

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Chirurgie
Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie
Direktor: Prof. Dr. Udo Rolle

**Inzidenz chirurgisch relevanter gastrointestinaler Komplikationen nach
Bauchdeckenverschluss bei Gastroschisis und Omphalozele**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Miriam Haghshenas
aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2023

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. Udo Rolle
Korreferent:	Prof. Dr. Anton Schnitzbauer
Tag der mündlichen Prüfung:	12.07.2023

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	5
2	Abstract	7
3	Übergreifende Zusammenfassung	10
3.1	Einleitung.....	10
3.2	Darstellung des Manuskripts.....	11
3.2.1	Charakterisierung der Patientenkohorte	11
3.2.2	Analyse der Operationen nach Bauchdeckenverschluss.....	13
3.2.3	Schlussfolgerungen.....	17
4	Übersicht des Manuskripts.....	18
5	Das Manuskript.....	19
5.1	Introduction.....	20
5.2	Methods.....	21
5.3	Results.....	23
5.4	Discussion	34
5.5	Conclusion	38
6	Darstellung des eigenen Anteils	39
7	Literaturverzeichnis	40
8	Anhang.....	45
9	Lebenslauf	46
10	Schriftliche Erklärung.....	47

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich nachstehenden Personen meinen besonderen Dank aussprechen, ohne deren Mithilfe diese Dissertation nicht in dieser Form zustande gekommen wäre.

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Udo Rolle, der mich stets gefördert und wegweisend während des gesamten Promotionszeitraums unterstützt hat. Seine konstruktiven Vorschläge und seine freundliche Hilfsbereitschaft haben maßgeblich zu dieser Arbeit beigetragen.

Des Weiteren gilt mein herzlichster Dank Oberarzt Dr. Till-Martin Theilen, der mir mit Rat und Tat auf Augenhöhe zur Seite stand. Insbesondere die wissenschaftlichen Diskussionen sowie der fachliche und persönliche Austausch waren eine enorme Hilfestellung und sein offenes Ohr und seine geduldige Art haben mich stets ermutigt. Seiner kollegialen Betreuung meiner Dissertation bringe ich größte Wertschätzung entgegen.

Zudem möchte ich Herrn Martin Hutter danken, der am statistischen Teil dieser Arbeit mitgewirkt hat.

Ebenfalls möchte ich mich bei Judith Jacop, Daria Dobrosz und Natalia Dobrosz für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens bedanken. Unsere langjährige Freundschaft und euer nicht zu vernachlässigendes sprachliches Geschick haben es mir sehr leicht gemacht, diese Arbeit nach Fertigstellung in eure Hände zu geben.

Mein ganz besonderer Dank aber gilt meinem Freund Pascal Weyerhäuser und meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, denen ich diese Arbeit widmen möchte. Sie haben mich maßgeblich in jeglicher Hinsicht liebevoll unterstützt und mir stets Rückhalt gegeben.

Für sie ist diese Arbeit mindestens genauso bedeutungsvoll wie für mich.

1 Zusammenfassung

Gastroschisis und Omphalozele zählen zu den häufigsten angeborenen Bauchwanddefekten. Dabei wird zwischen einfacher (ohne sekundäre Darmveränderungen) und komplexer (mit sekundären Darmveränderungen) Gastroschisis unterschieden. Bei der Omphalozele ist es wichtig, ob eine Protrusion der Leber vorliegt. Die Therapie beider Fehlbildungen besteht aus der Reposition der Bauchorgane in den Bauchraum und einem operativen Bauchdeckenverschluss in den ersten Lebenstagen.

Daten zu Langzeitverläufen nach dem operativen Bauchdeckenverschluss, insbesondere in Hinblick auf gastrointestinale Komplikationen mit erneutem chirurgischen Interventionsbedarf, sind in der Literatur rar.

Ziel dieser Studie ist es daher, die Inzidenz und die Art von operativen Eingriffen nach dem Bauchdeckenverschluss bei Patienten mit einer Gastroschisis und einer Omphalozele nach einem Bauchdeckenverschluss am eigenen Patientenkollektiv zu untersuchen. Hierzu wurden die Akten aller Patienten mit Gastroschisis und Omphalozele, die in der Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie des Universitätsklinikums Frankfurt von 2010 bis 2019 behandelt wurden, retrospektiv ausgewertet. Die Inzidenz von Operationen nach Bauchdeckenverschluss wurde anhand der mittleren kumulativen Ein-Jahres-Anzahl an Operationen pro Patienten und der kumulativen Ein-Jahres-Inzidenz der Operationen ermittelt.

Insgesamt wurden 61 Patienten identifiziert. Nach Ausschluss von vier Patienten (Krankenhausverlegung (ein Patient) und Versterben (drei Patienten)) konnten die Verläufe von 33 Patienten mit Gastroschisis (18 mit einfacher und 15 mit komplexer Gastroschisis) und 24 Patienten mit Omphalozele (je zwölf mit und ohne Leberprotrusion) ausgewertet werden.

Bei 23 Patienten mit Gastroschisis und bei 20 Patienten mit Omphalozele kam es innerhalb des ersten Jahres nach Bauchdeckenverschluss zu erneuten Operationen. Das Risiko sich einer erneuten Operation unterziehen zu müssen, war bei Patienten mit komplexer Gastroschisis signifikant höher als bei Patienten mit einfacher Gastroschisis (kumulative Ein-Jahres-Inzidenz: 64,3% vs. 24,4%; $p=0,05$). Zwischen den beiden

Formen der Omphalozele bestand kein Unterschied in der Inzidenz chirurgischer Eingriffe. Im Median kam es bei Patienten mit Gastroschisis nach 84 Tagen und bei Patienten mit Omphalozele nach 114,5 Tagen zu einer erneuten Operation.

74% der Patienten mit Gastroschisis und 30% der Patienten mit Omphalozele wurden aufgrund einer gastrointestinalen Komplikation operiert. Die Patienten mit komplexer Gastroschisis hatten im Vergleich zu Patienten mit einfacher Gastroschisis ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Operation zur Behandlung einer gastrointestinalen Komplikation (kumulative Ein-Jahres-Inzidenz 64,3% vs. 11,1%; $p=0,015$). In Bezug auf die Anzahl der Operationen pro Patienten und Jahr hatten die Patienten mit komplexer Gastroschisis und Patienten mit Omphalozele und Leberprotrusion die meisten operativen Eingriffe (kumulative Ein-Jahres-Anzahl 1,664 und 1,417 vs. einfache Gastroschisis (0,326) und Omphalozele ohne Leberprotrusion (0,333)). Dieses Verhältnis spiegelt sich auch in der kumulativen Ein-Jahres-Anzahl an Operationen mit gastrointestinalen Indikationen wider (komplexe Gastroschisis: 1,462 Operationen; Omphalozele mit Leberprotrusion: 0,500 Operationen; einfache Gastroschisis: 0,111 Operationen; Omphalozele ohne Leberprotrusion: keine Operation)

Nach dem Bauchdeckenverschluss kam es zu zwei Todesfällen bei Patienten mit komplexer Gastroschisis und zu drei Todesfällen bei den Patienten mit Omphalozele und Leberprotrusion. Bei den beiden Patienten mit komplexer Gastroschisis lag eine gastrointestinale Ursache vor (Leberversagen, Dünndarmvolvulus). Die Patienten mit der Omphalozele verstarben aufgrund assoziierter kardialer und pulmonaler Erkrankungen. Die Daten zeigen, dass Patienten mit Gastroschisis und Omphalozele im ersten Lebensjahr nach dem Bauchdeckenverschluss ein hohes Risiko für weitere Operationen haben. Patienten mit komplexer Gastroschisis und mit einer Omphalozele und Leberprotrusion haben das größte Risiko für eine erneute Operation nach Bauchdeckenverschluss. Bei Patienten mit einfacher Gastroschisis und Omphalozele ohne Leberprotrusion ist dieses Risiko gering. Die Mehrzahl der Operationen erfolgt aufgrund von gastrointestinalen Ursachen. Nur bei Patienten mit komplexer Gastroschisis tragen gastrointestinale Komplikationen zu einer erhöhten Mortalitätsrate bei. Die Ergebnisse dieser Arbeit können für Aufklärungs- und Beratungsgespräche von Eltern von Kindern mit Gastroschisis und Omphalozele herangezogen werden.

2 Abstract

Gastroschisis and omphalocele are among the most common congenital abdominal wall defects. There is a simple (without intestinal malformations) and complex gastroschisis (with intestinal malformations) and an omphalocele with and without liver protrusion. The initial therapy in both entities consists of repositioning the abdominal organs into the abdominal cavity and surgical abdominal wall closure in the first days of life.

Data on long-term outcome after surgical abdominal wall closure, especially regarding gastrointestinal complications and the need for additional surgical interventions, are not comprehensively reported in literature. Therefore, the aim of this study is to assess the incidence and indications of operation after abdominal wall closure on our own cohort of patients with gastroschisis and omphalocele. For this purpose, patient records of all patients with gastroschisis and omphalocele treated at the Department of Pediatric Surgery and Pediatric Urology at the Frankfurt University Hospital from 2010 to 2019 were retrospectively reviewed. The incidence of surgery after abdominal wall closure was determined using the mean cumulative one-year number of surgeries per patient and the cumulative one-year incidence of operations.

A total of 61 patients were identified. After exclusion of four patients due to transfer to a different hospital (one patient) and death (three patients) in the first days of life, 33 patients with gastroschisis (18 with simple, 15 with complex gastroschisis) and 24 patients with omphalocele (twelve with and twelve without hepatic protrusion) were included for evaluation.

23 patients with gastroschisis and 20 patients with omphalocele had additional operations in the first year after abdominal wall closure. The risk of undergoing additional surgical procedures was significantly higher in patients with complex gastroschisis than in patients with simple gastroschisis (cumulative one-year incidence: 64.3% vs. 24.4%; $p=0.05$). In patients with omphalocele, there was no difference in the incidence of operations between the patients with and without hepatic protrusion. On median, surgery occurred after 84 days in patients with gastroschisis and after 114.5 days in patients with omphalocele.

In 74% of patients with gastroschisis and in 30% of patients with omphalocele, the indication for an operation was a gastrointestinal complication. Patients with complex gastroschisis had a significantly higher risk of undergoing surgery due to a gastrointestinal complication compared to patients with simple gastroschisis (cumulative one-year incidence 64.3% vs. 11.1%; $p= 0.015$). Patients with complex gastroschisis and omphalocele with hepatic protrusion had the highest cumulative one-year incidence of surgical procedures in the first year after abdominal wall closure (1.664 and 1.417 vs. simple gastroschisis (0.326) and omphalocele without hepatic protrusion (0.333)). This ratio is also reflected in the number of operations with gastrointestinal indication (complex gastroschisis: 1.462 surgeries per patient; omphalocele with liver protrusion: 0.500 surgeries per patient vs. simple gastroschisis: 0.111 surgeries per patient and omphalocele without liver protrusion: no surgery).

After abdominal closure, there were two deaths in patients with complex gastroschisis due to gastrointestinal causes (liver failure, small bowel volvulus). Three deaths occurred in patients with an omphalocele and hepatic protrusion. They died due to cardiac and pulmonary diseases.

These data show, that patients with gastroschisis and omphalocele have a high risk to undergo additional operations in the first year after abdominal wall closure. Patients with complex gastroschisis and patients with omphalocele with liver protrusion have the highest risk of additional operations. This risk is low in patients with simple gastroschisis and in patients with omphalocele without hepatic protrusion. Most surgeries are due to gastrointestinal complications. Gastrointestinal complications contribute to an increased mortality rate only in patients with complex gastroschisis. The findings of this work can be used to counsel and educate parents of children with gastroschisis or omphalocele.

Abkürzungsverzeichnis

AWC	Abdominal wall closure (Bauchdeckenverschluss)
BW	Birth weight (Geburtsgewicht)
CI	Cumulative incidence (Kumulative Inzidenz)
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation (Extrakorporale Membranoxygenierung)
et al.	et al. (und andere)
f	Female (Weiblich)
Fig.	Figure (Abbildung)
GA	Gestational age (Schwangerschaftsalter)
GER	Gastroesophageal reflux (Gastroösophagealer Reflux)
GERD	Gastroesophageal reflux disease (Gastroösophageale Refluxkrankheit)
GI	Gastrointestinal
GS	Gastroschisis
h	Hour (Stunde)
HD	Hirschsprung`s disease (Morbus Hirschsprung)
HELLP	Haemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count (Hämolyse, Erhöhung der Leberenzyme, Thrombozytopenie)
i.e.	id est (das heißt)
m	Male (Männlich)
MCC	Mean cumulative count (Mittlere kumulative Anzahl)
n	Gesamtanzahl
NEC	Necrotising enterocolitis (Nekrotisierende Enterokolitis)
No.	Number (Nummer)
OC	Omphalocele (Omphalozele)
OCL-	Omphalocele without liver protrusion (Omphalozele ohne Leberprotrusion)
OCL+	Omphalocele with liver protrusion (Omphalozele mit Leberprotrusion)
p	Signifikanzwert
PICC	Peripherally Inserted Central venous Catheter (Peripher eingeführter zentralvenöser Katheter)
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
surg.	Surgery (Operation)
surv.	Survival (Überleben)
TPN	Total parenteral nutrition (Totale parenterale Ernährung)
vs.	versus
VSD	Ventrikelseptumdefekt
w/o	Without (Ohne)
y	Year (Jahr)

3 Übergreifende Zusammenfassung

3.1 Einleitung

In der Literatur gibt es nur wenige Daten zu sekundären Eingriffen bei Patienten mit Bauchwandfehlbildungen nach Bauchdeckenverschluss. In dieser Arbeit wurden die chirurgischen Eingriffe bei Patienten mit Gastroschisis (GS) und Omphalozele (OC) innerhalb eines Jahres nach Verschluss der Bauchdecke erfasst und deren Auswirkung auf die Prognose bewertet. Hierbei wurden insbesondere alle Operationen berücksichtigt, die im ersten Jahr nach dem Bauchdeckenverschluss aufgrund einer gastrointestinalen Komplikation durchgeführt wurden.

Bei der GS handelt es sich um einen kongenitalen Bauchwanddefekt, meist rechts vom Bauchnabel gelegen, mit Vorfall der Darmschlingen vor die Bauchdecke. Bei Patienten mit GS werden Darmatresien (Dünn- oder Dickdarm) oder -stenosen, Darmperforation, oder Volvulus als begleitende Komplikationen beobachtet. Weitere assoziierte Erkrankungen der Gastroschisis sind Darmdysmotilitäten, nekrotisierende Enterocolitis (NEC) und Darmnekrosen.

Die GS wurde in unserer Studie nach der Definition von Molik in einfache GS (simple GS (sGS)) und in komplexe (complex GS (cGS)) unterteilt. Die cGS beinhaltet Darmveränderungen, wie Darmstenose, Darmatresie, Darmperforation oder einen Volvulus (mit Darmischämie). Die sGS weist keine oben genannten Darmveränderungen auf.

Die OC ist ein zentraler Defekt der Bauchdecke im Bereich des Nabels. Je nach Ausmaß des Defekts prolabieren Darm, Leber, Milz, Blase oder Gonaden in den aus Amniongewebe bestehenden Bruchsack. Es wird hierbei vor allem zwischen einer OC mit Leber beziehungsweise ohne Leber, aber mit Darmanteilen im Zelensack, unterschieden. Die OC wurde demnach in der Studie als OC ohne (OCL-) und OC mit Leberprotrusion (OCL+) definiert. Im Unterschied zur GS ist die OC sehr häufig mit weiteren kongenitalen Fehlbildungen und chromosomalen Aberrationen assoziiert.

3.2 Darstellung des Manuskripts

3.2.1 Charakterisierung der Patientenkohorte

Für die Erhebung der Daten wurden retrospektiv die Patientendaten aus den Krankenakten der Patienten erhoben, die im Zeitraum von 2010 bis 2019 in der Abteilung für Kinderchirurgie und Kinderurologie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main bei Geburt mit einer GS oder OC behandelt wurden. Zur statistischen Auswertung wurden der Mann-Whitney *U* Test und der Fisher's Exact Test herangezogen.

In einem ersten Schritt wurden alle Patienten erfasst und hinsichtlich der Art des Bauchwanddefekts, des Geschlechts, des Schwangerschaftsalters bei Geburt, des Geburtsgewichts, der Art des chirurgischen Bauchdeckenverschlusses und des postnatalen Verlaufs bis zur Entlassung von der stationären Behandlung ausgewertet. Hierzu konnten insgesamt 35 Patienten mit einer Gastroschisis (19 sGS und 16 cGS) und 26 Patienten mit einer Omphalozele (14 OCL- und 12 OCL+) identifiziert werden.

Die oben genannten patienten- und verlaufsabhängigen Ergebnisse entsprachen im Allgemeinen den in der Literatur bekannten Charakteristika der Patienten mit GS und OC. Patienten mit GS, und hier vor allem die Patienten mit einer cGS, weisen in der Regel eine Frühgeburtlichkeit auf. Dies spiegelt sich in der hiesigen Kohorte mit 63% (sGS) und 88% (cGS) wider.^{5,7} Bei den Patienten mit OCL- und OCL+ waren die Frühgeburtlichkeitsraten mit 29% und 50% geringer.

Die Patienten mit sGS und cGS als auch die Patienten mit OCL- und OCL+ unterschieden sich nicht im medianen Geburtsalter und im durchschnittlichen Geburtsgewicht.

Eine Häufung chromosomaler Aberrationen ist vor allem bei den Patienten mit OCL- bekannt.¹⁶⁻¹⁸ Das ist auch in unserer Kohorte ersichtlich. In 29,9% der Fälle (7/26 Patienten) hatten die Patienten mit OC eine genetische Anomalie (Trisomie 18, Beckwith-Wiedemann Syndrom und Trisomie 21). Chromosomale Aberrationen wurden bei Patienten mit GS nicht festgestellt.

Neben den genannten genetischen Anomalien hatten insbesondere die Patienten mit Omphalozele, wie in der Literatur beschrieben, weitere angeborene strukturelle Organdefekte.¹¹⁻¹⁵ Am häufigsten waren dabei eine Vielzahl von Herzfehlern (53,8%),

die auch schwere Herzfehler wie Ventrikelseptumdefekte, Fallot Tetralogien und Stenosen der Pulmonalarterie beinhalteten. Relevante Herzfehlbildungen zeigten sich bei den Patienten mit GS hingegen mit 14,3% deutlich seltener.

Zum definitiven Bauchdeckenverschluss waren bei 36,8% der Patienten mit sGS und bei 62,5% der Patienten mit cGS ein mehrzeitiger Eingriff (staged closure) notwendig. Bei Patienten mit OCL+ betrug die Rate des mehrzeitigen Bauchdeckenverschlusses 66,7%. Bei allen Patienten mit OCL- wurde ein primärer Bauchdeckenverschluss erreicht (außer bei zwei Patienten, die bereits vor dem Bauchdeckenverschluss verstarben).

Während der primären chirurgischen Versorgung wurde bei 42,9% der Patienten (15/35 Patienten) mit GS eine Darmobstruktion durch Darmatresien (9/35 Patienten) und mesenteriale Bänder (4/35 Patienten) festgestellt. Zusätzlich lagen bei einem Patienten eine Darmperforation und bei einem weiteren Patienten eine geburtstraumatische Darmverletzung vor. In der Kohorte der Patienten mit Omphalozele zeigten sich keine Darmatresien. In 30,8% der Fälle bestanden jedoch vergesellschaftete Fehlbildungen wie ein persistierender Ductus omphalomesentericus (6/26 Patienten), eine Zwerchfellhernie (3/26 Patienten) oder eine offene Urachusfistel (2/26 Patienten).

Auch der postnatale stationäre Verlauf der Patienten wurde untersucht. Ausweislich der Daten gab es zwischen sGS und cGS keinen Unterschied in der Dauer der parenteralen Ernährung (17,5 Tage (range 7,0-97,0 Tage) vs. 22,0 Tage (range 3,0-35,0 Tage); $p=0,940$) und in der Zeit bis zum Erreichen der vollständigen enteralen Ernährung (26,0 Tage (range 2,0-137,0 Tage) vs. 24,0 Tage (range 5,0-258,0 Tage); $p=0,602$).

Diese beiden Variablen unterschieden sich allerdings signifikant zwischen Patienten mit OCL- und OCL+ mit einer längeren medianen Dauer der parenteralen Ernährung bei Patienten mit OCL+ (7,0 Tage (range 3,0-35,0 Tage) vs. 32,0 Tage (range 2,0-89,0 Tage); $p=0,037$) und der Zeit bis zum Erreichen der vollständigen enteralen Ernährung (11,0 Tage (range 5,0-151,0 Tage) vs. 24,5 Tage (range 15,0-196,0 Tage); $p=0,007$).

In Bezug auf die mediane Dauer des stationären Aufenthaltes bestand zwischen den Patienten mit sGS und cGS kein Unterschied (31,5 Tage (range 2,0-137,0 Tage) vs. 28,0 Tage (range 5,0-258,0 Tage); $p=0,304$). Patienten mit OCL+ hatten jedoch im Vergleich

zu Patienten mit OCL- einen signifikant längeren stationären Aufenthalt (38,0 Tage (range 15,0-196,0 Tage) vs. 13,5 Tage (range 5,0-151,0 Tage); $p=0,001$).

3.2.2 Analyse der Operationen nach Bauchdeckenverschluss

Nach der oben genannten Charakterisierung der Patientenkohorte wurde in einem zweiten Schritt die Art und Häufigkeit erneuter (sekundärer) Operationen nach Verschluss der Bauchdecke untersucht. Dabei lag das Hauptaugenmerk auf Operationen, die aufgrund einer gastrointestinalen Komplikation durchgeführt wurden. Das Operationsrisiko wurde anhand der kumulativen Ein-Jahres-Inzidenz (one-year cumulative incidence) berechnet. Der Anteil der Operationen pro Patienten wurden als kumulative mittlere Ein-Jahres-Anzahl pro Patienten (one-year mean cumulative count) angegeben.

Die Auswertung des Verlaufs nach Bauchdeckenverschluss wurde nach Ausschluss von zwei Patienten aus der Gruppe mit GS (ein Patient verstarb am vierten Lebenstag aufgrund von kardiorespiratorischem Versagen vor Bauchdeckenverschluss und ein Patient wurde am ersten Lebenstag in ein anderes Krankenhaus verlegt) und zwei Patienten aus der Gruppe der OC (ein Patient verstarb am ersten Lebenstag bei Hydrops und Arthrogryposis congenita und ein Patient mit Trisomie 13 und Fallot Tetralogie wurde palliativ behandelt) vorgenommen.

Insgesamt wurden somit in die weitere Auswertung nach Bauchdeckenverschluss 33 Patienten mit GS und 24 Patienten mit OC eingeschlossen. 18/33 Patienten (54,5%) hatten eine sGS und 15/33 (45,5%) eine cGS. Unter den eingeschlossenen 24 Patienten mit OC hatten zwölf Patienten (50,0%) eine OCL- und 12 Patienten (50,0%) eine OCL+.

Es wurden insgesamt 25 Operationen bei Patienten mit GS und 24 Operationen bei Patienten mit OC durchgeführt. In der Auswertung des zeitlichen Auftretens einer Operation traten bei GS Patienten 23/25 Operationen (92,0%) und bei OC Patienten 20/24 Operationen (83,3%) im ersten Jahr nach Bauchdeckenverschluss auf. Ein frühzeitiges Auftreten erneuter chirurgischer Interventionen (im ersten Lebensjahr der Patienten) ist auch von anderen Autoren nach Gastroschisis-Verschluss beschrieben worden. Dort traten 92% der Operationen aufgrund von Darm- und

Bauchwandkomplikationen und 87% der Fälle eines Adhäsionsileus im ersten Lebensjahr auf.^{2,26}

Der prozentuale Anteil der Patienten, die eine Operation erhielten, war bei den Patienten mit GS (33,3% (11/33 Patienten)) und mit OC (37,5% (9/24 Patienten)) vergleichbar. Andere veröffentlichte Studien, die jedoch rein gastrointestinale Sekundäreingriffe analysierten, berichteten von einer Rate von Sekundäreingriffen bei GS von 11,7% und 25,9%.^{3,25} Zahlen zu Sekundäreingriffen bei OC finden sich in der Literatur nicht.

Da die meisten Operationen innerhalb des ersten Jahres nach Bauchdeckenverschluss auftraten, wurden in Folge alle weiteren Auswertungen in Bezug auf das erste Jahr nach Bauchdeckenverschluss ausgewertet. Das Risiko mindestens eine Operation nach Bauchdeckenverschluss zu erhalten war bei Patienten mit cGS am höchsten. Sie hatten ein signifikant höheres Risiko für einen zusätzlichen chirurgischen Eingriff im Vergleich zu Patienten mit einer einfachen GS (Ein-Jahres-KI 64,3% vs. 25,4%; $p=0,05$). Im Mittel führte das zu 0,326 Operationen pro Patienten bei sGS und zu 1,664 Operationen pro Patienten mit cGS im ersten Jahr nach Bauchdeckenverschluss. Ein bis zu fünfmal höheres relatives Risiko für sekundäre Operationen aufgrund von Darm- oder Bauchwandkomplikationen wurde auch durch Friedmacher et al. bei komplexer GS im Vergleich zu einfacher GS beschrieben.³

Bei den Patienten mit OCL+ (7/12 Patienten) und OCL- (2/12 Patienten) gab es keinen Unterschied im Risiko für einen chirurgischen Eingriff im ersten Jahr nach Bauchdeckenverschluss (Ein-Jahres-KI 58,3% vs. 33,3%; $p=0,109$). Im Verhältnis zur Anzahl der Patienten kam es im Mittel zu 0,333 Operationen pro Patienten bei OCL- und zu 1,417 Operationen pro Patienten bei OCL+ im ersten Jahr.

Der Großteil der sekundären chirurgischen Eingriffe stand im Zusammenhang mit gastrointestinalen Komplikationen (17/23 Operationen (74,0%) bei GS-Patienten und 6/20 Operationen (30,0%) bei OC-Patienten). Zu diesen Eingriffen zählten Darmoperationen (Adhäsionsileus, Darmperforation, Mesenterialblutung, Anus praeter Anlage und Verschluss, Gastrostomie Anlage, Fundoplikatio, Rektumbiopsie) und Gefäßoperationen (Im- und Explantation von Hickman Kathetern) bei enteraler

Resorptionsstörung des Darms. Auch hier zeigte sich bei den Patienten mit cGS ein höheres Risiko für eine Operation aufgrund einer gastrointestinalen Komplikation im Vergleich zu Patienten mit sGS (Ein-Jahres-KI 64,3% vs. 11,1%; $p=0,015$). Das führte im Mittel zu 0,111 Operationen pro Patienten bei sGS und zu 1,462 Operationen bei Patienten mit cGS. Zwischen den Patienten mit OCL- und OCL+ bestand kein Unterschied im Risiko für eine Operation aufgrund einer gastrointestinalen Komplikation (Ein-Jahres-KI 0% vs. 16,7%; $p=0,638$; Mittlere Anzahl der Operationen im ersten Jahr von 0,500 Operationen pro Patienten mit OCL-).

Im Falle von Operationen am Darm besteht immer das Lebenszeitrisiko einer Darmverwachsung (Adhäsion) mit Darmverschluss. Daher haben wir das Risiko eines Adhäsionsileus in unserer Kohorte bestimmt. Das Risiko für eine Operation aufgrund eines Adhäsionsileus war bei den Patienten mit cGS höher als bei Patienten mit sGS, ohne einen signifikanten Risikounterschied zu erreichen (Ein-Jahres-KI von 35,7% bei cGS und 11,1% bei sGS; $p=0,222$). Bei den Patienten mit OC hatte nur ein Patient mit OCL+ eine Operation zur Behandlung eines Adhäsionsileus. Diese Operation erfolgte jedoch 8,1 Jahre nach Bauchdeckenverschluss. Die Häufigkeit eines Adhäsionsileus bei den Patienten der vorliegenden Studie lässt sich gut mit den Ergebnissen aus der Literatur vergleichen. Nach Angaben in der Literatur beträgt die Häufigkeit eines Adhäsionsileus 6,25-27,0% bei Patienten mit GS und 13% bei Patienten mit OC.^{3,10,26-28} Dabei können Darmadhäsionen auch nach dem ersten Lebensjahr auftreten. Van Eijck et al. berichten von einer Inzidenz von 37% im Zusammenhang mit GS in den ersten zehn Lebensjahren.¹⁰ Andere Autoren beschreiben Inzidenzen von Dünndarmobstruktionen nach GS-Operation in 30% der Fälle nach dem zweiten Lebensjahr und sogar bis zu 30% der Fälle, die erst nach dem 16. Lebensjahr auftraten. Da die postoperative Nachbeobachtungszeit in unserer Studie zeitlich auf das erste Jahr nach Bauchdeckenverschluss limitiert war, können zu den Langzeitinzidenzen des Adhäsionsileus keine Aussagen getroffen werden.

Eine weitere gastrointestinale Komplikation ist das Kurzdarmsyndrom, welches insbesondere bei komplexer GS auftreten kann.^{5,6} In unserer Patientengruppe hatten zwei von 16 Patienten mit komplexer GS ein Kurzdarmsyndrom und erhielten einen zentralvenösen Langzeitzugang (Hickman Katheter) zur parenteralen Ernährung.

In unserer Kohorte konnte kein einziger Fall von NEC beobachtet werden, obwohl von einem erhöhten Risiko für NEC bei Patienten mit komplexer GS berichtet worden ist.^{6,7}

Der gastroösophageale Reflux (GER) ist bei Patienten mit Bauchwanddefekten ebenfalls eine häufige Komplikation und kann bei bis zu 70% der betroffenen Patienten auftreten.^{7,31,32} Häufig geht diese Erkrankung mit Hiatushernien einher.^{5,33} In unserer Studie wurde ein GER bei keinem der GS Patienten klinisch nachgewiesen, weshalb in dieser Gruppe keine Indikation für eine Anti-Reflux-Operation bestand.

Bei OC Patienten hingegen liegt eine Korrelation von großen OC und GER vor.³¹⁻³⁴ In unserer Studie wurde ein Patient mit einem kleinen Defekt (OCL-) und zwei Patienten mit größerem Defekt (OCL+) mit einer schweren GERD ohne radiologische Anzeichen für eine Hiatushernie diagnostiziert. Bei diesen Patienten wurde eine Fundoplikatio durchgeführt.

Bei GS Patienten kam es zu zwei sekundären chirurgischen Eingriffen, die später als ein Jahr nach Bauchdeckenverschluss durchgeführt wurden. Diese Eingriffe umfassten eine Nabelherniotomie und eine Orchidopexie bei cGS. Bei der OC-Kohorte wurden ein Jahr nach Bauchdeckenverschluss vier Eingriffe durchgeführt, bei OCL- eine Hodenbiopsie und bei OCL+ drei Leistenherniotomien sowie eine Operation aufgrund von Darmverschluss.

In unserer Kohorte hatten die Patienten mit OCL+ (3/12 Patienten; 25,0%) die höchste Mortalitätsrate. Die Patienten starben im Verlauf alle aufgrund von respiratorischen und kardialen Komplikationen nach dem chirurgischen Verschluss der Bauchwand. Zwei Patienten mit OCL- verstarben an respiratorischen Komplikationen (2/14 Patienten; 14,3%) und hatten begleitende Syndrome (Arthrogryposis multiplex congenita, Trisomie 18). Die Überlebensrate unserer Patienten mit OC liegt im Bereich der allgemein in der Literatur beschriebenen Zwei-Jahres Überlebensrate von 75%.^{18,39,40}

Patienten mit cGS wiesen ebenfalls eine erhöhte Mortalität auf (3/16 Patienten; 18,7%). Ein Patient verstarb bereits aufgrund eines Lungenversagens mit vorhandener Schuster-Plastik am vierten Lebenstag. Die anderen beiden Patienten verstarben nach Bauchdeckenverschluss aufgrund eines Dünndarmvolvulus mit mesenterialer Blutung und ein anderer Patient aufgrund eines Leberversagens bei parenteraler Ernährung.

Gründe für eine frühe (vor Bauchdeckenverschluss) und späte (nach Bauchdeckenverschluss) Mortalität sind durch andere Autoren gut beschrieben. Respiratorische Komplikationen bestimmen vor allem die frühen Todesursachen, die gastrointestinalen Komplikationen (Ileus, Leberversagen durch parenterale Ernährung) eher die späten Todesursachen.³⁵⁻³⁸

3.2.3 Schlussfolgerungen

Unsere Studie ist durch das retrospektive Design und die Untersuchung der Patienten in nur einem Zentrum limitiert. Das Ausmaß der Nachversorgung war nur eingeschränkt nachzuvollziehen. Ursache hierfür ist sicherlich, dass Patienten nach der Entlassung in anderen Einrichtungen betreut wurden. Auch weitere chirurgische Eingriffe könnten nach dem Bauchdeckenverschluss in anderen Einrichtungen erfolgt sein. Des Weiteren ist in unserer Studie ein auffällig hoher Anteil an Fällen mit komplexer GS zu erkennen (46%). In der Literatur ist hingegen häufig ein Verhältnis von vier zu neun von einem komplexen Fall im Vergleich zu einer einfachen GS zu verzeichnen. Grund für den auffällig hohen Anteil komplexer GS könnte sein, dass diese Studie Daten des Universitätsklinikums untersucht hat, das von kooperierenden Kliniken Patienten zugewiesen bekommt.

Diese Studie macht deutlich, dass Patienten mit cGS und OCL+ ein hohes Risiko für sekundäre chirurgische Eingriffe haben. Dieses erhöhte Risiko besteht vor allem im ersten Jahr nach dem Bauchdeckenverschluss. Patienten mit einer cGS benötigen operative Interventionen insbesondere zur Behandlung gastrointestinaler Komplikationen. Im Gegensatz zu Patienten mit cGS und OCL+ ist das Risiko für sekundäre Eingriffe bei Patienten mit sGS und OCL- geringer.

In den letzten Jahrzehnten haben sich die Überlebensraten und Langzeitergebnisse bei den Patienten mit GC und OC erheblich verbessert. Durch die hier vorgelegte Studie wird jedoch veranschaulicht, dass einige Patienten weiterhin mit einer Vielzahl von zum Teil mit relevanter Morbidität behafteten operativen Eingriffen auch nach dem Bauchdeckenverschluss betroffen sind. Diese Erkenntnis zeigt, dass die Patienten mit Bauchwanddefekten auch nach der Korrekturoperation eine langfristige Weiterbetreuung benötigen, um Komplikationen rechtzeitig erkennen und behandeln zu können.

4 Übersicht des Manuskripts

M. Haghshenas, U. Rolle, M. Hutter, T.M. Theilen

Incidence of surgical procedures for gastrointestinal complications after abdominal wall closure in patients with gastroschisis and omphalocele.

Pediatr Surg Int **37**, 1531–1542 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00383-021-04977-0>

Manuskript akzeptiert: 03. August 2021

Manuskript publiziert: 25. August 2021

Ausgabe: November 2021

5 Das Manuskript

Incidence of surgical procedures for gastrointestinal complications after abdominal wall closure in patients with gastroschisis and omphalocele

Haghshenas M, Rolle U, Hutter M, Theilen TM

Department of Paediatric Surgery and Paediatric Urology, University Hospital Frankfurt, Frankfurt/M., Germany

Funding Sources: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Abstract

Purpose This study aims to define the extent of additional surgical procedures after abdominal wall closure (AWC) in patients with gastroschisis (GS) and omphalocele (OC) with special focus on gastrointestinal related operations.

Methods A retrospective chart review was performed including all operations in GS and OC patients in the first year after AWC (2010–2019). The risk for surgery was calculated using the one-year cumulative incidence (CI).

Results 35 GS patients (19 simple GS, 16 complex) and 26 OC patients (14 without (= OCL), 12 OC patients with liver protrusion (= OCL+)) were eligible for analysis. 43 secondary operations (23 in GS, 20 in OC patients) occurred after a median time of 84 days (16–824) in GS and 114.5 days (12–4368) in OC. Patients with complex versus simple GS had a significantly higher risk of undergoing a secondary operation (one-year CI 64.3% vs. 24.4%; $p=0.05$). 86.5% of surgical procedures in complex GS and 36.3% in OCL+ were related to gastrointestinal complications. Complex GS had a significantly higher risk for GI-related surgery than simple GS. Bowel obstruction was a risk factor for surgery in complex GS (one-year CI 35.7%).

Conclusion Complex GS and OCL+ patients had the highest risk of undergoing secondary operations, especially those with gastrointestinal complications.

Key Words: Ileus, Bowel obstruction, Parenteral nutrition, Short bowel syndrome, Trisomy 21, Beckwith-Wiedemann Syndrome

5.1 Introduction

The two most common congenital wall defects are gastroschisis (GS) and omphalocele (OC). Depending on the complexity of the abdominal wall defect and concomitant malformations surgical abdominal wall closure is a single or multiple step approach.^{1,2} In cases of multistage closure and surgical repairs of associated malformations, patients are at risk of accumulating a higher number of operative procedures in their early days of life. This is especially relevant, as such operations carry the risk for repeated and prolonged anesthesia as well as prolonged intensive care stay. After abdominal wall closure, the load of operations can even increase in cases of secondary complications with the need for surgical interventions.³

Concomitant complications in GS are frequent. Up to 30% of patients present initially with a complex GS revealing bowel atresia or bowel stenosis.^{4,5} A subset of patients also suffers from secondary diseases such as transient or sustained bowel dysmotility, necrotizing enterocolitis (NEC; 3.8-8.2%), volvulus (0.5-3.0%), intestinal necrosis (4.5%), and vanishing gastroschisis (<1.0%).⁵⁻⁹ These conditions can lead to long-term complications such as intolerance of enteral feeds, short gut syndrome (3.2-11.4%), intestinal failure, and adhesive bowel obstruction (20.4-27.0%).^{3-5,10,11}

Complications in patients with OC are associated with structural organ defects, special anatomical conditions, and genetic alterations. In the case of liver protrusion into the omphalocele (OCL+), hepatic congestion can occur due to liver vein kinking after repositioning the liver into the abdominal cavity. Abdominal wall closure can lead to an abdominal compartment syndrome and kidney failure. The main predominate for morbidity in OC are congenital structural organ defects such as severe cardiac defects (18.0-32.0%), pulmonary hypoplasia (9.6%), diaphragmatic defects (15%), or medical conditions such as pulmonary hypertension (8.3-57.0%).¹¹⁻¹⁵ Chromosomal and gene

abnormalities are found in 20-50% of patients and are mostly associated with omphaloceles without liver protrusion (OCL-). Beckwith-Wiedemann Syndrome, trisomies 13, 18, and 21 are the most prevalent associated genetic alterations, which also carry the risk of reduced survival.¹⁶⁻¹⁸ Overall, isolated OC without any structural or genetic abnormalities only occurs at a rate of 10-14%.¹⁹

All of the above-mentioned modalities carry the risk for further surgical procedures contributing to the prognosis of patients with abdominal wall defects.^{20,21} However, data on the incidences and outcomes of secondary operative procedures after abdominal wall closure are sparse. Therefore, the aim of this study was to retrospectively investigate the rate, indication, timing, and outcome of surgical procedures after abdominal wall closure. The main focus was on gastrointestinal complications requiring surgical treatment.

5.2 Methods

Patients

We conducted a retrospective review of all liveborn patients diagnosed with GS and OC between 2010 and 2019 at our institution. A total of 61 patients (35 patients with GS and 26 patients with OC) were identified.

At our institution, due to the established protocol, all patients with GS and OC were delivered by scheduled cesarean section. Premature delivery was due to maternal or fetal complications such as HELLP syndrome, preeclampsia, premature labor, pathological cardiotocography, and bowel wall thickening of the protruded bowel in prenatal ultrasound examinations. All patients were born in our hospital except for four patients with OCL- and one patient who was referred to us on the day of delivery with a complex GS including protrusion of liver and spleen. The latter received a Schuster's abdominoplasty but died on day four of life due to cardiorespiratory failure. This patient and another patient with simple GS who were lost to follow-up after transfer to another hospital were omitted from analysis of the surgical procedures after abdominal wall closure. Among patients with OC, one patient who had OCL- with arthrogryposis multiplex congenita and diaphragmatic hernia was excluded for further analysis due to lethal complications on day one of life (hydrops fetalis with respiratory failure). Another

patient with OCL-, trisomy 13, and tetralogy of Fallot was treated palliatively after birth and was also excluded from further analysis.

Surgical management

Cesarean section was the primary delivery mode according to the protocol of our perinatal center including obstetrics, neonatology, and pediatric surgery. After postnatal adaptation patients were taken to the operation theater within 3-4 h after delivery. All patients received routinely a peripheral central venous access (PICC line). In all cases in which abdominal wall closure was not achievable due to increased abdominal pressure leading to respiratory or cardiocirculatory compromise patients underwent staged abdominal wall closure (patch or silo abdominoplasty). Open heart operations for congenital heart defects were performed at an affiliated pediatric cardiac surgery center whereas heart catheter interventions were performed in-house. All interventions were performed under general anesthesia.

Outcome measures

Complex GS was defined as GS with bowel alterations causing bowel stenosis, bowel atresia, bowel perforation, or volvulus (bowel ischemia), as defined by Molik et al.²⁰

There is no clear consensus regarding the classification of OCs. Multiple criteria have been applied, such as inability to achieve primary closure, diameter of the sac or the abdominal wall, contents of the sac, and volume disproportion.^{22,23} We divided all OCs into OCs without (OCL-) or with protrusion of the liver (OCL+) into the sac.²² OCL- cases resemble minor OCs and OCL+ cases resembled giant OCs in our cohort. We found this classification useful as the defects could be subdivided clinically at the bedside.

Data from medical and surgical records were extracted for sex, gestational age, birth weight, type of abdominal wall defect, associated structural and genetic defects, primary surgical treatment, additional surgical interventions after abdominal wall closure, time to full enteral feeding, length of hospital stay, mortality, gastrointestinal complications, and follow-up time.

Gastrointestinal complications were counted whenever surgery was needed for intestinal reasons (Hickman catheter placement for parenteral nutrition, gastrostomy

placement for continuous enteral nutrition), for bowel revisions (such as adhesive ileus), for the treatment of secondary intestinal diseases (gastroesophageal reflux), and for intestinal diagnostics (such as rectal biopsy for Hirschsprung's disease).

Statistical analysis

Continuous variables are displayed as means and standard deviations (SD's) and non-normally distributed data are expressed as medians and ranges. Statistical significance was calculated by Mann-Whitney *U* test and Fisher's exact test for means and proportions, respectively. The one-year cumulative incidence (CI) was calculated to estimate the risk of undergoing additional surgery after abdominal wall closure. A *p* value less than 0.05 was considered significant. For estimating the mean number of operations per patient the one-year mean cumulative count was calculated.²⁴ All data were processed for statistical analysis using R-Software (version 3.4.0).

Ethical approval

The study was approved by the Institutional Ethics Committee of the University Hospital Frankfurt, Goethe University Frankfurt (Approval No. 277-18).

5.3 Results

Patient characteristics

We identified 35 patients with GS. 19/35 patients (54.3%) had a simple GS and 16/35 patients (45.7%) had a complex GS (Table 1). Five patients had additional congenital structural heart defects (one patient with ventricular septum defect, one patient with tricuspid insufficiency, three patients with atrial septum defect), two patients had skin appendages, one patient had unilateral hydronephrosis, and another patient had scaphocephaly.

There were 26 patients with OC of whom 14 patients had OCL- and twelve patients had OCL+. Seven of 26 patients (26.9%) suffered from OC in association with genetic abnormalities, as trisomy 18 (one patient), trisomy 21 (two patients), Beckwith-Wiedemann Syndrome (three patients), and Arthrogryposis multiplex congenita (one patient). In addition, multiple associated structural defects were also seen among patients with OC. The most frequent were heart defects in 14/26 patients (53.8%; seven

patients with atrial septum defects, three with ventricular septum defect, two with tetralogy of Fallot, one with stenosis of the pulmonary artery, one with bicuspid aortic valve). Other clinically relevant associated diseases were diaphragmatic hernia (3/26 patients (11.5%)), pulmonary hypoplasia (2/26 patients (7.7%)), pulmonary hypertension (2/26 patients (7.7%)), unilateral renal dysplasia, primary obstructive megaureter, microtia III°, microcephaly, and pes equinovarus (each 1/26 patients (3.8% each)).

Table 1 summarizes the disease associated characteristics of all GS and OC patients. While there were no significant differences between simple and complex GS in terms of duration of parenteral nutrition and time to full feeds, these two variables were significantly different between patients with OCL- and OCL+ ($p= 0.037$ and $p= 0.007$, respectively). In addition, patients with OCL+ had a significantly longer length of hospital stay than patients with OCL- ($p= 0.001$; Table 1).

Table 1 Characteristics and postnatal clinical course of 35 patients with gastroschisis and 26 patients with omphalocele.

	Gastroschisis			Omphalocele		
	simple	complex		w/o liver protrusion	with liver protrusion	
Number of patients	19	16	-	14	12	-
Sex (m/f)	11/8	6/10	-	7/5	7/5	-
Median age at birth in days (range)	249 (235-271)	245 (229-268)	0.116	263 (246-284)	260 (196-275)	0.875
Average body weight at birth in grams (\pm SD)	2375 (\pm 401)	2241 (\pm 556)	0.103	2903 (\pm 737)	2512 (\pm 549)	0.129
Preterm delivery <37 th week of gestation (%)	12 (63)	14 (88)	0.135	4 (29)	6 (50)	0.421

Abdominal wall closure						
Primary (%)	12 (63.2)	5 (31.3)	-	12 (85.7)	4 (33.3)	-
Staged (%)	7 (36.8)	10 (62.5)	-	-	8 (66.7)	-
No closure (%)	-	1 (6.3)*	-	2 (14.3)**	-	-
Median number of operations for abdominal wall closure (range)	1.0 (1.0-3.0)	1.5 (1.0-5.0)	-	1.0	1.0 (1.0-4.0)	-
Median time of parenteral nutrition in days (range)	17.5 (7.0-97.0)	22.0 (3.0-201.0)	0.940	7.0 (3.0-35.0)	32.0 (2.0-89.0)	0.037
Median time to full feeds in days (range)	26.00 (2.0-137.0)	24.00 (5.0-258.0)	0.602	11.00 (5.0-151.0)	24.50 (15.0-196.0)	0.007
Median time of hospital stay in days (range)	31.5 (2.0-137.0)	28.0 (5.0-258.0)	0.304	13.5 (5.0-151.0)	38.0 (15.0-196.0)	0.001
Median follow-up in days (range)	491 (20.0-2,754.0)	199 (6.0-2,930.0)	0.974	124 (4.0-4368.0)	868 (105.0-3082.0)	0.063

w/o= without, SD=standard deviation, *one patient died with a silicone silo in situ, **two patients died before abdominal wall closure

Abdominal findings at primary surgery

We identified 15/35 GS patients (42.9%) with bowel malformations during the primary surgical repair. Bowel atresia was the most prominent abdominal finding, affecting 9/35 patients (25.7%). In 6/35 patients (17.1%), mesenteric bands and bands of a remnant omphalomesenteric duct (Meckel's band) were identified. Four of these bands caused atresia or bowel stenosis (Table 2). Bowel perforation occurred in one patient due to preatretic dilatation of small bowel. Another patient suffered from severe traumatic birth injury with semicircumferential tears of the esophageal-gastric junction, stomach, and jejunum due to traumatic caesarian section. Two patients showed bowel findings suspicious for cystic fibrosis (ileal meconium congestion with unused colon distally) and Hirschsprung's disease (megacolon). The patient with a megacolon received a

temporary enterostomy. In both cases, later diagnostics did not confirm the suspected diagnoses (Supplementary Table 1).

There were 8/26 OC patients (30.8%) with abdominal abnormalities during the primary repair. Six patients (23.1%) had a patent omphalomesenteric duct and two patients (7.7%) had a urachal fistula inserting into the umbilical cord structures. Three of 26 patients (11.5%) had a diaphragmatic hernia (Supplementary Table 1).

Table 2 Operative procedures during the first year after abdominal wall closure in 33 patients with gastroschisis and 25 patients with omphalocele.

Number of operative procedures (%)	Gastroschisis		Omphalocele	
	Simple n=5	complex n=22	w/o liver protrusion n=3	with liver protrusion n=22
Gastrointestinal-related procedures	2 (40.0)	19 (86.5)	1 (33.3)	8 (36.3)
Relaparotomy for			-	
adhesive bowel obstruction	2 (40.0)	6 (27.4)	-	-
small bowel volvulus	-	1 (4.5)	-	-
abdominal infection	-	1 (4.5)	-	-
mesentery bleeding	-	1 (4.5)	-	-
enterostomy closure	-	3 (13.7)	-	-
anastomotic leak	-	-	-	1 (4.5)
iatrogenic rectal perforation	-	-	-	1 (4.5)
enterostomy formation	-	-	-	1 (4.5)
Hickman catheter*				
implantation	-	4 (18.3)	-	2 (9.1)
removal	-	2 (9.1)	-	-
Gastrostomy	-	-	-	1 (4.5)
Gastric fundoplication**	-	-	1 (33.3)	2 (9.1)
Rectal biopsy to rule out HD	-	1 (4.5)	-	-
Airway-related procedures	-	-	-	1 (4.5)
Tracheostomy***				1 (4.5)

Number of operative procedures (%)	Gastroschisis		Omphalocele	
	Simple n=5	complex n=22	w/o liver protrusion n=3	with liver protrusion n=22
Cardiac procedures	-	-	-	5 (22.9)
Interventional cardiac catherization				3 (13.9)
Open VSD/ASD patch closure				1 (4.5)
Tetralogy of Fallot repair				1 (4.5)
Other procedures	3 (60.0)	3 (13.5)	2 (66.6)	8 (36.3)
Umbilical hernia repair	1 (20.0)	-	-	-
Inguinal hernia repair	2 (40.0)	2 (9.0)	-	5 (22.9)
Hydrocele resection of the testis	-	-	-	1 (4.5)
Orchidopexy	-	-	1 (33.3)	1 (4.5)
Surgical repair of scaphocephaly	-	1 (4.5)	-	-
Ureterocystoneostomy	-	-	1 (33.3)	-
Resection of ear tag	-	-	-	1 (4.5)

w/o= without; HD= Hirschsprung's disease, *for prolonged parenteral nutrition, **for gastroesophageal reflux disease, ***lung hypoplasia of a patient with initial diaphragmatic hernia, VSD=ventricular septum defect

Secondary surgeries < one year after abdominal wall closure

23/25 operations (92.0%) in patients with GS and 20/24 operations (83.3%) in OC patients were performed within the first year after abdominal wall closure. To standardize the results, we only considered surgeries up to one year after abdominal wall closure in our analysis.

We identified 11/33 GS patients (4/18 patients with simple GS and 7/15 patients with complex GS) who received one or more operations during the first year after abdominal wall closure. Patients with a complex type of GS had a significantly higher risk for an additional surgical procedure than patients with a simple type of GS (one-year CI 64.3% vs. 25.4%; $p=0.05$; Figure 1a).

Among patients with OC, the number of patients receiving surgical procedure (9/24 patients) after abdominal wall closure was not significantly different between patients with (7/12 patients) and without liver protrusion (2/12 patients; one-year CI 58.3% vs. 33.3%; $p = 0.109$) during the first year after abdominal wall closure (Figure 1b).

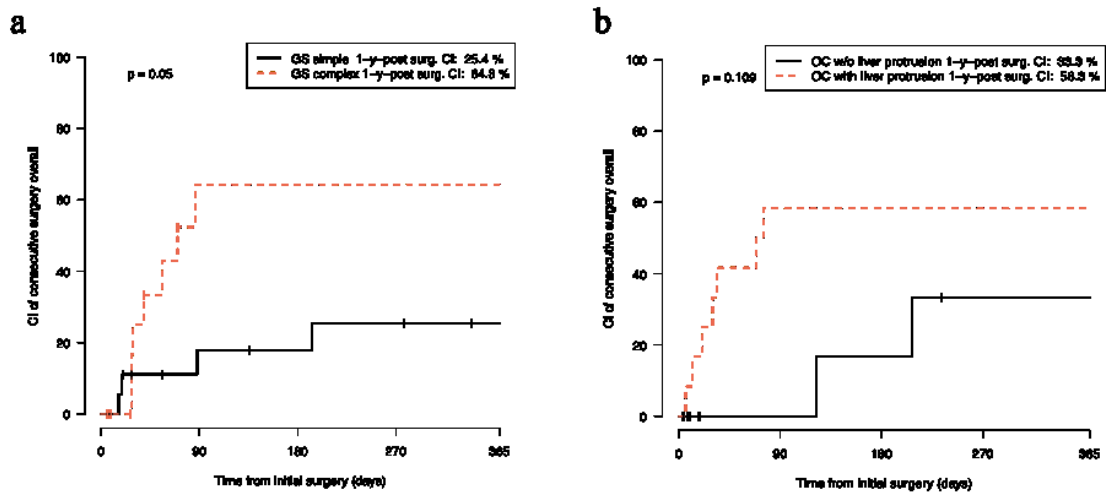


Fig. 1 Kaplan-Meier curve showing the one-year cumulative incidence of consecutive surgeries after abdominal wall closure in patients with gastroschisis **(a)** and omphalocele **(b)**. 1-y-post surg. CI one-year cumulative incidence after initial surgery for abdominal wall closure

Overall, 11 patients with GS underwent 23 secondary surgical procedures (five in simple GS and 18 in complex GS), leading to mean cumulative counts (MCC) of 0.326 operations per patient and year in simple and 1.664 for complex GS (Figure 2a). These operations included 27 different procedures (five in simple GS and 22 in complex GS; Table 2).

In the cohort of patients with OC, 20 operations (three in OCL- and 17 in OCL+) were performed during the first year after abdominal wall closure. In these operations, 25 procedures were performed (three in OCL- and 22 in OCL+). This led to a MCC's of 0.333 and 1.417 operations per patient and year, respectively (Fig. 2a).

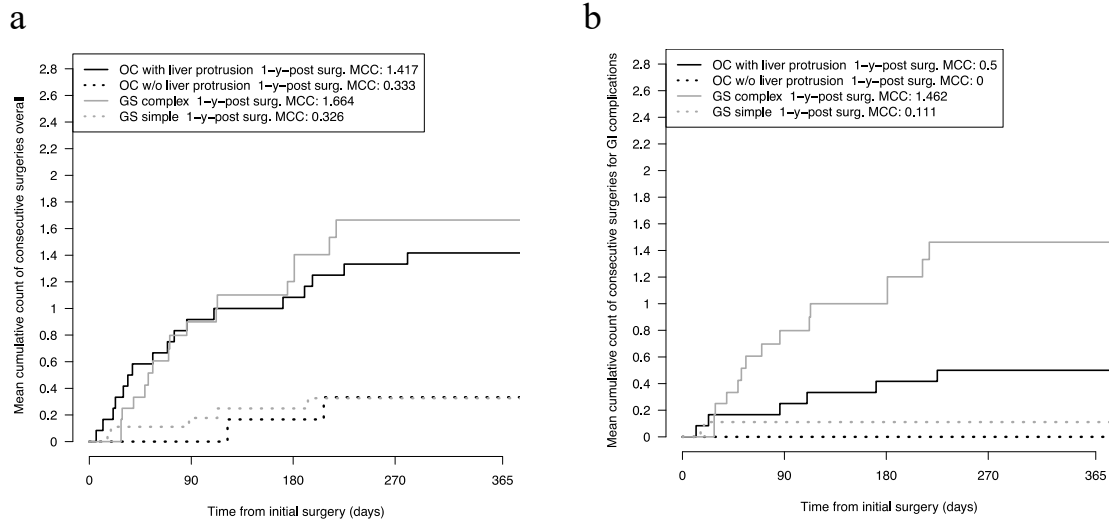


Fig. 2 Estimated mean number of surgeries overall **(a)** and of surgeries for gastrointestinal complications **(b)** per patient with gastroschisis and omphalocele during the first year after initial surgery for abdominal wall closure. *GS* gastroschisis, *OC* omphalocele, *GI* gastrointestinal, 1-y-post surg. *MCC* one-year mean cumulative count after initial surgery for abdominal wall closure, *w/o* without

Secondary surgical procedures for gastrointestinal complications

The majority of surgical procedures was related to gastrointestinal conditions, i.e. re-laparotomy for different bowel procedures, Hickman catheter insertion for parenteral nutrition in short bowel syndrome, gastrostomy placement for enteral feeding support, gastric fundoplication for gastroesophageal reflux, and rectal biopsy to rule out Hirschsprung's disease. Table 2 lists all procedures performed in GS and OC patients during the first year after abdominal wall closure.

Patients with complex GS had a significant higher risk of undergoing secondary surgery for gastrointestinal complications within the first year after abdominal wall closure than patients with simple GS (one-year CI 64.3% vs. 11.1%; $p = 0.015$, Figure 3a).

Comparison of the two types of OC revealed that there was no difference in the one-year CI for surgical procedures related to gastrointestinal complications (one-year CI 0% vs. 16.7%; $p = 0.638$; Figure 3b).

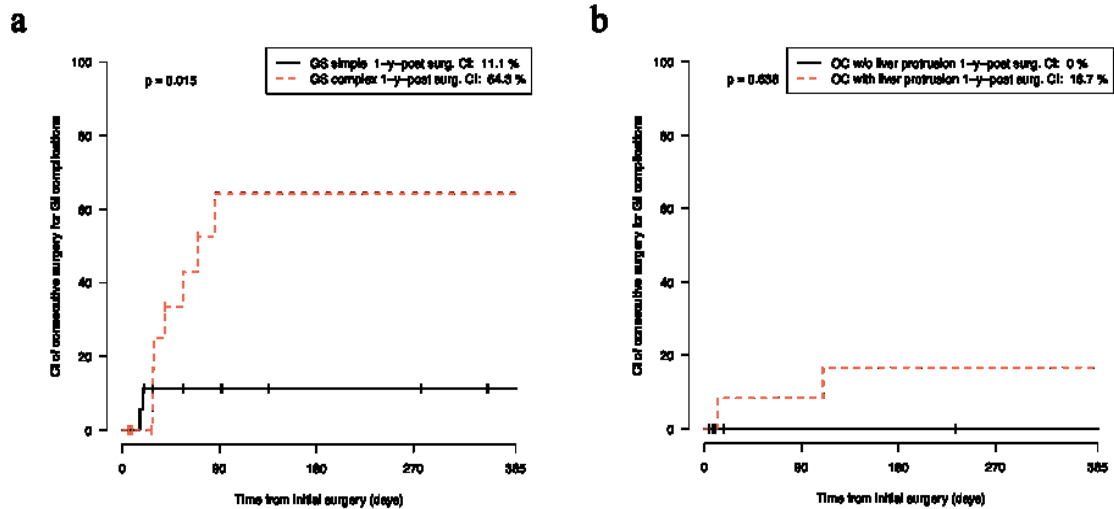


Fig. 3 One-year cumulative incidence of consecutive operations for gastrointestinal complications after initial surgery for abdominal wall closure in patients with gastroschisis **(a)** and omphalocele **(b)**. 1-y-post surg. CI one-year cumulative incidence after abdominal wall closure, GS gastroschisis, OC omphalocele, w/o without.

In GS, 17/23 surgeries (74.0%) were performed in relation to gastrointestinal complications (two in simple and 15 in complex GS) leading to a MCC's of 0.111 operations in simple GS and 1.462 in complex GS per patient and year (Figure 2b). These operations included 19 different surgical procedures in complex and two in simple GS (Table 3).

In OC, 6/20 operations (30.0%) were needed for gastrointestinal complications (zero in OCL- (one-year MCC: 0) and 6 in OCL+ (MCC: 0.500; Figure 2b). There were eight procedures in OCL+ and one in OCL- patients (Table 2).

Considering only reoperations for adhesive bowel obstruction, patients with complex GS were more frequently affected than patients with simple GS. However, this trend did not reach a significant difference (one-year CI 35.7% vs. 11.1%; $p = 0.222$).

There was only one operation performed for bowel obstruction among the OC patients. This operation occurred 8.1 years after AWC. During the first year after AWC, no surgery was performed for bowel obstruction in OC patients.

Time interval of operative procedures after abdominal wall closure

The median times to reoperation after abdominal wall closure was 84 days (16-824 days) in GS and 114.5 days (12-4,368 days) in OC patients.

Other surgical procedures < one year after abdominal wall closure

Patients who previously had an OCL+ had a high incidence of inguinal hernia repair (5/22 procedures (22.9%)) and cardiac procedures (5/22 procedures (22.9%)). Of note, another three procedures for inguinal hernia repair in OCL+ patients were performed later than one year after abdominal wall closure, as stated above. Table 2 lists all the operative procedures.

Secondary surgical procedures > one year after abdominal wall closure

There were only two surgical procedures in patients with GS (one umbilical hernia repair in simple GS and one orchidopexy in complex GS) which occurred later than one year after abdominal wall closure. Among OC patients, four surgeries were performed later than one year after abdominal wall closure (one testicular biopsy in case of testicular mass in OCL-, three inguinal hernia repairs and one operation for bowel obstruction in OCL+).

Mortality after abdominal wall closure

Within the first year after abdominal wall closure, two patients died who had complex GS (2/15 patients, 86% one-year survival for patients with complex GS) and two patients died who had OCL+ (2/12 patient, 83% one-year survival for patients with OCL+; Fig. 4). The survival of patients was not statistically different between simple GS and complex GS ($p= 0.059$) as well as between OCL- and OCL+ patients ($p= 0.228$).

After abdominal wall closure, only patients with complex GS died due to gastrointestinal-related complications. Mortality among patients with OC was only due to respiratory- and cardiac-related diseases. Table 3 lists all mortality cases that occurred before and after abdominal wall closure.

The overall mortality rates, including deaths before and after abdominal wall closure as well as deaths of patients who were initially excluded from analysis because they did

not receive surgery for abdominal wall closure, were zero in simple GS, 3/16 patients (18.7%) in complex GS, 2/14 patients (14.9%) with OCL-, and 3/12 patients (25.0%) in OCL+.

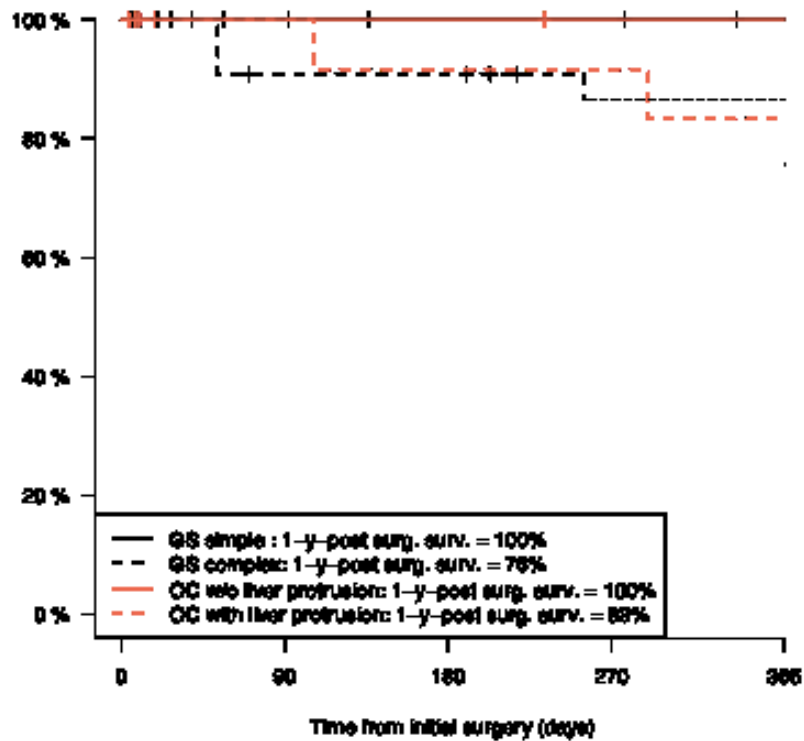


Fig. 4 Mortality after initial surgery for abdominal wall closure in gastroschisis and omphalocele. 1-y-post surg. *surv.* one-year survival after initial surgery for abdominal wall closure, *GS* gastroschisis, *OC* omphalocele, *w/o* without

Table 3 lists all mortality cases which occurred after abdominal wall closure. Only patients with complex GS died because of gastrointestinal related complications. Mortality among patients with OC was only related to respiratory and cardiac related diseases.

Table 3 List of patients who died after abdominal wall closure.

Abdominal wall defect	Age at death (in days)	Successful AWC	Cause of death	Prematurity	Previous history/preexisting conditions
Complex GS	4	No	Respiratory failure with Schuster's abdominoplasty	Yes GA = 32 weeks BW=1250g	GS with protruding liver and spleen, admission on first day of life after birth in another hospital
Complex GS	64	Yes	Organ failure in the course of acute small bowel volvulus, mesentery bleeding and mass blood transfusion	Yes GA = 33 weeks BW=2200g	Apple peel atresia, undefined congenital hepatopathy with bleeding disorder
Complex GS	251	Yes	TPN- associated liver failure	Yes GA=33 weeks BW=2170g	Small bowel perforation with long-segment bowel atresia, one reoperation for adhesive small bowel obstruction, short bowel syndrome
OCL-	0	No	Respiratory failure, hydrops fetalis		Arthrogryposis multiplex congenita
OCL+	106	Yes	Respiratory and cardiac failure, pulmonary hypertension with right ventricular overload,	Yes GA=28 weeks, BW=1480g	Meconium ileus, Beckwith-Wiedemann Syndrome, broncho-pulmonary dysplasia, thrombophilia with thrombus of V. cava
OCL-	209	No*	Acute pneumonia	No GA=37 weeks BW=2190g	Trisomy 13, Tetralogy of Fallot
OCL+	294	Yes	Respiratory failure	No GA 37 weeks BW=1815g	Diaphragmatic hernia, pulmonary hypoplasia, ciliary dysfunction of the lung, recurrent pneumonia, gastric fundoplication, tracheostomy
OCL+	422	Yes	Influenza A pneumonia, died with veno-venous ECMO	Yes GA=33 weeks BW=2230g	Fallot repair, dysphagia, Gastrostomy placement

AWS abdominal wall closure, GS gastroschisis, GA gestational age, BW birth weight, OC omphalocele, TPN total parenteral nutrition, ECMO extracorporeal membrane oxygenation, *This patient did not receive closure of the omphalocele after birth and was treated palliatively, the patient died due to pneumonia at the age of 209 days

5.4 Discussion

In this study, we reviewed the incidence of secondary surgical procedures after abdominal wall closure in patients with GS and OC in our institution. Overall, the proportion of patients with secondary operations in our cohort was almost equal between GS and OC (33.3% vs. 37.5%). In the literature, there are only few data on secondary operations in abdominal wall defects. In GS, the rate for secondary operations has been reported to range from 11.7-25.9% of patients.^{3,25} In these publications, however, only secondary operations directly related to bowel or abdominal wall complications were analyzed. When we extracted these indications for surgery from our data, we found rates of 21.2% for GS patients (11.1% in simple GS and 33.3% in complex GS), and 6.2% for OC patients (12.5% in OCL+, none in OCL- patients) in the first year after abdominal wall closure.

Most surgical procedures in patients with GS and OC are reported to occur during the first year after abdominal wall closure. Among our patients, more than 92% of operations in GS and 83% in OC were performed within the first year. Other authors have also documented early surgical intervention in the first year following gastroschisis closure for bowel and abdominal wall complications (92%) and cases of adhesion ileus (87%).^{3,26}

In our study, we estimated the risk of undergoing surgery after abdominal wall closure by calculating the one-year cumulative incidence. A total of 64.3% of patients with complex GS carried a risk of having at least one secondary surgery within the first year after gastroschisis closure. This was significantly higher than that of patients with simple GS (24.4%). Among OC patients, OCL- and OCL+ did not show a significant difference in the risk of undergoing surgery (58.3% vs. 33.3%, respectively) in the first year after abdominal wall closure.

A greater burden for surgical interventions in patients with complex GS has also been shown by others as well. Friedmacher and colleagues calculated a five times higher relative risk of undergoing secondary operation for indications related to bowel or abdominal wall complications in patients with complex GS compared to simple GS.³ By definition, patients with complex GS suffer from bowel pathologies such as atresia,

stenosis, necrotizing or vanishing bowel, which may cause long-term gastrointestinal complications and eventually leading to secondary surgical interventions.

In our cohort, 74.0% of surgical procedures in GS and 30.0% in OC were related to gastrointestinal complications. These procedures consisted of acute emergency operations such as bowel obstructions, bowel perforation, or mesentery bleeding as well as elective procedures such as enterostomy closure, implantation of Hickman catheters, gastrostomy placement for enteral nutrition in short bowel syndrome, gastric fundoplication for gastroesophageal reflux, and rectal biopsy for suspected Hirschsprung's disease.

Bowel obstruction

One of the acute gastrointestinal complications is an adhesive bowel obstruction with the need for abdominal revision surgery. We found a one-year CI of 21.5% in GS (35.7% in complex vs. 11.1% in simple GS). All patients needed surgery within the first year of life. In OC, there was only one patient with a laparotomy for an ileus occurring 8.1 years after abdominal wall closure. In the literature, the incidence rates of small bowel adhesion is reported to be between 6.25 and 27.0% in GS and approximately 13% in the first year of life in OC.^{3,10,26-28} However, the incidence of a bowel obstruction leading to an operation extends beyond the first year of life. Van Eijck and colleagues reported an incidence of 37% of small bowel obstruction related to GS in the first 10 years.¹⁰ Others have reported an incident of small bowel obstruction after GS repair in 30% of cases after the second year of life and even in up to 30% of cases after the age of 16.^{29,30} The follow-up time in our study was too short to confirm these findings in our patients.

Another reason for bowel obstruction is a small bowel volvulus. Patients with GS have a non- or malrotated bowel fixation, the latter carrying a risk for small bowel volvulus. We had one GS patient (3.0%) with a 180° volvulus who died due to a bleeding disorder and organ failure. In the literature, the incidence of small bowel volvulus is reported to be between 0.5 and 3.0%.^{8,9} Parents of children with GS and OC need to be counseled for signs and symptoms of a volvulus with the need for emergent revisits.

Short bowel syndrome

Complex GS is highly associated with short bowel syndrome.^{5,6} In our cohort, 2/16 patients with complex GS had short bowel syndrome due to complex bowel atresia. They needed surgical placement for Hickman catheters for long-term parenteral nutrition. Other surgeries such as bowel lengthening procedures were not done. One patient died due to liver intoxication, and the other patients could eventually be weaned from parenteral nutrition. Reasons for loss of bowel in GS are complex atresia, recurrent surgery for bowel obstruction, necrotizing enterocolitis, or vanishing gastroschisis. Although patients with complex GS are reported to have an increased risk for NEC, we did not observe a single case in our cohort.^{6,7}

Other indications for Hickman catheters for temporary parenteral nutrition and medication besides short bowel syndrome in our cohort were long-term intensive care treatment with recurrent operations in two patients with complex GS and two patients with OCL+.

Gastroesophageal Reflux

Gastroesophageal reflux (GER) is common in patients with abdominal wall defects, occurring in up to 70%.^{7,31,32} Among multiple other factors, hiatal hernia contributes to the pathology of GER disease (GERD). Approximately, 11-19% of patients with GS are reported to have a hiatal hernia causing GERD.^{5,33} In our series, however, none of the GS patients had clinical evidence of a hiatal hernia with pathologic GERD and the need for anti-reflux surgery.

Among OC patients, relevant GER has been reported especially in patients with large OC defects.^{31,34} In our cohort of OC patients, one patient with a small defect (OCL-) and two with larger defects (OCL+) had severe GERD without radiographic signs of hiatal hernia. Gastric fundoplication restored feeding capability in these patients.

Overall, however, GER in patients with abdominal wall defects is reported to respond well to medical treatment and shows a clear tendency towards spontaneous improvement within the first years of life.^{5,32,34} Anti-reflux surgery should therefore only

be considered for severe cases of GER, GER on the basis of a hiatal hernia and failure of medical treatment.

Mortality

We had a substantial rate of mortality after abdominal wall closure in complex GS and OCL+ patients. Two patients with complex GS died of acute gastrointestinal complications. Although survival has improved significantly over the last decades in GS patients, late mortality is frequently reported. A single-center study from Denmark reported relevant late mortality (after the neonatal period) related to parenteral nutrition associated liver failure (complex GS) and small bowel obstruction (simple GS).³⁵ The reasons for early mortality during the neonatal period are cardiac and respiratory complications, and central venous line infections with sepsis in GS patients.³⁵⁻³⁸ However, high-volume centers may also report zero mortality until hospital discharge in infants with complex GS but report noticeable morbidity and recurrent surgical procedures.⁵

Mortality after abdominal wall closure was the highest among patients with OCL+ (25.0%) in our cohort. Three patients died of cardiac and respiratory complications long after surgical closure of the OC. Most frequent conditions limiting survival in patients with OC are associated syndromes, lung pathologies such as pulmonary dys- or hypoplasia, and cardiac malformations. With two patients who eventually died because they were treated palliatively and three patients who died after hospital discharge due to cardiac and respiratory complications, our survival rate is comparable to the data in the literature. For patients with chromosomal anomalies, the mortality is reported to be up to 40%. Generally, the two-year survival rate for OC patients is approximately 75%.^{18,39,40}

Limitations

The limitations of our study lie in its retrospective and single-center study design. Additionally, nonsurveyed patients might have gone to other hospitals for surgical care. Interestingly, we had a high proportion of patients with complex gastroschisis (46%). When consulting the literature, the majority of publications show proportions of one complex case to every four to nine cases of simple gastroschisis.¹⁹ It seems that

prenatally identified complex cases may pool in our institution due to the university hospital setting.

5.5 Conclusion

In this study, we determined the incidence of secondary operations of each type of GS and OC. Complex GS and OCL+ carry the highest risk to undergo secondary operations. Complex GS has a high rate for gastrointestinal related surgical procedures. The overall risk for secondary operations in simple GS and OCL- is low. The majority of procedures were performed to restore gastrointestinal function and to supply nutrition either enterally or parenterally. Gastrointestinal complications with the need for surgery substantially contribute to mortality in gastroschisis in the first year after abdominal wall closure. Mortality in patients with omphalocele, however, is not determined by gastrointestinal complications despite the high number of gastrointestinal related surgical procedures in these patients.

These findings show that pediatric surgical contribution remains indispensable in the treatment of patients with GS and OC after abdominal wall closure. Despite general improvement in long-term outcomes and survival, especially in patients with gastroschisis, noticeable morbidity and recurrent surgical procedures affect a high number of patients with high resource utilization. These findings will assist clinicians in managing patient care and in counseling parents with children with abdominal wall defects.

6 Darstellung des eigenen Anteils

Das Thema dieser Arbeit wurde mir von Herrn Prof. Dr. Rolle in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Theilen vorgeschlagen und zur Verfügung gestellt.

Zur Auswertung der Daten habe ich in Abstimmung mit Prof. Dr. Rolle und Dr. Theilen die primären Endpunkte (Risiko einer Operation nach Bauchdeckenverschluss, Versterben der Patienten) festgelegt. Die Patientendaten habe ich aus den stationären und ambulanten digitalen Krankenakten erhoben. Hierzu führte ich eine Durchsicht der Geburts- und Operationsberichte, Patientenkurven, Arztbriefe und Ambulanzeinträge aller lebend geborenen Patienten, bei denen zwischen 2010 und 2019 eine GS oder OC diagnostiziert wurde, durch. Alle Daten wurden von mir in einer Excel-Datenbank erfasst und in Datentabellen mit Hilfe von Microsoft PowerPoint und Microsoft Word visualisiert. Die statistische Auswertung erfolgte durch mich unter Beratung von Herrn M. Hutter mit dem Datenverarbeitungsprogramm „Software-R“. Die schriftliche Ausarbeitung meiner Doktorarbeit und der wissenschaftlichen Veröffentlichung habe ich unter Begutachtung von Herr Prof. Dr. Rolle und Herr Dr. Theilen angefertigt.

7 Literaturverzeichnis

1. Petrosyan M, Sandler AD (2018) Closure methods in gastroschisis. *Semin Pediatr Surg* 27(5):304–308. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2018.08.009>
2. Skarsgard ED (2019) Immediate versus staged repair of omphaloceles. *Semin Pediatr Surg* 28(2):89–94. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2019.04.010>
3. Friedmacher F, Hock A, Castellani C, Avian A, Hollwarth ME (2014) Gastroschisis-related complications requiring further surgical interventions. *Pediatr Surg Int* 30(6):615–620. <https://doi.org/10.1007/s00383-014-3500-3>
4. Kassa AM, Lilja HE (2011) Predictors of postnatal outcome in neonates with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 46(11):2108–2114. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.07.012>
5. Laje P, Fraga MV, Peranteau WH, Hedrick HL, Khalek N, Gebb JS et al (2018) Complex gastroschisis: Clinical spectrum and neonatal outcomes at a referral center. *J Pediatr Surg* 53(10):1904–1907. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.03.011>
6. Bergholz R, Boettcher M, Reinshagen K, Wenke K (2014) Complex gastroschisis is a different entity to simple gastroschisis affecting morbidity and mortality- a systematic review and metaanalysis. *J Pediatr Surg* 49(10):1527–1532. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.08.001>
7. Youssef F, Laberge JM, Puligandla P, Emil S, Canadian Pediatric Surgery (2017) Determinants of outcomes in patients with simple gastroschisis. *J Pediatr Surg* 52(5):710–714. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.01.019>
8. Abdelhafeez AH, Schultz JA, Ertl A, Cassidy LD, Wagner AJ (2015) The risk of volvulus in abdominal wall defects. *J Pediatr Surg* 50(4):570–572. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.12.017>
9. Fawley JA, Abdelhafeez AH, Schultz JA, Ertl A, Cassidy LD, Peter SS et al (2017) The risk of midgut volvulus in patients with abdominal wall defects: a multi-institutional study. *J Pediatr Surg* 52(1):26–29. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.10.014>

10. van Eijck FC, Wijnen RM, van Goor H (2008) The incidence and morbidity of adhesions after treatment of neonates with gastroschisis and omphalocele: a 30-year review. *J Pediatr Surg* 43(3):479–483. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2007.10.027>
11. Raymond SL, Downard CD, St Peter SD, Baerg J, Qureshi FG, Bruch SW et al (2019) Outcomes in omphalocele correlate with size of defect. *J Pediatr Surg* 54(8):1546–1550. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.10.047>
12. Akinkuotu AC, Sheikh F, Cass DL, Zamora IJ, Lee TC, Cassady CI et al (2015) Are all pulmonary hypoplasias the same? A comparison of pulmonary outcomes in neonates with congenital diaphragmatic hernia, omphalocele and congenital lung malformation. *J Pediatr Surg* 50(1):55–59. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.10.031>
13. Hutson S, Baerg J, Deming D, St Peter SD, Hopper A, Goff DA (2017) High prevalence of pulmonary hypertension complicates the care of infants with omphalocele. *Neonatology* 112(3):281–286. <https://doi.org/10.1159/000477535>
14. Mesas Burgos C, Frenckner B, Harting MT, Lally PA, Lally KP (2020) Congenital Diaphragmatic Hernia Study G (2020) Congenital diaphragmatic hernia and associated omphalocele: a study from the CDHSG registry. *J Pediatr Surg* 55(10):2099–2104. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.10.056>
15. Baird PA, MacDonald EC (1981) An epidemiologic study of congenital malformations of the anterior abdominal wall in more than half a million consecutive live births. *Am J Hum Genet* 33(3):470–478
16. van Eijck FC, Hoogeveen YL, van Weel C, Rieu PN, Wijnen RM (2009) Minor and giant omphalocele: long-term outcomes and quality of life. *J Pediatr Surg* 44(7):1355–1359. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.11.034>
17. Brantberg A, Blaas HG, Haugen SE, Eik-Nes SH (2005) Characteristics and outcome of 90 cases of fetal omphalocele. *Ultrasound Obstet Gynecol* 26(5):527–537. <https://doi.org/10.1002/uog.1978>
18. Hijkoop A, Peters NCJ, Lechner RL, van Bever Y, van Gils-Frijters A, Tibboel D et al (2019) Omphalocele: from diagnosis to growth and development at 2 years of age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 104(1): F18–F23. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314700>

19. Christison-Lagay ER, Kelleher CM, Langer JC (2011) Neonatal abdominal wall defects. *Semin Fetal Neonatal Med* 16(3):164–172. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2011.02.003>
20. Molik KA, Gingalewski CA, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, Engum SA et al (2001) Gastroschisis: a plea for risk categorization. *J Pediatr Surg* 36(1):51–55. <https://doi.org/10.1053/jpsu.2001.20004>
21. Abdullah F, Arnold MA, Nabaweesi R, Fischer AC, Colombani PM, Anderson KD et al (2007) Gastroschisis in the United States 1988–2003: analysis and risk categorization of 4344 patients. *J Perinatol* 27(1):50–55. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211616>
22. Lindham S, Ramel S (1987) A retrospective study of 91 cases with gastroschisis or omphalocele 1956–1985. *Z Kinderchir* 42(6):366–370. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1075624>
23. Pandey V, Gangopadhyay AN, Gupta DK, Sharma SP, Kumar V (2014) Non-operative management of giant omphalocele with topical povidone-iodine and powdered antibiotic combination: early experience from a tertiary centre. *Pediatr Surg Int* 30(4):407–411. <https://doi.org/10.1007/s00383-014-3479-9>
24. Dong H, Robison LL, Leisenring WM, Martin LJ, Armstrong GT, Yasui Y (2015) Estimating the burden of recurrent events in the presence of competing risks: the method of mean cumulative count. *Am J Epidemiol* 181(7):532–540. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu289>
25. Owen A, Marven S, Johnson P, Kurinczuk J, Spark P, Draper ES et al (2010) Gastroschisis: a national cohort study to describe contemporary surgical strategies and outcomes. *J Pediatr Surg* 45(9):1808–1816. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.01.036>
26. Choudhry MS, Grant HW (2006) Small bowel obstruction due to adhesions following neonatal laparotomy. *Pediatr Surg Int* 22(9):729–732. <https://doi.org/10.1007/s00383-006-1719-3>
27. Tunell WP, Puffinbarger NK, Tuggle DW, Taylor DV, Mantor PC (1995) Abdominal wall defects in infants. Survival and implications for adult life. *Ann Surg* 221(5):525–528. <https://doi.org/10.1097/00000658-199505000-00010>

28. Wilkins BM, Spitz L (1986) Incidence of postoperative adhesion obstruction following neonatal laparotomy. *Br J Surg* 73(9):762–764. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800730929>
29. Fredriksson F, Christofferson RH, Lilja HE (2016) Adhesive small bowel obstruction after laparotomy during infancy. *Br J Surg* 103(3):284–289. <https://doi.org/10.1002/bjs.1007213>
30. Koivusalo A, Lindahl H, Rintala RJ (2002) Morbidity and quality of life in adult patients with a congenital abdominal wall defect: a questionnaire survey. *J Pediatr Surg* 37(11):1594–1601. <https://doi.org/10.1053/jpsu.2002.36191>
31. Haug S, St Peter S, Ramlogan S, Goff D, Thorpe D, Hopper A et al (2019) Impact of breast milk, respiratory insufficiency, and gastroesophageal reflux disease on enteral feeding in infants with omphalocele. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 68(6):e94–e98. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001463>
32. De Bie F, Swaminathan V, Johnson G, Moos S, Adzick NS, Laje P (2020) Long-term core outcomes of patients with simple gastroschisis. *J Pediatr Surg*. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.09.008> (Epub 2020/10/06)
33. Tsai J, Blinman TA, Collins JL, Laje P, Hedrick HL, Adzick NS et al (2014) The contribution of hiatal hernia to severe gastroesophageal reflux disease in patients with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 49(3):395–398. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.09.005>
34. Koivusalo A, Rintala R, Lindahl H (1999) Gastroesophageal reflux in children with a congenital abdominal wall defect. *J Pediatr Surg* 34(7):1127–1129. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(99\)90582-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(99)90582-1)
35. Risby K, Husby S, Qvist N, Jakobsen MS (2017) High mortality among children with gastroschisis after the neonatal period: a long-term follow-up study. *J Pediatr Surg* 52(3):431–436. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.08.022>
36. Raymond SL, Hawkins RB, St Peter SD, Downard CD, Qureshi FG, Renaud E et al (2020) Predicting morbidity and mortality in neonates born with gastroschisis. *J Surg Res* 245:217–224. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.07.065>

37. Lao OB, Larison C, Garrison MM, Waldhausen JH, Goldin AB (2010) Outcomes in neonates with gastroschisis in US children's hospitals. *Am J Perinatol* 27(1):97–101. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1241729>

38. Fullerton BS, Velazco CS, Sparks EA, Morrow KA, Edwards EM, Soll RF et al (2017) Contemporary outcomes of infants with gastroschisis in North America: a multicenter cohort study. *J Pediatr* 188:192–197. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.013>

39. Marshall J, Salemi JL, Tanner JP, Ramakrishnan R, Feldkamp ML, Marengo LK et al (2015) Prevalence, correlates, and outcomes of omphalocele in the United States, 1995–2005. *Obstet Gynecol* 126(2):284–293. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000920>

40. Baerg JE, Munoz AN (2019) Long term complications and outcomes in omphalocele. *Semin Pediatr Surg* 28(2):118–121. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2019.04.004>

8 Anhang

Supplementary Table 1

Initial abdominal findings at primary surgery in 35 patients with gastroschisis and 26 patients with omphalocele.

Intraoperative findings (multiple findings per patient)	Gastroschisis (n=35)		Omphalocele (n=26)	
	Number of patients	Number of findings	Number of patients	Number of findings
Mesenteric bands or Ladd's bands	6 (17.1%)	6	1 (3.8%)	1
- w atresia		2		-
- w bowel stenosis		2		-
- w/o constrictions		2		1
Patent omphalomesenteric duct	-	-	6 (23.1%)	6
Urachal fistula	-	-	2 (7.7%)	2
Bowel atresia	9 (25.7%)	12	-	-
- Jejunum		2		
- Ileum		3		
- Ileocecal		2		
- Apple-peel atresia		1		
- Sausage-string atresia (small bowel)		1		
- Colon		3		
Bowel perforation	2 (5.7%)	2	-	-
- Birth trauma*		1		
- Secondary to atresia**		1		
Volvulus***	1 (2.9%)	1	-	-
Diaphragmatic hernia	-	-	3 (11.5%)	3
Other	3 (8.6%)	3	1 (3.8%)	1
- Meconium impacted ileum, unused colon (ileal stenosis)		1		
- Megacolon		1		
- Long serosal defect (greater curvature of stomach, jejunum and colon)		1		
- Ileal stenosis due to adhesion to the inner lining of the omphalocele		-		1
- Large gap of the ileal mesentery		-		1

w with, w/o without, *patient with complex birth trauma: esophageal/bowel/stomach tear, **patient with ileal atresia and perforation of jejunum, ***subtotal volvulus at abdominal wall orifice

9 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Miriam Haghshenas

Geburtsdatum: 13.08.1992

Geburtsort: Frankfurt am Main

Wissenschaftlicher Werdegang

10/2021 bis heute Weiterbildung zur Fachzahnärztin für Kieferorthopädie,
Wiesbaden

07/2020 Approbation als Zahnärztin

09/2018 bis heute Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main
Promotionsstudium
„Inzidenz chirurgisch relevanter gastrointestinaler
Komplikationen nach Bauchdeckenverschluss bei
Gastroschisis und Omphalozele“

04/2015 bis 06/2020 Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
Studium der Zahnmedizin

10/2011 bis 02/2015 Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main
Studium der Humanmedizin

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

10 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Inzidenz chirurgisch relevanter gastrointestinaler Komplikationen nach Bauchdeckenverschluss bei Gastroschisis und Omphalozele

im Zentrum der Chirurgie, Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Direktor Prof. Dr. Udo Rolle mit Unterstützung durch Oberarzt Dr. Till-Martin Theilen ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Haghshenas, M., Rolle, U., Hutter, M., T.M. Theilen

Incidence of surgical procedures for gastrointestinal complications after abdominal wall closure in patients with gastroschisis and omphalocele.

Pediatr Surg Int **37**, 1531–1542 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00383-021-04977-0>

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

