurch zu einem erhöhten Druck innerhalb des Nabelrings kommen kann (6). Die prolabierten Organe können den Blutfluss in den Nabelgefäßen behindern (48). Diese Theorie unterstützend wurde bei zwei von fünf untersuchten Totgeburten mit Gastroschisis eine akute Hypoxie festgestellt (6).

## 1.2 Behandlung

### 1.2.1 Pränatale Diagnostik

Schwangerschaften mit Vorhandensein einer fetalen Gastroschisis sind typischerweise assoziiert mit erhöhtem Serum-alpha-Fetoprotein (48–50). Diese Erhöhung fällt meist in der 16.-18. Schwangerschaftswoche (SSW) post menstruationem (p.m.) auf, wobei sich die Werte um das 5 bis 10 fache erhöht zeigen (45).

Der Theorie nach entstehen die deutlich erhöhten Werte, weil vermehrt alpha-Fetoprotein über die prolabierte Organe in die Amnionflüssigkeit gelangt (49).

Darüber hinaus werden nahezu alle Gastroschisis-Fälle im Rahmen von Routine-Ultraschalluntersuchungen entdeckt (48,51). Die sonographische Detektionsrate liegt bei annähernd 100 % (45).

Sobald bei einem Fetus eine Gastroschisis diagnostiziert wurde, sollten regelmäßige sonographische Kontrollen erfolgen (52). Dilatierte Darmschlingen, echoreiche Darmwände (53,54) und ein dilatierter Magen (55) sind Ultraschallbefunde, die mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einhergehen.

Eine intrauterine Wachstumsverzögerung (IUGR) ist bei Feten mit einer Gastroschisis häufig (51). Diese sei verursacht durch den vermehrten Verlust von Nährstoffen über die prolabierte Organe (56). Zur ultraschallgestützten Berechnung des Gewichts wird der Abdominalumfang mit einbezogen, welcher bei Gastroschisis regelhaft geringer ist. Dadurch wird häufiger die Diagnose einer IUGR gestellt (57,58). Raynor und Kollegen konnten zeigen, dass in Ihrer Studienpopulation eine große Diskrepanz zwischen dem Ultraschallbefund und dem tatsächlichen Geburtsgewicht bestand. Statt der 43 % ihrer Studienpopulation, bei denen pränatal eine Wachstumsverzögerung vorhergesagt wurde, zeigten postnatal nur 23 % tatsächlich eine Wachstumsverzögerung (59). In der Literatur wird die Rate an Kindern mit Gastroschisis, die „zu leicht für das Reifealter“ sind (= small for gestational age, SGA), mit etwa 22 % angegeben (40,44,59).

## 1.2.2 Geburtsmodus

Im Hinblick auf die oben erläuterten Schwangerschafts- und Geburtsrisiken sollten der Zeitpunkt und die Art der Entbindung interdisziplinär geplant werden (48,60)

Das durchschnittliche Gestationsalter bei Abwarten eines spontanen Beginns der Geburt bei Gastroschisis liegt bei 36 + 6 SSW p.m. (61) und verringert sich auf durchschnittlich 36 + 2 SSW p.m. unter Einbeziehung iatrogen eingeleiteter Geburten (45).

Bei der Bestimmung des idealen Zeitpunktes gilt es, die möglichen Risiken einer Frühgeburtlichkeit gegen die Risiken der intrauterin weiter fortschreitenden Schädigung durch das Vorhandensein der Gastroschisis abzuwägen (52).

Die Exposition der Darmanteile gegenüber der Amnionflüssigkeit führt zu einer Schädigung (62–65) und zur Bildung von Fibrinbelägen (66). Die gestörte Durchblutung durch Obstruktion im Bereich des Defektes führt zu Dilatation und Verdickung der Darmwände (6,66). Frühgeburtlichkeit wiederum geht mit einem erhöhten Risiko für diverse Folgeerkrankungen einher (67–69).

Um zu untersuchen inwiefern eine vorzeitige, elektive Geburtseinleitung und damit frühzeitige Entbindung der Kinder mit Gastroschisis vorteilhaft ist, wurden in mehreren Studien retrospektiv die Patienten nach dem Gestationsalter in zwei Gruppen unterteilt: Kinder, die vor Vollendung der 36. Schwangerschaftswoche p.m. geboren wurden und solche, die danach geboren wurden (70–73). Endpunkte bei der Auswertung waren dabei unter anderem Dauer der parenteralen Ernährung, erste enterale Nahrung, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Dauer der invasiven Beatmung und Mortalität (70–73).

Eine Übersichtsarbeit von Landisch und Kollegen diesbezüglich macht deutlich, dass die Auswertung der zur Verfügung stehenden Datenlage durch die heterogene Gruppenzuteilung innerhalb der Studien erschwert wird (60). Eine undifferenzierte Einteilung nach Gestationsalter vernachlässigt, dass Kinder mit intrauterinen Komplikationen beziehungsweise vorzeitigem Blasensprung meist per se vorzeitig entbunden werden müssen (60). Diese Theorie unterstützend gibt es eine Untersuchung von Girsen und Kollegen, die zeigt, dass Kinder aus Schwangerschaften, bei denen es spontan zum Geburtsbeginn vor dem Vollenden der 37. Schwangerschaftswoche p.m. kam, signifikant häufiger intestinale Atresien zeigten (74).

In anderen Untersuchungen wurden nur Kinder, die *elektiv* vor Beginn der 37. Schwangerschaftswoche p.m. entbunden wurden, mit Kindern, die danach zur Welt kamen, verglichen (75–79). Betrachtet man nur die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen, entwickelten die elektiv vorzeitig entbundenen Kinder statistisch signifikant seltener eine Sepsis und zeigten darüber hinaus eine verkürzte Dauer des Kostaufbaus (60).

Nach Beginn der Geburt, unabhängig ob dieser spontan aufgetreten ist oder iatrogen eingeleitet wurde, werden beispielsweise in den USA 60,9 % aller Kinder mit einer Gastroschisis per Kaiserschnitt entbunden (80).

Die Entbindung per Kaiserschnitt bringe jedoch einigen Studien zufolge gegenüber der vaginalen Entbindung keine Vorteile (51,81,82). How und Kollegen postulieren, dass Kinder mit Gastroschisis gefahrlos vaginal entbunden werden können (83). Die vaginale Entbindung zeigte sich in Studien weder mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (82,84), noch mit der Häufigkeit zweizeitiger operativer Defektverschlüsse oder dem Auftreten einer Sepsis (82).

Oakes und Kollegen empfehlen dementsprechend, dass die Indikationsstellung zur Entbindung per Kaiserschnitt unabhängig von dem Vorhandensein einer Gastroschisis gestellt werden sollte (85). Laut einer Studie von Friedman und Kollegen nimmt die Rate an primären Versuchen der vaginalen Entbindung bei Kindern mit Gastroschisis zu (86).

### 1.2.3 Perinatales Management

Bei der postnatalen Behandlung von Kindern mit Gastroschisis stehen drei zentrale Aspekte im Vordergrund: die operative Versorgung der prolabierten Organe und des Defektes, die Ernährung, sowie die Abklärung weiterer Fehlbildungen (45).

Die Versorgung dieser Kinder sollte in spezialisierten Zentren unter interdisziplinärer Zusammenarbeit von Geburtshilfe, Neonatologie und Kinderchirurgie stattfinden (48,87,88). Kinder, die in keinem solchen Zentrum geboren wurden und postnatal verlegt werden mussten, zeigten in einer Studie von Kitchanan und Kollegen eine signifikant längere Dauer des Kostaufbaus und einen längere Bedarf an parenteraler Ernährung (88).

Postnatal gilt es primär, einen ausgeglichenen Flüssigkeitshaushalt anzustreben, die Atmung bei Bedarf zu unterstützen, ein Absinken der Körpertemperatur zu verhindern und die prolabierte Organe vor einer Schädigung zu schützen (87). Die Flüssigkeitszufuhr sollte dabei streng bedarfsgerecht erfolgen, die übermäßige Zufuhr von intravenöser Flüssigkeit ist mit einer längeren Dauer der Beatmung, der parenteralen Ernährung und des Krankenhausaufenthaltes sowie dem Auftreten von Bakteriämien assoziiert (89).

Zum Schutz der prolabierten Organe wird hierfür der untere Teil des Kindes zunächst in einer primär sterilen, durchsichtigen Plastiktüte („bowel bag“) gelagert (87).

#### 1.2.4 Operationstechnik

Ziel der Versorgung einer Gastroschisis ist zum einen die Reposition der prolabierten Organe und zum anderen das Verschließen des Bauchwanddefekts, ohne dass es dadurch zur Ausbildung eines abdominellen Kompartmentsyndroms kommt (87). Es muss daher evaluiert werden, inwiefern eine Diskrepanz zwischen dem Volumen der prolabierten Organe und dem zur Verfügung stehenden Volumen der Abdominalhöhle besteht (90).

Bei ausreichend großer Abdominalhöhle kann die Reposition sofort erfolgen (87). Überschreitet das Volumen der prolabierten Organe das der Abdominalhöhle, besteht bei sofortiger Reposition die Gefahr eines erhöhten intraabdominellen Drucks und der Ausbildung eines abdominellen Kompartmentsyndroms (91,92) mit Störung der Atemmechanik und der intraabdominellen Durchblutung (93).

In diesem Fall sollte die Reposition schrittweise über mehrere Tage hinweg erfolgen. Hierfür werden die Organe zunächst in einem durchsichtigen, sterilen Plastikbeutel („silo“) gelagert, der in die Faszie eingenäht (94) oder mittels eines vorgefertigten Spannrings fixiert werden kann (95,96). Durch Schwerkraft und tägliche Verkleinerung des hochgehängten Beutels mittels Ligatur werden die prolabierten Organe nach und nach in die Abdominalhöhle reponiert (90).

Es gibt Studien, die das langsame Reponieren über mehrere Tage als Standardvorgehen für alle Gastroschisispatienten befürworten (92,97). In vergleichenden Studien werden stets gleich gute Ergebnisse berichtet (92,98,99). Es gibt Studien, die Vorteile bei dem

langsamen Reponieren sehen (97,100), aber auch Studien, die das sofortige Reponieren favorisieren (101–103). Gurien und Kollegen empfehlen, dass das Verfahren gewählt werden sollte, mit welchem der behandelnde Chirurg am besten vertraut ist (98).

Im Anschluss an die Reposition muss der Defekt der Bauchwand verschlossen werden (90,104). Bis vor einigen Jahren wurde dies, nach Beschreibung von Canty und Kollegen (105), stets operativ mit Nähten erreicht (106). Im Jahr 2004 wurde von Sandler und Kollegen eine Methode zum nahtlosen Defektverschluss vorgestellt (107). Seither sind diese beiden die mit Abstand am häufigsten angewandten Methoden (108).

Im Rahmen der ursprünglichen Methode, auch als Faszienverschluss bezeichnet, wird unter Vollnarkose operativ die Abdominalwand schichtgerecht mit Nähten verschlossen (109).

Für die Methode nach Sandler und Kollegen werden entweder Reste der Nabelschnur oder Hautlappen zur autologen Defektdeckung verwendet, die durch selbstklebende Wundverbände in Position gehalten werden (109). Diese Methode wird auch als „sutureless“, „plastic“, „umbilical cord flap“ oder „flap closure“ bezeichnet (110).

Die beiden oben genannten Methoden wurden in zahlreichen Studien miteinander verglichen (104,106,111–113). Eine Metaanalyse von zwölf vergleichenden Studien zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich Mortalität und Länge des Krankenhausaufenthaltes. Die Gruppe der nahtlosen Defektverschlüsse zeigte eine kürzere Beatmungsdauer und signifikant seltener Wundinfektionen (109). Ein möglicher Vorteil der nahtlosen Methode ist, dass es nicht zwingend einer Vollnarkose bedarf (109,114), wodurch neurotoxische Schäden am sich entwickelnden Gehirn verhindert werden könnten (110,115–117). Diese Methode kann außerdem direkt im Kreissaal oder auf einer Kinderintensivstation durchgeführt werden; der Transport in einen Operationssaal ist nicht zwingend notwendig (48,110). Darüber hinaus ergibt sich potenziell ein besseres ästhetisches Ergebnis (48,118,119). Andererseits kommt es signifikant häufiger zu Umbilikalhernien (113,120), wobei jedoch berichtet wurde, dass diese sich häufig spontan zurückbilden und meist keine Herniotomie benötigen (48,113,120). Eine Untersuchung bezüglich der entstehenden Kosten fand keinen Unterschied zwischen den beiden Methoden (121).

Die Methode des nahtlosen Defektverschlusses blieb in bisherigen Studien fast ausschließlich simplen Gastroschisisfällen vorbehalten, komplexe Fälle wurden meist ausgeschlossen (104,109,111).

### 1.2.5 Kostaufbau

Postoperativ leiden die Kinder unterschiedlich lange an intestinalen Motilitätsstörungen und sind daher, teilweise über einen langen Zeitraum hinweg, auf parenterale Ernährung angewiesen (65,122–124).

Die intestinalen Organe bei Kindern mit Gastroschisis zeigen eine verminderte Kontraktilität, verminderte Enzymaktivität der Darmzotten und eine veränderte Kollagensynthese der Submukosa (66). Unreife und in der Dichte verminderte Cajal-Zellen tragen zu der Motilitätsstörung bei (125,126).

Mit Entwicklung parenteraler Ernährung und durch weitere Fortschritte der Neonatologie, konnte die Überlebensrate seit den 1960`er Jahren von 10-20 % auf aktuell weit über 90 % gesteigert werden (127,128). Jedoch ist die prolongierte Gabe parenteraler Ernährung ein bekannter Risikofaktor für Leberschäden und Bakteriämien (122,129,130).

Für die Entwicklung und Heilung des Gastrointestinaltraktes allgemein und bei Kindern mit Gastroschisis im Speziellen, ist die Gabe enteraler Ernährung von entscheidender Bedeutung (131). Die Anwesenheit von Nahrung intraluminal ist ein intensiver Stimulus für das Wachstum der intestinalen Mukosa, sowohl durch den mechanischen Reiz, als auch durch in der Nahrung enthaltene Wachstumsfaktoren (132). Des Weiteren führt die Gabe enteraler Ernährung zu einer Ausreifung der intestinalen Muskulatur und unterstützt die Ausbildung einer physiologischen Darmflora (133). Auch für die Entwicklung der endokrinen und metabolischen Reaktionen auf Nahrungsaufnahme ist die Gabe enteraler Nahrung notwendig. Bei Kindern, die lange rein parenteral ernährt wurden, sind endokrine Reaktionen auf enterale Ernährung, wie die Ausschüttung gastrointestinaler Peptide, deutlich vermindert (134).

Mit der enteralen Ernährung kann begonnen werden, sofern die Kinder respiratorisch und hämodynamisch stabil sind (124), sich das Abdomen klinisch unauffällig darstellt, sich der Rückfluss galligen Sekrets über die nasogastrale Sonde verringert (87,124) und mit dem Einsetzen der Stuhlentleerung (87).

Zu Beginn der enteralen Ernährung werden zunächst kleine Volumina gegeben, die bei guter Verträglichkeit nach und nach gesteigert werden können (123). Unverträglichkeit der enteralen Nahrung zeigen sich durch gesteigerten residualen Mageninhalt, Erbrechen, abdominellen Schmerzen oder ein aufgetriebenes Abdomen (124).

Die aktuelle Literatur deutet darauf hin, dass je früher mit der enteralen Ernährung begonnen wird, desto früher können die Kinder in der Regel komplett enteral ernährt werden und entsprechend kürzer ist der Krankenhausaufenthalt (124,129).

Die Gabe von Muttermilch ist laut mehrerer Studien dabei zu bevorzugen, da in einigen Studien im Vergleich zu Formulanahrung die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die des Kostaufbaus statistisch signifikant kürzer waren (65,122,135).

Zur Standardisierung des Kostaufbaus und der besseren Vergleichbarkeit wurden in unterschiedlichen Studien klinische Leitfäden etabliert (136–138). DeUgarte und Kollegen konnten nach Etablieren eines solchen Leitfadens in ihrer Abteilung die Beatmungsdauer und den Gebrauch von Antibiotika statistisch signifikant reduzieren (138).

## 1.3 Langzeitergebnisse

### 1.3.1 Lebensqualität

Es wird im Allgemeinen postuliert, dass Patienten mit einem angeborenen Bauchwanddefekt, die nicht unter schwerwiegenden weiteren Fehlbildungen leiden, nach übereinstimmender Studienlage im Stande sind ein unbeeinträchtigt Leben zu führen (139).

Die mit einer Gastroschisis einhergehende Morbidität beschränkt sich meist auf die ersten Lebensjahre, die sich daran anschließende Entwicklung verläuft von der Erkrankung unbeeinträchtigt (140).

In einer Studie von Kaiser und Kollegen wurden 40 Kinder mit einem angeborenen Bauchwanddefekt nachuntersucht, von diesen zeigten 37 (92,5 %) eine uneingeschränkte Lebensqualität. Drei Kinder mit eingeschränkter Lebensqualität litten begleitend an Syndromen. Die Eltern aller 40 Kinder waren zufrieden oder sehr zufrieden mit der Entwicklung ihres Kindes (141).

In einer Studie von Henrich und Kollegen zeigten alle 22 nachuntersuchten Kinder mit vormals bestehender Gastroschisis eine gute Lebensqualität (142). Eine Untersuchung von Frybova und Kollegen aus 2017 gab die Lebensqualität bei 33 von 38 (86,8 %) nachuntersuchten Gastroschisisfällen mit sehr gut, bei vier von 38 (10,5 %) mit gut und in einem Fall (2,6 %) von perinataler Asphyxie bei Nabelschnurumschlingung des Halses mit sehr schlecht an (128).

Eine Untersuchung von Koivusalo und Kollegen erhob die Lebensqualität nach angeborenen Bauchwanddefekten mittels eines standardisierten Fragebogens, dem SF-36, und konnte bezüglich der Lebensqualität keinen signifikanten Unterschied zur Normalbevölkerung feststellen (140). Kinder mit Gastroschisis haben laut einer Untersuchung von Snoep und Kollegen im Erwachsenenalter die gleiche Lebensqualität wie die Normalbevölkerung. In dieser Untersuchung wurde der PedsQL™ Fragebogen eingesetzt (143).

Ein Vergleich der Lebensqualität von Kindern mit einfacher und mit komplexer Gastroschisis von Carpenter und Kollegen konnte zeigen, dass sich die Lebensqualität dieser zwei Gruppen nicht unterscheidet (144).

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die aktuell verfügbaren Publikationen bezüglich Lebensqualität bei Kindern und Erwachsenen mit Gastroschisis.

<b>Autoren</b>	<b>Jahr Publikation</b>	<b>Anzahl Fälle</b>	<b>Alter Patienten bei Erhebung (range)</b>	<b>Art der Erhebung</b>	<b>Lebensqualität</b>
Henrich et. al	2008	22/37 <sup>1</sup>	6,3 Jahre (1-10)	k.A.	alle gute Lebensqualität
Kaiser et. al	2000	k.A./52 <sup>1</sup>	k.A.	k.A.	37/40 uneingeschränkte Lebensqualität, 3/40 eingeschränkte Lebensqualität
Frybova et. al	2017	38	k.A.	Fragebogen mit Auswahlmöglichke iten: sehr gut, gut, schlecht, sehr schlecht	33/38 sehr gut, 4/38 gut und 1/38 sehr schlecht

Koivusal o et. al	2002	11/57 <sup>1</sup>	22 (17 – 48)	standardisierter Fragebogen SF- 36 (145)	physische Gesundheit: GS <sup>3</sup> 352,1 ± 41,9 Norm <sup>2</sup> 334,0 ± 70,8 mentale Gesundheit: GS <sup>3</sup> 313,4 ± 43,6, Norm <sup>2</sup> 300,0 ± 79,0
Snoep et. al	2019	13	5 (8-12 Jahre), 4 (13 – 17 Jahre), 4 (> 25 Jahre)	PedsQL™	GS 13-17 Jahre 73/100, Norm <sup>2</sup> 83/100

Tabelle 1 - Überblick bisheriger Studien zu Lebensqualität bei Gastroschisis

<sup>1</sup> Anzahl der Gastroschisisfälle/Anzahl der insgesamt untersuchten Patienten

<sup>2</sup> Normalbevölkerung

<sup>3</sup> GS = Gastroschisispatienten

### 1.3.2 Neurologische Entwicklung

Es gibt nur begrenzt Informationen bezüglich der neurologischen Entwicklung von Kindern, die mit einer Gastroschisis geboren wurden (146). Eine Untersuchung von 67 Gastroschisispatienten im Alter von zwölf Monaten mittels Griffith's Entwicklungsskalen ergab einen mittleren Gesamt-Entwicklungsquotienten von 99 (SD 9,8), welcher deutlich über der Grenze der als normal angesehenen Werte von 87 liegt und annähernd der Normalbevölkerung (mittlerer Gesamt-Entwicklungsquotient von 100,2, SD 12,8) entspricht (146).

Eine Untersuchung des Intelligenzquotienten (IQ) von 17 Kindern mit angeborenem anterioren Bauchwanddefekt (AWD) ergab bei elf Kindern einen IQ von über 90 und bei sechs Kindern einen IQ von unter 90. Perinatale Komplikationen, bspw. niedriger APGAR-Score, Hypovolämie oder Hypothermie, zeigten in der anschließenden Analyse keine signifikante Korrelation zum IQ. Interessanterweise war bei Kindern mit einem IQ kleiner 90 der initiale Krankenhausaufenthalt (LOS) statistisch signifikant länger (147). Harris und Kollegen ermittelten einen durchschnittlichen IQ von 98,2 ihrer Studienpopulation, bestehend aus 42 Gastroschisispatienten im mittleren Alter von fünf Jahren (148). Eine Untersuchung von Ginn-Pease und Kollegen, die neben Gastroschisis- und Omphalocelenpatienten auch Patienten mit einer Analtresie einschlossen, fand heraus, dass 12,5 % an einer Lese- und Rechtschreibschwäche litten

und 10,7 % eine Schwäche in Mathematik zeigten. In der Normalbevölkerung treten diese Schwächen nur etwa halb so häufig auf, dementsprechend fordern die Autoren ein Routinescreening und gegebenenfalls eine frühzeitige Förderung der betroffenen Patienten (149).

Im Rahmen einer Untersuchung von Kaiser und Kollegen besuchten zwölf von 13 Kindern, die mit einer Gastroschisis geboren wurden, altersentsprechend einen Kindergarten (141). In einer Studie von Henrich und Kollegen wurden 17 von 22 Kindern altersentsprechend eingeschult (142). Koivusalo und Kollegen ermittelten im Rahmen einer Studie an 57 Patienten mit AWD im Erwachsenenalter das erreichte Bildungsniveau und fanden heraus, dass dieses in etwa dem der Normalbevölkerung entspricht (140).

Minutillo und Kollegen sehen die neurologische Entwicklung negativ beeinflusst durch die Kombination aus kongenitaler Gastroschisis und postnatal schlechter Gewichtsentwicklung (146). Gorra und Kollegen führten zu dieser Theorie eine Studie durch, im Rahmen derer Gastroschisispatienten mit bezüglich des Gestationsalters und des Geburtsgewichts gematchten Neugeborenenintensivpatienten verglichen wurden, und konnten keinen Unterschied der neurologischen Entwicklung zwischen den beiden Gruppen feststellen. Sie schlussfolgerten entsprechend, dass ein mögliches Defizit der neurologischen Entwicklung eher der Frühgeburtlichkeit geschuldet sei, als der chirurgisch interventionsbedürftigen, angeborenen Fehlbildung (150).

### 1.3.3 Wachstum und Gewichtsentwicklung

Ein Großteil der Patienten mit angeborenem Bauchwanddefekt zeigt eine unzureichende Zunahme von Körpergewicht und Körperlänge im ersten Lebensjahr (147).

Minutillo und Kollegen postulieren, dass auch Kinder mit Gastroschisis im ersten Lebensjahr eine suboptimale Gewichtsentwicklung zeigen. Im Rahmen ihrer Studie waren bei der Geburt zunächst 19 % (22 von 117) der Kinder mit einer Gastroschisis unterhalb der 10. Gewichtspersentile, im Alter von einem Jahr waren es wiederum 30 % (28 von 95), die unterhalb der altersentsprechenden 10. Gewichtspersentile lagen (146).

South und Kollegen untersuchten Kinder mit Gastroschisis bis zum Alter von 24 Monaten und fanden bei einem Drittel eine verzögerte Gewichtsentwicklung (68).

In einer Studie von Lunzer und Kollegen lagen zunächst acht von elf (72,7 %) untersuchten Kindern mit Gastroschisis unterhalb der 50. Gewichtsperzentile, davon vier (36 %) unterhalb der 3. Gewichtsperzentile. Drei Jahre später lagen alle Kinder über der 10. Gewichtsperzentile und sogar sieben (63,6 %) Kinder über der 50. Gewichtsperzentile (151).

Auch Van Manen und Kollegen konnten innerhalb ihrer Studie an 39 Kindern mit Gastroschisis ein Aufholwachstum feststellen. Die Zunahme von Körpergewicht, Körpergröße und Kopfumfang ging über den Beobachtungszeitraum mit gesteigerten Perzentilen einher (152).

Das Wachstum von Patienten mit angeborenem Bauchwanddefekt, die keine weitere schwerwiegende Fehlbildung haben, unterscheidet sich nicht von dem gesunder Kinder (141,153,154).

Frybova und Kollegen konnten zeigen, dass Körpergröße und Körpergewicht der von ihnen untersuchten Kinder mit Gastroschisis im Alter von eineinhalb Jahren der Normalbevölkerung entsprechen (128).

Die meisten der von Ginn-Pease und Kollegen untersuchten Kinder mit angeborenem Bauchwanddefekt oder Analtresie, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung mindestens sechs und maximal 16 Jahre alt waren (Mittelwert 10,6 Jahre), zeigten ein normales Wachstum; die Inzidenz von Übergewicht und Untergewicht entsprach der Normalbevölkerung (149).

Auch Lindham und Kollegen konnten bei 46 untersuchten Kindern mit angeborenem Bauchwanddefekt im mittleren Alter von 8,8 Jahren eine normale Entwicklung der Körpergröße und des Körpergewichts feststellen (155).

#### 1.3.4 Motorische Entwicklung und körperliche Leistungsfähigkeit

Es wird in unterschiedlichem Ausmaß darüber berichtet, inwiefern Kinder mit Gastroschisis Meilensteine der motorischen Entwicklung zeitgerecht erreichen.

Henrich und Kollegen berichten über eine verzögerte motorische Entwicklung bei 32 % ihrer untersuchten Patienten (142), Harris und Kollegen hingegen eine Rate von nur 4,7

% (148). Kaiser und Kollegen sehen, die körperliche Leistungsfähigkeit durch eine Gastroschisis hingegen nicht beeinträchtigt (141).

Körperliche Probleme im Rahmen sportlicher Aktivität werden von 7 bzw. 9 % der Patienten angegeben (140,142). In einer Studie von Lindham und Kollegen gaben 14 von 46 (30,1%) Patienten sogar an, regelmäßig an sportlichen Wettkämpfen teilzunehmen (155).

### 1.3.5 Somatische Beschwerden

Die häufigsten somatischen Beschwerden, die von Patienten mit Gastroschisis angegeben werden, betreffen den Gastrointestinaltrakt. In einer Untersuchung von Kaiser und Kollegen berichteten zwei von 40 (5 %) nachuntersuchten Kinder über gelegentlichen Bauchschmerzen (141). Lunzer und Kollegen beschreiben bei zwei von 38 (5,3 %) untersuchten Kindern gastroösophagealen Reflux, welcher wiederum nach wenigen Monaten postoperativ sistierte, die restlichen Kinder (94,7 %) zeigten eine ungestörte gastrointestinale Funktion, insbesondere zeigte keines eine Nahrungstoleranz oder Allergie (151). In einer Untersuchung von Lindham und Kollegen wurden neben rezidivierenden abdominellen Schmerzen auch vereinzelt Dysmenorrhö, Konstipation und Schmerzen bei Hungergefühl berichtet (155).

Die angegebene Häufigkeit, wie viele der Patienten mit Gastroschisis an gastrointestinalen Beschwerden leiden, schwankt in der Literatur zwischen 15,2 % und 82,4 % (68,128,155,156). Tunell und Kollegen konnten über ihren Erhebungszeitraum hinweg beobachten, dass die gastrointestinalen Beschwerden, die bei 50 % ihres Studienkollektivs zunächst postoperativ bestanden, sämtlich mit zunehmendem Alter von selbst sistierten (157).

Mehrfach untersucht wurde auch die Häufigkeit stationärer Behandlungen und operativer Interventionen aufgrund gastrointestinaler Beschwerden. South und Kollegen berichten dies bei neun von 17 (52,9 %) untersuchten Kindern (68).

Innerhalb der Studienpopulation von Frybova und Kollegen wurde drei von 38 (7,9 %) Kindern wegen eines Adhäsionsileus erneut operiert (128). Lindham und Kollegen berichten bei insgesamt sechs von 46 (13 %) untersuchten Kindern über eine weitere

Operation im Verlauf, fünf (83,3 %) der erneut operierten Kinder waren zum Zeitpunkt der Operation jünger als ein Jahr, nur eines (6,4 %) war fünf Jahre alt (155).

Tunell und Kollegen postulieren je mehr Zeit nach der initialen Versorgung einer Gastroschisis vergeht, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit einer weiteren nötigen operativen Intervention (157).

Insgesamt schätzten 80% der befragten Patienten mit Gastroschisis, unabhängig von bestehenden gastrointestinalen Beschwerden, ihren Gesundheitszustand als gut oder exzellent ein, die restlichen als zufriedenstellend (157). Koivusalo und Kollegen berichten, dass 50 der 57 (87,7 %) befragten Patienten ihre Gesundheit als gut einschätzten (140).

Erworbene Erkrankungen sind von der Häufigkeit her vergleichbar mit der Normalbevölkerung (140). Harris und Kollegen fanden bei keinem von 42 untersuchten Kindern eine Taubheit und nur ein Kind litt an Amblyopie in einem Auge bei Strabismus (148).

### 1.3.6 Operationsnarbe

Um die zurückbleibende Narbe nach Versorgung einer Gastroschisis zu evaluieren, werden in Studien meist die Eltern oder die Patienten selbst diesbezüglich befragt.

In der aktuell verfügbaren Literatur lassen sich drei Studien finden, die die Patienten zur Zufriedenheit mit der Narbe befragen (128,141,142). In einer Studie von Henrich und Kollegen schätzen 80 % der befragten Eltern die Narbe als exzellent oder gut, die restlichen 20 % als befriedigend ein (142). In einer Studie von Kaiser und Kollegen waren 36 von 42 der Eltern von Kindern mit einem angeborenen Bauchwanddefekt sehr zufrieden mit der zurückbleibenden Narbe (141). In einer Studie von Frybova und Kollegen äußerten sich 35 von 38 (92,1 %) der befragten Eltern als sehr zufrieden mit der Narbe, zwei von 38 (5,3 %) betrachteten die Ästhetik der Narbe als nicht wichtig und machten diesbezüglich keine Angaben und ein Elternpaar (2,6 %) überlegte, eine plastische Revision des Nabels durchführen zu lassen (128).

Eine weitere Möglichkeit der Evaluierung der Narbe ist die Einschätzung durch einen Untersucher bezüglich der Korrekturbedürftigkeit. Im Rahmen einer Studie von Kaiser

und Kollegen wurden fünf von 20 (25 %) untersuchten Narben als korrekturbedürftig eingeschätzt (141).

In unterschiedlichen Studien werden auch mit der Narbe einhergehende somatische und psychische Beschwerden untersucht.

Im Sinne einer psychischen Belastung berichten Lunzer und Kollegen, 17,7 % der von ihnen befragten Kinder mit angeborenen Bauchwanddefekten fühlten sich durch die Narbe beeinträchtigt, wiederum gaben 11,7 % an, stolz auf ihre Narbe zu sein (151). In einer Studie von Lindham und Kollegen gaben 9 von 16 (56,3 %) Gastroschisispatienten an, sich keinerlei Sorgen um die Narbe zu machen, sechs von 16 (37,5 %) machten sich leichte Sorgen und ein Kind gab an, sich große Sorgen zu machen (155).

In einer Studie von Koivusalo und Kollegen berichten elf von 57 (19 %) Patienten über Schmerzen an der Narbe. Acht von 57 (4,5 %) waren auch nach plastischer Rekonstruktion nicht zufrieden mit der Ästhetik der Narbe und befragte Patientinnen berichteten über Ängste, bei einer Schwangerschaft vermehrt Schmerzen im Bereich der Narbe zu entwickeln. Darüber hinaus gaben sieben der 57 Patienten (12 %) ein niedriges Selbstwertgefühl an (140).

Dass Narben die Körperwahrnehmung und damit einhergehend den Selbstwert negativ beeinflussen können, ist bekannt (158). Die Selbstwahrnehmung und der Selbstwert sind wiederum für die Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen wichtige Einflussfaktoren (159). Hier zeigt sich die Wichtigkeit der Ästhetik der Narben von Kindern mit Gastroschisis auch für die Lebensqualität.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die aktuelle Literatur bezüglich der Untersuchung von Narben bei Kindern mit Gastroschisis.

<b>Autoren</b>	<b>Jahr der Publikation</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Art der Erhebung</b>	<b>Ergebnis</b>
Henrich et al.	2008	22/37 <sup>1</sup>	Befragung der Eltern	80% exzellent oder gut, 20% befriedigend
Kaiser et al.	2000	k.A./52 <sup>1</sup>	Untersucher evaluiert Korrekturbedürftigkeit,	5/20 GS <sup>2</sup> korrekturbedürftige Narbe, 36/42 GS <sup>2</sup> und OC <sup>3</sup> sehr zufrieden, 4/30 nicht zufrieden

			Befragung der Eltern	
Lunzer et al.	2001	10/80 <sup>1</sup>	Befragung der Patienten	3/17 fühlen sich durch Narbe beeinträchtigt, 2/17 stolz auf Narbe
Frybova et al.	2017	38	Befragung der Eltern	35/38 sehr zufrieden, 1/38 unzufrieden, 2/38 keine Angabe
Lindham et al.	1983	16/46 <sup>1</sup>	Befragung der Patienten zu Sorge um entstehende Narbe	1/16 große Sorge, 6/16 leichte Sorge, 9/16 keinerlei Sorge
Koivusalo et al.	2002	11/57 <sup>1</sup>	Befragung der Patienten	11/57 GS <sup>2</sup> und OC <sup>3</sup> Schmerzen der Narbe, 18/57 leiden unter hässlicher Narbe oder dem Nicht-Vorhandensein des Bauchnabels, 7/57 niedriges Selbstwertgefühl, 8/57 nach plastischer Rekonstruktion weiterhin nicht zufrieden, 4/57 Angst vor Schmerzen der Narbe während Schwangerschaft

Tabelle 2 - Überblick Studien zur Operationsnarbe nach Gastroschisis

<sup>1</sup> Anzahl Gastroschisisfälle/Anzahl aller untersuchten Patienten in der Studie

<sup>2</sup> GS = Gastroschisis

<sup>3</sup> OC = Omphalocele

### 1.3.7 Vorhandensein Bauchnabel

Nach operativer Versorgung einer Gastroschisis bleibt nicht immer ein Bauchnabel erhalten. Angaben in der Literatur, wie häufig postoperativ kein Bauchnabel vorhanden ist, variieren stark.

Während in einer Untersuchung von Frybova und Kollegen bei 10,5 % der Patienten kein Bauchnabel vorhanden war (128), berichten Kaiser und Kollegen dies bei 65 % ihrer Patienten (141), Henrich und Kollegen bei 77 % ihrer Patienten (142) und in einer Studie von Lunzer und Kollegen war bei keinem der untersuchten Patienten ein Bauchnabel vorhanden (151).

### 1.3.8 Auftreten von Hernien

Im postoperativen Verlauf tritt bei einem Teil der Gastroschisispatienten eine Hernie im Bereich des Bauchnabels auf. Eine Hernie ist definiert als „Ausstülpung des parietalen Bauchfells über eine präformierte oder sekundär entstandene Lücke“ (152).

Bezogen auf das Krankheitsbild einer Gastroschisis stellt der Anulus umbilicalis, welcher laut Rittler und Kollegen der Ursprungsort einer Gastroschisis ist (6), eine solche präformierte Lücke dar. Entsprechend kann es hier zu einer Nabelhernie kommen.

Darüber hinaus bildet sich im Bereich des ehemaligen Bauchwanddefekts eine bindegewebige Narbe, in der sich durch das Auseinanderweichen von Bindegewebsfasern eine sekundäre Bauchwandlücke mit Herniation entwickeln kann.

Die Klassifikation einer Hernie in Folge einer Gastroschisis als Nabel- oder Narbenhernie wird uneinheitlich gehandhabt. In einer Untersuchung von Henrich und Kollegen traten bei drei von 22 (13,6 %) untersuchten Kindern im Verlauf Nabelhernien auf (142). In einer Untersuchung von Koivusalo und Kollegen trat bei nur einem von 57 (1,8 %) Kindern eine Narbenhernie auf (140).

Kaiser und Kollegen beschreiben, dass 15 der 40 (37,5 %) nachuntersuchten Kinder mit Gastroschisis oder Omphalocele im Verlauf wegen verbliebener Faszienlücken, Narbenhernien oder intestinaler Fehlbildungen erneut stationär behandelt werden mussten (141).

Andere Untersuchungen umgehen die Einteilung als Narben- oder Nabelhernie und bedienen sich des aus dem Englischen entlehnten Begriffs der „ventralen Hernie“ („ventral hernia“). Lindham und Kollegen berichten, 26 von 46 (56,5 %) nachuntersuchten Patienten mit Gastroschisis oder Omphalocele seien wegen einer ventralen Hernie erneut operiert worden, die meisten der betroffenen Kinder waren zwei Jahre alt oder jünger (155). Henrich und Kollegen berichten bei drei von 20 (15 %) untersuchten Kindern über eine ventrale Hernie im Alter von zwei, vier und neun Jahren (142). In einer Untersuchung von Larsson und Kollegen zeigte sich bei sechs von 16 (6,3 %) untersuchten Gastroschisiskindern eine ventrale Hernie (160).

Auch kann es im Rahmen einer Gastroschisis zu einer Rektusdiastase mit Auseinanderweichen der Mm. recti abdomini in der Linea alba kommen, Kaiser und Kollegen berichten dies bei drei von 20 (15 %) nachuntersuchten Kindern (141).

## 1.4 Hypothesen

Über die Pathogenese und Ätiologie der Gastroschisis ist schon vieles bekannt. Wie unterschiedlich sich eine Gastroschisis darstellen kann hinsichtlich Schwere und zusätzlicher Fehlbildungen ist umfassend und konsistent beschrieben, da teilweise nationale Register existieren und entsprechend hohe Fallzahlen erfasst werden (42,46).

Verschiedene Behandlungsansätze bezogen auf das peripartale Management, die operative Versorgung und den postoperativen Kostenaufbau wurden in zahlreichen Studien verglichen und konnten signifikante Unterschiede bezüglich verschiedener Outcome-Parameter, wie Mortalität, Dauer der invasiven Beatmung, Länge des Krankenhausaufenthalts und Dauer des Kostenaufbaus, zeigen (60,109,129).

Die Langzeitergebnisse nach Gastroschisis sind bisher deutlich weniger gut erforscht. Diese sind jedoch in Anbetracht dessen, dass die Grundversorgung der Gastroschisis schon fortgeschritten gut ist, von stärker werdendem Interesse.

Der Verlauf der körperlichen Entwicklung von Kindern mit Gastroschisis wurde bislang nur für einzelne Studienpopulationen, mit geringen Fallzahlen, beschrieben (146). Es wird postuliert, dass die körperliche Entwicklung der betroffenen Kinder ab dem Alter von eineinhalb Jahren der Normalbevölkerung entspricht (128,149,155).

Auch die Ästhetik der Operationsnarben wurde bislang lediglich vereinzelt untersucht. Hier existieren nur Publikationen die eine subjektive Einschätzung der Narbe, die Korrekturbedürftigkeit oder Beschwerden bezüglich der Narbe erheben (siehe Tabelle 2). Es fehlen Untersuchungen, die eine systematische Erfassung der Ästhetik der Narben anhand eines validierten Scores durchführen und so eine objektivere Beurteilung der Narben ermöglichen.

Die Lebensqualität von Kindern mit Gastroschisis wurde bisher durch subjektive Selbsteinschätzung erhoben (128,141,142). Es existieren nur wenige Publikation, die einen validierten Fragebogen bezüglich der Lebensqualität einsetzen (143,144). In einigen dieser Publikation werden Patienten mit Gastroschisis und Patienten mit anderen Erkrankungen gemeinsam untersucht (140).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Behandlung und die Langzeitergebnisse aller Kinder, die in den Jahren 2008 bis 2018 mit einer Gastroschisis an der Charité - Universitätsmedizin Berlin geboren und behandelt wurden, zu evaluieren.

Es sollen folgende Hypothesen untersucht werden:

- 1) Der Kostenaufbau ist für die Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei Kindern mit Gastroschisis wesentlich.**
  
- 2) Die Ästhetik der Operationsnarbe nach Gastroschisiskorrektur ist mit Hilfe eines Narbenscores objektivierbar.**
  
- 3) Die Lebensqualität von Kindern mit Gastroschisis ist der von Kindern ohne Gastroschisis nicht unterlegen.**

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Studiendesign

Bei der Studie, die dieser Arbeit zugrunde liegt, handelt es sich um eine Beobachtungsstudie mit retrospektivem und prospektivem Anteil. Es wurden retrospektiv die während der Behandlung erhobenen Daten systematisch erfasst. Prospektiv wurden im Rahmen von Nachuntersuchungen die weitere körperliche Entwicklung, die Lebensqualität und die Operationsnarbe untersucht. Das Studienvorhaben wurde in einem Ethikantrag der Ethikkommission der Charité zur Beurteilung dargelegt und mit positivem Votum vom 31.05.2019 genehmigt.

### 2.2 Endpunkte

Um den Behandlungserfolg zu erfassen und besser objektivierbar zu machen, wurden für diese Studie die unten tabellarisch aufgeführten Endpunkte definiert (siehe Tabelle 3). Es wurden in besonderem Maße Endpunkte berücksichtigt, die in der aktuellen Literatur bisher nur unzureichend untersucht wurden. Darüber hinaus orientierten wir uns daran, welches häufig berichtete Endpunkte in Studien an Patienten mit Gastroschisis sind (161) und dementsprechend eine gute Vergleichsmöglichkeit darstellen.

---

#### Endpunkte

---

- Mortalität [ja, nein]
  - Länge des Krankenhausaufenthaltes [d]
  - Dauer der maschinellen Beatmung [d]
  - weiterhin Bedarf parenteraler Ernährung [ja, nein]
  - Dauer des Kostaufbaus [d]
  - Auftreten einer Hernie [ja, nein]
  - Gewichts- und Größenentwicklung [Perzentilen]
  - Lebensqualität (KINDL<sup>R</sup> Fragebogen)
  - Punktwert Scar Cosmesis Assessment and Rating Scale
- 

Tabelle 3 - untersuchte Endpunkte

## 2.3 Erhobene Parameter

Für die retrospektive Analyse wurden zum einen Basischarakteristika des Patientenkollektivs erhoben und zum anderen Daten der initialen Behandlung unterteilt in Parameter des peripartalen Managements, der postoperativen Ernährung und der operativen Versorgung. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die erhobenen Parameter.

---

### **Basischarakteristika des Patientenkollektivs**

---

- Geschlecht [männlich, weiblich]
- Geburtsgewicht [g]
- Körperlänge bei Geburt [cm]
- Gestationsalter [d]
- Apgar-Score 1 min, 5 min und 10 min nach der Geburt
- Nabelschnur-pH nach der Geburt
- Lokalisation des Defekts [rechts, links, nicht näher beschrieben]
- Größe des Defekts [mm]
- prolabierte Organe [ausschließlich Darm, Darm und weitere Organe]
- Zustand der prolabierten Organe [gut perfundiert, mäßig verdickt und entzündlich verändert, beginnend durchblutungsgestört, nekrotisch]
- Alter der Mutter bei Geburt [J]

---

### **Parameter peripartales Management**

---

- Art der Entbindung [vaginal, Sectio]
- antenatale Diagnosestellung [ja, nein]
- Lebenszeit bis zum Beginn chirurgischer Maßnahmen [min]

---

### **Parameter postoperative Ernährung**

---

- Lebenstag Beginn parenterale Ernährung
- Gesamtdauer der parenteralen Ernährung [d]
- Lebenstag Beginn enterale Ernährung
- Gewicht bei Entlassung [g]
- Verhältnis Geburtsgewicht zu Gewicht bei Entlassung

---

### **Parameter operative Versorgung**

---

- Dauer der Operation [min]
  - Technik des operativen Defektverschlusses [primär, sekundär, Patch]
  - Blasendruck postoperativ [mmHg]
  - 1. Operateur [Name]
  - Sepsis als dokumentierte Diagnose [ja, nein]
-

- 
- Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) als dokumentierte Diagnose [ja, nein]
  - Wundinfektion nach Definition des Center for Disease Control and Prevention (162) [ja, nein]
  - Nahtdehiszenz als Diagnose oder in den Behandlungskurven dokumentiert [ja, nein]
- 

Tabelle 4 - erhobene Variablen

## 2.4 Datenakquirierung

Mithilfe der Suchfunktion der von der Charité verwendeten Computersoftware SAP Version *Patient Management IS-H* (SAP SE, Walldorf, Deutschland) wurden alle betroffenen Kinder identifiziert, die im Zeitraum zwischen Januar 2008 und Dezember 2018 entbunden wurden und für die die Diagnose einer Gastroschisis nach ICD-10 (163) (Q79.3 Gastroschisis) codiert war. Es wurden alle betroffenen Kinder eingeschlossen, unabhängig von zusätzlich bestehenden Fehlbildungen oder Syndromen.

Insgesamt wurden 66 Kinder in die Studie eingeschlossen. Die perioperativen Routinedaten ließen sich der Falldokumentation in SAP (SAP SE, Walldorf, Deutschland) entnehmen, darüber hinaus wurde die Dokumentation der intensivmedizinischen Betreuung in der Computersoftware Copra (COPRA System GmbH, Berlin, Deutschland) nachvollzogen. Zeitlich weit zurückliegende Fälle waren digital nicht vollständig dokumentiert, sodass die Anforderung der entsprechenden Papierakten aus dem Alt-Archiv der Charité erfolgte. Es wurden bei einigen Kinder der Studienpopulation Kontrolluntersuchungen, unabhängig von diesem Studienvorhaben, durchgeführt und ebenfalls in SAP dokumentiert. Falls dies möglich war, wurde aus der Dokumentationen dieser Kontrolltermine erhoben, ob im weiteren Verlauf eine Nabelhernie auftrat und wie die Gewichts- und Größenentwicklung verlief.

Die Erfassung der Routinedaten erfolgte pseudonymisiert. Es wurde im Vorfeld jedem Patienten eine spezifische Fallnummer zugeordnet, die keine Rückschlüsse auf die Identität der Patienten zuließ. Unter Verwendung dieser Fallnummern erfolgte die Dokumentation in Tabellenform mithilfe der Software Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA). Die Teilnehmeridentifikationsliste wurde in Papierform in einem abschließbaren Schrank in der kinderchirurgischen Klinik verwahrt. Zugang hierzu hatte einzig die Studienleiterin. Die elektronische Datenverarbeitung erfolgt ausschließlich pseudonymisiert.

## 2.5 Nachuntersuchung

Die Familien der betroffenen Kinder wurden telefonisch kontaktiert, dafür wurden die in SAP hinterlegten Telefonnummern verwendet. Bestand bei den kontaktierten Familien grundlegendes Interesse an der Studienteilnahme, wurden den Familien anschließend Studieninformationen zugesandt. Sofern die betroffenen Kinder bereits das 5. Lebensjahr vollendet hatten, wurden zusätzlich Studieninformationen in kindgerechter Sprache versandt. Bei auch nach Erhalt der Studieninformationen weiterhin bestehendem Interesse an einer Studienteilnahme, wurde ein Untersuchungstermin in der kinderchirurgischen Poliklinik vereinbart. Zu dem Termin wurde den Eltern erneut die Möglichkeit gegeben, die Studieninformationen zu lesen und Nachfragen zu stellen, anschließend wurde die Einwilligungserklärung den Sorgeberechtigten zur Unterschrift vorgelegt.

Nach Einwilligung der Sorgeberechtigten erfolgte eine standardisierte Nachuntersuchung entsprechend dem Studienprotokoll. Es wurden zunächst aktuelle Körpergröße und Gewicht bestimmt. Es wurde erhoben, inwiefern Beschwerden bezüglich der Ernährung und Verdauung bestehen und ob es nach der initialen Krankenhausentlassung zu erneuten Krankenhausaufenthalten beziehungsweise zu weiteren Operationen gekommen war. Die Dokumentation erfolgte unter Verwendung der dem jeweiligen Kind zugehörigen Fallnummer. Im Anschluss wurden die Eltern gebeten, den KINDL<sup>R</sup> Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität auszufüllen, die Operationsnarbe wurde fotodokumentiert und es wurde *die Scar Cosmesis Assessment and Rating (SCAR)* Skala zu Beurteilung der Narbe ausgefüllt.

Erhebungsbogen „Einflussfaktoren auf das Behandlungsergebnis bei Gastroschisis“	
Datum der Erhebung:	Studienarzt/Studienärztin:
Fallnummer:	
<u>aktuell</u>	
Alter: _____	ggf. korrigiertes Alter: _____
Gewicht: _____	Größe: _____
Perzentile Gewicht: _____	Perzentile Größe: _____
Wie gestaltet sich derzeit die Ernährung?	
<input type="radio"/> vollständig enteral <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> vollständig oral</li> <li><input type="radio"/> Nahrungsergänzung: _____</li> </ul>	
<input type="radio"/> parenteral <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> teilparenteral</li> <li><input type="radio"/> vollständig parenteral</li> </ul>	
Gibt es sonstige Beschwerden?	
<input type="radio"/> chronische Bauchschmerzen <input type="radio"/> Nahrungsmittelunverträglichkeiten: _____ <input type="radio"/> Stuhlunregelmäßigkeiten <input type="radio"/> sonstiges: _____ <input type="radio"/> nein	
Kam es bei Ihrem Kind im Verlauf nach der Operation zu einem Nabelbruch (Nabelhernie)?	
<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
Wurde Ihr Kind wegen eines Nabelbruchs (Nabelhernie) operiert?	
<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
Wurde Ihr Kind im Verlauf nach der Erstversorgung ein weiteres Mal operiert?	
<input type="radio"/> ja: _____ <input type="radio"/> nein	
<u>Abschnitt zur Lebensqualität</u>	
es wurde folgender Fragebogen ausgefüllt	
<input type="radio"/> KINDL <sup>R</sup> Elternversion 3-6 Jahre <input type="radio"/> KINDL <sup>R</sup> Elternversion 7-17 Jahre	

Abbildung 1 - Erhebungsbogen Abschnitt 1

## 2.6 KINDL<sup>R</sup> Fragebogen

Um die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Kinder mit Gastroschisis zu untersuchen, setzten wir den KINDL<sup>R</sup> Fragebogen ein. Die ursprüngliche Version, der KINDL Fragebogen, wurde 1994 von Frau Prof. Monika Bullinger spezifisch für die Erhebung der Lebensqualität von Kindern entwickelt (164). Nach Überarbeitung in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Ulrike Ravens-Sieberer entstand 1998 der KINDL<sup>R</sup> Fragebogen (165). Der KINDL<sup>R</sup> Fragebogen untersucht sechs Dimensionen der Lebensqualität: „körperliches Wohlbefinden“, „emotionales Wohlbefinden“, „Selbstwert“, „Wohlbefinden in der Familie“, „Wohlbefinden in Bezug auf Freunde/Gleichaltrige“ und „schulisches Wohlbefinden“. Bezüglich jeder Dimension werden vier Fragen gestellt, sodass insgesamt 24 Fragen, durch Auswahl einer der Möglichkeiten einer vorgegebenen mehrstufigen Antwortskala, beantwortet werden (166). Die Antwortskala ist dabei 5-stufig (nie, selten, manchmal, oft, immer). Anschließend erfolgt die Transformation der Skalenwerte auf Werte von 0-100 (167). Es existieren Versionen des KINDL<sup>R</sup> zur Selbstbefragung und zur Fremdbefragung (Elternversion). Der Fragebogen zur Selbstbefragung ist für drei Altersgruppen unterschiedlich, für 4- bis 6-Jährige, 7- bis 13-Jährige und 14- bis 17-Jährige. Die Versionen zur Fremdbefragung unterscheidet sich für zwei Altersgruppen, für 3- bis 6-Jährige und für 7- bis 17-Jährige. Im Rahmen unserer Untersuchung nutzten wir stets die Version der Fremdbefragung (Elternversion). Es liegen Normwerte des KINDL<sup>R</sup> Fragebogens für die Population der in Deutschland lebenden Kinder und Jugendlichen vor (166). Diese Normwerte bildeten die Grundlage für den Vergleich der Lebensqualität von Kinder mit Gastroschisis mit der Lebensqualität der Normalbevölkerung.

## 2.7 Scar Cosmesis Assessment and Rating (SCAR) Score

Die Beurteilung der Narbe sollte standardisiert erfolgen, daher wurde neben der Fotodokumentation ein Narbenscore angewandt. Die am häufigsten genutzten Narbenscores sind die *Patient and Observer Scar Assessment Scale* (POSAS) und die *Vancouver Scar Scale* (VSS) (168–170). Die VSS wurde 1990 von Sullivan beschrieben und ursprünglich für Brandwunden entwickelt (171). Es werden die Vaskularisierung, die Hypertrophie, die Flexibilität und die Pigmentierung der Narbe beurteilt. Da es sich bei den Narben unserer Studienteilnehmer stets um postoperative, meist lineare Narben

handelt, wurden die Kategorien als nicht passend bewertet und diese Skala nicht verwendet. Der POSAS (172) ist validiert zur Beurteilung linearer Narben (173) und ist aufgeteilt in einen Teil zur Einschätzung durch Fachpersonal und einen Patientenbefragungsteil. Der Patientenbefragungsteil ist sehr ausführlich und für kleine Kinder schwer zu beantworten, daher kam auch dieser viel angewandte Score nicht zum Einsatz. Wir entschieden uns schlussendlich für die Verwendung des *Scar Cosmesis and Assessment Rating* (SCAR) Scores, da dieser speziell zur Beurteilung postoperativer Narben 2016 von Kantor entwickelt wurde (174). Der Score ist bisher nicht sehr gebräuchlich, wurde jedoch als genau passend für die erwarteten postoperativen Narben des Studienkollektiv bewertet und ist als Score auch zur Evaluierung von fotodokumentierten Narben validiert (175). Der SCAR Score ist unterteilt in zwei Abschnitte, einen Teil zur Beurteilung der Narbe durch Fachpersonal und einen Teil zur Befragung der Betroffenen. Durch das Fachpersonal wird die Ausdehnung der Narbe (scar spread), die Rötung (erythema), die Pigmentierung (dyspigmentation), sichtbare Fadeneinstichstellen (track marks, suture marks), Hypertrophie/ Atrophie (hypertrophy, atrophy) und der Gesamteindruck (overall impression) beurteilt. Die Betroffenen werden nach Juckreiz und Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden an der Narbe gefragt. Bei kleinen Kindern, die die Fragen nicht selbst beantworten konnten, wurde die Einschätzung der Eltern erhoben. Der maximal zu erreichende Punktwert ist 15. Die entsprechenden Punktwerten der unterschiedlichen Antwortmöglichkeiten sind in Abbildung 2 dargestellt.

## 2.8 Fotodokumentation

Für die Durchführung der Fotodokumentation der Operationsnarben wurde ein standardisiertes Vorgehen festgelegt. Die Studienpatienten wurden grundsätzlich liegend vor einfarbig blauem Hintergrund fotografiert. Die Narbe wurde dann in einem Abstand von circa 30 cm und in einem Winkel von 90° zur Oberfläche fotografiert. Durch Verwendung des Blitzes wurde der Lichteinfall standardisiert und zur späteren objektiven Einschätzung der Größenausdehnung wurde ein Messstreifen mit Zentimeterskala neben der Narbe platziert. Verwendet wurde eine klinikeigene Kamera (Sony DSC-HX300/BC 20.4 Megapixel). Die Aufnahmetechnik (Funktionseinstellung der Kamera) blieb unverändert und war daher bei jedem Studienteilnehmer gleich.

### Abschnitt Ästhetik der Operationsnarbe

#### SCAR Scale

##### Clinician questions

- Scar spread
  - o 0 = None/ near invisible
  - o 1 = Pencil-thin line
  - o 2 = Mild spread, noticeable on close inspection
  - o 3 = Moderate spread, obvious scarring
  - o 4 = Sever spread
- Erythema
  - o 0 = None
  - o 1 = Light pink, some telangiectasias may be present
  - o 2 = Red, many telangiectasias may be present
  - o 3 = Deep red or purple
- Dyspigmentation (includes hyperpigmentation and hypopigmentation)
  - o 0 = Absent
  - o 1 = Present
- Track marks or suture marks
  - o 0 = Absent
  - o 1 = Present
- Hypertrophy/ Atrophy
  - o 0 = None
  - o 1 = Mild: palpable, barely visible hypertrophy or atrophy
  - o 2 = Moderate: clearly visible hypertrophy or atrophy
  - o 3 = Severe: marked hypertrophy or atrophy or keloid formation
- Overall impression
  - o 0 = Desirable scar
  - o 1 = Undesirable scar

##### Patient questions

- Have you been bothered by any itch from the scar in the past 24h?
  - o 0 = No
  - o 1 = Yes
- Have you been bothered by any pain from the scar in the past 24 h?
  - o 0 = No
  - o 1 = Yes

Total score: \_\_\_\_\_

#### Fotodokumentation durchgeführt

- o ja
- o nein

##### standardisiertes Vorgehen zur Fotodokumentation:

- der/die Studienpatient/-in wird liegend fotografiert
- der Hintergrund ist einfarbig blau, dafür wird ein Laken auf der Patientenliege ausgebreitet
- die Narbe wird in einem Abstand von ca. 30cm und einem Winkel von 90 ° zur Oberfläche fotografiert
- der Lichteinfall wird durch Verwendung des Blitzes standardisiert
- zur objektiven Beurteilung der Narbenausdehnung wird ein Messstreifen mit Zentimeterskala für das Foto neben der Narbe platziert

Abbildung 2 - Erhebungsbogen Abschnitt 2

## 2.9 Auswertung der Daten

Die Datenauswertung erfolgte mittels des Programms IBM SPSS Statistics für Windows, Version 26 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA). Wir betrachteten alle Ergebnisse mit  $p < 0,05$  als statistisch signifikant. Kontinuierliche Variablen wurden beschrieben durch Mittelwert, Standardfehler des Mittelwerts, Maximum und Minimum, gültige Anzahl und 95% Konfidenzintervall der Mittelwerte. Für kategoriale Variablen wurden die absolute Anzahl und der Anteil in Prozent angegeben.

Zur Analyse des Anstiegs der Fallzahlen pro Jahr führten wir eine lineare Regression durch.

Die Analyse von Einflussfaktoren auf die Mortalität erfolgte mittels Chi<sup>2</sup>-Tests für kategoriale Variablen. Getestet wurden zusätzliche Fehlbildungen, komplexe Gastroschisis, prolabierte Organe (ausschließlich Darm oder Darm und weitere Organe) und Sepsis. Für lineare Variablen erfolgte zunächst eine multivariate Analyse (MANOVA): getestet wurde ein Zusammenhang zu Zeit bis Beginn chirurgischer Maßnahmen, Alter der Mutter bei Geburt, Geburtsgewicht, Körperlänge bei Geburt, Gestationsalter, Apgar-Score nach 1 min, nach 5 min und nach 10 min. Die so identifizierten Faktoren wurden mittels zweiseitiger t-Tests überprüft. Die Korrektur der p-Werte bei Mehrfachtests erfolgte nach Holm-Bonferroni mit Hilfe eines Excel-Macros (176). Die Durchführung einer logistischen Regression oder weiterführender Survival-Analysen (Kaplan-Meier, Cox proportional hazard ratios) war bei lediglich zwei verstorbenen Patienten nicht sinnvoll.

Für die Analyse der Einflussfaktoren auf die Länge des Krankenhausaufenthalts, die Dauer der invasiven Beatmung und die Dauer des Kostaufbaus führten wir eine multiple lineare Regression durch.

Für die Länge des Krankenhausaufenthaltes berücksichtigten wir als mögliche Faktoren Gestationsalter, erste enterale Ernährung, Dauer des Kostaufbaus, Auftreten einer Sepsis, Vorliegen einer komplexen Gastroschisis, Operationstechnik des Bauchwandverschlusses, prolabierte Organe, Zustand prolabierter Organe; für die Dauer der invasiven Beatmung Zeit von Geburt bis Beginn chirurgischer Maßnahmen, Apgar-Score 1 min, Apgar-Score 5 min, Apgar-Score 10 min, Nabelschnur-pH, Gestationsalter, Geburtsgewicht, prolabierte Organe, Zustand prolabierter Organe, komplexe Gastroschisis, Auftreten einer Sepsis und für die Dauer des Kostaufbaus berücksichtigten

wir Lebenstag der ersten enteralen Nahrung, Vorliegen einer komplexen Gastroschisis, Gestationsalter, Geburtsgewicht und Zustand der prolabierte Organe.

Die Analyse von Einflussfaktoren auf den Endpunkt „weiterhin Bedarf parenteraler Ernährung“ erfolgte für kategoriale Variablen ebenfalls mittels Chi<sup>2</sup>-Tests. Getestet wurden komplexe Gastroschisis, zusätzliche Fehlbildungen, prolabierte Organe und Sepsis während der Erstversorgung. Für lineare Variablen erfolgte zunächst eine multivariate Analyse (MANOVA), getestet wurde ein Zusammenhang zu Zeit bis Beginn chirurgischer Maßnahmen, Alter der Mutter, Geburtsgewicht, Gestationsalter, Apgar-Score nach 1 min, nach 5 min und nach 10 min. Die so identifizierten Faktoren wurden mittels zweiseitiger t-Tests überprüft. Die Korrektur der p-Werte bei Mehrfachtests erfolgte ebenfalls nach Holm-Bonferroni. Die Durchführung einer logistischen Regression war bei nur drei Kindern, die weiterhin parenterale Ernährung benötigen, nicht sinnvoll.

Die Auswertung der erhobenen Daten von Größe und Gewicht im Verlauf erfolgte als Vergleich der Perzentilen bei Geburt und bei der Nachuntersuchung mittels t-Tests für gepaarte Stichproben. Zusätzlich erfolgte ein Vergleich der Anteile der Kinder, die zu den jeweiligen Zeitpunkten unter der 10. Perzentile lagen, mittels Chi<sup>2</sup>-Tests auf Unabhängigkeit der Verteilungen.

Zur Analyse der Einflussfaktoren für das Auftreten von Nabelhernien führten wir eine logistische Regression mit schrittweisem Rückwärts-Ausschluss der Variablen nach Likelihood-Ratio durch. Berücksichtigt wurden Geburtsgewicht, Gestationsalter, Subkutannaht (durchgeführt, nicht durchgeführt), chirurgische Erweiterung des Bauchwanddefektes, Hautnaht (intrakutan, transkutan), Technik des Defektverschlusses (primär, sekundär, Patch), komplexe Gastroschisis, Auftreten einer Wundinfektion, Auftreten einer Nahtdehiszenz. Da lediglich für das Auftreten einer Wundinfektion ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Nabelhernien gezeigt werden konnte, erfolgte hier ein Chi<sup>2</sup>-Test auf Unabhängigkeit der Verteilungen.

Für die Analyse der Einflussfaktoren auf den SCAR Scale Punktwert führten wir ebenfalls eine multiple lineare Regression durch. Als mögliche Einflussfaktoren wurden die Variablen Wundinfektion, Nahtdehiszenz, Verschluss technik, weitere Operationen im Nabelbereich, chirurgische Erweiterung des Defekts während der Erstversorgung, Hautnaht und Subkutannaht berücksichtigt.

Die Auswertung der KINDL<sup>R</sup> Fragebögen erfolgte mit Hilfe der von den Autoren des Fragebogens zur Verfügung gestellten SPSS-Syntax (177). Anschließend testeten wir die Ergebnisse unseres Patientenkollektivs auf Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu den offiziellen Referenzwerten der Normalbevölkerung (166). Wir gingen davon aus, dass eine Abnahme des durchschnittlichen KINDL Gesamtwerts oder einer seiner Unterkategorien von 3 Punkten oder weniger keine klinisch relevante Differenz darstellt. Wir berechneten für die Mittelwerte unseres Patientenkollektivs das einseitige 95% Konfidenzintervall nach unten und prüften anschließend, ob der so errechnete niedrigste mögliche Wert innerhalb des oben genannten Rahmens lag. Im Anschluss führten wir eine lineare Regression zur Identifizierung von Einflussfaktoren auf den KINDL Gesamtwert durch, einbezogen wurden die Variablen komplexe Gastroschisis, Auftreten einer Sepsis, Gestationsalter, Alter der Mutter bei Geburt, Dauer des Krankenhausaufenthaltes und der Zustand der prolabierte Organe.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Beschreibung und Charakterisierung des Patientenkollektivs

Es wurden 66 Kinder mit Gastroschisis in die Studie eingeschlossen. Die perioperativen Daten aller 66 Kinder wurden erhoben.

Es konnten 22 Kinder nachuntersucht werden, weil teilweise keine Bereitschaft zur Durchführung einer Nachuntersuchung zu Studienzwecken bestand und weil die Eltern einiger Kinder aufgrund nicht mehr aktueller Telefonnummern nicht kontaktiert werden konnten.

Der KINDL<sup>R</sup> Fragebogen wurde für elf Kinder erhoben, welche bereits älter als 3 Jahre waren, dem Mindestalter zum Erheben des KINDL<sup>R</sup>-Fragebogens.

Die Narbe von 21 Kindern wurde fotodokumentiert und mittels SCAR Scale evaluiert, eines der nachuntersuchten Kinder ließ eine Fotodokumentation nicht zu.

In unserem Patientenkollektiv waren 32 der Kinder weiblich (48,5%) und 34 Kinder männlich (51,5%).

Bei nahezu allen Patienten des Kollektivs (98,5%) wurde die Verdachtsdiagnose einer Gastroschisis bereits pränatal gestellt. Bei einem Patienten waren im Rahmen der Schwangerschaft keine Vorsorgeuntersuchungen erfolgt, sodass das Vorliegen der Gastroschisis erst zum Zeitpunkt der Geburt diagnostiziert werden konnte.

Das mittlere Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt betrug 35 + 5 Schwangerschaftswochen beziehungsweise 250 Tage (95% KI 247 - 252). Ein Kind wurde mit 29 + 6 Schwangerschaftswochen geboren und ist im nachfolgenden Diagramm (Abbildung 3) als Ausreißer dargestellt.

Das Gestationsalter schwankte zwischen 32 + 4 SSW (228 Tage) und 39 + 5 SSW (278 Tage). Insgesamt wurden 51 (77,3%) der Kinder vor der vollendeten 37. SSW ( $\leq$  36 + 6 SSW) geboren und waren damit Frühgeburten.

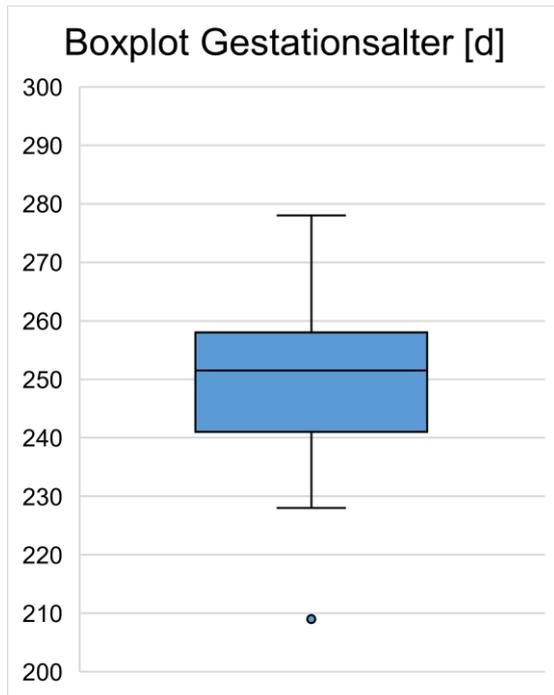


Abbildung 3 - Verteilung des Gestationsalters dargestellt als Boxplot

Median 252 Tage, Interquartilenabstand 241 Tage bis 258 Tage, oberer Whisker 278 Tage, unterer Whisker 228 Tage, Ausreißer 209 Tage

Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 2418 Gramm [95% KI 2308 g – 2528 g], bezogen auf das jeweilige Gestationsalter lag das Geburtsgewicht der Kinder im Mittel im Bereich der 30. Gewichtsperzentile [95% KI 24 - 36]. Unterhalb der 10. Gewichtsperzentile lagen 18 Kinder (18/66, 27,3%). Das Geburtsgewicht korrelierte dabei mit dem Gestationsalter ( $R = 0,643$ ,  $p < 0,01$ ), dargestellt in Abbildung 4.

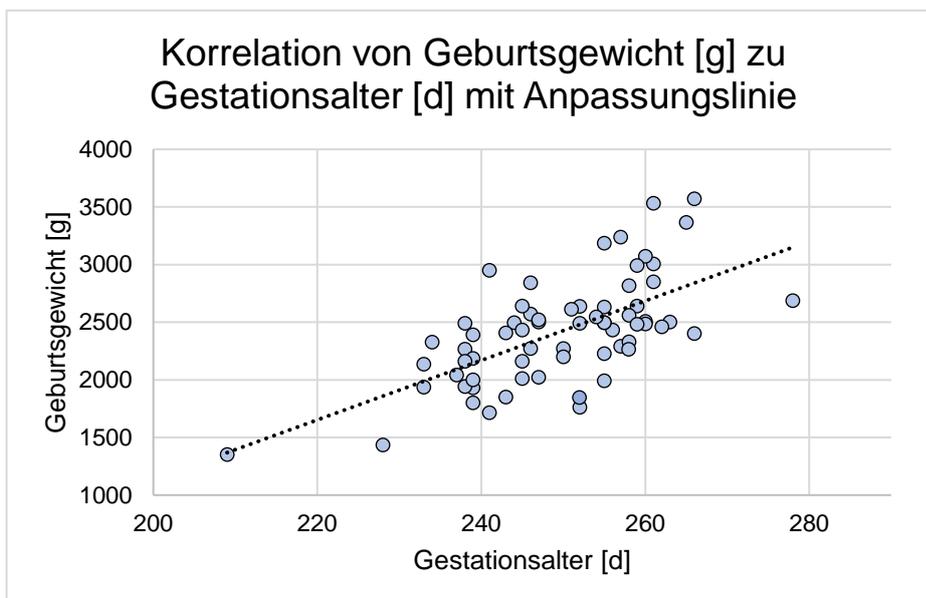


Abbildung 4 - Geburtsgewicht in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Die Körperlänge bei Geburt lag im Mittel bei 45,1 cm, bezogen auf das Gestationsalter entsprach dies im Mittel der 25. Perzentile [95% KI 19 - 32]. Auch die Körperlänge bei Geburt korrelierte mit dem Gestationsalter ( $R = 0,353$ ,  $p < 0,01$ ).

Der mittlere APGAR Wert nach einer Minute lag bei 8, nach fünf Minuten bei 9 und nach zehn Minuten bei 9. Der Nabelschnur-pH lag im Mittel bei 7,28 [95% KI 7,27 – 7,29] und schwankte dabei zwischen Werten von 7,15 und 7,37.

Bei 12 Kindern (18,2%) zeigte sich zusätzlich eine Atresie, Stenose, Perforation oder ein Volvulus im Sinne einer komplexen Gastroschisis. Bei zwei Kindern (3,0%) bestanden zusätzliche, von der Gastroschisis unabhängige, Fehlbildungen.

Sofern die Lokalisation des Defekts dokumentiert war, was bei 38 Kindern der Fall war, lag dieser stets rechts des Nabels. Die mittlere Größe des Defekts lag bei 29 mm [95% KI 26 – 32 mm]. Bei 41 Kindern (66,1%) zeigten sich ausschließlich Darmanteile durch den Defekt der Bauchwand prolapiert, bei 21 Kindern (33,9%) prolapierten zusätzlich weitere Organe durch den Defekt. Bei 4 Kindern wurde nicht beschrieben, welche Organe prolapierten.

Der initiale, präoperative Zustand der prolapierten Organe wurde in den Operationsberichten stets beschrieben und wie folgt kategorisiert: **1. gut perfundiert** (58,3%), **2. mäßig verdickt und entzündlich verändert** (35,0%), **3. beginnend durchblutungsgestört** (3,3%) oder **4. nekrotisch** (3,3%). Bei 6 Kindern wurde der Zustand der prolapierten Organe nicht dokumentiert.

Das durchschnittliche Alter der Mütter zum Zeitpunkt der Geburt lag bei 25 Jahren [95% KI 24 - 26]. Die jüngste Mutter war 15 Jahre, die älteste Mutter 39 Jahre alt.

Einen Überblick über die kontinuierlichen Variablen, die das Patientenkollektiv beschreiben gibt Tabelle 5. Die kategorialen Variablen sind in Tabelle 6 dargestellt.

Variable	Mittelwert	Standardfehler Mittelwert	Min - Max	95% unteres – 95% oberes KI des Mittelwerts	gültige Anzahl (n)
Geburtsgewicht [g]	2418	55	1350 - 3570	2308 - 2528	66
Geburtsgewicht [Perzentile]	30.	3	1. – 91.	24. – 36.	66

Körperlänge bei Geburt [cm]	45,1	0,5	32,5 – 53,0	44,1 – 46,1	66
Körperlänge bei Geburt [Perzentile]	25.	3	0. – 95.	19. – 32.	66
Gestationsalter [d]	250	1	209 - 278	247 - 252	66
Apgar 1min	8	0	1 - 9	7 - 8	65
Apgar 5min	9	0	5 - 10	8 - 9	66
Apgar 10min	9	0	7 - 10	9 – 9	66
Nabelschnur-pH	7,28	0,01	7,15 – 7,37	7,27 – 7,29	65
Größe des Defekts [mm]	29	1	15	26	26
Alter der Mutter bei Geburt [Lebensjahr]	25	1	15	24	66

Tabelle 5 - Überblick kontinuierliche Variablen zur Charakterisierung des Patientenkollektivs

Variable		Anzahl	Anteil (%)
Geschlecht	weiblich	32	48,5 %
	männlich	34	51,5 %
komplexe Gastroschisis	ja (Atresie, Stenose, Perforation, Volvulus)	12	18,2 %
	nein	54	81,8 %
zusätzliche Fehlbildungen	ja	2	3,0 %
	nein	64	97,0 %
Pränatale Diagnosestellung	ja	65	98,5 %
	nein	1	1,5 %
prolabierte Organe	ausschließlich Darm (Dünn- und Dickdarm)	41	66,1 %
	Darm und weitere Organe	21	33,9 %
Zustand prolabierter Organe	gut perfundiert	35	58,3 %
	mäßig verdickt, entzündlich verändert	21	35,0 %
	beginnend durchblutungsgestört	2	3,3 %
	nekrotisch	2	3,3 %
Lokalisation des Defekts	rechts	38	57,6 %
	nicht beschrieben	28	42,4 %

Tabelle 6 - Überblick kategoriale Variablen zur Charakterisierung des Patientenkollektivs

Wir beobachteten einen Anstieg der Fallzahl pro Jahr. In der linearen Regression zeigte sich dieser Anstieg statistisch signifikant. Pro Jahr kam es im Schnitt zu 0,27 Fällen mehr als im Vorjahr ( $p = 0.034$ , korrigiertes  $R^2 = 0,343$ , Regressionskoeffizient 0,273). Diese Entwicklung ist in Abbildung 5 veranschaulicht.

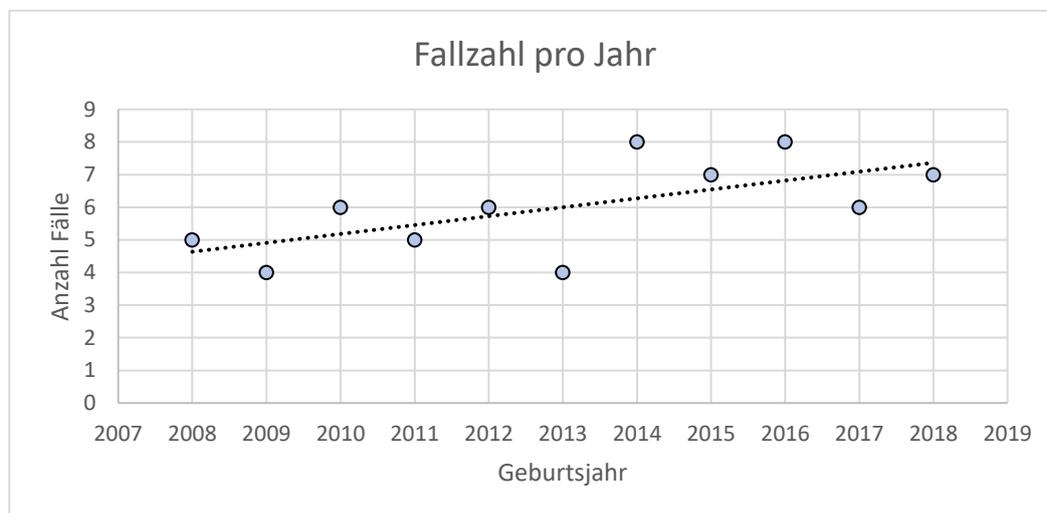


Abbildung 5 – Entwicklung der Anzahl der Gastroschisisfälle pro Jahr

## 3.2 Unterschiede der individuellen klinischen Verläufe und der Behandlung

### 3.2.1 Peripartales Management

Alle 66 Kinder (100%) wurden per Kaiserschnitt entbunden. Anhand der Falldokumentation ließ sich für jedes der betroffenen Kinder ermitteln, wieviel Zeit vergangen war zwischen der Entbindung und dem Beginn der chirurgischen Maßnahmen. Im Durchschnitt waren es 2 Stunden und 16 Minuten [95% KI 121 – 151 min]. Am schnellsten gelang es bei einem Kind in nur 51 Minuten, der längste Zeitraum waren 5 Stunden und 27 Minuten. Die wichtigsten Daten bezüglich der Zeit zwischen Geburt und Beginn chirurgischer Maßnahmen sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Variable	Mittelwert	Standardfehler Mittelwert	Min - Max	95% unteres – 95% oberes KI des Mittelwerts	gültige Anzahl (n)
Zeit von Geburt bis Beginn chirurgische Maßnahmen [min]	136	8	51 - 327	121 - 151	66

Tabelle 7 - Deskriptive Statistik Zeit von Geburt bis Beginn chirurgische Versorgung

### 3.2.2 Operative Versorgung

Im Mittel dauerte die initiale, erstversorgende Operation 78 Minuten [95% KI 70 – 85 min]. Die Gesamtdauer der Operation definierten wir dabei als Zeit zwischen Beginn der chirurgischen Maßnahmen und Ende der chirurgischen Maßnahmen.

Um den Bauchwanddefekt zu verschließen wurden drei unterschiedliche Methoden angewandt. Der Defekt wurde entweder primär mit Nähten direkt verschlossen (89,2%), die prolabierte Organe wurden zunächst in einem sterilen Beutel („silo“) gelagert und der Defekt wurde zweizeitig, sekundär verschlossen (1,5%) oder es wurde ein Patch verwendet und der Defekt wurde dadurch ebenfalls primär verschlossen (9,2%). Bei 18 Kindern (28,1%) wurde der Defekt operativ erweitert, um die Reposition der prolabierten Organe zu ermöglichen. Die Durchführung einer Subkutannaht wird in den Operationsberichten von 17 Kindern (26,6%) beschrieben. Die Hautnaht wurde in 46 Fällen (71,9%) transkutan und in 18 Fällen (28,1%) intrakutan durchgeführt.

Im Allgemeinen herrscht in der kinderchirurgischen Abteilung der Charité Virchow Klinikum der Konsens, die Nabelschnur im Rahmen der operativen Versorgung zu belassen. Tatsächlich dokumentiert war dies bei 46 Kindern. Es wurde andererseits in keinem der Operationsberichte der übrigen Kinder das Entfernen der Nabelschnur dokumentiert.

Der unmittelbar postoperativ gemessene Blasendruck wurde bei 27 Kindern dokumentiert und lag im Mittel bei 12 mmHg [95% KI 10 – 14 mmHg]. Die wichtigsten Daten bezüglich der operativen Versorgung sind in Tabelle 8 und 9 zusammengefasst.

<b>Variable</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardfehler Mittelwert</b>	<b>Min - Max</b>	<b>95% unteres – 95% oberes KI Mittelwert</b>	<b>gültige Anzahl (n)</b>
Zeit Geburt bis Beginn chirurgische Maßnahmen [min]	136	8	51 - 327	121 - 151	66
Dauer der OP [min]	78	4	27 - 143	70 - 85	65
Blasendruck postoperativ [mmHg]	12	1	4 - 25	10 - 14	27

Tabelle 8 - Deskriptive Statistik der linearen Variablen der operativen Versorgung

Variable		Anzahl	Anteil (%)
Verschlusstechnik	primär	58	89,2%
	sekundär	1	1,5%
	Patch	6	9,2%
Erweiterung des Defekts	ja	18	28,1%
	nein	46	71,9%
Subkutannaht	ja	17	26,6%
	nein	47	73,4%
Hautnaht	transkutan	46	71,9%
	intrakutan	18	28,1%
Nabelschnur belassen	ja	46	69,7%
	nicht beschrieben	20	30,3%

Tabelle 9 - Deskriptive Statistik der kategorialen Variablen der operativen Versorgung

Als erster Operateur waren in den beobachteten zehn Jahren 23 unterschiedliche Chirurgen dokumentiert. Der erste Operateur ist der Chirurg, der die Operation durchführt. In der Regel wird er durch einen weiteren Chirurgen, die erste Assistenz, unterstützt. Die folgende Abbildung 6 gibt einen Überblick darüber, wie viele Fälle der jeweilige Chirurg in den beobachteten zehn Jahren als erster Operateur behandelte. Es zeigt sich, dass fünf Chirurgen (22%) vier oder mehr Kinder in den beobachteten zehn Jahren operierten. 18 der behandelnden Chirurgen (78%) haben ein bis maximal drei Kinder in dem Zeitraum operiert.

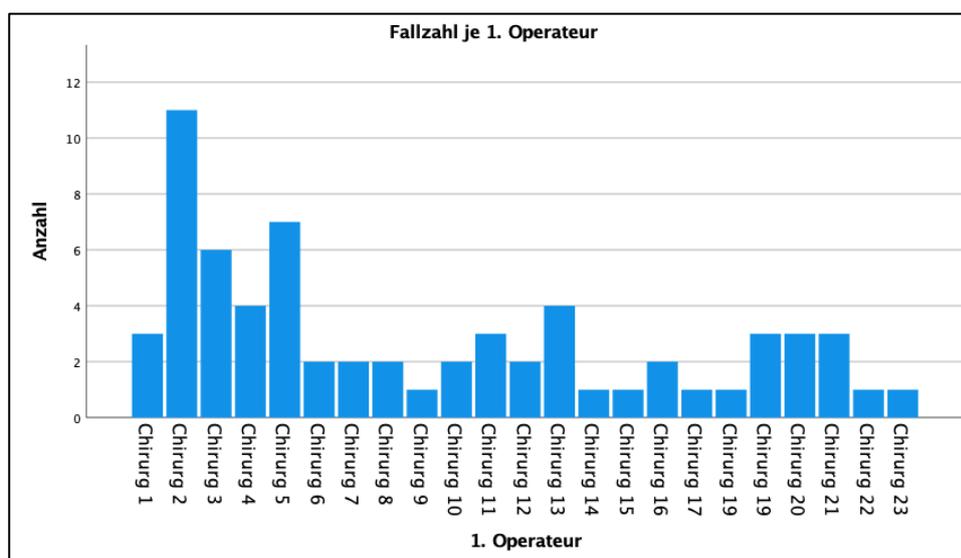


Abbildung 6 - Anzahl Fälle die der jeweilige Chirurg als erster Operateur versorgte

In den Jahren ab 2014 waren es vornehmlich drei Oberärzte, die jeweils die erste Assistenz durchführten. In den Jahren zuvor gab es zwei weitere Oberärzte, die immer die erste Assistenz durchführten.

### 3.2.3 Dauer der invasiven Beatmung

Im Mittel mussten die Kinder postoperativ fünf Tage lang invasiv beatmet werden [95% KI 4 – 6 d]. Der Zeitraum war dabei nicht zwangsläufig kontinuierlich, es gab Kinder, die nach Extubation erneut intubiert und invasiv beatmet werden mussten. Bei diesen Kindern wurde die Gesamtdauer der invasiven Beatmung erhoben. Die wichtigsten Daten bezüglich der Dauer der invasiven Beatmung sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Variable	Mittelwert	Standardfehler Mittelwert	Min - Max	95% unteres – 95% oberes KI Mittelwert	gültige Anzahl (n)
Dauer invasive Beatmung [d]	5	0	1 - 13	4 – 6	63

Tabelle 10 - Deskriptive Statistik der Dauer der invasiven Beatmung

#### 3.2.4.1 Einflussfaktoren auf die Dauer der invasiven Beatmung

Da die Dauer der invasiven Beatmung als Endpunkt definiert war, wurde eine statistische Aufarbeitung der möglichen Einflussfaktoren vorgenommen. In einer linearen Regression ließ sich ein statistisch signifikantes Modell zur Vorhersage der Dauer der invasiven Beatmung unter Berücksichtigung der Variablen Zeit von Geburt bis Beginn chirurgische Maßnahmen, Apgar 1min, Apgar 5min, Apgar 10min, Nabelschnur pH, Gestationsalter, Geburtsgewicht, prolabierte Organe, Zustand prolabierter Organe, komplexe Gastroschisis und Auftreten einer Sepsis erstellen (korrigiertes  $R^2 = 0,269$ ,  $F(11, 43) = 2,81$ ,  $p = 0,008$ ). Als unabhängige prädiktive Faktoren wurden identifiziert das Auftreten einer **Sepsis** und **welche Organe prolabierten**. Bei Auftreten einer Sepsis verlängerte sich die Dauer der invasiven Beatmung im Durchschnitt um das 1,8fache; sofern Darm und weitere Organe durch den Defekt prolabiert waren, verlängerte sie sich um das 1,7fache. Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der linearen Regression.

Variablen	Regressions- koeffizient B	standardisierte Koeffizienten Beta	Signifikanz <i>p</i>
(Konstante)	82,9		0,173
Zeit von Geburt bis Beginn chirurg. Maßnahmen (min)	- 0,005	-0,104	0,414
Apgar 1 min	- 0,093	-0,05	0,810
Apgar 5 min	0,061	0,027	0,925
Apgar 10 min	- 0,584	-0,177	0,451
Nabelschnur pH	- 8,677	-0,144	0,299
Geburtsgewicht (g)	0,000	0,061	0,723
Gestationsalter (d)	- 0,055	-0,199	0,22
prolabierte Organe (ausschließlich Darm, weitere Organe)	1,713	0,306	<b>0,017</b>
Zustand prolabierter Organe (gut perfundiert, mäßig verdickt und entzündlich verändert, beginnend durchblutungsgestört, nekrotisch)	1,177	0,247	0,074
komplexe Gastroschisis	0,39	0,045	0,754
Auftreten einer Sepsis	1,793	0,29	<b>0,031</b>

Tabelle 11 - Ergebnis der lineare Regression bezüglich der Dauer der invasiven Beatmung

### 3.2.4 Ernährung

#### 3.2.4.1 Parameter der postoperativen Ernährung

Mit der parenteralen Ernährung wurde in der absoluten Mehrzahl der Fälle am 1. Lebenstag begonnen [95% KI 1 – 1]. Die erste enterale Ernährung erhielten die Kinder im Mittel am 6. Lebenstag [95% KI 5 – 7]. Das Gewicht bei der Entlassung betrug im Mittel 2889 g [95% KI 2762 – 3017 g], das entsprach durchschnittlich dem 1,2fachen des Geburtsgewichts [95% KI 1,15 – 1,3]. Die wichtigsten Daten der postoperativen Ernährung sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

<b>Variable</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardfehler Mittelwert</b>	<b>Min - Max</b>	<b>95% unteres – 95% oberes KI Mittelwert</b>	<b>gültige Anzahl (n)</b>
erste parenterale Ernährung (Lebenstag)	1	0	1 - 5	1 - 1	65
erste enterale Ernährung (Lebenstag)	6	0	1 - 12	5 - 7	65
Gewicht bei Entlassung (g)	2889	64	2135 - 4610	2762 - 3017	64
Verhältnis Gewicht Geburt zu Entlassung	1,213	,032	0,95 - 2,38	1,149 – 1,277	64

Tabelle 12 - Deskriptive Statistik der postoperativen Ernährung

### 3.2.4.2 Dauer des Kostaufbaus

Die Dauer des Kostaufbaus, gemessen als Zeitraum zwischen erster enteraler Ernährung und letzter parenterale Ernährung, betrug im Durchschnitt 25 Tage [95% 9 – 42 d]. Die wichtigsten Daten der Dauer des Kostaufbaus sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

<b>Variable</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardfehler Mittelwert</b>	<b>Min - Max</b>	<b>95% unteres – 95% oberes KI Mittelwert</b>	<b>gültige Anzahl (n)</b>
Dauer des Kostaufbaus (d)	25	8	4 - 498	9 - 42	62

Tabelle 13 - Deskriptive Statistik der Dauer des Kostaufbaus

#### 3.2.4.2.1 Einflussfaktoren auf die Dauer des Kostaufbaus

Da die Dauer des Kostaufbaus als Endpunkt definiert war, wurde eine statistische Analyse der möglichen Einflussfaktoren vorgenommen. In einer linearen Regression ließ sich ein statistisch signifikantes Modell zur Vorhersage der Dauer des Kostaufbaus unter Berücksichtigung der Variablen Geburtsgewicht, Gestationsalter, erste enterale

Ernährung, komplexe Gastroschisis und Zustand der prolabierten Organe erstellen (korrigiertes  $R^2$  0,359,  $F(5, 51) = 7,28$ ,  $p < 0,001$ ).

Als einziger unabhängiger prädiktiver Faktor wurde das **Vorliegen einer komplexen Gastroschisis** identifiziert. Bei Vorliegen einer komplexen Gastroschisis dauert der Kostaufbau im Schnitt 32 Tage länger.

Die Ergebnisse der linearen Regression sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

Variablen	Regressionskoeffizient B	standardisierte Koeffizienten Beta	Signifikanz p
(Konstante)	166,09		0,116
Geburtsgewicht (g)	0,003	0,074	0,602
Gestationsalter (d)	- 0,412	- 0,209	0,143
erste enterale Ernährung	- 0,229	- 0,036	0,749
komplexe Gastroschisis	31,98	0,539	<b>&lt; 0,001</b>
Zustand prolabierter Organe	4,724	0,136	0,267

Tabelle 14 - Ergebnis der linearen Regression bezüglich der Dauer des Kostaufbaus

Es zeigte sich bei unseren Daten kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der ersten enteralen Ernährung und der Dauer des Kostaufbaus (siehe Abbildung 7,  $R^2$  linear 0,041).

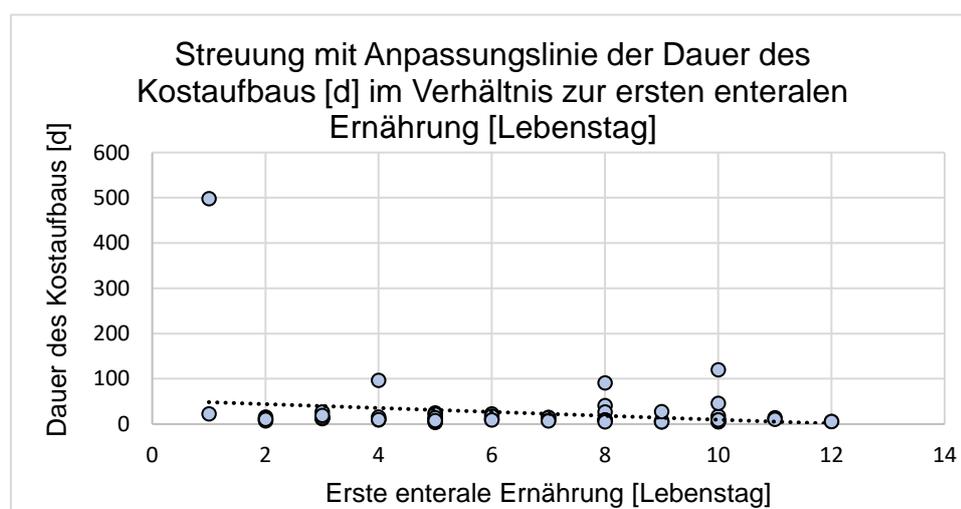


Abbildung 7 - Erste enterale Ernährung in Abhängigkeit der Dauer des Kostaufbaus

### 3.2.4.3 Weiterhin Bedarf parenteraler Ernährung

Drei Kinder benötigten zum Zeitpunkt der Datenerhebung der perioperativen Daten weiterhin eine parenterale Ernährung, um den täglichen Energiebedarf zu decken. Das entspricht einem Anteil von 4,7 % des Patientenkollektivs.

#### 3.2.4.3.1 Einflussfaktoren auf den weiterhin bestehenden Bedarf parenteraler Ernährung

Der weiterhin bestehende Bedarf parenteraler Ernährung war ebenfalls als Endpunkt definiert, daher erfolgte auch hier eine statistische Aufarbeitung möglicher Einflussfaktoren.

Eine multivariate Analyse der *linearen* Risikofaktoren für den Endpunkt „weiterhin Bedarf parenteraler Ernährung“ ergab für keinen der untersuchten Einflussfaktoren einen statistisch signifikanten Zusammenhang. Die multivariate Analyse ist in Tabelle 15 dargestellt.

<b>Einflussfaktor</b>	<b>F-Wert</b>	<b>p-Wert</b>
Zeit von Geburt bis Beginn chirurgische Maßnahmen (min)	0,25	0,62
Alter der Mutter (J)	1,04	0,31
Geburtsgewicht (g)	0,85	0,36
Körperlänge bei Geburt (cm)		
Gestationsalter (d)	1,2	0,28
Apgar 1 min	0,81	0,37
Apgar 5 min	0,001	0,98
Apgar 10 min	1,36	0,25

Tabelle 15 - Multivariate Analyse der linearen Einflussfaktoren (MANOVA) bezogen auf weiterhin Bedarf parenteraler Ernährung

In den durchgeführten Chi<sup>2</sup>-Tests der *kategorialen* Risikofaktoren ergab sich ein signifikant höheres Risiko weiterhin parenterale Ernährung zu benötigen bei **Vorliegen einer komplexen Gastroschisis** und wenn es im Rahmen der Erstversorgung zu einer **Sepsis** kam. Auch nach Anpassung der p-Werte blieben die Korrelationen signifikant. Die übrigen untersuchten Einflussfaktoren zeigten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang. Die Ergebnisse der Chi<sup>2</sup>-Tests sind in Tabelle 16 dargestellt.

<b>Einflussfaktor</b>	<b>p-Wert</b>	<b>korrigiertes p</b>
komplexe Gastroschisis	0,013	<b>0,039</b>
zusätzliche Fehlbildung	0,75	1,0
prolabierte Organe	0,967	1,0
Auftreten einer Sepsis	0,005	<b>0,02</b>

Tabelle 16 - Ergebnisse der Chi<sup>2</sup> Tests auf Unabhängigkeit bezogen auf weiterhin Bedarf parenterale Ernährung

### 3.2.5 Komplikationen

19 Kinder (28,8%) entwickelten im Verlauf der Behandlung eine Sepsis. Es wurde bei keinem der Kinder das Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) beschrieben. Bei 7 Kindern (10,9%) trat postoperativ eine Wundinfektion der Operationsnarbe auf. Bei 5 Kindern kam es zu einer Nahtdehiszenz (7,8%). Die wichtigsten Daten aufgetretener Komplikationen sind in Tabelle 17 zusammengefasst.

<b>Variable</b>		<b>Anzahl</b>	<b>Anteil (%)</b>
Sepsis	ja	19	28,8%
	nein	47	71,2%
NEC während der Behandlung	ja	0	0,0%
	nein	65	100,0%
Auftreten Wundinfekt	ja	7	10,9%
	nein	57	89,1%
Auftreten Nahtdehiszenz	ja	5	7,8%
	nein	59	92,2%

Tabelle 17 - Deskriptive Statistik der aufgetretenen Komplikationen

### 3.2.6 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Die mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes (LOS) lag in unserem Patientenkollektiv bei 29 Tagen [95% KI 24 – 35 d]. Die wichtigsten Daten bezüglich der Dauer des Krankenhausaufenthaltes sind in Tabelle 18 zusammengefasst.

Variable	Mittelwert	Standardfehler Mittelwert	Min - Max	95% unteres – 95% oberes KI Mittelwert	gültige Anzahl (n)
Dauer Kranken- hausaufenthalt [d]	29	3	12 - 136	24 - 35	64

Tabelle 18 - Deskriptive Statistik der Länge des Krankenhausaufenthaltes

### 3.2.6.1 Einflussfaktoren auf die Länge des Krankenhausaufenthaltes

Die Länge des Krankenhausaufenthaltes war als Endpunkt definiert, daher erfolgte eine statistische Aufarbeitung möglicher Einflussfaktoren.

In der linearen Regression ließ sich ein statistisch signifikantes Modell zur Vorhersage der Dauer des Krankenhausaufenthaltes unter Berücksichtigung der Variablen Gestationsalter, erste enterale Ernährung, Dauer des Kostaufbaus, Auftreten einer Sepsis, komplexe Gastroschisis, Operationstechnik des Bauchwandverschlusses, prolabierte Organe und Zustand prolabierter Organe erstellen (korrigiertes  $R^2 = 0,897$ ,  $F(8, 45) = 58,7$ ,  $p < 0,001$ ).

Als unabhängige prädiktive Faktoren für die Dauer des Krankenhausaufenthaltes wurden die **erste enterale Ernährung**, die **Dauer des Kostaufbaus** und das **Auftreten einer Sepsis** identifiziert.

Für jeden Tag, den die Gabe der ersten enteralen Ernährung später erfolgte, verlängerte sich die Dauer des Krankenhausaufenthaltes um das 1,2fache. Die Dauer des Kostaufbaus beeinflusste die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes ebenfalls, für jeden Tag, den der Kostaufbau kürzer dauerte, verkürzte sich auch die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes um den Faktor 0,8.

Interessanterweise konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der ersten enteralen Ernährung und der Dauer des Kostaufbaus festgestellt werden, siehe Abbildung 7 in Abschnitt 3.2.4.2., es besteht also keine Kollinearität.

Das Auftreten einer Sepsis verlängerte die Dauer des Krankenhauses um den Faktor 4,7. Die Ergebnisse der linearen Regression sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

Variablen	Regressionskoeffizient B	standardisierte Koeffizienten Beta	Signifikanz p
(Konstante)	60,6		0,027
Gestationsalter (d)	- 0,2	- 0,102	0,059
erste enterale Ernährung (Lebenstag)	1,18	0,188	<b>&lt; 0,001</b>
Dauer des Kostaufbaus (d)	0,83	0,836	<b>&lt; 0,001</b>
Auftreten einer Sepsis	4,68	0,105	<b>0,041</b>
komplexe Gastroschisis	4,416	- 0,073	0,238
Operationstechnik des Bauchwandverschlusses	1,227	- 0,041	0,387
prolabierte Organe	- 1,79	- 0,045	0,337
Zustand prolabierter Organe	- 3,043	- 0,09	0,066

Tabelle 19 - Ergebnis der linearen Regression bezüglich der Länge des Krankenhausaufenthaltes

### 3.2.7 Mortalität

Die Mortalitätsrate in unserem Studienkollektiv lag bei 3% (2 von 66 Patienten).

Variable		Anzahl	Anteil (%)
Mortalität	überlebt	64	97,0%
	verstorben	2	3,0%

Tabelle 20 - Deskriptive Statistik der Mortalität

#### 3.2.7.1 Einflussfaktoren auf die Mortalität

Die Mortalität war als Endpunkt definiert, daher erfolgte eine statistische Aufarbeitung möglicher Einflussfaktoren.

Eine multivariate Analyse der *linearen* Risikofaktoren für Mortalität ergab für zwei der untersuchten Einflussfaktoren einen statistisch signifikanten Zusammenhang: das Gestationsalter und das Geburtsgewicht. Auch nach Korrektur der p-Werte nach Holm-Bonferroni blieben die p-Werte signifikant.

Die multivariate Analyse und die t-Tests mit korrigierten p-Werten sind in den Tabellen 21 und 22 dargestellt.

<b>Einflussfaktor</b>	<b>F-Wert</b>	<b>p-Wert</b>
Zeit von Geburt bis Beginn chirurgische Maßnahmen (min)	0,75	0,39
Alter der Mutter (J)	1,32	0,26
Geburtsgewicht (g)	6,64	<b>0,012</b>
Körperlänge bei Geburt (cm)	1,68	0,2
Gestationsalter (d)	13,45	<b>0,001</b>
Apgar 1 min	0,283	0,6
Apgar 5 min	0,63	0,43
Apgar 10 min	1,1	0,3

Tabelle 21 - Multivariate Analyse der linearen Einflussfaktoren (MANOVA) auf die Mortalität

<b>Einflussfaktor</b>	<b>Differenz</b>	<b>KI 95%</b>	<b>p</b>	<b>korrigiertes p</b>
Geburtsgewicht (g)	797,2	179,1-1.415,4	0,012	<b>0,048</b>
Gestationsalter (d)	26,97	12,3-41,7	0,001	<b>0,006</b>

Tabelle 22 - Analyse der in der MANOVA zuvor als signifikant identifizierten Einflussfaktoren auf die Mortalität

Bei den *kategorialen* Einflussfaktoren ergab sich ein signifikant höheres Risiko zu versterben bei Vorliegen einer komplexen Gastroschisis. Die übrigen untersuchten Einflussfaktoren zeigten keinen signifikanten Zusammenhang, dies ist in Tabelle 23 dargestellt.

<b>Einflussfaktor</b>	<b>p-Wert</b>	<b>korrigiertes p</b>
komplexe Gastroschisis	0,002	<b>0,01</b>
zusätzliche Fehlbildung	0,8	1,0
prolabierte Organe	0,47	1,0
Sepsis während der Behandlung	0,5	1,0

Tabelle 23 - Ergebnisse der Chi<sup>2</sup> Tests auf Unabhängigkeit bezüglich Mortalität

Auf die Durchführung einer logistischen Regression oder einer Survival Analyse wurde verzichtet, da mit zwei verstorbenen Kindern eine zu niedrige Fallzahl hierfür vorlag. Dementsprechend kann kein odds ratio oder relatives Risiko angegeben werden.

### 3.3 Nachuntersuchung

#### 3.3.1 Gastrointestinale Beschwerden

Im Rahmen der Nachuntersuchungen wurde erhoben, ob aktuell gastrointestinale Beschwerden bestehen. Die Mehrzahl der Kinder gab an, keinerlei Beschwerden zu haben (63,6%). Ein Kind klagte über chronische Bauchschmerzen (4,5%), was wir als mindestens eine Episode pro Monat über drei Monate hinweg definierten. Drei Kinder litten an Nahrungsmittelunverträglichkeiten (13,6%), bei drei Kindern bestanden Stuhlnunregelmäßigkeiten (13,6%). Ein Kind klagte über Beschwerden im Bereich des Enterostomas (4,5%, sonstige Beschwerden). Einen Überblick über die Verteilung der angegebenen Beschwerden gibt Abbildung 8.

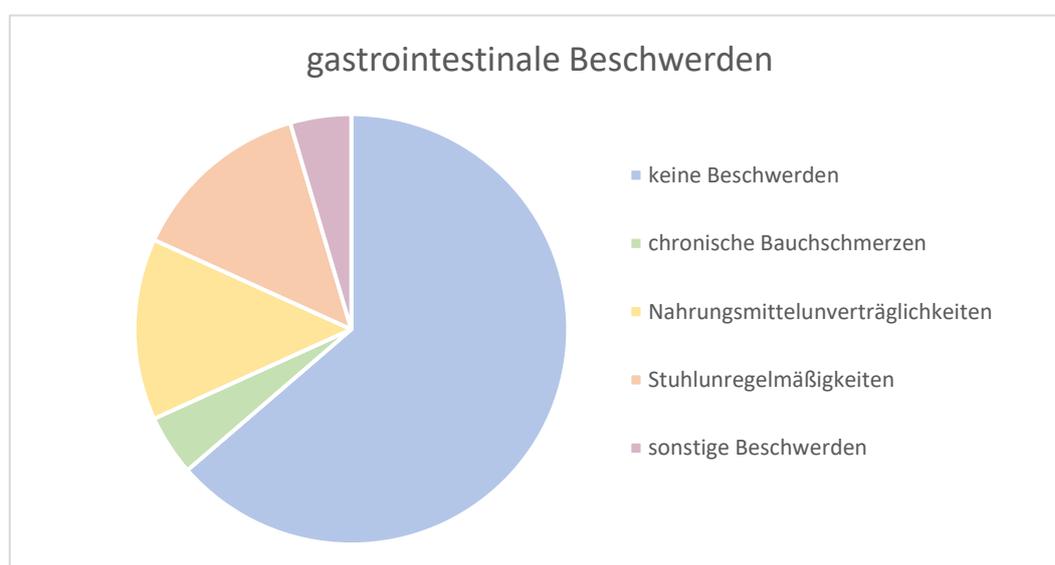


Abbildung 8 - Verteilung der gastrointestinalen Beschwerden erhoben in der Nachuntersuchung

#### 3.3.2 Aktuelle Ernährung

Wir haben zudem erhoben, wie sich die Kinder aktuell ernähren. Die Mehrheit der nachuntersuchten Kinder, 20 von 22 (90,9%), ernährt sich vollständig oral, ohne eine weitere Nahrungsergänzung zu benötigen. Ein Kind wird teilparenteral ernährt (4,5%) und ein Kind wird ausschließlich parenteral ernährt (4,5%). Einen Überblick über die Verteilung der Form der Ernährung gibt Abbildung 9.

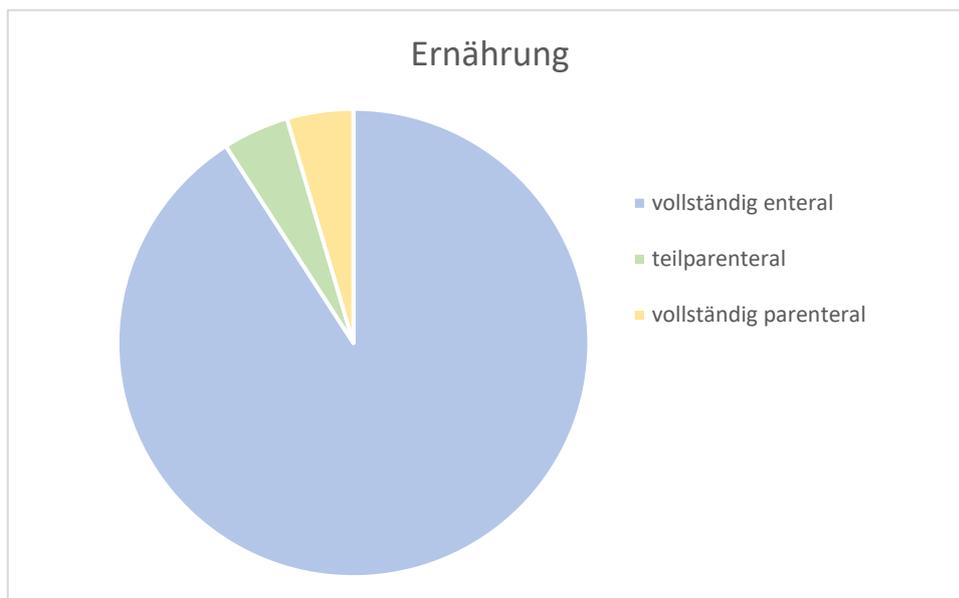


Abbildung 9 - Form der Ernährung erhoben in der Nachuntersuchung

### 3.3.3 Gewichtsentwicklung

Um die Gewichts- und Größenentwicklung einschätzen zu können, wurden jeweils die aktuellen Perzentilen erhoben. Bei 2 Kindern ließ sich der Verlaufsdokumentation eines Nachsorgetermins das Gewicht zu diesem Zeitpunkt entnehmen, daher konnte der Gewichtsverlauf von 24 Kindern in die statistische Auswertung miteinbezogen werden.

Im Mittel zeigte sich ein Anstieg der Gewichtsperzentile von der initial 27. Gewichtsperzentile bei Geburt auf die 38. Gewichtsperzentile zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Die Gewichtsentwicklung der einzelnen Kinder war sehr unterschiedlich, was sich im 95% Konfidenzintervall der mittleren Differenz mit  $-4,25$  bis  $26,42$  zeigt, sodass der Anstieg der Perzentilen nicht statistisch signifikant war.

Auch die Größenperzentile zeigte im Durchschnitt einen Anstieg von initial der 26. Perzentile auf die 37. Perzentile in der Nachuntersuchung, jedoch war auch hier der Unterschied aufgrund der großen Varianz nicht statistisch signifikant. Einen Überblick über die Entwicklung gibt Tabelle 24.

Der Anteil der Kinder unterhalb der 10. Größenperzentile verringerte sich statistisch signifikant von 41% zum Zeitpunkt der Geburt auf 23% zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Der Anteil der Kinder unterhalb der 10. Gewichtsperzentile verringerte sich auch, jedoch nicht statistisch signifikant. Die Entwicklung der Anteile der Kinder unterhalb der 10. Perzentile für Körpergröße und Gewicht ist in Tabelle 25 dargestellt.

Das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung lag zwischen 10 Jahren und 7 Monaten.

Variable	Anzahl	Geburt Mittelwert $\pm$ Std.- Abweichung	Nachuntersuchung $\pm$ Std.-Abweichung	mittlere Differenz (95% KI)	p-Wert
Gewicht	24	27,0 $\pm$ 23,57	38,1 $\pm$ 31,77	11,08 (-4,25 – 26,42)	0,149
Körpergröße	22	26,36 $\pm$ 27,039	36,77 $\pm$ 30,139	10,41 (-6,63 – 27,45)	0,218

Tabelle 24 - Differenz der Perzentile bei Geburt und bei Nachuntersuchung

Variable	Anteil < 10. Perzentile initial	Anteil < 10. Perzentile Nachuntersuchung	p-Wert
Gewicht	33% (8 von 24)	17% (4 von 24)	0,439
Körpergröße	41% (9 von 22)	23% (5 von 22)	<b>0,043</b>

Tabelle 25 - Vergleich Anteil kleiner 10. Perzentile bei Geburt und bei Nachuntersuchung

### 3.3.4 Auftreten von Nabelhernien und deren weitere Entwicklung

Von 47 Kindern konnte erfasst werden, ob eine Nabelhernie auftrat. Bei 33 Kindern (70,2%) war dies im Verlauf der Fall. Elf der Kinder mit Nabelhernie waren zum Zeitpunkt der Erhebung jünger als 5 Jahre, 22 der Kinder waren älter als 5 Jahre. Zu einer Operation wegen einer solchen Nabelhernie kam es bislang bei 8 Kindern, die alle älter als 5 Jahre waren (entspricht 36,3% der über 5-Jährigen; 24,2% der Kinder mit Nabelhernie).

#### 3.3.4.1 Einflussfaktoren für das Auftreten einer Nabelhernie

Das Auftreten einer Nabelhernie war als Endpunkt definiert, daher erfolgte eine statistische Auswertung möglicher Einflussfaktoren. Im Rahmen der logistischen Regression ließ sich kein sinnvolles Modell zur Prädiktion des Auftretens von Nabelhernien erstellen, lediglich das Auftreten von Wundinfektionen zeigte einen Zusammenhang mit dem Auftreten von Nabelhernien. Dabei kam es bei Kindern mit Wundinfektion signifikant seltener zu einer Nabelhernie als bei Kindern ohne Wundinfektion (0% vs. 73,3%,  $p = 0,026$ ).

### 3.3.5 Folgeoperationen

Zu einer weiteren Operation kam es insgesamt bei 27 der in die Studie einbezogenen Kinder (40,9%). Im Bereich der Operationsnarbe waren 19 der Operationen (70,4%). Nur eine der Operationen war dabei nicht Gastroschisis-bezogen, eine Adenotomie. Folgeoperationen der Gastroschisis waren Orchidopexien, Broviac-Katheter-Anlagen, Herniotomien bei Hernia inguinalis, Darmrekonstruktionen, Stomaanlagen und Rückverlagerungen, Bauchdeckenrekonstruktionen, Laparotomien, Anlagen von Bishop-Koop-Anastomosen und Rückverlagerungen, Detorsionen bei Volvulus und Adhäsiolysen.

### 3.3.6 Operationsnarbe

Die Operationsnarben von 21 Kindern konnten, im Rahmen der Nachuntersuchungen, beurteilt werden. Im Durchschnitt erbrachte die Evaluierung der Operationsnarbe mittels SCAR Scale einen Punktwert von 3 [95% KI 2 - 4], das Minimum lag bei 0, das Maximum bei 8.

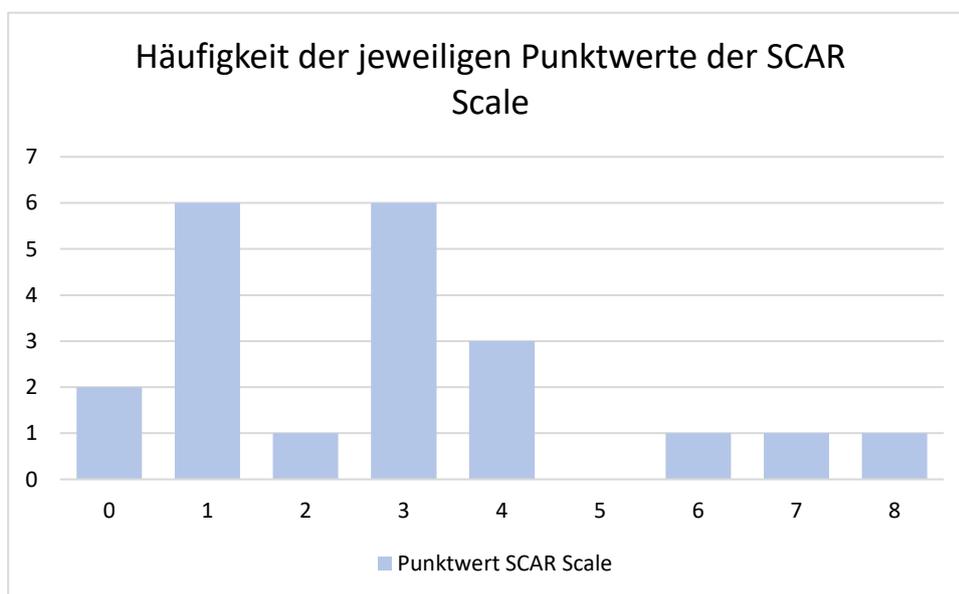


Abbildung 10 - Verteilung der SCAR Scale Punktwerte

### 3.3.6.1 Einflussfaktoren auf den Punktwert der SCAR Scale

Der Punktwert der SCAR Scale war als Endpunkt definiert, daher erfolgte eine statistische Analyse möglicher Einflussfaktoren. In einer linearen Regression ließ sich kein statistisch signifikantes Modell zur Vorhersage des Werts der SCAR Scale erstellen (ANOVA  $p = 0,069$ ). Einbezogen wurden die Variablen Wundinfektion, Nahtdehiszenz, Verschlusstechnik, weitere Operationen im Nabelbereich, chirurgische Erweiterung des Defekts während der Erstversorgung, Hautnaht und Subkutannaht. Im Rahmen der statistischen Auswertung zeigte sich, dass es bei keinem der nachuntersuchten Kinder initial zu einer Nahtdehiszenz oder einer Wundinfektion kam. Die Variable mit dem stärksten Regressionskoeffizienten (3,643; chirurgische Erweiterung des Defekts während der Erstversorgung) zeigte auch in einem durchgeführten t-Test knapp keine statistische Korrelation ( $p = 0,056$ ).

### 3.3.6.2 Fotodokumentation der Operationsnarben

Während der Nachuntersuchungen wurden die Narben der Kinder fotodokumentiert. Im Folgenden sind zur Veranschaulichung der unterschiedlichen SCAR Scale Punktwerte einige der in der Nachuntersuchung entstandenen Fotos aufgeführt. Für jeden der erhobenen SCAR Scale Punktwerte wird exemplarisch ein Beispiel gezeigt. Der Punktwert 5 wurde bei keinem nachuntersuchten Kind erhoben, daher existiert hier kein entsprechendes Foto.



Abbildung 11 - SCAR Scale Punktwert 0

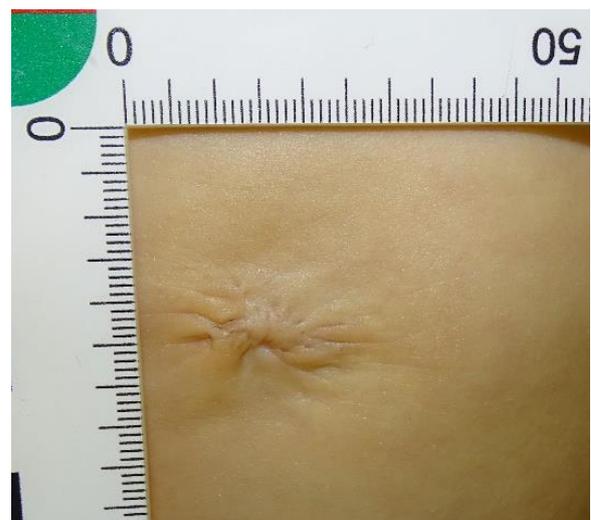


Abbildung 12 - SCAR Scale Punktwert 1



Abbildung 13 - SCAR Scale Punktwert 2



Abbildung 14 - SCAR Scale Punktwert 3



Abbildung 15 - SCAR Scale Punktwert 4

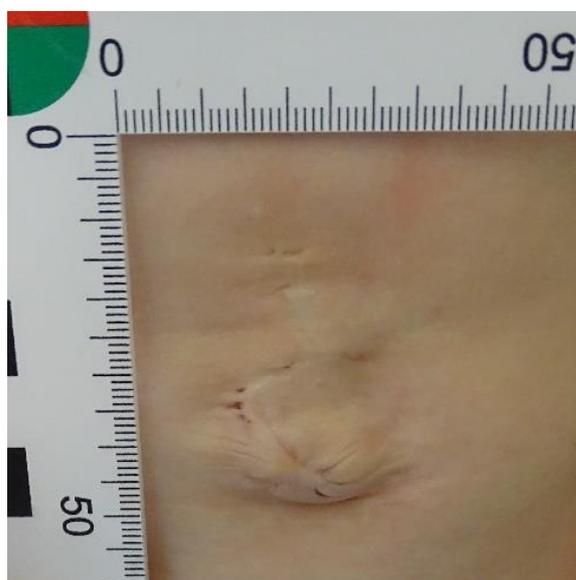


Abbildung 16 - SCAR Scale Punktwert 6



Abbildung 17 - SCAR Scale Punktwert 7



Abbildung 18 - SCAR Scale Punktwert 8

### 3.3.6.3 Fotodokumentation des präoperativen Befunds

Für einige der nachuntersuchten Kinder existieren auch Fotos des präoperativen Befunds. Der initiale, präoperative Befund ist bei einer Gastroschisis meist sehr eindrücklich, die zurückbleibende Narbe erscheint im Verhältnis dazu recht unscheinbar. Zur Visualisierung dieser Diskrepanz sind im Folgenden von sieben nachuntersuchten Kindern die jeweiligen intraoperativen Befunde und die Befunde der Operationsnarben dargestellt.



Abbildung 19 - Patient A intraoperativer Befund



Abbildung 20 - Patient A Operationsnarbe  
Nachuntersuchung



Abbildung 21 - Patient B  
intraoperativer Befund



Abbildung 22 - Patient B  
Operationsabschluss

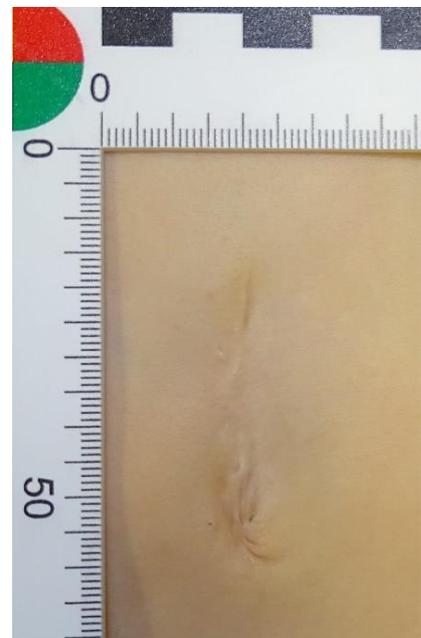


Abbildung 23 – Patient B  
Operationsnarbe  
Nachuntersuchung



Abbildung 24 - Patient C intraoperativer Befund



Abbildung 25 - Patient C Operationsabschluss



Abbildung 26 - Patient C Operationsnarbe  
Nachuntersuchung



Abbildung 27 - Patient D intraoperativer Befund



Abbildung 28 - Patient D Operationsnarbe  
Nachuntersuchung



Abbildung 29 - Patient E intraoperativer Befund

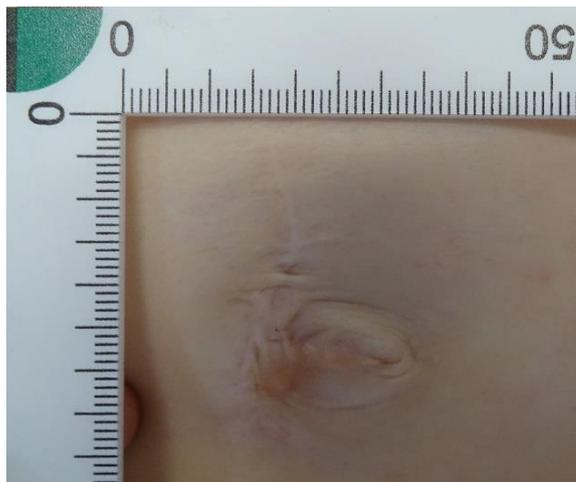


Abbildung 30 - Patient E Operationsnarbe  
Nachuntersuchung



Abbildung 31 - Patient F  
intraoperativer Befund



Abbildung 32 - Patient F Operationsnarbe  
Nachuntersuchung



Abbildung 33 - Patient G  
intraoperativer Befund

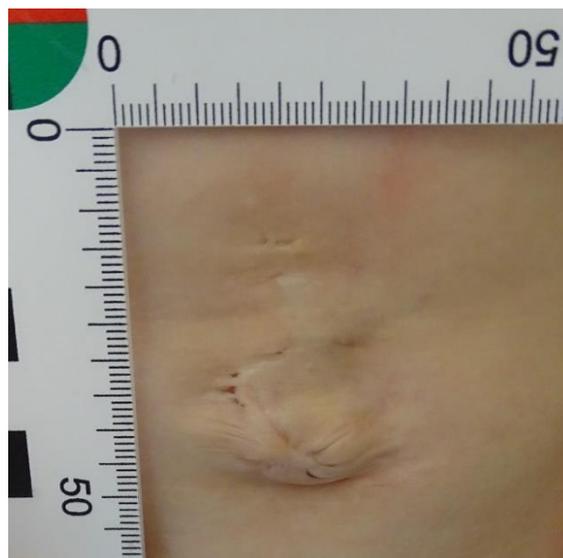


Abbildung 34 - Patient G Operationsnarbe  
Nachuntersuchung

### 3.3.7 Lebensqualität

Für elf der nachuntersuchten Kinder wurde der KINDL<sup>R</sup> Fragebogen erhoben, der Mittelwert des Gesamtwerts lag bei 79,92 [95% KI 75,4 – 84,5].

#### 3.3.7.1 Test auf Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zur Normalbevölkerung

Unter der Annahme, dass eine Differenz im durchschnittlichen KINDL<sup>R</sup> Punktwert beziehungsweise dessen Unterkategorien von 3 Punkten oder weniger keinen klinisch relevanten Unterschied widerspiegelt, zeigte sich für den KINDL<sup>R</sup> Gesamtwert die Nicht-Unterlegenheit unseres Patientenkollektivs im Vergleich zur Normalbevölkerung (Vergleichsgruppe). Des Weiteren konnte für die Unterkategorien „Selbstwert“, „Familie“ und „Freunde“ die Nicht-Unterlegenheit gezeigt werden. Für die Unterkategorien „Körper“, „Psyche“ und „Schule“ kann ein klinisch relevant schlechteres Ergebnis nicht ausgeschlossen werden.

Die Ergebnisse des Tests auf Nicht-Unterlegenheit sind in Tabelle 26 dargestellt.

	Mittelwert	95% einseitiges Konfidenzintervall	Mittelwert der Vergleichsgruppe (95% KI)	untere Grenze des als klinisch gleichwertig erachteten Bereichs
KINDL Total	79,92	<b>76,24 *</b>	76,9 (76,7 – 77,1)	73,7
Körper	75,00	60,35	77,2 (76,8 – 77,7)	73,8
Psyche	82,39	69,53	80,9 (80,7 – 81,2)	77,7
Selbstwert	81,82	<b>75,08 *</b>	69,7 (69,4 – 70,0)	66,4
Familie	82,95	<b>77,87 *</b>	78,3 (78,0 – 78,6)	75,0
Freunde	83,52	<b>76,48 *</b>	78,0 (77,8 – 78,3)	74,8
Schule	68,75	58,97	77,0 (76,6 – 77,3)	73,6

Tabelle 26 - Auswertung KINDL-R Fragebogen

\* für diese Werte ist der Test auf Nicht-Unterlegenheit statistisch signifikant ( $p < 0,05$ )

### 3.3.7.2 Einflussfaktoren auf den KINDL<sup>R</sup> Gesamtwert

In einer linearen Regression zur Identifizierung von Einflussfaktoren auf den KINDL<sup>R</sup> Gesamtwert ließ sich kein statistisch signifikantes Modell zur Vorhersage erstellen (ANOVA  $p = 0,278$ ). Einbezogen wurden die Werte komplexe Gastroschisis, Auftreten einer Sepsis, Gestationsalter, Alter der Mutter bei Geburt, Dauer des Krankenhausaufenthaltes und der Zustand der prolabierte Organe.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Charakteristika der an der Charité zwischen 2008 und 2018 wegen einer Gastroschisis behandelten Kinder dargelegt und es wurde der Behandlungsverlauf ausgewertet. Zudem erfolgte eine Nachuntersuchung der Kinder, bei der wir die Lebensqualität, die Ästhetik der Narbe und die körperliche Entwicklung evaluierten.

Eine Überprüfung der Hypothesen soll zunächst zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend werden alle Ergebnisse im Vergleich zu bestehenden Publikationen eingeordnet und kritisch diskutiert. Zuletzt sollen mögliche Schlussfolgerungen aus den Resultaten gezogen werden.

### **1) Der Kostaufbau ist für die Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei Kindern mit Gastroschisis wesentlich.**

Die Länge der Krankenhausbehandlung war in unserem Kollektiv mit 29 Tagen kürzer als in allen anderen ausgewerteten Publikationen. In der Regressionsanalyse zeigte sich die Dauer des Kostaufbaus als ein wichtiger Einflussfaktor auf die Länge der Krankenhausbehandlung. Unsere Daten stützen damit unsere erste Hypothese.

### **2) Die Ästhetik der Operationsnarbe nach Gastroschisiskorrektur ist mit Hilfe eines Narbenscores objektivierbar.**

Bislang existiert keine Studie, die die Narben nach Gastroschisiskorrekturen objektiv untersucht hat. Die *SCAR Scale* wurde für die Beurteilung postoperativer Narben entwickelt und zeigt eine hohe Inter-Rater-Reliabilität (175). Die Narben der Kinder nach Gastroschisiskorrektur ließen sich mit der Skala gut beurteilen. Wie aus den Fotos in Abschnitt 3.3.6.2 ersichtlich, spiegeln sich auch kleine Unterschiede zwischen den Narben gut im Punktwert wider. Die *SCAR Scale* stellt damit eine gute Möglichkeit für eine objektive Beurteilung der Ästhetik von Narben nach Gastroschisiskorrektur dar.

### **3) Die Lebensqualität von Kindern mit Gastroschisis ist der von Kindern ohne Gastroschisis nicht unterlegen.**

Die Lebensqualität von Kindern mit Gastroschisis zeigte sich in unserer Datenauswertung der Normalbevölkerung nicht unterlegen. Der Gesamt-Punktwert des KINDL<sup>R</sup> Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität war im Vergleich zur Normalbevölkerung gleich gut. Für die Unterkategorien Selbstwert, Familie und Freunde zeigte sich ebenfalls die Nicht-Unterlegenheit.

In den Bereichen Körper, Psyche und Schule kann eine schlechtere Lebensqualität nicht ausgeschlossen werden. Die womöglich eingeschränkte Lebensqualität von Kindern mit Gastroschisis in diesen Bereichen wurde bisher in keiner anderen Untersuchung beschrieben. Der von uns verwendete KINDL<sup>R</sup> Fragebogen scheint diesbezüglich genauer und spezifischer zu sein.

Bisherige Publikationen wenden meist einen doppelten t-Test an, dieser ist jedoch bei niedrigen Fallzahlen anfällig für falsch-negative Ergebnisse. Wir konnten auch im Test auf Nicht-Unterlegenheit eine gleich gute Lebensqualität von Kindern mit Gastroschisis im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigen.

## **4.1 Vergleich der Charakteristika des Studienkollektivs mit anderen Publikationen**

### **4.1.1 Fallzahl und Inzidenz**

In den beobachteten zehn Jahren wurden 66 Kinder mit einer Gastroschisis an der Charité Universitätsmedizin Berlin geboren und in der kinderchirurgischen Abteilung behandelt.

Es lässt sich aufgrund der reinen Fallzahl keine Aussage über die Inzidenz treffen. Im Jahr 2017 wurden an der Charité insgesamt 5495 Kinder entbunden, davon sechs Kinder mit Gastroschisis, das entspricht einer Inzidenz von 10,9 pro 10.000 Geburten (0,109 %).

Jedoch wurde die Diagnose der bestehenden Gastroschisis bei 98,5 % der in die Studie eingeschlossenen Kinder bereits pränatal gestellt. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass die werdenden Mütter, der aktuellen Empfehlung der Literatur entsprechend, an ein spezialisiertes Zentrum überwiesen wurden und daher der Anteil

der Kinder mit Gastroschisis an der Charité über der tatsächlichen Inzidenz der Region liegt (48,87,88).

Die Detektionsrate von 98,5 % entspricht dem, was auch andere Untersuchungen zeigten (45). In Deutschland ist die tatsächliche Inzidenz der Gastroschisis nicht bekannt. Zentrale Register für angeborene Fehlbildungen existieren nur für einzelne Regionen. Im Gebiet Rheinhessen wird das „Geburtenregister Mainzer Modell“ (178) geführt. In Sachsen-Anhalt das „Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt“ (179), welches über den Zeitraum von 1987 bis 1991 eine Inzidenz von 1,51 pro 10.000 Geburten berichtete und zuletzt im Zeitraum von 2007 bis 2011 eine Inzidenz von 3,46 pro 10.000 Geburten (1).

Geht man davon aus, dass das Einzugsgebiet der Charité über den Studienzeitraum hinweg gleich blieb, ist die statistisch signifikante Zunahme der Fallzahl im Zeitraum unserer Studie ein Hinweis auf einen Anstieg der Inzidenz und kongruent mit der steigenden Inzidenz sowohl in Sachsen-Anhalt als auch weltweit (14).

#### 4.1.2 Gestationsalter und Geschlecht

Der Anteil weiblicher Kinder mit Gastroschisis lag in unserem Patientenkollektiv bei 48,5%. Ähnlich ausgeglichene Geschlechterverteilungen werden auch in anderen Studien berichtet. Meist sind etwas weniger Mädchen betroffen als Jungen. Raymond und Kollegen berichtet über 46 % weibliche Patienten von insgesamt 566 untersuchten Kindern (180), Dubrovsky und Kollegen geben einen Anteil von 47,6 % bei insgesamt 7769 einbezogenen Kindern an (181).

Das mittlere Gestationsalter lag in unserem Patientenkollektiv bei 35 + 5 Schwangerschaftswochen und damit etwas unter dem anderer Studien (45). Van Manen und Kollegen geben das durchschnittliche Gestationsalter ihres Patientenkollektivs mit 36 + 1 Schwangerschaftswochen an, dabei waren 51 % der Kinder Frühgeburten (152).

In unserem Patientenkollektiv war der Anteil der Frühgeburten mit 77,3 % vergleichsweise hoch. Dies erklärt, weshalb das durchschnittliche Gestationsalter insgesamt etwas geringer ist als in anderen Studien.

Neben der Charité gibt es im Raum Berlin noch andere Krankenhäuser, die Kinder mit Gastroschisis versorgen. Man könnte also vermuten, dass insbesondere die schweren

Fälle an der Universitätsklinik Charité behandelt werden und dementsprechend das Gestationsalter etwas geringer ist. Andererseits ist der Unterschied des Gestationsalters von nur 3 Tagen bei einer Fallzahl von 66 Patienten gering und vermutlich nicht klinisch relevant.

Das mittlere Geburtsgewicht unseres Patientenkollektivs von 2418 Gramm entspricht wiederum dem, was andere Studien beschreiben (45), was angesichts des etwas geringeren Gestationsalters nicht unbedingt zu erwarten war. Fraser und Kollegen geben das durchschnittliche Geburtsgewicht ihrer insgesamt 315 untersuchten Kindern mit Gastroschisis mit 2430 Gramm an (111).

Der Anteil der Kinder, die bei der Geburt unterhalb der 10. Gewichtsperzentile lagen, war in unserem Studienkollektiv 27,3 %. Die Angaben anderer Untersuchungen diesbezüglich schwanken zwischen 21,8 % und 36 % (40,61).

#### 4.1.3 Apgar-Werte und Nabelschnur-pH

Die Apgar-Werte, die der Beurteilung des klinischen Zustands eines Neugeborenen dienen, finden sich eher selten in Publikationen zu Gastroschisis. Dies liegt möglicherweise daran, dass der Verdacht auf eine bestehende Gastroschisis bereits im Vorfeld gestellt wird und unabhängig von erhobenen Scores die sofortige Versorgung erfolgt. Durch die sofortige Versorgung wird eine klinische Verschlechterung des Neugeborenen abgewendet und entsprechend kommt es nicht zu niedrigen Apgar-Werten.

In unserem Studienkollektiv lag der durchschnittliche Apgar Wert nach 1 Minute bei 8, nach 5 Minuten bei 9, nach 10 Minuten ebenfalls bei 9 und damit annähernd im Normalbereich. Darüber hinaus decken sich unsere Werte mit denen aus anderen Publikationen (44,65,180).

Der mittlere Nabelschnur-pH lag in unserem Patientenkollektiv bei 7,28 und zeigte damit eine leichte Azidose an. Dies könnte durch die regelhaft bestehende Hypovolämie bei Neugeborenen mit Gastroschisis erklärt sein (182).

#### 4.1.4 Schweregrad der Gastroschisis

Zur Einteilung unseres Patientenkollektivs in komplexe und einfache Gastroschisis orientierten wir uns an der Definition nach Bergholz und Kollegen (46). Demnach hatten 18,2 % unserer Patienten eine komplexe Gastroschisis.

Eine große Metaanalyse von insgesamt 13 Studien an 1301 Patienten gibt zusammenfassend eine ähnliche Rate von 17,3 % an (46).

Zwei der Kinder unseres Patientenkollektivs (3%) zeigten zusätzliche, von der Gastroschisis unabhängige Fehlbildungen. Dabei handelte es sich zum einen um eine kraniofaziale Fehlbildung und zum anderen um eine kardiale Fehlbildung.

Vergleicht man diese Häufigkeit zusätzlicher, unabhängiger Fehlbildungen mit anderen Publikationen, so findet man sehr unterschiedliche Angaben, abhängig von den zugrunde liegenden Diagnosekriterien.

Feldkamp und Kollegen berichten eine Rate von 15,4 % (40), also 12,4 Prozentpunkte mehr als in unserem Studienkollektiv. In dieser Studie werden aber auch einfache Fehlbildungen wie Präaurikularanhängsel, Syndaktylien oder ein hoher Nasenrücken als zusätzliche Fehlbildungen definiert.

Hunter und Kollegen berichten, dass 5 % aller Kinder mit Gastroschisis eine zusätzliche, von der Gastroschisis unabhängige Fehlbildung zeigten (45). Es ist davon auszugehen, dass Hunter und Kollegen ähnlich strenge Diagnosekriterien zusätzlicher Fehlbildungen anwendeten wie in unserer Studie angewendet wurden und sich daher die von Ihnen berichtete Rate mit unserer deckt.

#### 4.1.5 Merkmale der Gastroschisis

Wie auch in zahlreichen anderen Publikationen beschrieben (1,2,4,85,183), war der Bauchwanddefekt in unserem Studienkollektiv stets rechts des Nabels lokalisiert. Die Größe des Defekts war durchschnittlich 29 mm und damit etwas kleiner als andere Studien berichten (119). Kritisch anmerken muss man an dieser Stelle, dass von nur 38 Kindern die Lokalisation und von nur 26 Kindern die Größe des Defekts dokumentiert war.

Durch den Defekt hindurch prolabierte bei dem Großteil der Kinder unseres Studienkollektivs (66,1 %) ausschließlich Darmanteile, wie es bereits in älteren Studien zu Gastroschisis beschrieben wird (184). Bei den anderen 33,9 % der Kinder prolabierte zusätzlich weitere Organe.

Diese Unterteilung in „ausschließlich Darm“ und „zusätzlich weitere Organe“ wurde während der Planung der Studie gewählt, um das Prolabieren weiterer Organe als möglichen Risikofaktor zu untersuchen. Für den Endpunkt der Dauer der invasiven Beatmung zeigte sich hier auch ein statistisch signifikanter Zusammenhang, welcher in Kapitel 4.2.4.2 noch diskutiert wird.

Bei den zusätzlich prolabierten Organen handelte es sich am häufigsten um den Magen, was auch in anderen Studie berichtet wird (141,185). Darüber hinaus zeigten sich Ovarien und Testes prolabiert, bei einem Kind prolabierte zusätzlich die Gallenblase.

In Anlehnung an die ausgewerteten Operationsberichte bot sich die Beschreibung des Zustands der prolabierten Organe durch Zuordnung zu einer von vier Kategorien an. Die prolabierten Organe waren:

- 1 - gut perfundiert (58,3 %)
- 2 - mäßig verdickt und entzündlich verändert (35,0 %)
- 3 - beginnend durchblutungsgestört (3,3 %)
- 4 - nekrotisch (3,3 %)

In der statistischen Auswertung, im Sinne dessen, dass die Kategorien 1 bis 4 einen zunehmend schlechteren Zustand der prolabierten Organe darstellen, zeigte sich eine Tendenz zu einem längeren Krankenhausaufenthalt bei Patienten mit einem schlechteren Zustand der prolabierten Organe. Dieser Zusammenhang war knapp nicht statistisch signifikant ( $p=0,066$ ), ist jedoch als klinisch relevant anzusehen.

Eine solche Einteilung der prolabierten Organe findet sich nicht in anderen Studien, dementsprechend kann der Zustand der prolabierten Organe nicht verglichen werden. Einzig die Erfassung einer Nekrose wird auch in anderen Untersuchungen vorgenommen, da dies wiederum per Definition einer komplexen Gastroschisis entspricht (186).

Eine differenziertere Einteilung des Zustands der prolabierte Organe sollte, angesichts des gefundenen Trends zu einem längeren Krankenhausaufenthalt bei schlechterem Zustand der prolabierte Organe, für zukünftige Studien erwogen werden.

#### 4.1.6 Alter der Mutter bei Geburt

Junges mütterliches Alter ist ein bekannter Risikofaktor für das Auftreten einer Gastroschisis (42,183). Entsprechend lag das mittlere Alter der Mütter unseres Studienkollektivs mit 25 Jahren deutlich unter dem durchschnittlichen Alter von Frauen bei der Geburt eines Kindes in Deutschland von zuletzt 31,5 Jahren im Jahr 2019 (187).

In vielen Untersuchungen zu Gastroschisis wird das durchschnittliche Alter der Mütter angegeben und liegt dabei noch niedriger zwischen 21 und 23 Jahren (30,34,44,152,188).

Warum ausgerechnet bei jungen Müttern ein höheres Risiko für das Auftreten einer Gastroschisis besteht, speziell vor dem Hintergrund, dass die meisten angeborenen Fehlbildungen mit hohem mütterlichem Alter assoziiert sind, ist unklar.

Eine Untersuchung von Rittler und Kollegen aus dem Jahr 2015 fand eine Assoziation zu zuvor stattgehabten Fehlgeburten, möglicherweise aufgrund vorhergehender Kontrazeptivaeinnahme (189). Diese Assoziation erscheint plausibel, bedarf jedoch weiterer Untersuchungen.

Für einige angeborene Fehlbildungen konnte eine Assoziation zu Techniken der Reproduktionsmedizin gezeigt werden (190). Für die Gastroschisis scheint dies jedoch keine Rolle zu spielen.

#### 4.1.7 Zusammenfassung der Charakteristika unseres Studienkollektivs

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Charakteristika unseres Studienkollektivs sich hinsichtlich steigender Fallzahl, Geschlechterverteilung, Geburtsgewicht, Apgar-Werte, Rate an komplexer Gastroschisis und zusätzlicher Fehlbildungen, Lokalisation und Größe des Bauchwanddefekts, welche Organe prolabierte und dem Alter der Mütter zu anderen Publikationen nicht unterscheiden. Ein leichter Unterschied konnte beim

Gestationsalter festgestellt werden. Für zukünftige Studien sollte eine dezidierte Untersuchung des Zustands der prolabierte Organe, in Anlehnung an unsere Studie, erwogen werden.

## 4.2 Beurteilung der Behandlung

### 4.2.1 Geburtsmodus

Alle Patienten unserer Studie wurden per Kaiserschnitt entbunden. Jedoch gibt es keine wissenschaftlich fundierte Grundlage, dass eine Kaiserschnittentbindung einer vaginalen Entbindung vorzuziehen ist (51,81,82,191).

Eine im Jahr 2018 veröffentlichte Metaanalyse von 38 retrospektiven Studien mit insgesamt 6577 einbezogenen Kindern zeigte, dass es keine Evidenz für bessere Behandlungsergebnisse nach Kaiserschnittentbindung gibt (192).

Die Kaiserschnittentbindung bei Kindern mit Gastroschisis entspricht der klinikinternen Leitlinie der Charité. In den Standard Operating Procedures ist festgelegt, dass Kinder mit Gastroschisis immer per Kaiserschnitt entbunden werden sollen. Das ist in Anbetracht der aktuellen Studienlage kritisch zu sehen.

Theoretisch erscheint es zunächst plausibel, dass bei einer Kaiserschnittentbindung die prolabierte Organe weniger exponiert gegenüber infektiösen Erregern sind und dass weniger Druck auf sie ausgeübt wird. Aber eine Sepsis und die Notwendigkeit eines zweizeitigen Defektverschlusses traten in den aktuell verfügbaren Studien nicht häufiger nach vaginaler Entbindung auf (82).

Eine weitere Überlegung bezüglich möglicher Vorteile eines Kaiserschnitts stellt die bessere Planbarkeit des peripartalen Ablaufs dar. So ist eventuell eine kürzere Zeit bis zum Beginn der Gastroschisis-Operation zu erreichen.

Um die bessere Planbarkeit zu evaluieren, wurde erhoben, wie viel Zeit vergangen war zwischen der Entbindung und dem Beginn der operativen Versorgung. In unserem Patientenkollektiv lag der Beginn der chirurgischen Maßnahmen im Durchschnitt 2 Stunden und 16 Minuten nach der Entbindung. Da jedoch keines der Kinder unserer Studie vaginal entbunden wurde, können wir keinen Vergleich ziehen und dementsprechend keinen Vorteil der Kaiserschnittentbindung belegen.

Es ließ sich darüber hinaus keine Publikation finden, die die Zeit bis zur Operation für die vaginale Entbindung und die Kaiserschnittentbindung vergleicht. Dies ist sicherlich darin begründet, dass es sich bei diesen Zeiten nicht um für interessant erachtete Endpunkte handelt, im Gegensatz zu beispielsweise Mortalität oder Länge des Krankenhausaufenthaltes.

#### 4.2.2 Operative Versorgung

Wir haben erhoben wie viele unterschiedliche Chirurgen die operative Versorgung der Gastroschisis unseres Patientenkollektivs durchführten. In unserem Beobachtungszeitraum von zehn Jahren waren 23 unterschiedliche Chirurgen als erste Operateure dokumentiert, aber nur fünf unterschiedliche Chirurgen als erste Assistenten.

Hier zeigt sich, dass die operative Versorgung einer Gastroschisis in der Abteilung, die unser Studienkollektiv behandelte, zu Ausbildungszwecken genutzt wird. Ein Assistenzarzt oder Facharzt wird als erster Operateur von einem erfahrenen ersten Assistenten unterstützt beziehungsweise angeleitet. Die Kontinuität einer guten operativen Versorgung war für unser Studienkollektiv durch die erste Assistenz gegeben.

Im Vergleich dazu waren es in einer Untersuchung in Kanada über vier Jahre an 63 Kindern mit Gastroschisis drei unterschiedliche Chirurgen (152). In dieser Untersuchung wird jedoch nicht berichtet, ob es sich dabei explizit um den ersten Operateur oder eventuell um die erste Assistenz handelt.

Im Rahmen der erstversorgenden Operation der Kinder unseres Patientenkollektivs erfolgte die Reposition der prolabierten Organe fast immer sofort (98,4 %), bei sechs der Kinder (9,4 %) bestand eine Diskrepanz zwischen Volumen der prolabierten Organe und Volumen der Abdominalhöhle, sodass ein zusätzlicher Patch in die Faszie eingenäht wurde, um das Risiko des Auftretens eines Kompartmentsyndroms zu minimieren.

Bei nur einem Kind wurden die prolabierten Organe zunächst in einem Silo gelagert, um die Reposition schrittweise durchzuführen. Bei diesem Kind bestand postpartal ein Spannungspneumothorax und die Operationsfähigkeit war nicht gegeben, der Defektverschluss erfolgte anschließend zwei Tage später.

Es gibt derzeit eine kontroverse Debatte, ob die Reposition sobald wie möglich erfolgen sollte oder schrittweise. Das Vorgehen bei unseren Patienten entspricht dabei der Empfehlung, jenes Verfahren anzuwenden, das in der jeweiligen Klinik etabliert ist (98), da bislang für keine der beiden Varianten ein eindeutiger Vorteil gezeigt werden konnte.

Über den intraoperativ gelegten Blasenkatheter mit Druckmesssonde kann das Auftreten eines Kompartmentsyndroms überwacht werden. In unserem Patientenkollektiv lag der postoperativ gemessene intraabdominelle Druck im Durchschnitt bei 12 mmHg. Somit lag er deutlich unter 20 mmHg, dem Druck, der als kritisch angesehen wird, um die Perfusion der viszeralen Organe zu gewährleisten (193).

Es gibt in der Literatur beschrieben und mehrfach verglichen zwei etablierte Verfahren, um nach Reposition der prolabierten Organe den Bauchwanddefekt zu verschließen.

Die Methode des nahtlosen Defektverschlusses ist dem Faszienschluss bezüglich Mortalität und Länge des Krankenhausaufenthaltes gleichwertig und potenziell bezüglich der Beatmungsdauer und dem Auftreten von Wundinfektionen überlegen, darüber hinaus kann in einzelnen Fällen auf eine Vollnarkose verzichtet werden (109,114). Da in unserem Patientenkollektiv aber einzig die Methode des Faszienschlusses angewandt wurde, kann kein Beitrag zum Vergleich dieser zwei Methoden geleistet werden.

Es herrscht Einigkeit, dass die Nabelschnur bei der Versorgung einer Gastroschisis möglichst erhalten bleiben sollte (194). Die Operationsberichte der Kinder unserer Studie umfassten nicht immer eine Aussage zu Erhalt oder Entfernen der Nabelschnur.

Bei 46 der Kinder wurde beschrieben, dass die Nabelschnur erhalten beziehungsweise in die Faszie eingenäht wurde. Bei den übrigen Kindern ist jedoch davon auszugehen, dass die Nabelschnur ebenfalls erhalten blieb, da dies generell dem Versorgungsstandard der Abteilung entspricht und ein Entfernen der Nabelschnur nie beschrieben war.

Infolgedessen sollte bei den Kindern auch immer ein Bauchnabel entstehen. Alle Kinder, die in der Nachuntersuchung der Studie gesehen wurden, hatten einen Bauchnabel. Dennoch gibt es Publikationen, die beschreiben, dass Kinder nach Versorgung einer Gastroschisis keinen Bauchnabel haben (128,141,142,151) und sich teilweise dadurch beeinträchtigt fühlen (128,142,157).

### 4.2.3 Komplikationen

Die Rate an Komplikationen der Behandlung war in unserer Untersuchung nicht relevant anders als in vergleichbaren Studien.

Wir erhoben, wie häufig es zu einer Sepsis, zu einer nekrotisierenden Enterokolitis und zu Wundinfektionen oder Nahtdehiszenzen kam.

Das Auftreten einer Sepsis bei Gastroschisis ist mit bis zu 38% häufig. Der Nabelschnurrest wird kurz nach der Geburt von Bakterien besiedelt, stellt einen guten Nährboden für diese dar und bietet potenziell direkten Zugang zum Blutfluss über die Umbilikalgefäße (110). Für die parenterale Ernährung wird ein zentraler Zugang benötigt, was ebenfalls das Auftreten einer Bakteriämie begünstigt (129). Dementsprechend kam es bei 28,8 % der von uns untersuchten Kinder zu einer Sepsis. In anderen Untersuchungen lag die Rate bei 19 - 38 % (152,180,195).

Eine nekrotisierende Enterokolitis ist eine seltene Komplikation, die in unserem Patientenkollektiv nicht auftrat. Andere Untersuchungen berichten vom Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis in 6 - 10 % der Patienten (152,181). Einflussfaktoren auf eine NEC konnten, da das Ereignis bei keinem Kind eingetreten ist, nicht untersucht werden. Es lassen sich lediglich Vermutungen anstellen, warum diese Komplikation in unserem Kollektiv nicht auftrat. Eine mögliche Ursache könnte sein, dass alle Kinder per Kaiserschnitt entbunden wurden und die prolabierte Darmschlingen dadurch weniger pathogenen Keimen ausgesetzt waren. Eine andere Ursache könnte in der frühen Gabe enteraler Nahrung liegen, wodurch der Darm frühzeitig mit protektiven Darmbakterien besiedelt wurde. Die vergleichsweise frühere Gabe enteraler Nahrung unseres Studienkollektivs wird in Abschnitt 4.2.7 noch näher beschrieben.

Zu einer Wundinfektion nach der Definition des *Center for Disease Control and Prevention* (162) kam es bei 10,9 % unserer Patienten. Die Rate liegt damit etwas höher als in vergleichbaren Publikationen, die 2 – 9 % berichten (180,195). Bei lediglich sieben Kindern, bei denen diese Komplikation auftrat, ist die marginal höhere Rate im Vergleich zu anderen Publikationen nicht von klinischer Relevanz.

Raymond und Kollegen erhoben für ihrer Studie, wie häufig eine Wundinfektion als Diagnose verschlüsselt war (180). Wir erhoben ebenfalls, wie häufige eine solche Diagnose verschlüsselt war, zusätzlich werteten wir die Pflege- und

Visitendokumentationen aus. Sofern die beschriebene Symptomatik der Definition des *Center for Disease Control and Prevention* einer Wundinfektion (162) entsprach, wurde ebenfalls von einem Wundinfekt ausgegangen.

Inwiefern bei Auftreten einer Wundinfektion eine Antibiotikatherapie notwendig war, wurde weder in den gefundenen Publikationen berichtet (180,195) noch von uns erhoben.

Zu einer Nahtdehiszenz kam es in unserem Studienkollektiv bei 7,8 % der Kinder. Es sollte untersucht werden, ob eine Nahtdehiszenz einen Einfluss auf die Ästhetik der Operationsnarbe hat. Dies zeigte sich in unserer statistischen Auswertung der Punktwerte der *SCAR Scale* nicht.

#### 4.2.4 Mortalität

Die Mortalitätsrate in unserem Studienkollektiv war mit 3 % angesichts eines hohen Anteils an Patienten mit komplexer Gastroschisis (18,2 %) vergleichsweise niedrig. Einen Überblick über die Mortalitätsraten anderer Untersuchungen gibt Tabelle 27.

Als statistisch signifikante Einflussfaktoren wurden im Rahmen unserer Datenauswertung ein niedriges Gestationsalter, ein niedriges Geburtsgewicht und das Bestehen einer komplexen Gastroschisis identifiziert.

Diese Einflussfaktoren werden nahezu identisch auch in einer Publikation von Raymond und Kollegen berichtet, die in ihrer Untersuchung 566 Kinder mit Gastroschisis einbezogen (180).

Der Nutzen von so gefundenen Einflussfaktoren besteht vor allem darin, Kinder identifizieren zu können, die ein erhöhtes Risiko haben zu versterben, und sie besonders sorgfältig zu überwachen.

<b>Autor</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>Anteil komplexe Gastroschisis</b>	<b>Erhebungszeitraum</b>	<b>Mortalitätsrate</b>
<b>eigene Untersuchung</b>	66	18,2 %	01/2008 – 12/2018	3 %
Raymond et al, 2020 (180)	566	14 %	01/2005 bis 01/2013	5 %

Brebner et al, 2018 (41)	4803	/	2009 – 2013	6,4 %
Fullerton et al, 2017 (196)	4420	/	01/2009 bis 12/2014	2,3 %
Dubrovsky et al, 2017 (181)	7769	/	2003, 2006, 2009, 2012	4,3 %
Bergholz et al, 2014 (46)	1010	17 %	Meta-Analyse von 13 Studien (1190 – 2014)	4,9 %
Van Manen et al, 2013 (152)	63	13 %	01/2005 – 12/2008	3 %
Lao 2010 et al, (197)	2490	16,3 %	01/2003 – 03/2008	3,6 %

Tabelle 27 - Mortalitätsrate Übersicht andere Untersuchungen

#### 4.2.5 Beatmungsdauer

Unsere Patienten wurden im Durchschnitt während der stationären Behandlung 5 Tage lang invasiv beatmet. Andere Untersuchungen berichten von einer vergleichbaren durchschnittlichen Beatmungsdauer von 5 bis 8 Tagen (152,180).

In der statistischen Auswertung möglicher Einflussfaktoren zeigte sich, dass das Auftreten einer Sepsis sowie das Prolabieren von Darm und weiteren Organen die Dauer der invasiven Beatmung statistisch signifikant verlängerte.

Generell ist eine Verlängerung der invasiven Beatmung während einer Sepsis durch die Schwere der Erkrankung erklärbar. Zudem kann es durch die Hyperinflammation zu einer respiratorischen Insuffizienz kommen.

Bei den Patienten, bei denen Darm und weitere Organe prolapiert waren, bestand eine Diskrepanz zwischen den zu reponierenden Organen und dem Volumen des Abdomens. Der postoperative intraabdominelle Druck war höher und die Kinder mussten länger invasiv beatmet werden. Eine auf Grundlage dieser Überlegung post hoc durchgeführte Analyse zeigte einen linearen Zusammenhang zwischen postoperativem intraabdominellen Druck und Dauer der invasiven Beatmung ( $p = 0,024$ ).

Angesichts der Schädigungen bei Neugeborenen, die durch invasive Beatmung entstehen können (198), sollte die Dauer generell so gering wie möglich gehalten werden.

#### **4.2.6 Überprüfen der Hypothese „Der Kostaufbau ist für die Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei Kindern mit Gastroschisis wesentlich.“**

Die Dauer des Krankenhausaufenthalts unseres Studienkollektivs war mit durchschnittlich 29 Tagen kürzer als in allen gefundenen, vergleichbaren Studien (80,130,152,180,181,194,196,197,199). Die anderen Studien mit vergleichbaren Anteilen komplexer Gastroschisis berichten eine Dauer von 34 bis zu 112 Tagen. Im Median liegt die Dauer des Krankenhausaufenthaltes in diesen Publikationen bei 41 Tagen und somit 12 Tage über der Dauer des Krankenhausaufenthaltes unseres Kollektivs.

Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass in unserem Patientenkollektiv frühzeitig mit enteraler Ernährung begonnen wurde. Im Durchschnitt geschah dies bei unseren Patienten bereits am 6. Lebenstag. In einem großen Review von Dama und Kollegen wird berichtet, dass die Kinder durchschnittlich erst am 19. Lebenstag die erste enterale Nahrung erhielten (129).

Die Untersuchung von Dama und Kollegen und weitere Untersuchungen berichten über einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Beginn der enteralen Ernährung und Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Je früher mit der enteralen Ernährung begonnen wurde, desto kürzer war der Krankenhausaufenthalt (124,129,130,200).

Dieser Zusammenhang war auch in unserer Datenauswertung statistisch signifikant. Es zeigte sich, dass pro Tag, den die Gabe der ersten enteralen Ernährung später erfolgte, sich die Dauer des Krankenhausaufenthaltes um das 1,2-fache verlängerte.

Es wird zunehmend versucht *Fast-track*-Konzepte in der Kinderchirurgie zu etablieren (201). Ein zentraler Aspekt von *Fast-track*-Konzepten ist die frühe Gabe enteraler Ernährung, um den Krankenhausaufenthalt zu verkürzen (202). Die Überlegung, dass dieser Teilaspekt eines *Fast-track*-Konzepts auch für Kinder mit Gastroschisis angewandt werden kann, wird von unseren Daten eindeutig unterstützt.

Die positiven Effekte möglichst frühzeitiger Gabe enteraler Ernährung sind für Frühgeburten seit Langem bekannt (133). Anwesenheit von Nahrung intraluminal ist ein intensiver, mechanischer Stimulus für das Wachstum der intestinalen Mukosa, Fasten

hingegen führt zu einer Abflachung der intestinalen Mukosa begleitet von einer Verkürzung der Darmzotten und reduzierter Enzymaktivität der Enterozyten (132).

Die in der Nahrung enthaltenen Wachstumsfaktoren haben trophische Effekte auf die intestinale Mukosa, Muttermilch beispielsweise führt bei Mukosazellen zu einer gesteigerten DNA-Synthese (203). Auch wenn parenterale Ernährung den Bedarf zur Aufrechterhaltung des somatischen Wachstums abdeckt, ist das gastrointestinale Wachstum bei ausschließlicher Gabe von parenteraler Nahrung morphologisch, biochemisch und funktional eingeschränkt (204).

Frühzeitige Gabe enteraler Ernährung optimiert die Reifung der intestinalen Muskulatur (133). Nach Gabe enteraler Nahrung werden bei Frühgeborenen Peptide freigesetzt, es kommt zu einer Steigerung von Peptid-Plasmakonzentrationen als Reaktion auf die Nahrungsaufnahme (205). Bei Frühgeborenen, die zuvor keine enterale Ernährung erhalten, zeigt sich diese Reaktion nicht (134).

Enteral ernährte Neugeborene zeigen signifikant höhere Plasmakonzentrationen von Gastrin, Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1), Motilin, Neurotensin, glukoseabhängiges insulinotropes Peptid, pankreatisches Hormon und Peptid YY (134). All diese Peptide regulieren gastrointestinale und endokrine Funktionen zur Aufrechterhaltung der Barrierefunktion, der Digestion und der Absorption von Nährstoffen des Gastrointestinaltrakts (133).

Im Uterus ist der Gastrointestinaltrakt primär steril, anschließend wird die Darmflora auch durch in der Muttermilch enthaltene Bakterien aufgebaut (133). In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass die physiologische Kolonisation des Darms mit Beginn von enteraler Ernährung einsetzt (133).

Bei erwachsenen, schwer kranken Patienten kann die frühzeitige Gabe enteraler Ernährung, innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme auf eine Intensivstation, die Mortalität senken (206). Sind die Patienten auf eine parenterale Ernährung angewiesen, wird standardmäßig zusätzlich enterale „Zottennahrung“ gegeben. Diese soll als trophische Ernährung dem Erhalt der Darmmukosa dienen und einer Zottenatrophie vorbeugen (207).

Diese Aspekte unterstreichen die Bedeutung früher Gabe enteraler Nahrung für Kinder mit Gastroschisis.

Neben der ersten enteralen Ernährung waren die Dauer des Kostaufbaus und das Auftreten einer Sepsis ebenfalls statistisch signifikante Einflussfaktoren auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes.

Ein abgeschlossener Kostaufbau ist eines der Behandlungsziele bei einer Gastroschisis. Eine Voraussetzung für die Entlassung aus dem Krankenhaus ist meist das Erreichen einer ausreichenden enteralen Ernährung. Es ist naheliegend, dass die Dauer des Kostaufbaus für die Dauer des Krankenhausaufenthaltes wesentlich ist.

Bei Auftreten einer Sepsis ist der längere Krankenhausaufenthalt durch die Schwere der Erkrankung erklärlich.

Um zu prüfen, warum die Kinder unserer Studie einen so kurzen Krankenhausaufenthalt hatten, untersuchten wir das Verhältnis von Geburts- zu Entlassgewicht. Dabei fiel auf, dass unsere Patienten durchschnittlich um das 1,2-fache an Gewicht zunahmen. Dies entspricht den Werten, die in anderen Studien berichtet werden (208). Das bedeutet, die Kinder unseres Kollektivs wurden nicht mit einem geringeren Gewicht entlassen als in anderen Studien, sondern sie erreichten das erforderliche Entlassgewicht früher.

Zusammenfassend lässt sich auf Grundlage unserer Daten sagen, dass ein möglichst früher Beginn enteraler Ernährung und die Dauer des Kostaufbaus entscheidend für die Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei Kindern mit Gastroschisis sind. Unsere Hypothese konnte auf Grundlage unserer Datenauswertung bestätigt werden.

#### 4.2.7 Dauer des Kostaufbaus

Die Dauer des Kostaufbaus definierten wir für unsere Untersuchung als Anzahl der Tage zwischen erster enteraler Ernährung und letzter parenteraler Ernährung. Diese war mit durchschnittlich 25 Tagen im Vergleich zu anderen Studien (129) ebenfalls geringer.

Ein ideales Schema für einen postoperativen Kostaufbau nach Gastroschisis ist bislang nicht erarbeitet worden (65,123,129,130).

In einem Review von Dama und Kollegen wird über eine durchschnittliche Dauer des Kostaufbaus von 40,5 Tagen berichtet. In das Review eingeschlossen wurden alle zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Studien an Kindern mit Gastroschisis, die über die Dauer des Kostaufbaus berichteten. Es handelte sich um 25 Studien an insgesamt 2235

Kindern. Dabei zeigten Studien, die ausschließlich komplexe Gastroschisisfälle einschlossen, eine durchschnittliche Dauer des Kostaufbaus von bis zu 171 Tagen (209).

Über einen längeren Kostaufbau bei Kindern mit komplexer Gastroschisis berichten auch Bergholz und Kollegen (46). Dieser Zusammenhang zeigte sich ebenfalls in unserer Datenauswertung. Bei Vorliegen einer komplexen Gastroschisis war die Dauer des Kostaufbaus statistisch signifikant länger, lag mit durchschnittlich 57 Tagen aber noch erheblich unter den teilweise berichteten 171 Tagen.

Entsprechend der Definition einer komplexen Gastroschisis zeigen die prolabierte Organe bei diesen Kindern zusätzliche Pathologien. Aufgrund dessen müssen meist Teile des Darms reseziert werden und es bedarf einer Anastomose des verbleibenden Darms. Eine Anastomoseninsuffizienz sollte in jedem Fall vermieden werden, entsprechend ist der Kostaufbau zurückhaltender als bei Kindern mit simpler Gastroschisis.

Zusätzlich kann es durch Resektion eines Abschnittes des Darms insgesamt zu einem Kurzdarmsyndrom kommen und es besteht die Gefahr, dass der verbleibende Darm die nötige Menge an Nährstoffen nicht absorbieren kann.

In anderen Publikationen wird über einen Zusammenhang zwischen Beginn der enteralen Ernährung und der Dauer des Kostaufbaus berichtet. In unserer Datenauswertung zeigte sich dieser Zusammenhang nicht.

Ein Erklärungsansatz hierfür ist, dass in unserem Studienkollektiv zwar besonders früh mit enteraler Ernährung begonnen wurde, jedoch zunächst mit kleinen Mengen.

Kleine Mengen enteraler Nahrung erbringen die in Abschnitt 4.2.6 beschriebenen Vorteile, dienen aber nicht primär der Kalorienzufuhr. Die nötige Kalorienzufuhr wird zu Beginn über die parenterale Nahrung gesichert.

Die frühzeitige Gabe kleiner Mengen enteraler Nahrung dient dem übergeordneten Ziel der raschen Krankenhausentlassung, nicht dem zügigen Kostaufbau. Es handelt sich bei dieser Überlegung allerdings nur um eine These. Die genauen Mengen müssen in Zukunft systematisch erfasst werden.

## 4.2.8 Weiterhin Bedarf parenteraler Ernährung

In unserem Patientenkollektiv benötigten 3 Kinder (4,5 %) zum Zeitpunkt der Datenerhebung weiterhin parenterale Ernährung. Als statistisch signifikante Einflussfaktoren ließen sich im Rahmen der Datenauswertung das Auftreten einer Sepsis und das Vorliegen einer komplexen Gastroschisis identifizieren.

Bei Vorliegen einer komplexen Gastroschisis kommt es, wie zuvor beschrieben, teilweise zu einem Kurzdarmsyndrom. Dies wiederum geht damit einher, dass die betroffenen Kinder weiterhin auf parenterale Ernährung angewiesen sind.

Eine Untersuchung von Van Manen und Kollegen gibt eine vergleichbare Rate der von ihnen untersuchten Kinder mit Gastroschisis an, die weiterhin parenterale Ernährung benötigen (5 %) (152).

Über die untersuchten Endpunkte der Behandlung lässt sich zusammenfassend sagen, dass die Mortalität angesichts eines hohen Anteils komplexer Gastroschisis im Vergleich zu anderen Publikationen gering war. Die Dauer der invasiven Beatmung war identisch mit anderen Untersuchungen.

Die Dauer des Kostaufbaus und insbesondere die Dauer des Krankenhausaufenthaltes waren kürzer als in vergleichbaren Studien.

## 4.3 Ergebnisse der Nachuntersuchungen

### 4.3.1 Wachstumsentwicklung

Ein Aufholwachstum, wie es andere Autoren postulieren (151,152), konnten wir für unser Patientenkollektiv nicht feststellen. Es steigerten sich zwar sowohl die durchschnittliche Perzentile bezüglich Gewicht von der 27. bei Geburt auf die 38. in der Nachuntersuchung, als auch die durchschnittliche Perzentile bezüglich Körpergröße von der 26. auf die 37. Perzentile im Sinne eines Trends, jedoch war für beide erhobenen Parameter der Anstieg statistisch nicht signifikant ( $p=0,149$  bzw.  $p=0,218$ ).

Auch waren die Kinder unserer Studie, im Gegensatz zu dem, was Frybova und Kollegen für ihre Studienpopulation zeigen konnten (128), weiterhin kleiner und leichter als die Normalbevölkerung. Einzig der Anteil der von uns untersuchten Kinder, die unterhalb der

10. Körpergrößenperzentile lagen, verringerte sich statistisch signifikant von 41 % bei der Geburt auf 23 % in der Nachuntersuchung ( $p=0,043$ ).

Die Untersuchung der Anteile der Kinder, die zu unterschiedlichen Messzeitpunkten unterhalb der 10. Perzentile für Gewicht und Körpergröße lagen, wurde in Anlehnung an andere Publikationen gewählt. Lunzer und Kollegen sowie Minutillo und Kollegen untersuchten ebenfalls den Anteil der Kinder, die zu unterschiedlichen Messzeitpunkten unterhalb der 10. Perzentile lagen (146,151).

Ein Grund, warum sich für unser Studienkollektiv kein Aufholwachstum zeigte, liegt möglicherweise darin, dass die Eltern von Kindern, die weiterhin in der Sprechstunde für Kindergastroenterologie angebunden sind, eher dazu bereit waren, an der Studie teilzunehmen. Die Nachuntersuchung für unsere Studie ließ sich unkompliziert mit einem bereits bestehenden Termin verbinden. Die Vermutung liegt nahe, dass diese Kinder entsprechend ihrer gastroenterologischen Beschwerden eine gestörte Gewichtsentwicklung haben.

Diese Annahme unterstützend zeigte sich eine große Varianz der Differenz der Perzentilen von Geburt zu Nachuntersuchung, ersichtlich an großen 95% Konfidenzintervallen von -4,25 bis +26,42 bezüglich Gewicht und -6,63 bis +27,45 bezüglich Körpergröße. Entsprechend war der Anteil der Kinder, die an der Nachuntersuchung teilnahmen und weiterhin parenterale Ernährung benötigten, mit 9 % im Vergleich zu den 4,5 % aller Studienpatienten sehr hoch.

Ein weiterer Grund liegt vermutlich darin, dass die Kinder zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung unterschiedlich alt waren. Das jüngste Kind war 7 Monate alt. Entsprechend der Annahme, dass Kinder mit Gastroschisis im ersten Lebensjahr eine suboptimale Gewichtsentwicklung zeigen (146), beeinflussten die Jüngsten unserer Studienteilnehmer die Differenz der Perzentilen ebenfalls negativ.

Durch die Erhebung von Körpergröße und Gewicht zu einem Zeitpunkt, zu dem die Teilnehmer unterschiedlich alt sind, lässt sich nur eingeschränkt eine Aussage über die Gewichtsentwicklung bei Gastroschisis treffen. Zur fundierten Evaluierung der Gewichtsentwicklung müssten Körpergröße und Gewicht über einen längeren Zeitraum hinweg zu vorher festgelegten Zeitpunkten, beispielsweise jeweils im Alter von einem Jahr, erhoben werden.

### 4.3.2 Gastrointestinale Beschwerden und erneute Operationen

Im Verlauf nach Verschluss einer Gastroschisis zeigen viele der Kinder anhaltende gastrointestinale Beschwerden (141). In der Literatur schwanken die Angaben diesbezüglich zwischen 15 und 82 % (68,155). Die Einschätzung dessen, was als gastrointestinale Beschwerden definiert wird, ist uneinheitlich. Es gibt keine Klassifikation, weder in unserer Studie noch in denen von Anderen, die eine objektive Evaluation des Schweregrads dieser Symptome ermöglicht.

In den Nachuntersuchungen unseres Patientenkollektivs klagten 36 % der Kinder über gastrointestinale Beschwerden. Angesichts von Berichten, dass sich diese Beschwerden bei Kindern mit Gastroschisis mit zunehmendem Alter zurückbilden (157), ist bei unserem jungen Patientenkollektiv davonauszugehen, dass mit zunehmendem Alter die Beschwerdesymptomatik abnimmt.

27 Kinder unseres Studienkollektivs wurden im Verlauf mindestens ein weiteres Mal operiert. Uns interessierte in der Nachuntersuchung die Häufigkeit, mit der Nabelhernien oder Rektusdiastasen operativ korrigiert werden mussten. Außerdem beurteilten wir, ob korrigierende spätere Operationen Einfluss auf die Ästhetik der Narben unserer Patienten hatten.

Eine Nabelhernie oder Rektusdiastase trat bei 70,2 % unserer Studienpatienten auf, 24,2 % dieser Kinder wurden aufgrund dessen erneut operiert. Bei 75,8 % bildete sich die Nabelhernie im Verlauf entweder von selbst zurück oder der Befund war so gering, dass wir uns zu einem konservativen, beobachtenden Verhalten entschieden. In der Literatur beschrieben ist das Auftreten einer Nabelhernie nach nahtlosem Defektverschluss im Vergleich dazu noch höher, die Angaben gehen von 81 % (113) über 91,4 % (210) bis zu 100 % (119). Diese Nabelhernien mussten in der Mehrheit der Fälle nicht operativ nachkorrigiert werden, sondern zeigten eine spontane Rückbildung.

Beim Vergleich unserer Technik des Faszienschlusses mit der nahtlosen Technik sehen wir hier keinen Vor- oder Nachteil des nahtlosen Defektverschlusses zu unserer Methode.

Unser Studienkollektiv unterschied sich weder hinsichtlich gastrointestinaler Beschwerden noch bezüglich der Notwendigkeit von Zweitoperationen von anderen Untersuchungen.

### **4.3.3 Überprüfen der Hypothese „Die Ästhetik der Operationsnarbe nach Gastroschisiskorrektur ist mit Hilfe eines Narbenscores objektivierbar“**

Wir evaluierten die Narben der Kinder unseres Studienkollektivs mittels des Narbenscores *SCAR Scale*. Der maximal zu erreichende Punktwert des Scores ist 15. Der durchschnittliche Punktwert unseres Studienkollektivs lag bei drei, der maximal erreichte Wert lag bei acht.

Die Ästhetik der Narbe wurde durch eine weitere Operation nicht statistisch signifikant negativ beeinflusst. Insgesamt identifizierten wir keinen statistisch signifikanten Einflussfaktor auf den Punktwert der *SCAR Scale*.

Der Einflussfaktor einer iatrogenen, operativen Erweiterung des Defektes im Rahmen der primären operativen Versorgung erreichte knapp nicht das Signifikanzniveau ( $p = 0,056$ ), ist jedoch von klinischer Relevanz. Hier lässt sich ein Trend ableiten, dass durch eine operative Erweiterung des Bauchwanddefekts die Narbe ästhetisch schlechter wird. Entsprechend sollte, wann immer möglich, auf eine operative Erweiterung des Defekts verzichtet werden.

In unserem Patientenkollektiv hatte keines der Kinder, die in der Nachuntersuchung gesehen wurden, zuvor eine Komplikation wie eine Wundinfektion oder eine Nahtdehiszenz gehabt. Wir können daher keine Aussage dazu machen, ob eine Wundinfektion oder eine Nahtdehiszenz den Punktwert der *SCAR Scale* beeinflussen. Es ist anzunehmen, dass durch eine Wundinfektion oder eine Nahtdehiszenz die Narbe ästhetisch weniger gut wird und sich dies in einem höheren *SCAR Scale* Punktwert zeigt. Durch unsere Studiendaten können wir diese Vermutung jedoch weder belegen noch widerlegen.

Im Gegensatz zu bisherigen Publikationen wurde in unserer Untersuchung ein Narbenscore verwandt. Der Vorteil des Narbenscores ist, dass eine Einschätzung der Operationsnarbe durch den Score vergleichbarer und weniger subjektiv möglich ist.

Alle Arbeiten, die sich mit der Qualität oder Ästhetik der Operationsnarbe bei Gastroschisis befassen, gaben die Qualität oder auch Ästhetik der Operationsnarbe lediglich durch *Selbsteinschätzung*, Evaluierung der *Korrekturbedürftigkeit*, Erheben

psychischer und somatischer *Beschwerden* und das Vorhandensein eines Nabels an. In der Literatur wird beschrieben, dass etwa ein Viertel der befragten Patienten angab, sich durch das Fehlen eines Bauchnabels beeinträchtigt zu fühlen (128,142,157).

Ohne einen Narbenscore ist es problematisch, besonders kleine Unterschiede in der Ästhetik der Operationsnarbe nachzuvollziehen.

Die von uns angewandte *SCAR Scale* eignet sich gut, um besonders diese kleinen Unterschiede zu erheben. Die Fotos in Abschnitt 3.3.6.2 machen deutlich, wie sich der Unterschied der Narben in den Punktwerten widerspiegelt. Entsprechend empfehlen wir, dass dieser Score zur objektiven Beurteilung der Ästhetik der Operationsnarben von Kindern mit Gastroschisis angewandt wird.

Die von uns untersuchte Studienpopulation soll für kommende Untersuchungen die Basis bilden, um bei unterschiedlichen Operationstechniken eine Vergleichbarkeit der Ästhetik zu ermöglichen. Eine vermutete bessere Narbenbildung nach nahtlosem Defektverschluss (48,118,119) könnte so differenzierter untersucht werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit der *SCAR Scale* eine gute Möglichkeit zur objektiven Evaluation der Ästhetik von Operationsnarben nach Gastroschisis zur Verfügung steht.

#### **4.3.4 Überprüfen der Hypothese „Die Lebensqualität von Kindern mit Gastroschisis ist der von Kindern ohne Gastroschisis nicht unterlegen“**

In unserer Untersuchung lag der Gesamtwert des KINDL<sup>R</sup> Fragebogens, und damit die Lebensqualität der Kinder mit Gastroschisis, im Mittel bei 79,9. Der Mittelwert der Normalbevölkerung lag im Vergleich hierzu bei 76,9.

Für die Unterkategorien „Psyche“ (82,4), „Selbstwert“ (81,8), „Familie“ (82,9) und „Freunde“ (83,5) lag der Mittelwert unserer Studienpopulation ebenfalls über dem Mittelwert der Normalbevölkerung („Psyche“ 80,9, „Selbstwert“ 69,7, „Familie“ 78,3, „Freunde“ 78,0). Für die Unterkategorien „Körper“ (75,0) und „Schule“ (68,8) lagen die

Mittelwerte unseres Kollektivs unterhalb der Mittelwerte der Normalbevölkerung („Körper“ 77,2, „Schule“ 77,0).

Aus unserer Datenauswertung bezüglich potenzieller Einflussfaktoren auf den KINDL<sup>R</sup> Gesamtwert lässt sich schlussfolgern, dass es keine prädiktiven Faktoren für die Lebensqualität bei Kindern mit Gastroschisis gibt. Weder zum Zeitpunkt der Geburt noch zur Krankenhausentlassung kann man eine Vorhersage über die spätere Lebensqualität treffen.

Da wir vermuteten, dass die Lebensqualität unter adäquater Behandlung bei einer Gastroschisis nicht schlechter als bei gesunden Kindern ist, war unser Ziel nicht nur auf statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität zu testen, sondern zu zeigen, dass die Lebensqualität in unserem Patientenkollektiv nicht schlechter als die der Normalbevölkerung ist.

Hierzu verwendeten wir einen Test auf Nicht-Unterlegenheit und werteten eine Reduktion der Lebensqualität von 3 Punkten oder weniger als klinisch gleichwertig. Mit Hilfe des Tests auf Nicht-Unterlegenheit lässt sich mit einer hohen statistischen Sicherheit von über 95% feststellen, ob die Lebensqualität bei Kindern mit Gastroschisis maximal 3 Punkte unter der von gesunden Kindern liegt.

Bislang sind wenige Studien zum Zusammenhang einer Gastroschisis mit der Lebensqualität der betroffenen Kinder veröffentlicht worden.

Für andere kinderchirurgische Erkrankungen wie Ösophagusatresie, nekrotisierende Enterokolitis oder Omphalozele wird eine niedrigere Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung berichtet (211).

Eine Arbeit von Koivusalo und Kollegen aus dem Jahr 2002 verglich die Lebensqualität von Erwachsenen, die mit einer Omphalozele oder einer Gastroschisis zur Welt gekommen waren, untereinander und mit der finnischen Normalbevölkerung. Dabei war die Lebensqualität der Erwachsenen nach Gastroschisis nicht statistisch signifikant anders als die der Normalbevölkerung (140).

Eine Arbeit von Snoep und Kollegen postuliert ebenfalls, die Lebensqualität von erwachsenen Patienten nach Gastroschisis sei nicht statistisch signifikant anders als die der Normalbevölkerung (143). In diese Untersuchung wurden allerdings nur vier erwachsene Patienten nach Gastroschisis eingeschlossen.

Carpenter und Kollegen haben die Lebensqualität von Kindern mit einfacher Gastroschisis und von Kindern mit komplexer Gastroschisis verglichen und konnten keinen Unterschied feststellen (144). Kongruent zu dieser Publikation ließ sich in der Auswertung unserer Daten kein statistisch signifikanter Einflussfaktor auf die Lebensqualität finden. Das Vorliegen einer komplexen Gastroschisis hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den KINDL<sup>R</sup> Gesamtwert.

In anderen Publikationen zur Lebensqualität wird meist ein doppelter t-Test durchgeführt und, wenn sich keine statistisch signifikante Differenz zwischen Patienten mit Gastroschisis und der Normalbevölkerung ergibt, von einer gleichwertigen Lebensqualität ausgegangen (140,143). Insbesondere aufgrund der niedrigen Fallzahlen in den Untersuchungen zur Gastroschisis haben die doppelten t-Tests ein deutlich höheres Risiko eines falsch-negativen Ergebnisses und eines damit einhergehenden Risikos, eine doch geringere Lebensqualität nicht zu erfassen.

Für den KINDL<sup>R</sup>-Gesamtscore, sowie für die Unterkategorien „Selbstwert“, „Familie“ und „Freunde“ konnten wir die Nicht-Unterlegenheit zeigen.

In den Subkategorien „Körper“, „Psyche“ und „Schule“ können wir auf der Grundlage unserer Daten eine schlechtere Lebensqualität bei Kindern mit Gastroschisis nicht ausschließen. Es ließ sich nicht mit der gewünschten Sicherheit feststellen, dass die Lebensqualität gleichwertig ist. Eine eingeschränkte Lebensqualität von Kindern mit Gastroschisis in diesen Bereich wurde bisher in keiner anderen Untersuchung beschrieben. Dies liegt womöglich daran, dass der von uns verwendete KINDL<sup>R</sup> Fragebogen diesbezüglich genauer und spezifischer ist.

Ein Zusammenhang zwischen Ästhetik der Operationsnarbe und einer negativen Beeinflussung der Selbstwahrnehmung, im KINDL<sup>R</sup> Fragebogen erfasst als Unterkategorie „Körper“, ist naheliegend.

Für die Bereiche „Körper“, „Psyche“ und „Schule“ kann in Zukunft erwogen werden, besondere Förderung anzubieten. Die Eltern können sensibilisiert werden, ihre Kinder in ihrer Selbstwahrnehmung und in ihrem Selbstbewusstsein positiv zu verstärken.

Für die Unterkategorie „Psyche“ konnte die Nicht-Unterlegenheit zwar nicht gezeigt werden, es ist jedoch anzunehmen, dass dies der Strenge des Tests geschuldet ist. Der

Mittelwert unseres Kollektivs war im Vergleich zur Normalbevölkerung (82,4 vs. 80,9) sogar höher.

Es lässt sich festhalten, dass die Lebensqualität der von uns untersuchten Kinder mit Gastroschisis insgesamt nicht schlechter als die der Normalbevölkerung ist. In der Beratung von Schwangeren, bei deren Kindern der Verdacht auf eine Gastroschisis besteht, kann man die Eltern in diese Richtung beraten und zum Erhalt der Schwangerschaft ermutigen.

Der KINDL<sup>R</sup> scheint bezüglich der Unterkategorien „Körper“, „Psyche“ und „Schule“ sensibler als bisher in anderen Arbeiten verwendete Tests zu sein. Wir empfehlen zur genauen Analyse der Lebensqualität von Kindern mit Fehlbildungen den KINDL<sup>R</sup> Fragebogen anzuwenden.

#### 4.4 Schlussfolgerung

Das Patientenkollektiv unserer Studie war vergleichbar mit dem anderer Untersuchungen der aktuell verfügbaren Literatur. Der Anteil schwer betroffener Kinder war nicht höher als in anderen Arbeiten. Die von uns untersuchten Kinder waren zum Zeitpunkt der Geburt nicht unreifer.

Eine differenzierte Einteilung des Zustands der prolabierte Organe wie von uns in den Kategorien 1 bis 4 vorgenommen, sollte angesichts des gefundenen Trends zu einem längeren Krankenhausaufenthalt bei schlechterem Zustand der prolabierte Organe, für zukünftige Studien erwogen werden.

Die Behandlung unserer Studienpatienten am Standort Charité – Universitätsmedizin Berlin zeigt im Vergleich zu aktuellen Publikationen ein vergleichbar gutes Ergebnis hinsichtlich der Endpunkte Mortalität und Dauer der invasiven Beatmung. Die Endpunkte Länge des Krankenhausaufenthaltes und Dauer des Kostaufbaus zeigten ein besseres Ergebnis als in vergleichbaren anderen Publikationen.

Früher Beginn enteraler Ernährung und schneller Kostaufbau ermöglichen eine frühzeitige Krankenhauserlassung. Mithilfe unserer Daten stellen wir einen Algorithmus zum Kostaufbau zusammen und testen diesen in einer prospektiven Interventionsstudie auf seine Praktikabilität. Ein möglicher Algorithmus ist in Tabelle 28 dargestellt.

Beginn enterale Ernährung	ab 24h postoperativ, sofern keine Kontraindikationen* vorliegen
Initiales Volumen	2 – 5 ml/ Mahlzeit
Steigerung	bei gutem Vertragen** um 2 – 5 ml/ Mahlzeit
Art der Nahrung	Muttermilch bevorzugen, ggf. Muttermilch verdünnt mit NaCl + Glukose
Darreichungsform	8 – 12 Mahlzeiten/d
Umstellung auf orale Kost	Stillversuch ab Vertragen von 15 – 20 ml Volumen

Tabelle 28 - Protokoll zum Kostaufbau nach Gastroschisis

\* Kontraindikationen: hämodynamische oder respiratorische Instabilität, ausgeprägt aufgetriebenes Abdomen, rezidivierendes Erbrechen, nekrotisierende Enterokolitis, intraabdominelles Kompartmentsyndrom, kein Mekonium postnatal

\*\* Nicht-Vertragen: rezidivierendes Erbrechen, zunehmend aufgetriebenes Abdomen, Verschlechterung der Vitalparameter, Lethargie

Wir haben im Rahmen unserer Studie erstmals Operationsnarben von Kindern mit Gastroschisis anhand eines validierten Narbenscores untersucht. Die *SCAR Scale* erwies sich als gut geeignet, um die Ästhetik von Narben zu objektivieren. Die *SCAR Scale* eignet sich, um das Outcome nach unterschiedlichen Operationstechniken zu vergleichen.

In unserem Studienkollektiv war die Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht vermindert. Unsere Daten legen nahe, dass Kinder mit Gastroschisis im Vergleich zur Normalbevölkerung keine eingeschränkte Lebensqualität haben. Ein besonderes Augenmerk sollte den Aspekten Körper, Schule und Psyche gewidmet werden. Positive Unterstützung der Selbstwahrnehmung der Betroffenen sollte aktiv gefördert werden.

## Literaturverzeichnis

1. Feldkamp ML, Sanchez E. International Clearinghouse For Birth Defects Surveillance And Research. *Issues Sci Technol*. 2014;6–12, 94, 163–86.
2. Dauvé V, McLin VA. Recent advances in the molecular and genetic understanding of congenital gastrointestinal malformations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(1):4–13.
3. Beaudoin S. Insights into the etiology and embryology of gastroschisis. *Semin Pediatr Surg*. 2018;27(5):283–8.
4. Lammer EJ, Iovannisci DM, Tom L, Schultz K, Shaw GM. Gastroschisis: A gene - environment model involving the VEGF-NOS3 pathway. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2008;148(3):213–8.
5. Thomas DFM, Atwell JD. The embryology and surgical management of gastroschisis. *Br J Surg*. 1976;63(11):893–7.
6. Rittler M, Vauthay L, Mazzitelli N. Gastroschisis is a defect of the Umbilical ring: Evidence from Morphological evaluation of stillborn fetuses. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 2013;97(4):198–209.
7. Bargy F, Beaudoin S. Comprehensive developmental mechanisms in gastroschisis. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(3):223–30.
8. Opitz JM, Feldkamp ML, Botto LD. An evolutionary and developmental biology approach to gastroschisis. *Birth Defects Res*. 2019;111(6):294–311.
9. Sadler TW. The embryologic origin of ventral body wall defects. *Semin Pediatr Surg*. 2010;
10. Sadler TW, Feldkamp ML. The embryology of body wall closure: Relevance to gastroschisis and other ventral body wall defects. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2008;148(3):180–5.
11. deVries PA. The pathogenesis of gastroschisis and omphalocele. *J Pediatr Surg*. 1980 Jun 1;15(3):245–51.
12. Tibboel D, Raine P, McNee M, Azmy A, Klück P, Young D, Molenaar JC. Developmental aspects of gastroschisis. *J Pediatr Surg [Internet]*. 1986 Oct [cited 2020 Apr 2];21(10):865–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2946841>
13. Frolov P, Alali J, Klein MD. Clinical risk factors for gastroschisis and omphalocele in humans: A review of the literature. Vol. 26, *Pediatric Surgery International*. 2010. p. 1135–48.
14. Feldkamp ML, Carey JC, Sadler TW. Development of gastroschisis: Review of hypotheses, a novel hypothesis, and implications for research. Vol. 143, *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2007. p. 639–52.
15. Feldkamp ML, Carey JC, Pimentel R, Krikov S, Botto LD. Is gastroschisis truly a sporadic defect?

- Familial cases of gastroschisis in Utah, 1997 to 2008. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2011;91(10):873–8.
16. Torfs CP, Christianson RE, Iovannisci DM, Shaw GM, Lammer EJ. Selected gene polymorphisms and their interaction with maternal smoking, as risk factors for gastroschisis. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2006;76(10):723–30.
  17. Baldacci S, Santoro M, Coi A, Mezzasalma L, Bianchi F, Pierini A. Lifestyle and sociodemographic risk factors for gastroschisis: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2020;1–9.
  18. Salinas-Torres VM, Gallardo-Blanco HL, Salinas-Torres RA, Cerda-Flores RM, Lugo-Trampe JJ, Villarreal-Martínez DZ, Ibarra-Ramírez M, Martínez de Villarreal LE. Whole exome sequencing identifies multiple novel candidate genes in familial gastroschisis. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;(June 2019):1–8.
  19. Feldkamp ML, Krikov S, Gardner J, Madsen MJ, Darlington T, Sargent R, Camp NJ. Shared genomic segments in high-risk multigenerational pedigrees with gastroschisis. *Birth Defects Res.* 2019;111(20):1655–64.
  20. Gorczyca DP, Lindfors KK, Giles KA, McGahan JP, Hanson FW, Tennant FP. Prenatally diagnosed gastroschisis in monozygotic twins. *J Clin Ultrasound.* 1989;17(3):216–8.
  21. Hershey DW, Haesslein HC, Marr CC, Adkins JC. Familial abdominal wall defects. *Am J Med Genet.* 1989;34(2):174–6.
  22. Walton JM, Gillis DA, Giacomantonio JM, Hayashi AH, Lau HYC. Emergency separation of conjoined twins. *J Pediatr Surg.* 1991;26(11):1337–40.
  23. Sarda P, Bard H. Gastroschisis in a case of dizygotic twins: The possible role of maternal alcohol consumption. *Pediatrics.* 1984;74(1):94–6.
  24. Habbal OA, Kenue RK, Venugopalan P. Acardia syndrome coexisting with gastroschisis in the co-twin. *Clin Dysmorphol.* 2005;14(1):45–7.
  25. Bugge M, Petersen MB, Christensen MF. Monozygotic twins discordant for gastroschisis: Case report and review of the literature of twins and familial occurrence of gastroschisis. *Am J Med Genet.* 1994;52(2):223–6.
  26. Lowry RB, Baird PA. Familial gastroschisis and omphalocele. *Am J Hum Genet.* 1982;34(3):517.
  27. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: A systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update.* 2011;17(5):589–604.
  28. Van Dorp DR, Malleis JM, Sullivan BP, Klein MD. Teratogens inducing congenital abdominal wall defects in animal models [Internet]. Vol. 26, *Pediatric Surgery International.* 2010 [cited 2020 Apr 2]. p. 127–39. Available from: <http://scholar.google.com/>

29. Lam PK, Torfs CP. Interaction between maternal smoking and malnutrition in infant risk of gastroschisis. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2006;76(3):182–6.
30. Salihi HM, Pierre-Louis BJ, Druschel CM, Kirby RS. Omphalocele and gastroschisis in the State of New York, 1992-1999. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2003;67(9):630–6.
31. Castilla EE, Mastroiacovo P, Orioli IM. Gastroschisis: International epidemiology and public health perspectives. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2008;148(3):162–79.
32. Chen XK, Wen SW, Fleming N, Yang Q, Walker MC. Teenage pregnancy and congenital anomalies: Which system is vulnerable? *Hum Reprod.* 2007;22(6):1730–5.
33. Byron-Scott R, Haan E, Chan A, Bower C, Scott H, Clark K. A population-based study of abdominal wall defects in South Australia and Western Australia. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1998;12(2):136–51.
34. Siega-Riz AM, Herring AH, Olshan AF, Smith J, Moore C. The joint effects of maternal prepregnancy body mass index and age on the risk of gastroschisis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009;23(1):51–7.
35. Curry JI, McKinney P, Thornton JG, Stringer MD. The aetiology of gastroschisis. *Br J Obstet Gynaecol.* 2000;107(11):1339–46.
36. Williams LJ, Kucik JE, Alverson CJ, Olney RS, Correa A. Epidemiology of gastroschisis in Metropolitan Atlanta, 1968 through 2000. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2005;73(3):177–83.
37. Laughon M, Meyer R, Bose C, Wall A, Otero E, Heerens A, Clark R. Rising birth prevalence of gastroschisis. *J Perinatol.* 2003;23(4):291–3.
38. Mastroiacovo P, Lisi A, Castilla EE. The incidence of gastroschisis: Research urgently needs resources [2]. Vol. 332, *British Medical Journal.* BMJ Publishing Group; 2006. p. 423–4.
39. Kazaura MR, Lie RT, Irgens LM, Didriksen A, Kapstad M, Egenæs J, Bjerkedal T. Increasing Risk of Gastroschisis in Norway: An Age-Period-Cohort Analysis. *Am J Epidemiol.* 2004;159(4):358–63.
40. Feldkamp ML, Botto LD, Byrne JLB, Krikov S, Carey JC. Clinical presentation and survival in a population-based cohort of infants with gastroschisis in Utah, 1997-2011. *Am J Med Genet Part A.* 2016;170(2):306–15.
41. Brebner A, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Prevalence and predictors of mortality in gastroschisis: a population-based study of 4803 cases in the USA. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2018 Nov 26 [cited 2019 Apr 14];1–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2018.1529163>
42. Mastroiacovo P, Lisi A, Castilla EE, Martinez-Frias M-L, Bermejo E, Marengo L, Kucik J, Siffel C,

- Halliday J, Gatt M, Anneren G, Bianchi F, Canessa MA, Danderfer R, de Walle H, Harris J, Li Z, ... Yevtushok L. Gastroschisis and associated defects: an international study. *Am J Med Genet A*. 2007 Apr;143A(7):660–71.
43. Rankin J, Dillon E, Wright C. Congenital anterior abdominal wall defects in the North of England, 1986-1996: Occurrence and outcome. *Prenat Diagn*. 1999;19(7):662–8.
  44. Brantberg A, Blaas HGK, Salvesen KÅ, Haugen SE, Eik-Nes SH. Surveillance and outcome of fetuses with gastroschisis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23(1):4–13.
  45. Hunter AG, Stevenson RE. Gastroschisis: clinical presentation and associations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet [Internet]*. 2008;148C(3):219–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18655099>
  46. Bergholz R, Boettcher M, Reinshagen K, Wenke K. Complex gastroschisis is a different entity to simple gastroschisis affecting morbidity and mortality - A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg [Internet]*. 2014;49(10):1527–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.08.001>
  47. South AP, Stutey KM, Meinen-Derr J. Metaanalysis of the prevalence of intrauterine fetal death in gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol [Internet]*. 2013;209(2):114.e1-114.e13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.04.032>
  48. Briganti V, Luvero D, Gulia C, Piergentili R, Zaami S, Buffone EL, Vallone C, Angioli R, Giorlandino C, Signore F. A novel approach in the treatment of neonatal gastroschisis: a review of the literature and a single-center experience. *J Matern Neonatal Med [Internet]*. 2018;31(9):1234–40. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1311859>
  49. Saller DN, Canick JA, Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated estriol, and hCG levels in pregnancies with ventral wall defects. *Obstet Gynecol [Internet]*. 1994 Nov [cited 2020 Apr 10];84(5):852–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7524003>
  50. Palomaki GE, Hill LE, Knight GJ, Haddow JE, Carpenter M. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein levels in pregnancies associated with gastroschisis and omphalocele. *Obstet Gynecol [Internet]*. 1988 Jun [cited 2020 Apr 10];71(6 Pt 1):906–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2453005>
  51. Wilson RD, Johnson MP. Congenital abdominal wall defects: An update. *Fetal Diagn Ther*. 2004;19(5):385–98.
  52. Chabra S, Peterson S, Cheng E. Development of a prenatal clinical care pathway for uncomplicated gastroschisis and literature review. *J Neonatal Perinatal Med*. 2020;1–9.
  53. Grignon A, Dubois J, Ouellet MC, Garel L, Oligny LL, Potier M. Echogenic dilated bowel loops before 21 weeks' gestation: a new entity. *AJR Am J Roentgenol [Internet]*. 1997 Mar [cited 2020

- Apr 10];168(3):833–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9057544>
54. Pryde PG, Bardicéf M, Treadwell MC, Klein M, Isada NB, Evans MI. Gastroschisis: Can antenatal ultrasound predict infant outcomes? *Obstet Gynecol* [Internet]. 1994 [cited 2020 Apr 10];84(4):505–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090384>
  55. Aina-Mumuney AJ, Fischer AC, Blakemore KJ, Crino JP, Costigan K, Swenson K, Chisholm CA. A dilated fetal stomach predicts a complicated postnatal course in cases of prenatally diagnosed gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2004 May [cited 2020 Apr 10];190(5):1326–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15167837>
  56. Carroll SGM, Kuo PY, Kyle PM, Soothill PW. Fetal protein loss in gastroschisis as an explanation of associated morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 May 1;184(6):1297–301.
  57. Netta DA, Wilson RD, Visintainer P, Johnson MP, Hedrick HL, Flake AW, Adzick NS. Gastroschisis: Growth Patterns and a Proposed Prenatal Surveillance Protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2007;22(5):352–7.
  58. Fries MH, Filly RA, Callen PW, Goldstein RB, Goldberg JD, Golbus MS. Growth retardation in prenatally diagnosed cases of gastroschisis. *J Ultrasound Med*. 1993;12(10):583–8.
  59. Raynor BD, Richards D. Growth retardation in fetuses with gastroschisis. *J Ultrasound Med*. 1997;16(1):13–6.
  60. Landisch RM, Yin Z, Christensen M, Szabo A, Wagner AJ. Outcomes of gastroschisis early delivery: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2017;52(12):1962–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.08.068>
  61. Lausman AY, Langer JC, Tai M, Seaward PGR, Windrim RC, Kelly EN, Ryan G. Gastroschisis: what is the average gestational age of spontaneous delivery? *J Pediatr Surg*. 2007;42(11):1816–21.
  62. Morrison JJ, Klein N, Chitty LS, Kocjan G, Walshe D, Goulding M, Geary MP, Pierro A, Rodeck CH. Intra-amniotic inflammation in human gastroschisis: Possible aetiology of postnatal bowel dysfunction. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1998;105(11):1200–4.
  63. Albert A, Margarit J, Julia V, Sancho MA, Galan X, Lopez D, Morales L. Morphology and mucosal biochemistry of gastroschisis intestine in urine-free amniotic fluid. *J Pediatr Surg*. 2003 Aug 1;38(8):1217–20.
  64. Api A, Olguner M, Hakguder G, Ates O, Ozer E, Akgur FM. Intestinal damage in gastroschisis correlates with the concentration of intraamniotic meconium. *J Pediatr Surg*. 2001;36(12):1811–5.
  65. Storm AP, Bowker RM, Klonoski SC, Iantorno SE, Shah AN, Pillai S, Bell J, Patel AL. Mother's own milk dose is associated with decreased time from initiation of feedings to discharge and length of stay in infants with gastroschisis. *J Perinatol* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41372-020-0595-3>

66. Langer JC, Bell JG, Castillo RO, Crombleholme TM, Longaker MT, Duncan BW, Bradley SM, Finkbeiner WE, Verrier ED, Harrison MR. Etiology of intestinal damage in gastroschisis, II. Timing and reversibility of histological changes, mucosal function, and contractility. *J Pediatr Surg*. 1990;25(11):1122–6.
67. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol*. 2008;111(1):35–41.
68. South AP, Marshall DD, Bose CL, Laughon MM. Growth and neurodevelopment at 16 to 24 months of age for infants born with gastroschisis. *J Perinatol*. 2008;28(10):702–6.
69. Fallon EM, Mitchell PD, Potemkin AK, Nehra D, Arsenault DA, Robinson EM, Zurakowski D, Brenn M, Meisel JA, Puder M. Cholestasis and growth in neonates with gastroschisis. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2012;47(8):1529–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.12.028>
70. Charlesworth P, Njere I, Allotey J, Dimitrou G, Ade-Ajayi N, Devane S, Davenport M. Postnatal outcome in gastroschisis: effect of birth weight and gestational age. *J Pediatr Surg*. 2007;42(5):815–8.
71. Maramreddy H, Fisher J, Slim M, LaGamma EF, Parvez B. Delivery of gastroschisis patients before 37 weeks of gestation is associated with increased morbidities. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2009;44(7):1360–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2009.02.006>
72. Mesas Burgos C, Svenningsson A, Vejde JH, Granholm T, Conner P. Outcomes in infants with prenatally diagnosed gastroschisis and planned preterm delivery. *Pediatr Surg Int*. 2015;31(11):1047–53.
73. Puligandla PS, Janvier A, Flageole H, Bouchard S, Mok E, Laberge JM. The significance of intrauterine growth restriction is different from prematurity for the outcome of infants with gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 2004 Aug 1;39(8):1200–4.
74. Girsen AI, Davis AS, Hintz SR, Fluharty E, Sherwin K, Trepman P, Desai A, Mansour T, Sylvester KG, Oshiro B, Blumenfeld YJ. Effects of gestational age at delivery and type of labor on neonatal outcomes among infants with gastroschisis†. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2019;0(0):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1656191>
75. Reigstad I, Reigstad H, Kiserud T, Berstad T. Preterm elective caesarean section and early enteral feeding in gastroschisis. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2011;100(1):71–4.
76. Logghe HL, Mason GC, Thornton JG, Stringer MD. A randomized controlled trial of elective preterm delivery of fetuses with gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 2005 Nov 1;40(11):1726–31.
77. Serra A, Fitze G, Kamin G, Dinger J, König IR, Roesner D. Preliminary report on elective preterm delivery at 34 weeks and primary abdominal closure for the management of gastroschisis. *Eur J Pediatr Surg*. 2008;18(1):32–7.

78. Baud D, Lausman A, Alfaraj MA, Seaward G, Kingdom J, Windrim R, Langer JC, Kelly EN, Ryan G. Expectant management compared with elective delivery at 37 weeks for gastroschisis. *Obstet Gynecol*. 2013;121(5):990–8.
79. Al-Kaff A, Macdonald SC, Kent N, Burrows J, Skarsgard ED, Hutcheon JA. Delivery planning for pregnancies with gastroschisis: Findings from a prospective national registry. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;213(4):557.e1-557.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.048>
80. Youssef F, Cheong LHA, Emil S. Gastroschisis outcomes in North America: A comparison of Canada and the United States. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2016;51(6):891–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.02.046>
81. Rinehart BK, Terrone DA, Isler CM, Larmon JE, Perry KG, Roberts WE. Modern obstetric management and outcome of infants with gastroschisis. *Obstet Gynecol*. 1999;94(1):112–6.
82. Segel SY, Marder SJ, Parry S, Macones GA. Fetal abdominal wall defects and mode of delivery: A systematic review. Vol. 98, *Obstetrics and Gynecology*. No longer published by Elsevier; 2001. p. 867–73.
83. How HY, Harris BJ, Pietrantonio M, Evans JC, Dutton S, Khoury J, Siddiqi TA. Is vaginal delivery preferable to elective cesarean delivery in fetuses with a known ventral wall defect? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2000 Jun [cited 2020 Apr 14];182(6):1527–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10871475>
84. Lopez A, Benjamin RH, Raut JR, Ramakrishnan A, Mitchell LE, Tsao K, Johnson A, Langlois PH, Swartz MD, Agopian AJ. Mode of delivery and mortality among neonates with gastroschisis: A population-based cohort in Texas. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2019;33(3):204–12.
85. Oakes MC, Porto M, Chung JH. Advances in prenatal and perinatal diagnosis and management of gastroschisis. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2018;27(5):289–99. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2018.08.006>
86. Friedman AM, Ananth C V., Siddiq Z, D'Alton ME, Wright JD. Gastroschisis: epidemiology and mode of delivery, 2005–2013. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016;215(3):348.e1-348.e9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.03.039>
87. Haddock C, Skarsgard ED. Understanding gastroschisis and its clinical management: where are we? Vol. 12, *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2018. p. 405–15.
88. S KITCHANAN, SK PATOLE, R MULLER2 JW. Neonatal outcome of gastroschisis and omphalocele: A 10-year review. *Clin Neonatol*. 2003;10(2):46–9.
89. Jansen LA, Safavi A, Lin Y, MacNab YC, Skarsgard ED. Preclosure fluid resuscitation influences outcome in gastroschisis. *Am J Perinatol*. 2012;29(4):307–11.
90. Petrosyan M, Sandler AD. Closure methods in gastroschisis. *Semin Pediatr Surg* [Internet].

- 2018;27(5):304–8. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2018.08.009>
91. Banieghbal B, Gouws M, Davies MRQ. Respiratory pressure monitoring as an indirect method of intra-abdominal pressure measurement in gastroschisis closure. *Eur J Pediatr Surg*. 2006;16(2):79–83.
  92. Pastor AC, Phillips JD, Fenton SJ, Meyers RL, Lamm AW, Raval M V., Lehman E, Karp TB, Wales PW, Langer JC. Routine use of a SILASTIC spring-loaded silo for infants with gastroschisis: a multicenter randomized controlled trial. *J Pediatr Surg*. 2008;43(10):1807–12.
  93. Divarci E, Karapinar B, Yalaz M, Ergun O, Celik A. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in children. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2016;51(3):503–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.03.014>
  94. Schuster SR. A new method for the staged repair of large omphaloceles. *Surg Gynecol Obstet*. 1967 Oct;125(4):837–50.
  95. Shermeta DW, Haller JA. A new preformed transparent silo for the management of gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 1975;10(6):973–5.
  96. Fischer JD, Chun K, Moores DC, Andrews HG. Gastroschisis: A simple technique for staged silo closure. *J Pediatr Surg*. 1995;30(8):1169–71.
  97. Minkes RK, Langer JC, Mazziotti M V., Skinner MA, Foglia RP. Routine insertion of a SILASTIC® spring-loaded silo for infants with gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 2000;35(6):843–6.
  98. Gurien LA, Dassinger MS, Burford JM, Saylor ME, Smith SD. Does timing of gastroschisis repair matter? A comparison using the ACS NSQIP pediatric database. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2017;52(11):1751–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.02.008>
  99. Hawkins RB, Raymond SL, St. Peter SD, Downard CD, Qureshi FG, Renaud E, Danielson PD, Islam S. Immediate Versus Silo Closure for Gastroschisis: Results of a Large Multicenter Study. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2019;(xxxx):6–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.08.002>
  100. Kunz SN, Tieder JS, Whitlock K, Jackson JC, Avansino JR. Primary fascial closure versus staged closure with silo in patients with gastroschisis: A meta-analysis. *J Pediatr Surg*. 2013;48(4):845–57.
  101. McNamara WF, Hartin CW, Escobar MA, Lee Y-H. Outcome Differences Between Gastroschisis Repair Methods. *J Surg Res*. 2011;165(1):19–24.
  102. Chesley PM, Ledbetter DJ, Meehan JJ, Oron AP, Javid PJ. Contemporary trends in the use of primary repair for gastroschisis in surgical infants. *Am J Surg*. 2015;209(5):901–6.
  103. Murthy K, Evans JR, Bhatia AM, Rothstein DH, Wadhawan R, Zaniletti I, Rao R, Thurm C, Mathur AM, Piazza AJ, Stein JE, Reber KM, Short BL, Padula MA, Durand DJ, Asselin JM, Pallotto EK,

- Dykes FD. The association of type of surgical closure on length of stay among infants with gastroschisis born  $\geq 34$  weeks' gestation. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2014;49(8):1220–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25092080>
104. Bruzoni M, Jaramillo JD, Dunlap JL, Abrajano C, Stack SW, Hintz SR, Hernandez-Boussard T, Dutta S. Sutureless vs Sutured Gastroschisis Closure: A Prospective Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2017;224(6):1091-1096.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.02.014>
  105. Canty TG, Collins DL. Primary fascial closure in infants with gastroschisis and omphalocele: A superior approach. *J Pediatr Surg*. 1983;18(6):707–12.
  106. Witt RG, Zobel M, Padilla B, Lee H, Mackenzie TC, Vu L. Evaluation of Clinical Outcomes of Sutureless vs Sutured Closure Techniques in Gastroschisis Repair. *JAMA Surg*. 2019;154(1):33–9.
  107. Sandler A, Lawrence J, Meehan J, Phearman L, Soper R. A “Plastic” Sutureless Abdominal Wall Closure in Gastroschisis. In: *Journal of Pediatric Surgery*. 2004. p. 738–41.
  108. The Canadian Pediatric Surgery Network. CAPSNet 2014 Annual Report [Internet]. 2015. Available from: [http://www.capsnetwork.org/portal/Portals/0/CAPSNet/Annual Reports/CAPSNet Annual Report 2014 V2.pdf](http://www.capsnetwork.org/portal/Portals/0/CAPSNet/Annual%20Reports/CAPSNet%20Annual%20Report%202014%20V2.pdf)
  109. Youssef F, Gorgy A, Arbash G, Puligandla PS, Baird RJ. Flap versus fascial closure for gastroschisis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2016; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26970850>
  110. Haddock C, Al Maawali AG, Ting J, Bedford J, Afshar K, Skarsgard ED. Impact of Multidisciplinary Standardization of Care for Gastroschisis: Treatment, Outcomes, and Cost. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2018;53(5):892–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.02.013>
  111. Fraser JD, Deans KJ, Fallat ME, Helmrath MA, Kabre R, Leys CM, Burns RC, Corkum K, Dillon PA, Downard CD, Gadepalli SK, Grabowski JE, Hernandez E, Hirschl RB, Johnson KN, Kohler JE, Landman MP, ... St. Peter SD. Sutureless vs sutured abdominal wall closure for gastroschisis: Operative characteristics and early outcomes from the Midwest Pediatric Surgery Consortium. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2020;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.02.017>
  112. Emami CN, Youssef F, Baird RJ, Laberge JM, Skarsgard ED, Puligandla PS. A risk-stratified comparison of fascial versus flap closure techniques on the early outcomes of infants with gastroschisis. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2015;50(1):102–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.10.009>
  113. Bonnard A, Zamakhshary M, De Silva N, Gerstle JT. Non-operative management of gastroschisis: A case-matched study. *Pediatr Surg Int*. 2008;24(7):767–71.
  114. Bianchi A, Dickson AP. Elective delayed reduction and no anesthesia: “minimal intervention

- management" for gastrochisis. *J Pediatr Surg* [Internet]. 1998 Sep [cited 2016 Aug 29];33(9):1338–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9766348>
115. Ing C, DiMaggio C, Whitehouse A, Hegarty MK, Brady J, von Ungern-Sternberg BS, Davidson A, Wood AJJ, Li G, Sun LS. Long-term Differences in Language and Cognitive Function After Childhood Exposure to Anesthesia. *Pediatrics* [Internet]. 2012 Aug 31;130(3):e476 LP-e485. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/130/3/e476.abstract>
116. Rappaport BA, Suresh S, Hertz S, Evers AS, Orser BA. Anesthetic Neurotoxicity — Clinical Implications of Animal Models. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Feb 26 [cited 2016 Oct 26];372(9):796–7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMp1414786>
117. Flick ARP, Katusic SK. Cognitive and Behavioral Outcomes After Early Exposure to Anesthesia and Surgery. 2011;128(5):1053–61.
118. Zajac A, Bogusz B, Soltysiak P, Tomasik P, Wolnicki M, Wedrychowicz A, Wojciechowski P, Gorecki W. Cosmetic Outcomes of Sutureless Closure in Gastroschisis. *Eur J Pediatr Surg* [Internet]. 2016; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26745523>
119. Riboh J, Abrajano CT, Garber K, Hartman G, Butler MA, Albanese CT, Sylvester KG, Dutta S. Outcomes of sutureless gastroschisis closure. *J Pediatr Surg*. 2009;44(10):1947–51.
120. Tullie LGC, Bough GM, Shalaby A, Kiely EM, Curry JI, Pierro A, De Coppi P, Cross KMK. Umbilical hernia following gastroschisis closure: A common event? *Pediatr Surg Int*. 2016;32(8):811–4.
121. Orion KC, Krein M, Liao J, Shaaban AF, Pitcher GJ, Shilyansky J. Outcomes of plastic closure in gastroschisis. *Surgery*. 2011;150(2):177–85.
122. Kohler Sr. JA, Perkins AM, Bass WT. Human milk versus formula after gastroschisis repair: effects on time to full feeds and time to discharge. *J Perinatol* [Internet]. 2013;33(8):627–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23519369>
123. Balgi S, Singhal S, Mueller G, Batton B. Feeding Intolerance and Poor Growth in Infants with Gastroschisis: Longitudinal Experience with Consecutive Patients over Thirteen Years. *J neonatal Surg*. 2015;4(4):42.
124. Walter-Nicolet E, Rousseau V, Kieffer F, Fusaro F, Bourdaud N, Oucherif S, Benachi A, Sarnacki S, Mitanchez D. Neonatal outcome of gastroschisis is mainly influenced by nutritional management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(5):612–7.
125. Krebs T, Boettcher M, Schäfer H, Eschenburg G, Wenke K, Appl B, Roth B, Andreas T, Schmitz C, Fahje R, Jacobsen B, Tiemann B, Reinshagen K, Hecher K, Bergholz R. Gut inflammation and expression of ICC in a fetal lamb model of fetoscopic intervention for gastroschisis. *Surg Endosc*. 2014;28(8):2437–42.
126. Zani-Ruttenstock E, Zani A, Paul A, Diaz-Cano S, Ade-Ajayi N. Interstitial cells of Cajal are

- decreased in patients with gastroschisis associated intestinal dysmotility. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2015;50(5):750–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.02.029>
127. Nichol PF, Byrne JLBB, Dodgion C, Saijoh Y. Clinical considerations in gastroschisis: Incremental advances against a congenital anomaly with severe secondary effects. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2008;148(3):231–40.
  128. Frybova B, Kokesova A, Zemkova D, Mixa V, Vlk R, Rygl M. Quality of life in patients with gastroschisis is comparable with the general population: A questionnaire survey. *Biomed Pap*. 2017;161(1):75–9.
  129. Dama M, Rao U, Gollow I, Bulsara M, Rao S. Early Commencement of Enteral Feeds in Gastroschisis: A Systematic Review of Literature. Vol. 27, *European Journal of Pediatric Surgery*. 2017. p. 503–15.
  130. Aljahdali A, Mohajerani N, Skarsgard ED. Effect of timing of enteral feeding on outcome in gastroschisis. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2013;48(5):971–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.02.014>
  131. Lemoine JB, Smith RR, White D. Got Milk? Effects of Early Enteral Feedings in Patients With Gastroschisis. *Adv Neonatal Care* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2020 Apr 28];15(3):166–75. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00149525-201506000-00004>
  132. Brown HO, Levine ML, Lipkin M. Inhibition of intestinal epithelial cell renewal and migration induced by starvation. *Am J Physiol*. 1963;205(5):868–72.
  133. Berseth CL. Minimal enteral feedings. Vol. 22, *Clinics in Perinatology*. 1995. p. 195–205.
  134. LUCAS A, BLOOM SR, AYNSLEY-GREEN A. METABOLIC AND ENDOCRINE CONSEQUENCES OF DEPRIVING PRETERM INFANTS OF ENTERAL NUTRITION. *Acta Paediatr* [Internet]. 1983 Mar 1 [cited 2021 Apr 6];72(2):245–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.1983.tb09705.x>
  135. Gulack BC, Laughon MM, Clark RH, Burgess T, Robinson S, Muhammad A, Zhang A, Davis A, Morton R, Chu VH, Arnold CJ, Hornik CP, Smith PB. Enteral Feeding with Human Milk Decreases Time to Discharge in Infants following Gastroschisis Repair. *J Pediatr* [Internet]. 2016;170:85–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26703875>
  136. Passaro RC, Savoie KB, Huang EY. Use of a Gastroschisis Feeding Guideline to Improve Standardization of Care and Patient Outcomes at an Urban Children’s Hospital. *Nutr Clin Pract*. 2018;33(4):545–52.
  137. Hobson D, Spence K, Trivedi A, Thomas G. Differences in attitudes to feeding post repair of Gastroschisis and development of a standardized feeding protocol. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):1–8.

138. DeUgarte DA, Calkins KL, Guner Y, Kim J, Kling K, Kramer K, Lee H, Lusk L, Saadai P, Uy C, Rottkamp C. Adherence to and outcomes of a University-Consortium gastroschisis pathway. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2020;55(1):45–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.09.048>
139. Halsband H, von Schwabe C. [Long term results and quality of life of children with omphalocele and gastroschisis]. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir* [Internet]. 1989 Jan 1 [cited 2020 May 11];951–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2577672>
140. Koivusalo A, Lindahl H, Rintala RJ. Morbidity and quality of life in adult patients with a congenital abdominal wall defect: A questionnaire survey. *J Pediatr Surg*. 2002;37(11):1594–601.
141. Kaiser MM, Kahl F, Schwabe C V., Halsband H. Omphalocele und Gastroschisis Ergebnisse - Komplikationen - Verlauf - Lebensqualität. *Chirurg*. 2000;71(10):1256–62.
142. Henrich K, Huemmer HP, Reingruber B, Weber PG. Gastroschisis and omphalocele: treatments and long-term outcomes. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2008;24(2):167–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17985136>
143. Snoep MC, de Heus R, Manten GTR, Lap CCMM, Snoeker BAM, Lindeboom MYA. Gastro-intestinal function and quality of life are favorable in adolescent and adult gastroschisis patients. *Early Hum Dev* [Internet]. 2020;141(December 2019):104936. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.104936>
144. Carpenter JL, Wiebe TL, Cass DL, Olutoye OO, Lee TC. Assessing quality of life in pediatric gastroschisis patients using the Pediatric Quality of Life Inventory survey: An institutional study. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2016;51(5):726–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.02.012>
145. Ware JE. SF-36 Health Survey update. Vol. 25, Spine. *Spine (Phila Pa 1976)*; 2000. p. 3130–9.
146. Minutillo C, Rao SC, Pirie S, McMichael J, Dickinson JE. Growth and developmental outcomes of infants with gastroschisis at one year of age: A retrospective study. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2013;48(8):1688–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.11.046>
147. Berseth CL, Malachowski N, Cohn RB, Sunshine P. Longitudinal growth and late morbidity of survivors of gastroschisis and omphalocele. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1982;1(3):375–9.
148. Harris EL, Hart SJ, Minutillo C, Ravikumara M, Warner TM, Williams Y, Nathan EA, Dickinson JE. The long-term neurodevelopmental and psychological outcomes of gastroschisis: A cohort study. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2016;51(4):549–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.08.062>
149. Ginn-Pease ME, King DR, Tarnowski KJ, Green L, Young G, Linscheid TR. Psychosocial adjustment and physical growth in children with imperforate anus or abdominal wall defects. *J Pediatr Surg*. 1991;26(9):1129–35.

150. Gorra AS, Needelman H, Azarow KS, Roberts HJ, Jackson BJ, Cusick RA. Long-term neurodevelopmental outcomes in children born with gastroschisis: The tiebreaker. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2012;47(1):125–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.10.028>
151. Lunzer H, Menardi G, Brezinka C. Long-term follow-up of children with prenatally diagnosed omphalocele and gastroschisis. *J Matern Fetal Med*. 2001;10(6):385–92.
152. Van Manen M, Hendson L, Wiley M, Evans M, Taghaddos S, Dinu I. Early childhood outcomes of infants born with gastroschisis. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2013;48(8):1682–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.01.021>
153. Koivusalo A, Rintala R, Lindahl H. Gastroesophageal reflux in children with a congenital abdominal wall defect. *J Pediatr Surg*. 1999;34(7):1127–9.
154. Halsband H, von Schwabe C. [Long term results and quality of life of children with omphalocele and gastroschisis]. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir* [Internet]. 1989 [cited 2020 May 11];951–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2577672>
155. Lindham S. Long-Term Results in Children with Omphalocele and Gastroschisis - A Follow-Up Study. *Eur J Pediatr Surg*. 1984;39(3):164–7.
156. Guida E, Pini-Prato A, Mattioli G, Carlucci M, Avanzini S, Buffa P, Michelazzi A, Montobbio G, Jasonni V. Abdominal wall defects: A 33-year unicentric experience. *Minerva Pediatr* [Internet]. 2013 [cited 2020 May 15];65(2):179–85. Available from: <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-pediatria/article.php?cod=R15Y2013N02A0179>
157. Tunell WP, Puffinbarger NK, Tuggle DW, Taylor D V., Cameron Mantor P. Abdominal wall defects in infants: Survival and implications for adult life. *Ann Surg*. 1995;221(5):525–30.
158. Ngaage M, Agius M. The psychology of scars: A mini-review. *Psychiatr Danub*. 2018;30:S633–8.
159. Rajmil L, Herdman M, Fernandez de Sanmamed M-J, Detmar S, Bruil J, Ravens-Sieberer U, Bullinger M, Simeoni M-C, Auquier P. Generic health-related quality of life instruments in children and adolescents: a qualitative analysis of content. *J Adolesc Heal* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2021 Apr 13];34(1):37–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054139X03002490>
160. Larsson LT, Kullendorff CM. Late surgical problems in children born with abdominal wall defects. *Ann Chir Gynaecol* [Internet]. 1990 [cited 2020 May 11];79(1):23–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2141463>
161. Ross AR, Hall NJ. Outcome reporting in randomized controlled trials and systematic reviews of gastroschisis treatment: a systematic review ☆,☆☆,★. 2016 [cited 2019 Feb 28]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.05.0080022-3468/>
162. CDC, Ncezd, DHQP. Surgical Site Infection Event (SSI) [Internet]. 2021 [cited 2020 Dec 16].

- Available from: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/ps-analysis-resources/ImportingProcedureData.pdf>
163. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2021. 2020;49(0). Available from: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/index.htm>
  164. Bullinger M, von Mackensen S, Kirchberger I. KINDL - ein Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern. Zeitschrift für Gesundheitspsychologie. 1994;2(1):64–77.
  165. Ravens-Sieberer U, Bullinger M. KINDL-R. Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen - Revidierte Form. In: Schumacher J, Klaiberg A, Brähler E, editors. Diagnostische Verfahren zur Lebensqualität und Wohlbefinden. Göttingen: Hogrefe; 2003. p. 184–8.
  166. Ravens-Sieberer U, Ellert U, Erhart M. Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Eine Normstichprobe für Deutschland aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KIGGS). Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz. 2007;50(5–6):810–8.
  167. Ravens-Sieberer U, Bullinger M. KINDL-R Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen - revidierte Form - Manual [Internet]. 2000. Available from: <https://www.kindl.org/deutsch/manual/>
  168. Carrière ME, Kwa KAA, de Haas LEM, Pijpe A, Tyack Z, Ket JCF, van Zuijlen PPM, de Vet HCW, Mokkink LB. Systematic Review on the Content of Outcome Measurement Instruments on Scar Quality. *Plast Reconstr Surg - Glob Open*. 2019;1.
  169. Roques C, Téot L. Reviews: A critical analysis of measurements used to assess and manage scars. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2007.
  170. Vercelli S, Ferriero G, Sartorio F, Stissi V, Franchignoni F. How to assess postsurgical scars: A review of outcome measures. *Disabil Rehabil*. 2003;25(31):2055–63.
  171. Sullivan T, Smith J, Kermod J, McIver E, Courtemanche DJ. Rating the burn scar. *J Burn Care Rehabil* [Internet]. 1990 [cited 2020 Aug 4];11(3):256–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2373734/>
  172. Draaijers LJ, Tempelman FRH, Botman YAM, Tuinebreijer WE, Middelkoop E, Kreis RW, Van Zuijlen PPM. The Patient and Observer Scar Assessment Scale: A reliable and feasible tool for scar evaluation. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113(7):1960–5.
  173. van de Kar AL, Corion LUM, Smeulders MJC, Draaijers LJ, van der Horst CMAM, van Zuijlen PPM. Reliable and feasible evaluation of linear scars by the Patient and Observer Scar Assessment Scale. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2005 Aug [cited 2016 Nov 28];116(2):514–22.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079683>

174. Kantor J. The SCAR (Scar Cosmesis Assessment and Rating) scale: development and validation of a new outcome measure for postoperative scar assessment. Vol. 175, *British Journal of Dermatology*. 2016. p. 1394–6.
175. Kantor J. Reliability and photographic equivalency of the scar cosmesis assessment and rating (SCAR) Scale, an outcome measure for postoperative scars. *JAMA Dermatology [Internet]*. 2017 Nov 2 [cited 2016 Dec 5];153(1):55–60. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2016.3757>
176. Gaetano J. Holm-Bonferroni sequential correction: An Excel calculator (1.3). 2018.
177. Office of Quality of Life Measures. Auswertung - kindl.org [Internet]. [cited 2020 Dec 15]. Available from: <https://www.kindl.org/deutsch/auswertung/>
178. Dr Annette QUEISSER-WAHRENDORF. Geburtenregister Mainzer Modell [Internet]. Available from: <https://www.unimedizin-mainz.de/mainzer-modell/startseite/informationen-zum-mamo/geburtenregister-mainzer-modell.html>
179. Reißmann D med. A. Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt [Internet]. Available from: <http://www.angeborene-fehlbildungen.com/>
180. Raymond SL, Hawkins RB, St. Peter SD, Downard CD, Qureshi FG, Renaud E, Danielson PD, Islam S. Predicting Morbidity and Mortality in Neonates Born With Gastroschisis. *J Surg Res [Internet]*. 2020;245:217–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.07.065>
181. Dubrovsky G, Sacks GD, Friedlander S, Lee S. Understanding the relationship between hospital volume and patient outcomes for infants with gastroschisis. *J Pediatr Surg [Internet]*. 2017;52(12):1977–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.08.065>
182. Drewett M, Michailidis GD, Burge D. The perinatal management of gastroschisis. *Early Hum Dev*. 2006;82(5):305–12.
183. Rasmussen SA, Frías JL. Non-genetic risk factors for gastroschisis. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2008;148(3):199–212.
184. Moore TC. Gastroschisis With Antenatal Evisceration of Intestines and Urinary Bladder Submitted. 1962;263–9.
185. Ikhena SE, Chazal RC De, Konje JC. Gastroschisis associated with bladder evisceration complicated by hydronephrosis presenting antenatally. 1999;370–2.
186. Vachharajani AJ, Dillon PA, Mathur AM. Outcomes in neonatal gastroschisis: An institutional experience. *Am J Perinatol*. 2007;24(8):461–5.
187. Statistisches Bundesamt (Destatis). Pressemitteilung Nr. 411 vom 16. Oktober 2020: Väter bei Geburt von Kindern im Jahr 2019 im Durchschnitt 34,6 Jahre alt [Internet]. Wiesbaden; 2020.

Available from:

[https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2020/10/PD20\\_411\\_12.html](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2020/10/PD20_411_12.html)

188. Hwang PJ, Kousseff BG. Omphalocele and gastroschisis: An 18-year review study. *Genet Med.* 2004;6(4):232–6.
189. Rittler M, Campaña H, Ermini ML, Gili JA, Poletta FA, Pawluk MS, Giménez LG, Cosentino VR, Castilla EE, López-Camelo JS. Gastroschisis and young mothers: What makes them different from other mothers of the same age? *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2015;103(6):536–43.
190. Tandulwadkar S, Lodha P, Kharb V. Congenital malformations and assisted reproductive technique: Where is assisted reproductive technique taking us? [Internet]. Vol. 5, *Journal of Human Reproductive Sciences.* Wolters Kluwer -- Medknow Publications; 2012 [cited 2021 Apr 5]. p. 244–7. Available from: </pmc/articles/PMC3604829/>
191. Bhat V, Moront M, Bhandari V. *Gastroschisis : A State-of-the-Art Review.* 2020;
192. Kirolos DW, Abdel-Latif ME. Mode of delivery and outcomes of infants with gastroschisis: A meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2019 Apr 14];103(4):F355–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28970315>
193. Olesevich M, Alexander F, Khan M, Cotman K. Gastroschisis revisited: Role of intraoperative measurement of abdominal pressure. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2005 May [cited 2020 Apr 22];40(5):789–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15937815>
194. Driver CP, Bruce J, Bianchi A, Doig CM, Dickson AP, Bowen J. The contemporary outcome of gastroschisis. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2000;35(12):1719–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11101722>
195. Molik KA, Gingalewski CA, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, Engum SA, Grosfeld JL. Gastroschisis: a plea for risk categorization. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2001;36(1):51–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11150437>
196. Fullerton BS, Velazco CS, Sparks EA, Morrow KA, Edwards EM, Soll RF, Modi BP, Horbar JD, Jaksic T. Contemporary Outcomes of Infants with Gastroschisis in North America: A Multicenter Cohort Study. *J Pediatr* [Internet]. 2017;188:192-197.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.013>
197. Lao OB, Larison C, Garrison MM, Waldhausen JHT, Goldin AB. Outcomes in neonates with gastroschisis in U.S. children's hospitals. *Am J Perinatol.* 2010;27(1):97–101.
198. Behnke J, Lemyre B, Czernik C, Zimmer KP, Ehrhardt H, Waitz M. Nichtinvasive Beatmung in der Neonatologie. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(11).
199. Shetty S, Kennea N, Desai P, Giuliani S, Richards J. Length of stay and cost analysis of neonates undergoing surgery at a tertiary neonatal unit in England. *Ann R Coll Surg Engl.* 2016;98(1):56–

- 60.
200. Sharp M, Bulsara M, Gollow I, Pemberton P. Gastroschisis: Early enteral feeds may improve outcome. *J Paediatr Child Health*. 2000;36(5):472–6.
201. Ghosh A, Biswas S, Basu K, Biswas S. Early feeding after colorectal surgery in children: Is it safe? *J Indian Assoc Pediatr Surg [Internet]*. 2020 [cited 2021 Apr 6];25(5):291. Available from: [/pmc/articles/PMC7732015/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/347732015/)
202. Wilmore DW, Kehlet H. Clinical review: Recent advances: Management of patients in fast track surgery. *Bmj*. 2001;322:473–6.
203. Klagsbrun M. Human milk stimulates DNA synthesis and cellular proliferation in cultured fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1978;75(10):5057–61.
204. Orenstein SR. Enteral versus parenteral therapy for intractable diarrhea of infancy: A prospective, randomized trial. *J Pediatr*. 1986;109(2):277–86.
205. Berseth CL, Nordyke CK, Valdes MG, Furlow BL, Go VLW. Responses of gastrointestinal peptides and motor activity to milk and water feedings in preterm and term infants. *Pediatr Res*. 1992;31(6):587–90.
206. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA, Davies AR. Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med*. 2009;35(12):2018–27.
207. Herold V. *Internistische Intensivmedizin*. 10. Auflag. FIM Herold; 2020. 1568 p.
208. Da Silva Alves FM, Miranda ME, De Aguiar MJB, Viana MCFB. Nutritional management and postoperative prognosis of newborns submitted to primary surgical repair of gastroschisis. *J Pediatr (Rio J) [Internet]*. 2016 [cited 2019 Feb 28];92(3):268–75. Available from: [www.jped.com.br/http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2015.07.009](http://www.jped.com.br/http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2015.07.009)
209. Dama M, Rao U, Gollow I, Bulsara M, Rao S. Early Commencement of Enteral Feeds in Gastroschisis: A Systematic Review of Literature. *Eur J Pediatr Surg*. 2017;27(6):503–15.
210. Choi WW, McBride CA, Bourke C, Borzi P, Choo K, Walker R, Nguyen T, Davies M, Donovan T, Cartwright D, Kimble RM. Long-term review of sutureless ward reduction in neonates with gastroschisis in the neonatal unit. *J Pediatr Surg [Internet]*. 2012;47(8):1516–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.01.010>
211. Amin R, Knezevich M, Lingongo M, Szabo A, Yin Z, Oldham KT, Calkins CM, Sato TT, Arca MJ. Long-term Quality of Life in Neonatal Surgical Disease. *Ann Surg*. 2018;268(3):497–505.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ariane Hilfrich geb. Lang, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Behandlungsstrategien bei Gastroschisis - Retrospektive Kohortenstudie zur Beurteilung des postoperativen Verlaufs und ästhetischen Outcomes; Treatment strategies for Gastroschisis – retrospective cohort study to evaluate the postoperative course and aesthetic outcome selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

# Akademischer Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei meiner Doktormutter Priv.-Doz. Dr. med. Stefanie Märzheuser und bei meiner Zweitbetreuerin Dr. med. Martina Hüging.

Zudem bedanke ich mich bei dem gesamten Team der Kinderchirurgischen Abteilung des Virchow Klinikums.

Bei der Planung der Studie wurde ich freundlich und kompetent vom Biometrischen Institut der Charité beraten, auch hierfür möchte ich mich bedanken.

Ich bedanke mich bei meinen Chefs, die mir teilweise sehr spontan die Möglichkeit gaben, frei zu nehmen und diese Arbeit umzusetzen.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei meinem Partner für die emotionale Unterstützung.