

Aus der kinderchirurgischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Boettcher)

Angeborene Bauchwanddefekte:

Inzidenz und Einflussfaktoren postoperativer Infektionen bei Neugeborenen mit
Gastroschisis und Omphalozele: Eine Analyse der letzten 10 Behandlungsjahre am
Universitätsklinikum Mannheim.

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Manon Rosche

aus
Saarbrücken
2025

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. Lucas M. Wessel
Betreuerin: Dr. med. Judith Felcht

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	2
1.1 Ein historischer Rückblick.....	2
1.2 Aktueller Wissensstand Gastroschisis (GS) und Omphalozele (OZ).....	3
1.2.1 Morphologie	3
1.2.2 Epidemiologie	4
1.2.3 Pathogenese und Ätiologie	4
1.2.4 Assoziierte Fehlbildungen und Chromosomenanomalien.....	5
1.2.5 Pränataldiagnostik	6
1.2.6 Entbindung.....	8
1.2.7 Postnatale Therapieformen.....	8
1.2.8 Komplikationen	13
1.3 Infektionen und deren empirische antibiotische Prophylaxe.....	14
1.4 Fragestellung und Zielsetzung.....	15
2 MATERIAL UND METHODEN	17
2.1 Patientenkollektiv.....	17
2.2 Vorgehensweise bei der Datenerhebung	17
2.3 Einteilung in Gruppen	18
2.4 Erhobene Parameter	20
2.4.1 Primäre Zielgröße	20
2.4.2 Sekundäre Zielgrößen	21
2.5 Statistische Datenauswertung	22
2.5.1 Deskriptive Statistik.....	22
2.5.2 Induktive Statistik.....	23
2.6 Probleme bei der Datenerhebung.....	23
3 ERGEBNISSE	25
3.1 Stichprobenbeschreibung.....	25

3.2	Infektionsgruppe	26
3.2.1	Inzidenz.....	26
3.2.2	Infektionsarten der verschiedenen Untergruppen	27
3.2.3	Erregerspektrum	28
3.2.4	Postnatale empirische Antibiotikagabe	29
3.2.5	Zeitpunkt der Infektionen	31
3.2.6	Antibiotische Therapie bei Infektionsgeschehen.....	32
3.2.7	Operative Revision.....	33
3.3	Mögliche prädisponierende Faktoren für Infektionen.....	34
3.3.1	Geburt	34
3.3.2	Operative Versorgung	36
3.3.3	Stationäre Versorgung	40
3.4	Komplexe Gruppe der GS	42
3.4.1	Infektionen	42
3.4.2	Geburt und Frühgeburtlichkeit	43
3.4.3	Operative Versorgung.....	43
3.4.4	Stationäre Versorgung	44
4	DISKUSSION	45
4.1	Stichprobenbeschreibung	45
4.2	Infektionsgruppe	46
4.2.1	Inzidenz.....	46
4.2.2	Infektionsarten der verschiedenen Untergruppen	47
4.2.3	Erregerspektrum	48
4.2.4	Empirische postnatale Antibiotikagabe: Ein zu hinterfragendes Konzept in Anbetracht des Zeitpunktes der Infektionen	48
4.2.5	Antibiotische Therapie bei Infektionsgeschehen.....	54
4.2.6	Operative Revision.....	54
4.3	Prädisponierende Faktoren für Infektionen.....	55
4.3.1	Geburtsmodus: Sectio oder Vaginale Entbindung?	55
4.3.2	Frühgeburtlichkeit und Geburtsgewicht	56
4.3.3	Operative Versorgung	58
4.3.4	Stationäre Versorgung	66
4.4	Komplexe Gruppe der GS	68
4.4.1	Infektionen	68

4.4.2	Geburt und Frühgeburtlichkeit	69
4.4.3	Operative Versorgung	70
4.4.4	Stationäre Versorgung	70
4.5	Limitationen dieser Studie	71
4.6	Ausblick	71
4.6.1	Entwicklung eines Risiko-Scores für Infektionen.....	71
4.6.2	Ein Blick in die Zukunft: Fetoskopische Behandlungsmöglichkeiten..	72
4.6.3	Zukunftsstrategien zur Minimierung von Infektionen	73
5	ZUSAMMENFASSUNG	75
	LITERATURVERZEICHNIS	77
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	84
	ANHANG	86
	Ethikantrag.....	86
	Datenerfassungsbogen (eigene Darstellung)	99
	LEBENS LAUF	102
	DANKSAGUNG	103

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

GS.....	Gastroschisis
OZ.....	Omphalozele
Abb.....	Abbildung
n.s.....	nicht signifikant ($p > 0,05$)
MRE.....	multiresistente Erreger
ZVK.....	zentralvenöser Katheter
SSW.....	Schwangerschaftswoche
ZVD.....	zentralvenöser Druck
PEG.....	perkutane endoskopische Gastrostomie
SIRS.....	systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
KNS.....	Koagulase negative Staphylokokken
NICU.....	neonatal intensive care unit, Neugeborenenintensivstation
EOS.....	early onset sepsis, frühaufretende Sepsis (<72 h postnatal)
LOS.....	late onset sepsis, spätaufretende Sepsis (>72 h postnatal)
TPN.....	total parenteral nutrition, totale parenterale Ernährung
NICE.....	national initiative of health and care excellence
CRP.....	C-reaktives Protein
AWMF.....	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftl. medizinischen Fachgesellschaften
ABS.....	antibiotic stewardship
SOP.....	standard operating procedure, Standardarbeitsanweisung

1 EINLEITUNG

1.1 Ein historischer Rückblick

Die erste Beschreibung eines angeborenen Bauchwanddefektes bei Neugeborenen geht bis in das 16. Jahrhundert zurück. Zu dieser Zeit verstarben deutlich über 90% der Betroffenen kurz nach Geburt an dieser eindrucksvollen Fehlbildung, bei der die Darmschlingen außerhalb der Bauchhöhle des Kindes liegen¹. Trotz eines 1803 erstmals erfolgreichen operativen Verschlusses durch den englischen Chirurgen William Hey galt die Prognose dieser seltenen angeborenen Krankheitsbilder weiterhin als besonders schlecht².

Eine Differenzierung zwischen den beiden Entitäten Gastroschisis (GS) und Omphalozele (OZ) erfolgte erstmals 1953 durch Moore und Stokes, zuvor wurden alle vorderen Bauchwanddefekte unter dem Begriff GS zusammengefasst³. Fortan wurden verschiedenste Techniken zum operativen Bauchwandverschluss erprobt, mit dem Ziel die anschließend auftretenden Komplikationen zu minimieren. Während C. Williams eine mehrzeitige Operationstechnik empfahl, entwickelte der amerikanische Kinderchirurg Robert E. Gross zum ersten Mal die Methode eines einzeitigen Bauchwandverschlusses mittels Hautlappenmobilisierung⁴.

Doch erst durch die Etablierung der parenteralen Ernährung und der künstlichen Beatmung ab 1960 konnte die Überlebensrate der Neugeborenen deutlich verbessert werden². Daraufhin wurden zunehmend Erfolge in der Behandlung dieser Defekte erzielt, angefangen mit der 1967 von Samuel Schuster entwickelten „Silotechnik“. Hier wurde eine langsame Reposition der Darmschlingen durch einen an die Bauchwand eingenähten, hochgehängenen, synthetischen Beutel ermöglicht, um einer abdominellen Drucksteigerung durch eine zu rasche Rückverlagerung entgegenzuwirken⁵. Noch heute wird diese von Allen und Wrenn 1969 modifizierte sogenannte „Schusterplastik“ angewandt, wenn kein direkter Defektverschluss möglich ist⁶.

Durch die enorme Verbesserung der Behandlung dank des medizinischen Fortschritts im Bereich der Neonatologie, Kinderchirurgie und auch der Kinderanästhesie liegt die Mortalität der GS mittlerweile bei unter 10% und bei der OZ, bedingt durch höhere Begleitfehlbildungsraten, bei 20 bis 40%^{1, 7}. Auch wenn die frühauftretende Sepsis (EOS), welche früher einen Großteil der Mortalität zu verantworten hatte, heute nur

noch selten auftritt, tragen Infektionen noch immer wesentlich zur Morbidität dieser Säuglinge bei.

Doch weshalb erweisen sich die beiden häufigsten kongenitalen Fehlbildungen der vorderen Bauchwand aus infektiologischer Sicht noch immer als eine solch relevante kinderchirurgische Herausforderung?

1.2 Aktueller Wissensstand Gastroschisis (GS) und Omphalozele (OZ)

1.2.1 Morphologie

Bei der GS kommt es durch einen meist rechts des Nabels liegenden Defekt mit Spaltbildung der vorderen Bauchwand zur Herniation viszeraler Organe aus der Bauchhöhle, welche dann intrauterin frei flottieren und durch direkten Kontakt der Amnionflüssigkeit ausgesetzt sind. Charakteristisch ist das Fehlen eines schützenden membranösen Bruchsackes, die intakte Nabelschnur ist nicht in die Fehlbildung miteinbezogen (siehe Abb. 1 links). Meist liegen Dünndarm und Dickdarm frei, im Gegensatz zur OZ befinden sich bei der GS nur selten weitere viszerale Organe außerhalb der Bauchhöhle^{7, 8}.

Die OZ stellt dagegen einen angeborenen Mittelliniendefekt unter Einbeziehung des Nabels als Nabelschnurbruch dar (siehe Abb. 1 rechts). Die prolabierenden viszerale Organe sind von einem avaskulären „Bruchsack“ umgeben, welcher von außen nach innen aus dem Amnion der Fruchtblase, der Wharton Sulze und dem Peritoneum besteht und so intrauterin vor der Amnionflüssigkeit schützt. Der Nabelstrang ist an seiner Basis nicht intakt, an der Bruchsackoberfläche inseriert dann zentral die Nabelschnur. Üblicherweise prolabieren in den proximalen Teil der Nabelschnur vor allem Dünn- und Dickdarm, allerdings kommt es bei größeren OZ auch häufig zum Vorfall der Leber. Seltener können auch Magen, Milz, oder inneres Genitale betroffen sein². Die Defektgröße kann hierbei sehr stark variieren und reicht von einer kleinen „Nabelschnurhernie“ ohne eine erhebliche sichtbare Größenänderung bis zur sogenannten „Riesen-Omphalozele“ in ihrer stärksten Ausprägung^{2, 9}. Diese ist uneinheitlich definiert, besteht meist jedoch ab einer Defektgröße von über 5 cm und, oder über 50 bis 75% der Leber als Bruchsackinhalt^{10, 11}.

Meistens kann anhand der charakteristischen Morphologie klar zwischen einer GS und einer OZ unterschieden werden. Es sind jedoch auch Fälle von linksseitigen

GS oder rupturierten OZ beschrieben, was die Abgrenzung der beiden Entitäten in Einzelfällen erschweren kann^{12, 13}.



Abb. 1: Links: Neugeborenes mit GS. Rechts: Neugeborenes mit OZ. Quelle: Pädiatrie, C. P. Speer, M. Gahr; Kapitel Kinderchirurgie G. Fitze, D. Roesner, 2013.

1.2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der GS wird in der Literatur mit 2 bis 4 Fälle auf 10000 Geburten angegeben, mit einer weltweit in mehreren Fehlbildungsregistern (WHO, EUROCAT) steigenden Tendenz in den letzten Jahren¹⁴⁻¹⁶. Der Grund für den Häufigkeitsanstieg ist Gegenstand aktueller Forschung, es wird jedoch vermutet, dass ein verbessertes Screening durch pränatalen Ultraschall und auftretende Umweltrisikofaktoren eine Rolle spielen könnten.

Die Fallzahlen der OZ variieren stark in verschiedenen Untersuchungen. Es zeigt sich eine in den letzten Jahren konstant gebliebene Inzidenz von 0,6 bis 4,8 auf 10000 Fälle¹⁰. Manche Autoren berichten sogar von einem Rückgang der Erkrankungshäufigkeit, was am ehesten durch verbesserte Möglichkeiten in der pränatalen Diagnostik und nachfolgende Schwangerschaftsabbrüche begründet sein kann^{17, 18}.

1.2.3 Pathogenese und Ätiologie

Die genaue Entstehung der GS ist bislang unbekannt, jedoch gibt es zahlreiche Hypothesen. Viele Autoren gehen heute von einer vaskulären Schädigung mit Ischämie des angrenzenden Gewebes während der Embryogenese aus.

So wurde von de Vries et al. erstmals eine abnormale Involution der rechten Umbilikalvene mit nachfolgender Defektbildung als Ursache für eine GS beschrieben. Die Nabelvenen sind zunächst paarig angelegt, jedoch bildet sich die Rechte normalerweise zurück. Geschieht dies, bevor eine Kollateralkreisbildung

entstehen konnte, kommt es zu einer Ischämie des angrenzenden Gewebes und es entsteht ein rechtsseitiger Bauchwanddefekt^{19, 20}.

Eine andere Hypothese besage laut Hoyme et al., dass ein Verschluss der rechten Arteria omphalomesenterica in einer Unterbrechung des umbilikalen Ringes mit rechtsseitiger paraumbilikaler Ischämie resultieren könne. An dieser Schwachstelle komme es dann anschließend zur Darmherniation²⁰.

Diese Thesen passen zu einer Häufung der GS nach mütterlicher Einnahme von vasoaktiven Substanzen wie Alkohol, Nikotin oder einem Drogenabusus mit Kokain¹. Weitere maternale Risikofaktoren sind beschrieben, darunter Untergewicht, ein niedriger sozioökonomischer Status und ein gehäuftes Auftreten bei Primigravida und jungem maternalem Alter unter 20 Jahren²¹.

Dagegen ist die Pathogenese der OZ als Hemmungsfehlbildung gut erforscht. Im Rahmen der physiologischen embryonalen Entwicklung des Bauchsitus kommt es zur Bildung der sogenannten „Nabelschleife“. In deren kranialen Teil verlagern sich durch verstärktes Längenwachstum des Darmrohres nach und nach mehr Darmschlingen. Ab der 6. Schwangerschaftswoche (SSW) ist die Leibeshöhle zu klein, um alle rasant wachsenden Darmschlingen, sowie Leber und Niere aufzunehmen. Daher verlagert sich die Nabelschleife mitsamt der Darmschlingen in das extraembryonale Zölon der Nabelschnur, was als „physiologischer Nabelbruch“ bezeichnet wird. Während dieser sonographisch zwischen der 9. und 12. SSW regelhaft sichtbar ist, sollte normalerweise ab der 10. SSW die Rückverlagerung des Darmes zurück in die Bauchhöhle erfolgen. Persistiert dieser Nabelbruch weiterhin, können Teile des Interstitiums extrakorporal verbleiben und man spricht klinisch ab der 12. SSW von einer OZ⁷. Während in Studien für die GS zahlreiche Risikofaktoren ermittelt werden konnten, gibt es für die OZ bislang nur einen bestätigten Risikofaktor: Ein hohes maternales Alter. So tritt die OZ bei Müttern mit durchschnittlich 30 Jahren auf, die GS mit 22 Jahren¹⁶.

1.2.4 Assoziierte Fehlbildungen und Chromosomenanomalien

Neugeborene mit GS weisen in 20 bis 30% der Fälle weitere Fehlbildungen auf²². Charakteristischerweise handelt es sich hierbei um gastrointestinale Anomalien, wie Darmatresien, Darmstenosen, Darmperforationen oder Ischämien²³. In manchen Fällen treten diese Fehlbildungen intrauterin als direkte Folge des Bauchwanddefektes auf. So kann die Darmatresie beispielsweise das Resultat

eines Volvulus mit nachfolgender kompromittierter Blutversorgung der betroffenen Darmabschnitte sein^{2, 24}. Aufgrund der hohen Bedeutung für den weiteren Krankheitsverlauf wurde diese Patientengruppe mit assoziierten gastrointestinalen Fehlbildungen erstmals durch Molik et al. als sogenannte „komplexe Gastroschisis“ kategorisiert²⁵. Es handelt sich hierbei um eine sehr heterogene Gruppe, deren Bandbreite von unkomplizierten Verläufen bis hin zu komplizierten Defekten mit nachfolgenden schwerwiegenden Komplikationen reicht²⁶.

Häufiger finden sich assoziierte Fehlbildungen jedoch bei dem Krankheitsbild der OZ. Beschrieben sind einerseits strukturelle Fehlbildungen aller Organsysteme, darunter besonders häufig des Gastrointestinaltraktes, des kardiovaskulären Systems, seltener auch des Urogenitaltraktes, andererseits neurospinale Defekte oder auch Extremitätenfehlbildungen^{8, 10, 27}. Doch insbesondere chromosomale Anomalien, wie die Trisomie 13,15,18 oder 21 sind im Gegensatz zur GS häufiger, wobei die Zahlen in den veröffentlichten Studien stark variieren und mit einer Koinzidenz von 5 bis 40% angegeben werden^{8, 16, 18}. Auch seltene komplexere Fehlbildungssyndrome wie das Beckwith-Wiedemann-Syndrom oder eine Cantrell'sche Pentalogie können mit der OZ assoziiert sein⁸.

Eine „Riesen-Omphalozele“ ist häufig mit einem erheblichen viszeral-abdominellen Missverhältnis vergesellschaftet, wodurch der Thorax oft unterentwickelt ist. Dies kann nachfolgend mit einer Lungenhypoplasie und entsprechenden respiratorischen Komplikationen einhergehen²⁸.

Der Schweregrad dieser Fehlbildungen ist entscheidend für die Prognose beider Krankheitsbilder und sollte deshalb möglichst umfassend pränatal, beziehungsweise frühestmöglich nach Geburt abgeklärt werden.

1.2.5 Pränataldiagnostik

Angeborene Bauchwanddefekte zählen zu den typischen kinderchirurgischen Krankheitsbildern, die bereits sehr früh sonographisch ab der 10. bis 12. SSW pränatal diagnostiziert werden können.

Während im Fall der GS außerhalb der Bauchhöhle frei im Fruchtwasser flottierende Darmschlingen sichtbar sind, kann die OZ anhand der intakten Membran und der typischen Nabelschnurinsertion identifiziert werden. Eine klare Differenzierung zwischen GS und OZ ist relevant, um bei Kindern mit OZ eine erweiterte genetische Abklärung einzuleiten (siehe Abschnitt 1.2.4).

Eine sichere Diagnosestellung ist jedoch erst nach der 12. SSW möglich, um eine Verwechslung mit dem physiologisch stattfindenden Nabelbruch zu vermeiden⁷ (siehe Abschnitt 1.2.3). Laut einer europaweiten Studie von 2001 gelingt eine korrekte pränatale Diagnosestellung bei 83% aller GS und 75% der OZ²⁹. Mit zunehmendem technischem Fortschritt ist zukünftig mit einer steigenden Sensitivität zu rechnen.

Insbesondere bei der GS wird auf prognostisch ungünstige Darmveränderungen, wie einer Zunahme der Wanddicke oder des Darmdurchmessers^{30, 31}, aber auch auf eine Abnahme der Darmperistaltik, sowie ein Polyhydramnion als Ausdruck weiterer Darmkomplikationen wie beispielsweise einer Darmatresie geachtet³².

Im Falle der OZ liegt der Fokus insbesondere auf der Abklärung weiterer assoziierter Fehlbildungen und Chromosomenanomalien, gegebenenfalls durch gezielte invasive Pränataldiagnostik³³.

Viele Studien untersuchten, ob es pränatale Marker als Prädiktoren für das postnatale Outcome gibt. Bond et al. sahen als erste Autoren einen Zusammenhang zwischen Darmdilatation, sowie Darmwandverdickung und dem postnatalen Outcome, woraufhin dieser Effekt auch in anderen Untersuchungen gezeigt werden konnte^{30, 31}. Dem entgegengesetzt stehen Studien wie Badillo et al. und Tower et al., welche keinen signifikanten Einfluss sonographischer Anomalitäten bei GS nachwiesen. Lediglich der Geburtsmodus unterscheidet sich, denn sonographische Darmauffälligkeiten führen laut diesen Studien eher zu einer frühzeitigeren Sectio caesarea^{34, 35}.

Doch nicht nur die Vorhersage möglicherweise nach der Geburt auftretender Darmkomplikationen ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Auch eine Identifikation bereits intrauterin an Darmkomplikationen leidender Feten scheint entscheidend für die ohnehin erschwerte weitere Therapie dieser speziellen Patientengruppe zu sein. Mehrere Studien konnten hierbei die intraabdominale Darmdilatation, sowie ein vorliegendes Polyhydramnion als Hinweis für eine vorliegende Darmatresie und somit als möglichen Prädiktor für eine vorliegende komplexe GS identifizieren^{36, 37}.

Ziel ist es den Fetus zentrumsgebunden engmaschig zu überwachen, um mögliche Komplikationen frühzeitig zu antizipieren und die Notwendigkeit einer vorzeitigen elektiven Entbindung zu eruieren.

1.2.6 Entbindung

Um das Thema des Zeitpunktes und der Art der Entbindung dieser Patienten herrscht ein reger Austausch mit teils kontroverser Studienlage.

In vielen Zentren im deutschsprachigen Raum wurde bei Diagnose eines angeborenen Bauchwanddefektes lange die elektive Sectio Caesarea bevorzugt. Man ging lange Zeit von einer geringeren Komplikationsrate aus, da die ausgetretenen Organe so vor einem mechanischen Schaden durch das Geburtstrauma geschützt werden sollten³⁸. Jedoch ist ein verbesserter Outcome durch Sectio Caesarea weder für die GS noch für die OZ belegt³⁹.

In der Regel erfolgt die Entbindung der GS heute geplant zwischen der 36. und 38. SSW⁷. Es gilt den richtigen Zeitpunkt abzuwägen, zwischen Vermeiden möglicher Risiken einer Frühgeburtlichkeit und zunehmenden Darmkomplikationen durch längere Exposition des Darmes in der Amnionflüssigkeit mit zunehmender Schwangerschaftslänge⁴⁰. Bei Neugeborenen mit OZ hängt der Entbindungszeitpunkt dagegen vor allem von den assoziierten Begleitfehlbildungen und der intrauterinen Entwicklung ab¹⁸.

Einigkeit herrscht jedoch über das postnatale Management und vor allem darüber, dass die Kinder nach Geburt schnellstmöglich in einem Perinatalzentrum (Level 1) versorgt werden müssen.

1.2.7 Postnatale Therapieformen

Direkt nach der Geburt hat die kardiopulmonale Stabilisierung des Neugeborenen zunächst oberste Priorität. Bei Bedarf sollte eine zeitnahe Intubation erfolgen und es ist auf eine ausreichende Flüssigkeitssubstitution, eine Entlastung des Magen-Darm-Traktes durch eine Magensonde, sowie einen ausgeglichenen Säure-Base- und Elektrolythaushalt zu achten.

Nach erfolgreicher Stabilisierung des Neugeborenen erfolgt die Erstversorgung des Bauchwanddefektes in Seitenlage zum Schutz des extrakorporal gelegenen Darmes. Eine lageabhängige Kompression des Darmes sollte unbedingt vermieden werden, um eine Darmschädigung durch mesenteriale Ischämie zu vermeiden. Die Baueingeweide werden zum Schutz vor Austrocknung, Auskühlung und Infektionen entweder durch feuchte sterile Tücher oder durch eine sterile Kunststoffolie umschlossen^{8, 10}. Dann sollte nach Ausschluss von weiteren Fehlbildungen eine möglichst zeitnahe operative Primärversorgung stattfinden.

Hierfür existieren verschiedene Operationsmethoden, jedoch liefern auch die aktualisierten Leitlinien noch keine klaren Richtlinien zu einem einheitlichen Vorgehen^{8, 10}.

Der Prozess des operativen Verschlusses der GS und OZ kann unterteilt werden in zwei große Herausforderungen: Die Rückverlagerung der Eingeweide in den Bauchraum und der Bauchwandverschluss⁴¹ (siehe Abb. 2).

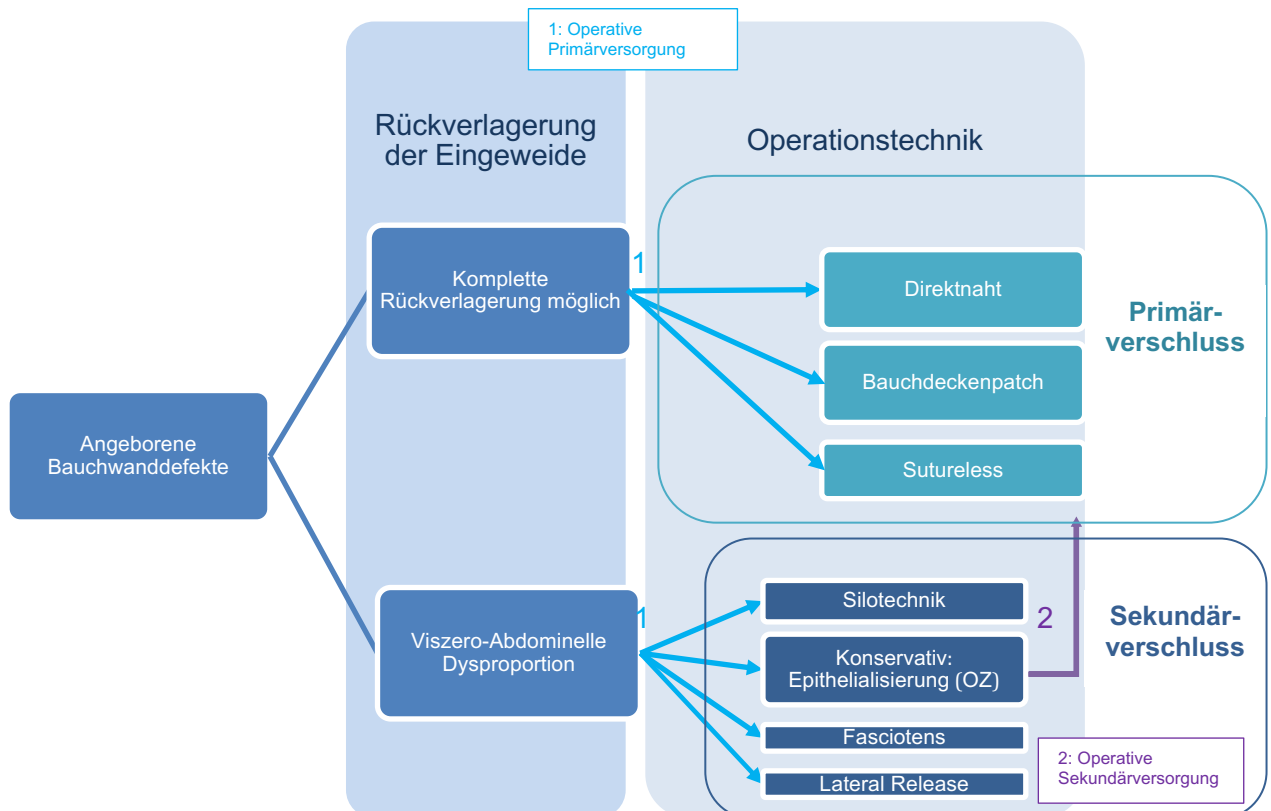


Abb. 2: Therapiemethoden angeborener Bauchwanddefekte, eigene Darstellung.

In einem ersten Schritt ist zunächst zu prüfen, ob eine komplette Reposition aller außenliegender Eingeweide in den Bauchraum ohne eine Erhöhung des intraabdominellen Druckes, welcher 20 mmHg nicht überschreiten sollte, möglich ist. Dieser kann mittels einer Magen- oder Blasensonde intraoperativ gemessen werden. Auch ein niedriger zentralvenöser Druck (ZVD) und eine verringerte Diurese, sowie ein erhöhter Beatmungsdruck geben Hinweise auf drohende Komplikationen, im Sinne eines abdominalen Kompartmentsyndroms durch eine zu starke intraabdominale Druckerhöhung nach Rückverlagerung. Um dies zu vermeiden, kann der Defekt in der Mittellinie nach kranial oder kaudal erweitert oder gedehnt werden. Auch das manuelle Ausstreifen des Darmes, rektales Anspülen sowie das Absaugen von Darminhalt über eine Magensonde kann die vollständige Reposition der Darmschlingen in den Bauchraum unterstützen².

Bei der OZ erfolgt primär dasselbe Prozedere, allerdings muss hier vor einer Rückverlagerung der Bruchsack abgetragen und die Nabelgefäße ligiert werden⁹.

Nach erfolgreicher Reposition aller Darmschlingen ist die bevorzugte primäre operative Methode für beide Krankheitsbilder der direkte Faszienschluss. Der Bauchwanddefekt wird hierbei nach Bauchhautmobilisation mittels Faszien- und Hautnaht verschlossen. Der primäre Bauchdeckenverschluss als heutige Standardmethode zeigt den besten Outcome bezüglich intestinaler Funktion, Komplikationsraten und kosmetischem Ergebnis⁸.

Doch bei „viszeral-abdominalem Missverhältnis“ ist eine Rückverlagerung der Eingeweide oder ein anschließender spannungsfreier Bauchwandverschluss nicht möglich. In diesem Fall muss auf alternative Operationstechniken zurückgegriffen werden (siehe Abb. 2).

Eine Möglichkeit besteht in einer Bauchdeckenersatzplastik mittels eines Fremdmaterial-Patches. Dieses Implantat kann sowohl bei vollständiger Rückverlagerung ohne Erfolg eines direkten Faszienschlusses, als auch bei unvollständiger Rückverlagerung der Eingeweide zum Einsatz kommen. Der Bauchraum wird durch Einnahm von Fremdmaterial zwischen den Faszienschlüssen erweitert, darüber kann ein Hautverschluss erfolgen oder der Patch bleibt freiliegend.

Es gibt verschiedene Materialien dieser Implantate, einerseits nicht resorbierbare synthetische Interponate, wie der Goretex-Patch. Nicht resorbierbare Patches sollten unbedingt durch Haut bedeckt sein, müssen jedoch im Verlauf entfernt und die Bauchfaszie spannungsfrei verschlossen werden⁴². Andererseits können biologische Patches verwendet werden. Es existieren verschiedene Materialien, darunter Rinderperikard, dermale azelluläre Kollagenimplantate von Schweinen („Permacol“), Dünndarmmukosa von Schweinen („Surgisis“) oder azelluläre menschliche dermale Matrix („Alloderm“), beziehungsweise Amnionhaut der Nabelschnur. Diese abbaubaren Materialien stellen ein Grundgerüst für das Einwachsen von patienteneigenem Gewebe dar. Oft ist aufgrund einer ventralen Hernienbildung eine sekundäre Bauchwandplastik notwendig⁴³.

Eine Alternative stellt die schrittweise Reduktion als sogenannte „Schuster-Plastik“ dar, auch modifizierte Silo-Anlage genannt (siehe Abb. 3). Diese kommt

insbesondere bei nicht reponierbarer GS oder größeren OZ zum Einsatz. Die eventrierten Organe werden zunächst zum Schutz mit einem Kunststoffbeutel umhüllt und dieser wird dann zirkulär im Faszienbereich an den Rand des Bauchwanddefektes angenäht. In einem nächsten Schritt wird dieses Silo mitsamt der darin liegenden Bauchorgane senkrecht aufgehängt, mit dem Ziel die Organe langsam nach Dehnung der Bauchhöhle durch die Schwerkraft in das Abdomen zu verlagern. Sobald die Eingeweide erfolgreich im Bauchraum liegen, wird dieses Silo in einem zweiten Eingriff entfernt und die Wundränder adaptiert, identisch zu dem Vorgehen bei einem primären Bauchwandverschluss^{5, 6}.

Fischer et al. führten alternativ hierzu 1995 erstmals die Variante des nahtlosen „Silastic spring loaded silo“ ein. Hierbei wird in Analgosedierung bereits auf Intensivstation ein Kunststoffsilos nahtfrei mittels eines elastischen Spannrings an seiner Basis unter die Ränder des Bauchwanddefektes angebracht⁴⁴.

Eine weitere Silovariante bei der OZ besteht in einer sogenannten „Amnioninversion“. Hierbei wird der Omphalozelensack belassen und senkrecht aufgehängt, eventuell unter Zuhilfenahme eines „Silastic Silos“⁴⁵.

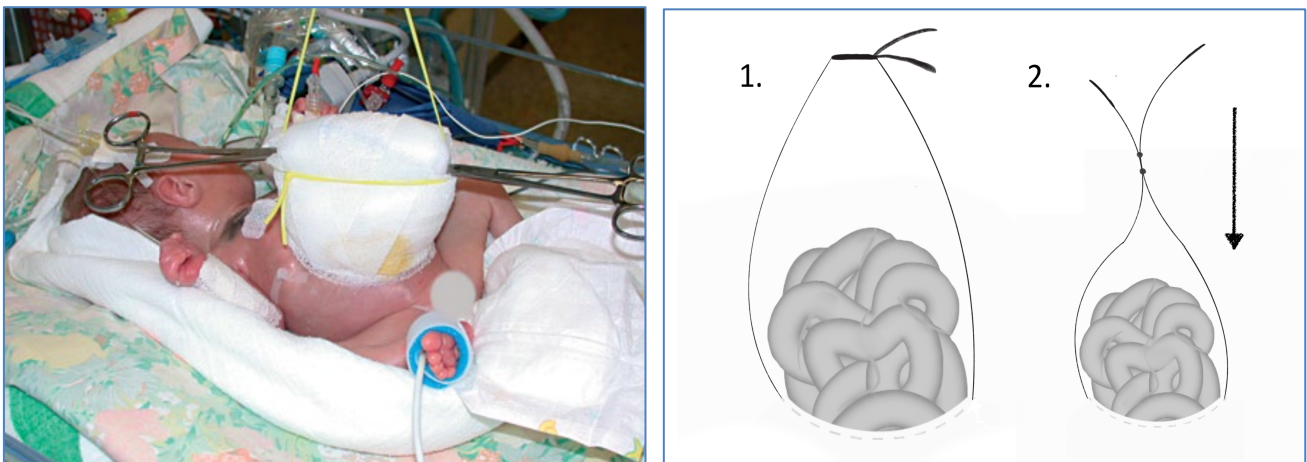


Abb. 3: Links: Aufhängung mittels Schusterplastik, Quelle: Boemers, T: Bauchwanddefekte. In: Kinderchirurgie. 2013, pp 555-566. Rechts: Schematische Rückverlagerung des extrakorporalen Darmes mittels Silotechnik, eigene Darstellung.

Ein alternatives operatives Verfahren zur Erweiterung der Bauchhöhle und damit Senkung des intraabdominalen Druckes stellt die sogenannte „Fasciotens“ Methode dar. Hierbei wird über ein an den Faszierrändern eingenähtes chirurgisches Netz eine vertikale Traktion der Faszien durch ein vorgefertigtes Stativ mit Fadenhalterung und Zugkrafteinstellung erreicht^{46, 47}. Diese Methode kann im Verlauf auch mit einer Siloanlage oder Patcheinlage kombiniert werden.

Alternativ kann die sogenannte „lateral release“ Methode, meist als Komponentenseparation nach Ramirez angewandt, zur Faszienmobilisation bei

großen Mittelliniendefekten dienen. Bei dieser meist in der Hernienchirurgie angewandten Technik wird die dreischichtige seitliche Bauchwandmuskulatur durch Inzision mobilisiert und durch Medialisierung des M. rectus abdominis verbreitert, um einen Faszienschluss zu gewährleisten⁴⁸.

Bei großen OZ kann alternativ eine konservative Therapie erwogen werden, auch „paint and wait“ genannt. Hierbei werden verschiedene Agenzien oder desinfizierte Lösungen täglich auf den Defekt aufgetragen. Das Antiseptikum Betaisodona, Silbersulfadiazin-haltige Zubereitungen und Povidon-Iod-Lösungen sind dabei die am häufigsten verwendeten Mittel. Ziel ist eine Spontanepithelialisierung, wonach sich dann elektiv ein Faszienschluss anschließt. Angewandt wird diese Methode insbesondere bei großen OZ mit hohem Risiko eines abdominalen Kompartmentsyndroms, sowie einer ausgeprägten Lungenhypoplasie oder schweren assoziierten Fehlbildungen mit hohem perioperativem Risiko¹⁸. Zu beachten sind jedoch mögliche Nebenwirkungen durch die angewandten Substanzen, beispielsweise die durch exogene Jodzufuhr ausgelöste Hyperthyreose factitia mit möglichen assoziierten Herzrhythmusstörungen⁴⁹.

Ebenso werden fortwährend Methoden eines nahtlosen Wundverschlusses („sutureless“) evaluiert, so erstmals durch Sandler et al. 2004⁵⁰. Hierbei wird ein Bauchwandverschluss mittels Nabelschnur als biologischer Abdeckung und gegebenenfalls zusätzlicher synthetischer Verbände durch Spontanverschluss erreicht^{51, 52}. Auch diese Methode kann bei nicht möglicher primärer Rückverlagerung der Bauchorgane mit einer nahtlosen Siloanlage kombiniert werden. Hierbei wird die Nabelschnur währenddessen intraabdominal bis zur Rückverlagerung belassen⁵³.

Bei Auftreten einer komplexen GS ist das Vorgehen maßgeblich von der Art der assoziierten Fehlbildungen abhängig. Ein Primärverschluss ist laut Molik et al. in dieser Gruppe in nur 65% der Fälle möglich und eine schrittweise Rückverlagerung durch ein Silo häufig die Therapie der Wahl²⁵. Meist sind zusätzliche Operationen notwendig, um die Darmkontinuität schnellstmöglich wiederherzustellen, viele Patienten benötigen jedoch eine Darmresektion aufgrund von Atresien oder Ischämien²⁴. Auch eine operative Versorgung mittels Enterostoma ist hier keine

Seltenheit, da eine primäre Darmanastomose oft nicht möglich ist. Die operative Therapie dieser Gruppe gestaltet sich oft langwierig, mit häufigen Re-Laparotomien. Ziel zahlreicher Studien ist es heute vor allem das allgemeine operative Management anzupassen, um ein bestmögliches Ergebnis für angeborene Bauchwanddefekte zu erzielen.

1.2.8 Komplikationen

Komplikationen nach operativer Therapie spielen eine besondere Rolle für die weitere Prognose. Während die Mortalitätsrate dieser Neugeborenen in den letzten Dekaden weiterhin sinkt, bleibt die Morbidität jedoch konstant, mit allgemeinen postoperativen Komplikationsraten von 10 bis 25%⁵⁴.

Die Folgen eines angeborenen Bauchwanddefektes sind vielfältig und häufig gastrointestinaler Natur. So kann es, insbesondere bei der GS, noch intrauterin durch den direkten Kontakt zum Fruchtwasser zu einer ödematösen Schwellung der ausgetretenen Darmschlingen kommen. Aufgrund der häufig engen Bruchpforte kann eine Einengung des Darmes, mit mechanischen Darmschäden durch eine gestörte Darmperfusion mit nachfolgender Ischämie, Stenose oder Atresie folgen². Zudem kommt es häufig auch postnatal zu entzündlichen Veränderungen des stark verklebten, wandverdickten Darmkonvoluts, welches mit einer fibrinösen Membran überzogen ist. In der Folge sind ausgeprägte intestinale Motilitätsstörungen mit deutlich verlängerter Passagezeit im Sinne eines paralytischen Ileus und rezidivierenden Obstipationen durch Darmlumenobstruktion die Regel. Auch Adhäsionen mit nachfolgendem Bridenileus sind keine Seltenheit und häufig interventionsbedürftig¹. Eine gefürchtete Komplikation nach Reposition der ödematös erweiterten Darmschlingen in den hypoplastischen Bauchraum ist das abdominelle Kompartmentsyndrom. Dieses kann durch intraabdominale Drucksteigerung zu einer Minderperfusion mit nachfolgendem Organversagen führen¹⁰.

Postoperativ kann es außerdem zu gastroösophagealem Reflux, verzögertem oralen Kostaufbau mit Gedeihstörungen, sowie insbesondere bei Kindern mit großer OZ zu respiratorischer Insuffizienz bei Lungenhypoplasie kommen⁹.

Speziell bei der Gruppe der komplexen GS sind schwerwiegende gastrointestinale Komplikationen wie einem Kurzdarmsyndrom nach Darmresektionen oder Darmnekrose, intestinale Perforationen oder eine nekrotisierende Enterokolitis möglich²⁶.

1.3 Infektionen und deren empirische antibiotische Prophylaxe

Neugeborene mit angeborenen Bauchwanddefekten scheinen durch die offene Exposition der Darmschlingen, sowie durch die Verwendung von Endotrachealtuben und zentralvenösen Zugängen und durch die prolongierte stationäre Versorgungszeit insbesondere auf der Neugeborenenintensivstation (NICU) einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt.

Aufgrund dieses angenommenen Zusammenhangs wurde lange Zeit unmittelbar nach der Entbindung standardmäßig mit der Gabe eines Breitbandantibiotikums begonnen. Es war eine gängige Praxis in vielen Zentren diesen Säuglingen auch fortführend bis zum operativen Verschluss eine empirische antibiotische Prophylaxe zu verabreichen, in der Annahme das Infektionsrisiko zu senken. Allerdings kann eine frühe und verlängerte antibiotische Exposition auch mit nachteiligen Auswirkungen einhergehen, wie dem Risiko einer nekrotisierenden Enterokolitis, einer Veränderung der Darmflora, sowie einer künftigen Resistenz gegen Antibiotika^{55, 56}.

Infektiöse Komplikationen nach operativer Korrektur scheinen ein fortwährendes Problem darzustellen und sollen deshalb Hauptgegenstand dieser Dissertation werden. Es beschäftigen sich seither nur wenige Arbeiten mit dieser Problematik und deren Ergebnisse variieren stark^{57, 58}. Das Hauptaugenmerk soll insbesondere auf den infektiösen Komplikationen und deren Risikofaktoren, sowie der Analyse der lange Zeit fest etablierten empirischen Antibiotikagabe zur Infektionsprophylaxe liegen. Diese Infektionen treten häufig in Form lokaler Wundinfektionen oder systemischer Entzündungsreaktionen mit septischen Komplikationen auf. Häufig kommt es ebenso zu endogenen Infektionen durch bakterielle Translokation über den Darm bei Transportstörungen, Atresien oder Kurzdarmsyndromen^{1, 22, 24, 25}.

Die „komplizierten Bauchwanddefekte“, eine Patientengruppe mit assoziierten intestinalen Fehlbildungen, wurden jedoch in den meisten Studien ausgeklammert. Meist wird keine Risikokategorisierung in „einfache“ und „komplizierte Bauchwanddefekte“ vorgenommen, ungeachtet dessen, dass von einer deutlichen Variabilität in Morbidität und Mortalität zwischen diesen Gruppen auszugehen ist^{1, 22, 25}. Die aktuelle Studienlage lässt vermuten, dass diese in bis zu 20% aller Fälle auftretenden „komplizierten Bauchwanddefekte“ mit einer schlechteren Prognose und höheren Komplikationsraten vergesellschaftet sind²². Es zeichnet sich sogar ab, dass

ein Großteil der Gesamtmortalität auf diese Untergruppe zurückzuführen ist²⁴. Da sich bislang nur wenige Studien dieser komplexen Gruppe widmen, soll auch diese in der Analyse genauer betrachtet und abgegrenzt werden.

1.4 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist demnach die Überprüfung folgender Fragestellungen und Hypothesen:

- Wie hoch ist die Inzidenz infektiöser Komplikationen bei Neugeborenen mit angeborenen Bauchwanddefekten am Universitätsklinikum Mannheim?
- Welche Arten von Infektionen treten auf und zu welchem Zeitpunkt?
- Welche prädisponierenden und postnatalen Faktoren begünstigen Infektionen?
 - Infektionen sind abhängig von der angewandten Operationsmethode (Primärverschluss/ Patchversorgung/ Sekundärverschluss).
 - Die Prädisposition des Neugeborenen (Gestationsalter, Geburtsgewicht, Begleiterkrankungen, Ausmaß der eventrierten Organe) beeinflusst die Infektionsrate.
- Versorgungsstandard: Ist eine postnatale prophylaktische Antibiotikagabe hinsichtlich der Vermeidung von Infektionen bei Kindern mit GS und OZ sinnvoll?
- Wie unterscheidet sich der Krankheitsverlauf der „komplizierten Bauchwanddefekte“?
 - „Komplizierte Bauchwanddefekte“ zeigen einen insgesamt schwereren und langwierigeren Krankheits- und Genesungsverlauf als „isolierte Bauchwanddefekte“
 - Die Gruppe der „komplizierten Bauchwanddefekte“ ist anfälliger für postoperative Infektionen.

Diese Dissertation soll einen Beitrag zur Diskussion um die Untergruppen von Bauchwanddefekten mit erhöhtem Infektionsrisiko leisten. Durch Detektion der einzelnen Einflussfaktoren können diese zukünftig im klinischen Alltag minimiert und folglich die Prognose der Neugeborenen verbessert werden. Insbesondere das ohnehin erschwerte Management der „komplizierten Bauchwanddefekte“ soll hierdurch optimiert werden.

Übergeordnetes Ziel ist es, die Infektionsrate durch Vermeidung entsprechender Risikofaktoren zu verringern, beziehungsweise mögliche Komplikationen frühzeitig zu antizipieren, um geeignete Therapiemaßnahmen einzuleiten. Ebenso soll das lange Zeit in vielen Zentren fest etablierte Vorgehen zur Infektionsprophylaxe, insbesondere der Nutzen einer allgemeinen postnatalen Antibiotikagabe kritisch überprüft werden.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientenkollektiv

Grundlage der hier vorgestellten retrospektiven Analyse bildete ein Kollektiv aus 63 Neugeborenen, welche in den Jahren 2010 bis 2020 in der kinderchirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheim postnatal aufgrund eines angeborenen Bauchwanddefektes behandelt wurden. Innerhalb dieses Zeitraumes von 10 Jahren wurden alle Patienten bis zu einem Alter von 2 Jahren mit der Diagnose Gastroschisis und Omphalozele in die Studie eingeschlossen und nachfolgend anhand der ICD 10 Hauptdiagnoseschlüssel Q79.3 für GS und Q79.2 für OZ durch die Abteilung für biomedizinische Informatik aus der Datenbank der Universitätsklinik Mannheim ermittelt. Dies schloss sowohl am Universitätsklinikum Mannheim als auch an externen Krankenhäusern entbundene, jedoch zur postnatalen Behandlung nach Mannheim überwiesene Patienten ein.

Die auszuwertende Patientenzahl basierte auf einer gemeinsam mit der Abteilung für medizinische Statistik durchgeführten Fallzahlplanung mit dem System SAS. Anhand des Chi-Quadrat-Tests mit einer festgelegten Power von 80% und einem Alpha-Fehler von 0,05, sowie der aus der Fachliteratur abgeleiteten Erwartung bezüglich der primären Endpunkte als relative Häufigkeiten, wurde der benötigte Stichprobenumfang ermittelt. Dieser betrug für die geplante Analyse 27 Patienten pro Vergleichsgruppe.

2.2 Vorgehensweise bei der Datenerhebung

Eine Zusammenfassung der geplanten Dissertation wurde im Februar 2020 bei der unabhängigen Ethikkommission der medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg eingereicht, welche dann im März 2020 ihr positives Votum zur Studiendurchführung gab (siehe Ethikantrag im Anhang).

Hauptdatenquellen waren die elektronischen Patientenakten im SAP-Kliniksystem, sowie die elektronisch eingelesenen Altdaten im KNIRPS-Kliniksystem der Kinderchirurgie. Soweit vorhanden wurden auch die elektronischen Krankenakten der Mütter zu Schwangerschafts- und Geburtsverlauf hinzugezogen. Die im elektronischen System nicht digitalisierten Patientendaten vor dem Jahr 2018, sowie fehlende Patientendaten wurden durch Einsicht in die Patientenakten des Archivs der Kinderchirurgie und der Kinderklinik der Universitätsmedizin Mannheim ergänzt.

In einem ersten Schritt erfolgte zunächst die Zusammenstellung aller relevanten Parameter in einem selbst erarbeiteten Datenerfassungsbogen in Microsoft Word 2020 (siehe Anhang).

Anschließend wurden alle Daten einheitlich pseudonymisiert in eine Microsoft EXCEL 2020 Tabelle übertragen. Die Parameter wurden hierzu in einem separaten Tabellenblatt als Zahlen kodiert und bestimmten Größenzuteilungen zugeordnet, beziehungsweise als Gruppen durch Überbegriffe zusammengefasst.

2.3 Einteilung in Gruppen

Für den Zeitraum von 2010 bis 2020 konnten 63 Patienten mit entsprechenden Hauptdiagnosen identifiziert werden, davon 32 mit Gastroschisis (GS) und 31 mit Omphalozele (OZ). Es erfolgte darüber hinaus eine Einteilung aller Neugeborenen in verschiedene Untergruppen wie in Abbildung 4 dargestellt.

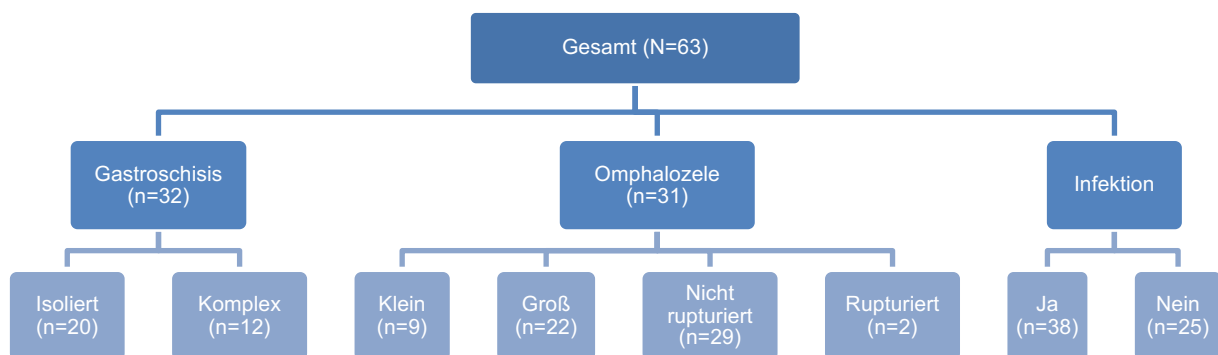


Abb. 4: Einteilung der Gesamtstichprobe (N) in verschiedene Untergruppen (n) mit absoluter Anzahl der jeweiligen Patienten, eigene Darstellung.

2.3.1 Vergleichsgruppen innerhalb der jeweiligen Hauptdiagnose

Zunächst wurden die Patienten innerhalb der Hauptdiagnosen GS (n=32) und OZ (n=31) genauer unterteilt (siehe Abbildung 4).

So wurden Patienten mit der Hauptdiagnose GS in eine „isolierte“, beziehungsweise eine „einfache Gruppe“ (n=20) ohne weitere angeborene intestinale Fehlbildungen und eine „komplexe Gruppe“ (n=12) klassifiziert. Letztere wurde, angelehnt an die aktuelle Literatur, definiert als angeborener Bauchwanddefekt mit assoziierten angeborenen gastrointestinalen Fehlbildungen in Form von Darmatresien, Darmstenosen, Darmperforationen, Volvulus, Mikrokolon, Ischämien oder Nekrosen²⁵. Insbesondere der Krankheitsverlauf dieser Gruppe soll später

hinsichtlich der infektiösen Komplikationsraten mit dem Verlauf von einfachen Bauchwanddefekten verglichen werden.

Bei Patienten mit der Diagnose OZ wurde zwischen „kleiner“ (n=9) und „großer“ (n=22) OZ unterschieden, wobei gemäß der aktuellen Literatur eine Defektgröße von größer oder gleich 5 cm, beziehungsweise mit über 50% der Leber als eventriertem Organ als groß eingestuft wurde¹⁰.

Weiterhin erfolgte innerhalb der OZ-Gesamtgruppe eine Einteilung in „nicht rupturierte“ (n=29) und „rupturierte“ (n=2) OZ, abgrenzbar von der GS durch die Überreste der Sackmembran, einem abnormalen Nabelschnuransatz und der Lokalisation in der Mittellinie. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße der rupturierten OZ wurde diese Untergruppierung nicht genauer analysiert.

2.3.2 Vergleichsgruppen hinsichtlich Infektionsraten

Hauptaugenmerk sollte die Unterteilung aller Patienten in eine „Gruppe mit postoperativer Infektion“ (n=38) und eine „Gruppe ohne postoperative Infektion“ (n=25) darstellen.

Der Einschluss in die Infektionsgruppe erfolgte bei Auftreten einer Wundinfektion, Sepsis, lokaler oder systemischer Katheterinfektion, darunter sowohl zentralvenöse Katheter (ZVK) assoziierte Infektionen und Infektionen in Zusammenhang mit Einlage eines Broviackatheters, Bauchdeckenpatchinfektion, Abszess oder Peritonitis nach stattgehabter operativer Primärversorgung. Ebenso erfasst, jedoch wegen geringer Auftrittsraten vernachlässigt, wurden Harnwegsinfektionen und respiratorische Infekte.

Als Wundinfektion wurde jegliche lokale, klinisch symptomatische Wundinfektion, Phlegmone, Infektion eines Stomas oder einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) klassifiziert. Patchinfektionen wurden hierbei separat erfasst. Septitiden wurden bei Bestehen einer entsprechenden klinischen Symptomatik im Sinne eines systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS) und gegebenenfalls mikrobiologischem Infektionsnachweis in der Blutkultur aufgenommen. Eine Kathetersepsis wurde separat als systemische Katheterinfektion erfasst und somit innerhalb der Rate der Septitiden ausgeschlossen.

Als lokale Katheterinfektion eingeschlossen wurde ein klinisches Infektionsgeschehen mit lokaler Symptomatik, entsprechend einer schmerzhaften

Rötung, Schwellung oder Induration. Bei laborchemischen Entzündungszeichen im Sinne eines CRP-Anstiegs (C-reaktives Protein), einer Leukozytose oder Fieber bestand eine katheterassoziierte Sepsis als systemische Infektion. Bestenfalls gelang der Nachweis eines Erregers im eingesandten Fremdmaterial oder in der Blutkultur. Patienten mit mikrobiologischem Keimnachweis ohne klinisches Infektkorrelat wurden ausgeschlossen und als Keimkontamination gewertet.

Insgesamt wurden auftretende Infektionen bis zu einem Alter von 2 Jahren erfasst, um auch spätauftretende Infektionen einschließen zu können.

2.4 Erhobene Parameter

2.4.1 Primäre Zielgröße

Ein besonderes Augenmerk dieser Studie und somit Hauptbeobachtungsgröße stellten infektiöse Komplikationen dar. Es wurde einerseits die Inzidenz infektiöser Komplikationen der verschiedenen Untergruppen nach Primärversorgung im beobachteten Zeitraum erfasst, andererseits die Art der jeweiligen Infektionen (siehe Abschnitt 2.3.2).

Darüber hinaus wurde als zentrales Element der Auswertung der Erhalt, Zeitpunkt und die Dauer einer prophylaktischen Antibiotikagabe erhoben. Diese definierte sich in unserer Analyse, nach Rücksprache mit Prof. Dr. med. Vogelmann (Leiter der ABS-Kommission der UMM), als postnatale Gabe eines Antibiotikums, um ein späteres Infektionsgeschehen zu vermeiden, ohne dass zu diesem Zeitpunkt eine Infektion vorlag. Diese postnatale prophylaktische Gabe wurde einerseits differenziert von der sogenannten „perioperativen Antibiotikaprofylaxe“ (PAP), welche in direktem Zusammenhang während einer operativen Therapie zur Infektionsprophylaxe angewandt wurde. Andererseits erfolgte in unserer Untersuchung eine Abgrenzung und separate Erfassung von antibiotischen Therapien in Zusammenhang mit einem tatsächlichen Infektionsgeschehen.

Zur Korrelation lag ein weiterer Fokus auf der Erhebung des Zeitpunktes des Auftretens der ersten und letzten Infektion nach Geburt innerhalb der ersten 2 Lebensjahre. Auch der Nachweis eines primären Erregers wurde vermerkt und diese wurden gemeinsam mit Prof. Dr. med. Vogelmann in verschiedene Erregerübergruppen eingeordnet. Auch das Vorliegen von multiresistenten Erregern (MRE) wurde erhoben.

2.4.2 Sekundäre Zielgrößen

Ziel war es, anhand der erhobenen Einflussgrößen prädisponierende prä- und postnatale Faktoren für infektiöse Komplikationen zu ermitteln, sowie den Krankheitsverlauf der einzelnen Untergruppen zu vergleichen.

Aus den elektronischen Akten der Gynäkologie konnte der Geburtsmodus, sowie Zeitpunkt und die postnatale Versorgung der Kinder ermittelt werden. Basisangaben zur Stichprobenbeschreibung wie das Geschlecht des Kindes, das Gestationsalter bei Geburt und davon ausgehend eine mögliche Frühgeburtlichkeit, sowie Geburtsgewicht wurden dokumentiert, sowie die jeweiligen Geburtsperzentilen korrigiert auf das Gestationsalter nach Voigt et al. (2006) errechnet.

Die elektronischen Akten der Kinderchirurgie lieferten genauere Angaben bezüglich der Art der eventrierten Organe und gegebenenfalls vorhandenen angeborenen gastrointestinalen und extraintestinalen Fehlbildungen oder genetischen Anomalien.

Insbesondere lag jedoch der Krankheitsverlauf nach Entbindung im Fokus unseres Interesses. Für alle Patienten wurde die Anzahl aller Operationen seit Geburt in Zusammenhang mit der Versorgung des Bauchwanddefektes im Beobachtungszeitraum erfasst. Zudem wurde die Dauer bis zur erfolgreichen Rückverlagerung der Eingeweide erhoben. Der Bauchwanddefekt galt hierbei als rückverlagert, wenn alle Eingeweide komplett im Bauch reponiert waren, auch mithilfe eines Patches oder Silo. Als definitiver Verschluss galt der endgültige operative Faszienverschluss, wonach keine Folgeoperation mehr stattfand. Diese zeitlichen Parameter der operativen Versorgung, sowie das Alter bei Abschluss der Therapie wurden jedoch in unserer Analyse in Bezug auf Infektionen nicht weiterverfolgt. Grund hierfür war, dass insbesondere bei komplexen Verläufen und großen Bauchwanddefekten bei Beschwerdefreiheit mit einem Patchausbau und, oder Faszienverschluss bewusst abgewartet wurde, bis die Kinder im Vorschulalter waren.

Erfasst wurden ebenso die verschiedenen operativen Versorgungstechniken. Bei der Art der operativen Primärversorgung wurde zwischen einem Primärverschluss mittels Direktnaht oder Bauchdeckenpatch und einem Sekundärverschluss durch Anlage eines Silos (Schusterplastik) unterschieden. Im Falle eines sekundären Verschlusses wurde als Art der operativen Anschlussbehandlung (operative

Sekundärversorgung) erneut zwischen Direktnaht und Patchversorgung unterschieden (siehe auch Abbildung 2).

Ermittelt wurde außerdem in Hinblick auf komplexere Krankheitsverläufe die Notwendigkeit von Folgeoperationen in Zusammenhang mit dem angeborenen Bauchwanddefekt und deren Gründe. Auch Folgeoperationen wegen entstandener gastrointestinaler Komplikationen wurden dokumentiert. Zudem wurde die Häufigkeit einer offenen Wundbehandlung vermerkt, eingeschlossen waren hierbei Sogbehandlungen bei Vakuumversiegelung (VAC-Therapie), Laparostoma, sowie jegliche offene Wundbehandlung ohne Faszienverschluss.

Zur Beurteilung des frühen postnatalen Outcomes wurde die Beatmungsdauer und die Dauer der parenteralen Ernährung erfasst, genauso wie die Notwendigkeit einer ZVK- oder Broviacanlage. Ebenso wurde der Zeitpunkt des Beginns einer oralen Nahrungsaufnahme nach Geburt ermittelt.

Um die spätere körperliche Entwicklung der Kinder abschätzen zu können, wurde das Gewicht mit errechneter Körperperzentile nach Kromeyer-Hauschild et al. (2001) korrigiert auf das Gestationsalter bei erster und letzter dokumentierter stationärer Entlassung erfasst. Zudem wurden die Patientenakten nach Gedeihstörungen, sowie anderweitigen Spätfolgen durchsucht. Aufgrund der großen Datenmenge wurden diese in unserer Untersuchung jedoch nicht weiter ausgewertet.

2.5 Statistische Datenauswertung

Die Auswertung der gesammelten Daten wurde gemeinsam mit der Abteilung für medizinische Statistik der Universitätsmedizin Mannheim durchgeführt. Grundlage bildete die pseudonymisierte Excel Tabelle, welche in das Statistikprogramm SAS eingelesen wurde. Der Anteil zwischen GS und OZ war ausgeglichen, sodass ein Bias durch ungleich verteilte Gruppen ausgeschlossen werden konnte.

2.5.1 Deskriptive Statistik

Unter Verwendung deskriptiver statistischer Methoden wurden alle Merkmale der Stichprobe analysiert und anhand von tabellarischen Auflistungen und graphischen Darstellungen übersichtlich dargestellt. Hierbei konnten zwei Typen von Variablen unterschieden werden:

- Einerseits stetige Variablen mit sehr vielen Ausprägungen, beispielsweise Alter, Gewicht, Größe, Laborwerte oder auch Zeitangaben wie die Dauer in Tagen bis zum operativen Verschluss oder der Beatmungsdauer. Zur Durchführung der deskriptiven statistischen Analyse wurde hierbei auf den Median, Mittelwert, sowie auf Streuungsmaße, wie der Standardabweichung zurückgegriffen.
- Andererseits kategoriale Variablen mit einer begrenzten Anzahl an Ausprägungen, wie zum Beispiel der Art der angewandten Operationsmethode, Arten von Komplikationen oder Arten von Infektionen. Hier wurden absolute und relative Häufigkeiten, sowie Minimum und Maximum berechnet.

2.5.2 Induktive Statistik

Mit dem Ziel prädisponierende Faktoren für Infektionen zu identifizieren, wurden anschließend zunächst die primären und sekundären Zielgrößen der Gruppe der Bauchwanddefekte mit infektiösen Komplikationen mit der Gruppe ohne Infektion verglichen.

Anschließend wurden die Gruppe GS und OZ, sowie die spezielle Gruppe der „komplizierten Bauchwanddefekte“ mit den „einfachen Bauchwanddefekten“ hinsichtlich der relevantesten infektionsbegünstigenden Parameter abgegrenzt. Insbesondere wurden hierbei auch die Art und der Zeitpunkt des Auftretens der Infektionen, sowie die jeweilige Therapie zwischen den einzelnen Gruppen verglichen.

Bei qualitativen Merkmalen wurde der Chi-Quadrat Test angewandt, wobei bei auftretender Fehlermeldung aufgrund einer zu geringen Stichprobe der exakte Fisher-Test durchgeführt wurde. Die quantitativen Merkmale wurden zunächst anhand des Shapiro Walk Tests auf Normalverteilung überprüft und bei Vorhandensein der T-Test durchgeführt. Bei nicht gegebener Normalverteilung der Daten wurde der U-Test nach Mann-Whitney angewandt. Ein p-Wert kleiner als 0,05 galt als statistisch signifikant (*), bei Werten kleiner als 0,01 galt das Signifikanzniveau als hoch signifikant (**) und bei Werten unter 0,001 als höchst signifikant (***).

2.6 Probleme bei der Datenerhebung

Die relevanten Daten waren im elektronischen System zum Teil lückenhaft dokumentiert. Insbesondere Daten vor 2018 waren nur unvollständig in digitalisierter Form vorhanden, sodass zusätzlich die Akten im kinderchirurgischen und

pädiatrischen Archiv eingesehen wurden. Auch hier konnten nicht alle erwünschten Daten erhoben werden, da nur die Angaben in den jeweiligen Arztbriefen und Patientenkurven herangezogen werden konnten.

Ein weiteres Problem stellten Patienten dar, welche nicht im Universitätsklinikum Mannheim geboren, beziehungsweise zwischenzeitlich an externen Kliniken mitbehandelt oder weiterbehandelt wurden. Hier fehlten häufig Vorbefunde und Verlaufsberichte, womit in diesen Fällen das Risiko einer lückenhaften Datenerhebung bestand.

3 ERGEBNISSE

Im Folgenden werden insbesondere die Infektionsgruppe und nachfolgend jeweils die Gruppe der GS und OZ im Vergleich genauer dargestellt. Die Gruppe der komplexen GS wird in Abschnitt 3.4 gesondert betrachtet und mit der isolierten GS verglichen.

3.1 Stichprobenbeschreibung

Die Gesamtstichprobe umfasste eine Anzahl von 63 Patienten, davon 51% mit GS und 49% mit OZ. Tabelle 1 liefert eine Übersicht der Gesamtstichprobe sowie der einzelnen Untergruppen.

Während in der Gesamtgruppe eine ausgeglichene Geschlechterverteilung herrschte, waren von allen 38 Infektionsträgern 60% männlichen und 40% weiblichen Geschlechts, dieser Zusammenhang war nahezu signifikant ($p=0,0568$).

Am häufigsten zeigte sich in der Gesamtgruppe eine Eviszeration von Dünn- (84%) und Dickdarm (66%), gelegentlich waren auch Magenanteile (18%) prolapiert. Alle Patienten mit Leberanteilen unter den eventrierten Organen befanden sich in der Gruppe der OZ, dies betraf wiederum 68% aller Patienten mit OZ. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Art der eventrierten Organe bei Patienten mit Infektion ($p=0,1137$ bis $0,3027$).

Strukturelle und chromosomale Anomalien fanden sich bei Neugeborenen mit OZ in etwa 10% der Fälle und traten ausschließlich bei Patienten mit großer OZ auf. Zwei Patienten wiesen komplexe Fehlbildungssyndrome auf, in Form eines Beckwith-Wiedemann-Syndroms und im Rahmen einer Cantrell-Pentalogie.

Extraintestinale Fehlbildungen traten bei 38% aller GS-Patienten auf und somit seltener als bei der OZ, denn hier zeigten 81% aller Patienten eine extraintestinale Fehlbildung.

Die Fehlbildungen bei GS beschränkten sich meist auf den Gastrointestinaltrakt, diese traten häufiger auf als bei Patienten mit OZ. Bei 25% aller GS zeigten sich in diesem Zusammenhang intestinale Atresien. Dies war die einzige angeborene gastrointestinale Fehlbildung, welche in der Infektionsgruppe signifikant häufiger auftrat ($p=0,0176$), alle Patienten mit Darmatresie hatten eine Infektion. Hierbei kam es am häufigsten zu Wundinfektionen ($n=5$), ZVK-Infektionen ($n=5$), gefolgt von Septitiden ($n=4$) und Broviac-Infektionen ($n=4$). Patchinfektionen ($n=2$), sowie eine Peritonitis ($n=1$) waren seltener und kein Patient mit Atresie entwickelte einen Abszess. Bei Patienten mit Darmatresie traten Infektionen einer Art meist rezidivierend

auf, insbesondere im Falle von Wundinfektionen, Septitiden und Broviac-Infektionen. Hier war bei der Hälfte der betroffenen Patienten mit Darmatresie die Infektion chronischer Natur.

Tabelle 1: Stichprobenbeschreibung in absoluten und relativen Zahlen im Vergleich der jeweiligen Gruppen.

	Gesamt (n=63)	GS (n=32)	Isoliert (n=20)	Komplex (n=12)	OZ (n=31)	Groß (n=22)	Klein (n=9)	Keine Infektion (n=25)	Infektion (n=38)
Geschlecht:									
- Männlich	32 (51%)	19 (59%)	13 (65%)	6 (50%)	13 (42%)	9 (41%)	4 (44%)	9 (36%)	23 (61%)
- Weiblich	31 (49%)	13 (41%)	7 (35%)	6 (50%)	18 (58%)	13 (59%)	5 (56%)	16 (64%)	15 (39%)
Eventriertes Organ:									
- Magen	11 (18%)	7 (23%)	5 (26%)	2 (17%)	4 (13%)	4 (18%)	0	2 (8%)	9 (24%)
- Dünndarm	52 (84%)	29 (94%)	19 (100%)	10 (83%)	23 (74%)	18 (82%)	5 (56%)	18 (75%)	32 (84%)
- Dickdarm	41 (66%)	26 (84%)	18 (95%)	8 (67%)	15 (48%)	12 (55%)	3 (33%)	13 (54%)	27 (71%)
- Leber	21 (34%)	0	0	0	21 (68%)	21 (95%)	0	10 (42%)	11 (29%)
Gastrointestinale Fehlbildung:									
- Darmatresie	8 (13%)	8 (25%)	0	8 (67%)	0	0	0	0	8 (21%)
- Darmstenose	1 (2%)	0	0	0	1 (3%)	0	1 (11%)	0	1 (3%)
- Darmperforation	1 (2%)	1 (3%)	0	1 (8%)	0	0	0	0	1 (3%)
- Volvulus	4 (6%)	4 (13%)	0	4 (33%)	0	0	0	1 (4%)	3 (8%)
- Darmischämie	5 (8%)	5 (16%)	0	5 (42%)	0	0	0	1 (4%)	3 (8%)
- Darmnekrose	3 (5%)	3 (9%)	0	3 (25%)	0	0	0	1 (4%)	2 (5%)
- Lageanomalie	25 (40%)	15 (47%)	11 (55%)	4 (33%)	10 (32%)	8 (36%)	2 (22%)	10 (40%)	14 (37%)
- Mikrokolon	10 (16%)	8 (25%)	3 (15%)	5 (42%)	2 (6%)	1 (5%)	1 (11%)	1 (4%)	8 (21%)
Extraintestinale Fehlbildung	37 (59%)	12 (38%)	8 (40%)	4 (33%)	25 (81%)	20 (91%)	5 (56%)	15 (60%)	22 (58%)
Genetische Anomalie	3 (5%)	0	0	0	3 (10%)	3 (14%)	0	1 (4%)	2 (5%)

3.2 Infektionsgruppe

3.2.1 Inzidenz

Innerhalb der Gesamtstichprobe trat in den ersten 2 Jahren nach Geburt in 38 von 63 Fällen eine Infektion auf, siehe Abbildung 5a.

Betrachtete man die einzelnen Untergruppen im Vergleich, litt die Gruppe der GS im Gegensatz zur Gruppe der OZ höchst signifikant häufiger an Infektionen ($p=0,0033$). Von allen Patienten mit Infektion gehörten 66% ($n=25$) zur Gruppe der GS, von allen Patienten ohne Infektion gehörten 72% ($n=18$) der Gruppe der OZ an. Zwischen kleiner und großer OZ zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Infektionsraten. Betrachtete man alle Patienten mit OZ, traten 92% der Infektionen in der Gruppe der großen OZ auf ($p=0,0448$). Abbildung 5b verdeutlicht diese Zusammenhänge im Gruppenvergleich.

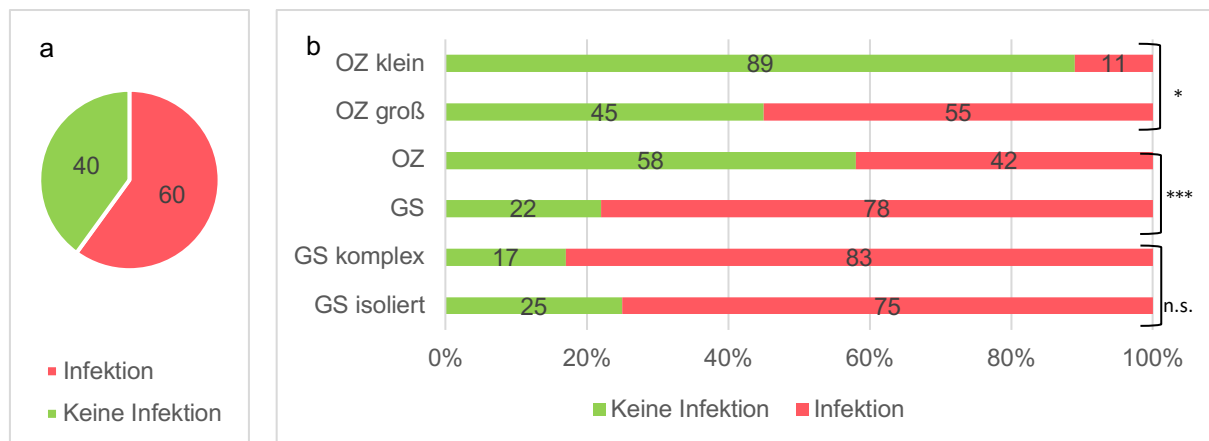


Abb. 5: a. Prozentuale Infektionsrate der gesamten Stichprobe. b. Untergruppen mit Signifikanzniveau.

3.2.2 Infektionsarten der verschiedenen Untergruppen

Tabelle 2 und Abbildung 6 geben einen Überblick über die verschiedenen Infektionsarten der einzelnen Gruppen im Vergleich.

Tabelle 2: Absoluter und relativer Anteil der Infektionsarten der verschiedenen Untergruppen mit Signifikanzwerten (P Wert) zwischen isolierter und komplexer GS, sowie GS und OZ.

Infektionsart	Gesamt (N=63)	GS (n=32)	Isoliert (n=20)	Komplex (n=12)	P Wert (GS isoliert-komplex)	OZ (n=31)	Groß (n=22)	Klein (n=9)	P Wert (GS - OZ)
Wundinfektion	13 (21%)	7 (22%)	2 (10%)	5 (42%)	0,0472*	6 (19%)	6 (27%)	0	0,6648
Lokale ZVK-Infektion	15 (24%)	12 (38%)	7 (35%)	5 (42%)	0,7238	3 (10%)	3 (14%)	0	0,0095**
Systemische ZVK-Infektion	11 (18%)	9 (28%)	5 (25%)	4 (33%)	0,6960	2 (6%)	2 (9%)	0	0,0235*
Lokale Broviac-Infektion	9 (14%)	7 (22%)	2 (10%)	5 (42%)	0,0735	2 (6%)	2 (9%)	0	0,1477
Systemische Broviac-Infektion	7 (11%)	6 (19%)	2 (10%)	4 (33%)	0,1651	1 (3%)	1 (5%)	0	0,1042
Sepsis	14 (22%)	10 (31%)	4 (20%)	6 (50%)	0,0362*	4 (13%)	3 (14%)	1 (11%)	0,2942
Translokationssepsis	7 (11%)	6 (19%)	1 (5%)	5 (42%)	0,0185*	1 (3%)	1 (5%)	0	0,1042
Patchinfektion	14 (22%)	8 (25%)	6 (30%)	2 (17%)	0,3863	6 (19%)	6 (27%)	0	0,5984
Peritonitis	4 (6%)	2 (6%)	1 (5%)	1 (8%)	1,0	2 (6%)	2 (9%)	0	0,2423
Abszess	2 (3%)	0	0	0	-	2 (6%)	2 (9%)	0	0,2381
Pneumonie	12 (19%)	5 (16%)	2 (10%)	3 (25%)	0,3954	7 (23%)	7 (32%)	0	0,7954
MRE-Besiedlung	14 (22%)	7 (22%)	3 (15%)	4 (33%)	0,3793	7 (23%)	7 (32%)	0	0,9463

Die in der Gesamtschau (N=63) häufigsten Infektionsarten stellten lokale ZVK-Infektionen (24%), gefolgt von Septitiden (22%) und Patchinfektionen (22%) dar. Die Gruppe der GS zeigte häufiger ZVK-Infektionen als die Gruppe der OZ, bei lokalen ZVK-Infektionen war dieser Zusammenhang sogar hoch signifikant (p=0,0095). Von allen Patienten mit GS hatten 37% eine lokale ZVK-Infektion, von allen Patienten mit OZ nur 10%.

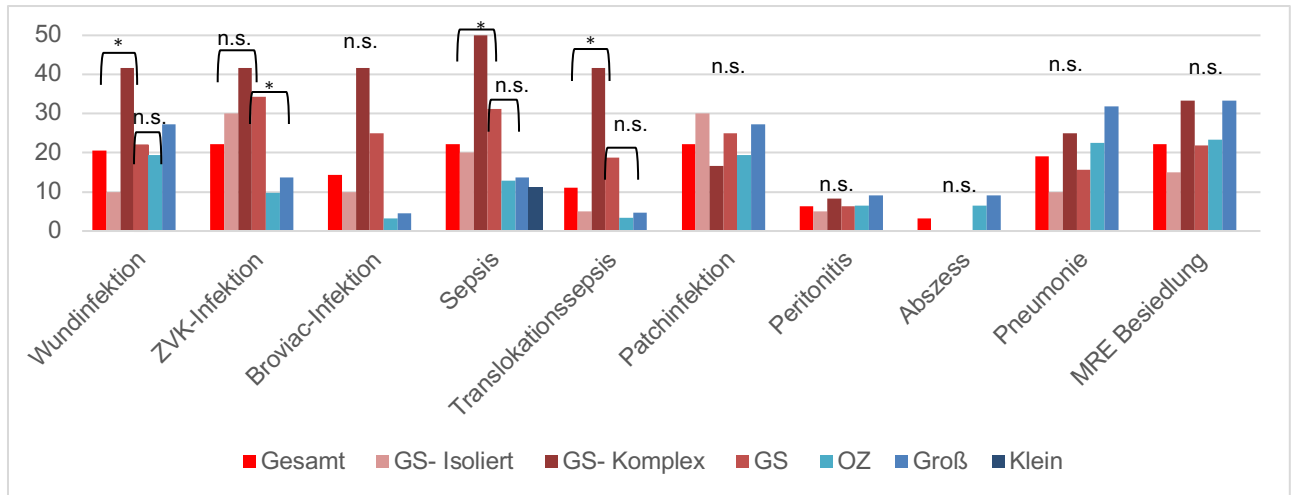


Abb. 6: Relativer Anteil der Infektionsarten der verschiedenen Untergruppen mit Signifikanzniveau zwischen isolierter und komplexer GS, sowie GS und OZ.

3.2.3 Erregerspektrum

Die Verteilung der primären Infektionserreger für die jeweiligen Infektionsarten ist in Abbildung 7 dargestellt.

Als Haupterreger für jede Art der Infektion zeigten sich grampositive Hautkeime, insbesondere Koagulase negative Staphylokokken (KNS). Im Fall von ZVK-Infektionen machten diese über 60% der festgestellten Keime aus. Auch bei Auftreten einer Sepsis war dies mit über 30% der häufigste Keim, jedoch konnte hier in 65% der Fälle kein Keimnachweis erfolgen.

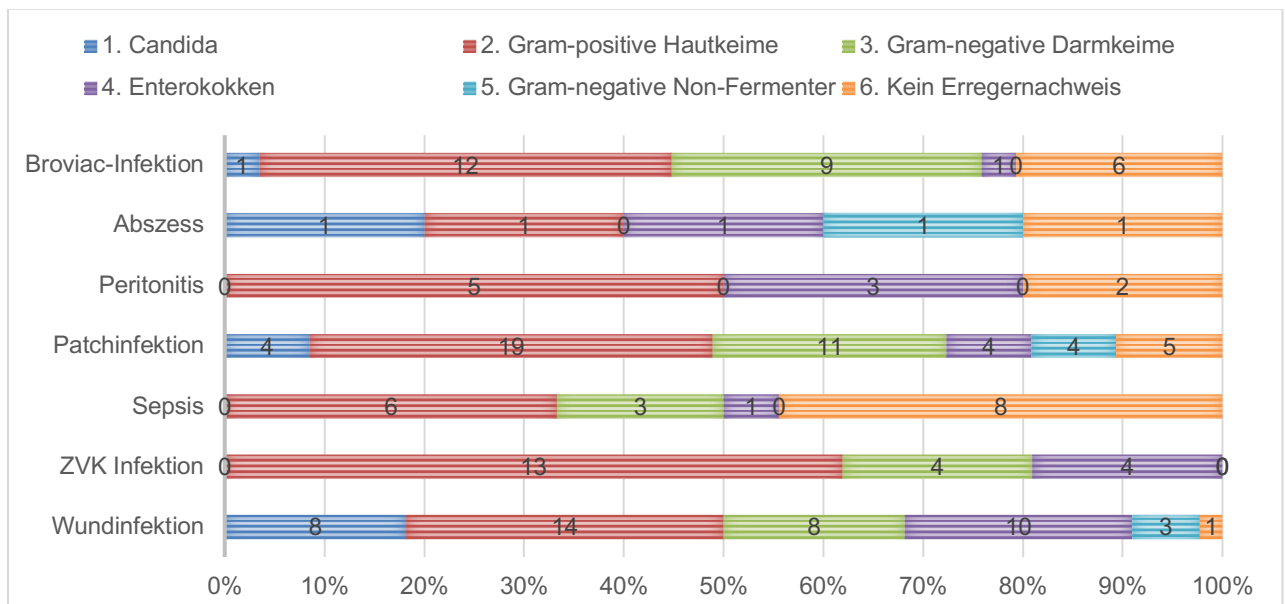


Abb. 7: Relativer und absoluter Anteil der Erregergruppen für die verschiedenen Infektionsgruppen. Einteilung in Übergruppen gemäß Prof. Dr. Vogelmann (ABS Kommission UMM):

1. Candida-Keime als Teil der normalen Hautflora
2. Gram-positive Hautkeime: *S. aureus*/*S. hämolyticus* KNS/KNS Staphylokokken/*S. epidermis* KNS/*Corynebacterium tuberculoostearicum*
3. Gram-negative Darmkeime: *E. cloacae*/*E. coli*/Klebsiellen/Enterobacteriaceae/*Citrobacter*/*B. cereus*
4. Enterokokken (auch Darmkeim): *E. faecalis*/*E. faecalis*/Enterokokken
5. Gramnegative Non-Fermenter: *Stenotrophomonas*/*Acinetobacter*/*Pseudomonas*

3.2.4 Postnatale empirische Antibiotikagabe

90 % aller Patienten erhielten eine postnatale, empirische Antibiotikagabe zur Infektionsprophylaxe, am häufigsten mit Ampicillin und Gentamycin, sowie Vancomycin und Cefuroxim. Eingeschlossen in diesen Prozentsatz war eine prophylaktische Antibiotikagabe nach Geburt, unabhängig von einer perioperativen Prophylaxe (PAP) oder einer antibiotischen Therapie bei Infektionsgeschehen (siehe Definition Abschnitt 2.4.1). Patienten ohne Prophylaxe waren ausschließlich in der Gruppe der OZ ($p=0,0240$).

Es zeigte sich, dass die Infektionsgruppe nach Geburt signifikant häufiger eine Antibiotikaprophylaxe erhielt. In dieser Gruppe erfolgte bei allen Patienten eine postnatale prophylaktische antibiotische Gabe ($p=0,0022$).

In 50 von 60 Fällen wurde mit der prophylaktischen Antibiotikagabe noch am Tag der Geburt begonnen. Die restlichen 10 Patienten, darunter auch Patienten ohne jegliche Prophylaxe ($n=6$) waren allein der Gruppe der OZ zuzuordnen. Es handelte sich hierbei um Patienten mit kleiner, nicht rupturierter OZ, welche meist auch nicht direkt postnatal operativ versorgt werden mussten. Eine Antibiotikaprophylaxe wurde somit im Falle einer GS signifikant früher eingeleitet als bei der OZ ($p=0,0214$). Jeder Patient mit GS erhielt direkt am Tag der Geburt ein Antibiotikum, bei der OZ waren es 81%.

In der Gruppe ohne Infektion wurde häufiger noch am Tag der Geburt mit einer Prophylaxe begonnen (94%) als bei Patientin in der Infektionsgruppe (89%). Jedoch war dieser Zusammenhang nicht signifikant ($p=0,8215$), der Zeitpunkt des Beginnes einer antibiotischen Prophylaxe schien also keinen Einfluss auf ein weiteres mögliches Infektionsgeschehen zu haben.

Die mittlere Dauer der Infektionsprophylaxe betrug insgesamt 19 Tage und war bei der GS durchschnittlich 7 Tage länger als bei der OZ. Diese war zudem in der Infektionsgruppe hoch signifikant länger, als in der Gruppe ohne Infektion und betrug im Median 14 Tage ($p=0,0038$).

Tabelle 3 und Abbildung 8 illustrieren die oben genannten Zusammenhänge.

Tabelle 3: Absolute und relative Häufigkeit des Erhalts einer postnatalen antibiotischen Infektionsprophylaxe, sowie Zeitpunkt und Dauer in Tagen einer antibiotischen Prophylaxe der verschiedenen Gruppen im Vergleich mit Signifikanzwerten (P Wert).

	Gesamt (n=63)	GS (n=32)	Isolierte GS (n=20)	Komplexe GS (n=12)	P Wert Isoliert vs. komplex	OZ (n=31)	Groß (n=22)	Klein (n=9)	P Wert GS vs. OZ	Keine Infektion (n=25)	Infektion (n=38)	P Wert Infektion vs. keine Infektion
Erhalt antibiotische Prophylaxe	56 (90%)	31 (100%)	19 (100%)	12 (100%)	-	25 (81%)	22 (100%)	3 (33%)	0,0240*	18 (75%)	38 (100%)	0,0022**
Zeitpunkt antibiotische Prophylaxe: Direkt nach Geburt	50 (93%)	30 (100%)	19 (100%)	11 (100%)	>0,99	20 (81%)	17 (83%)	3 (33%)	0,0214*	16 (94%)	34 (89%)	0,8215
Mittlere Dauer Infektionsprophylaxe (in Tagen)	19	22	24	19	0,1679	15	18	5	0,0699	13	23	0,0038**

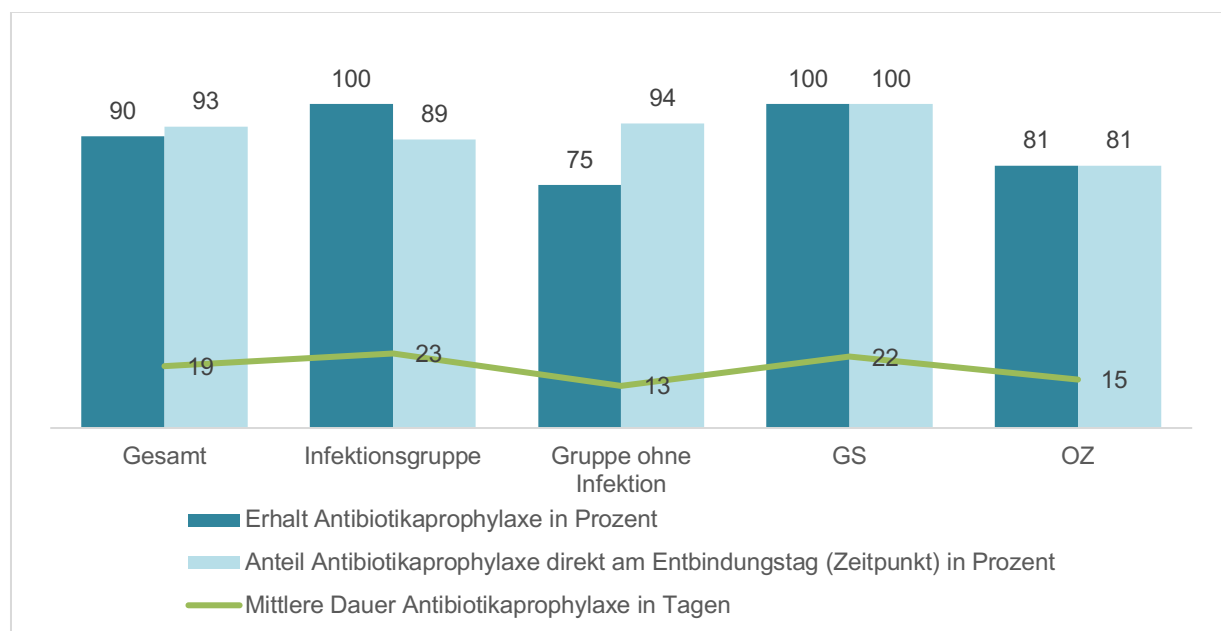


Abb. 8: Graphische Übersicht zu Erhalt, Zeitpunkt und mittlerer Dauer einer antibiotischen Prophylaxe für die verschiedenen Untergruppen.

Zudem war ersichtlich, dass die mediane Dauer der Infektionsprophylaxe je nach Art der operativen Primärversorgung variierte, dieser Zusammenhang war nahezu signifikant und wird durch Abbildung 9 illustriert. Die längste antibiotische Prophylaxe erfolgte bei Patienten mit Sekundärverschluss als Erstversorgungstechnik.

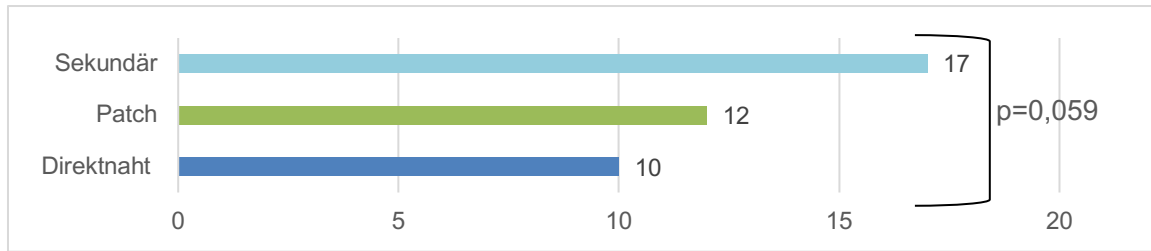


Abb. 9: Mediane Dauer der antibiotischen Infektionsprophylaxe in Tagen, abhängig von der Art der operativen Primärversorgung mit Signifikanzniveau.

3.2.5 Zeitpunkt der Infektionen

Von allen 56 Patienten mit antibiotischer Infektionsprophylaxe entwickelten dennoch 68% (n=38) im Verlauf eine Infektion. Dies spiegelte sich im Zeitpunkt des Auftretens der Infektionen wider, denn ein Großteil der Infektionen trat erstmals weit nach Beendigung der postnatalen Antibiotikaprophylaxe auf, wie Abbildung 10 grafisch illustriert.

Während Septitiden, ZVK-Infektionen und Patchinfektionen zu den vergleichsweise früher auftretenden Infektionsarten zählten und innerhalb der ersten 2 Lebensmonate auftraten, traten viele Wundinfektionen, Broviac-Infektionen, eine Peritonitis und Abszesse erst später auf. Bei den spätauftretenden Wundinfektionen handelte es sich meist um Bauchwandphlegmonen, chronische Infektionen einer PEG oder eines Stomas, sowie Nahtdehiszenzen und chronische Wundinfektionen mit VAC-Anlagen.

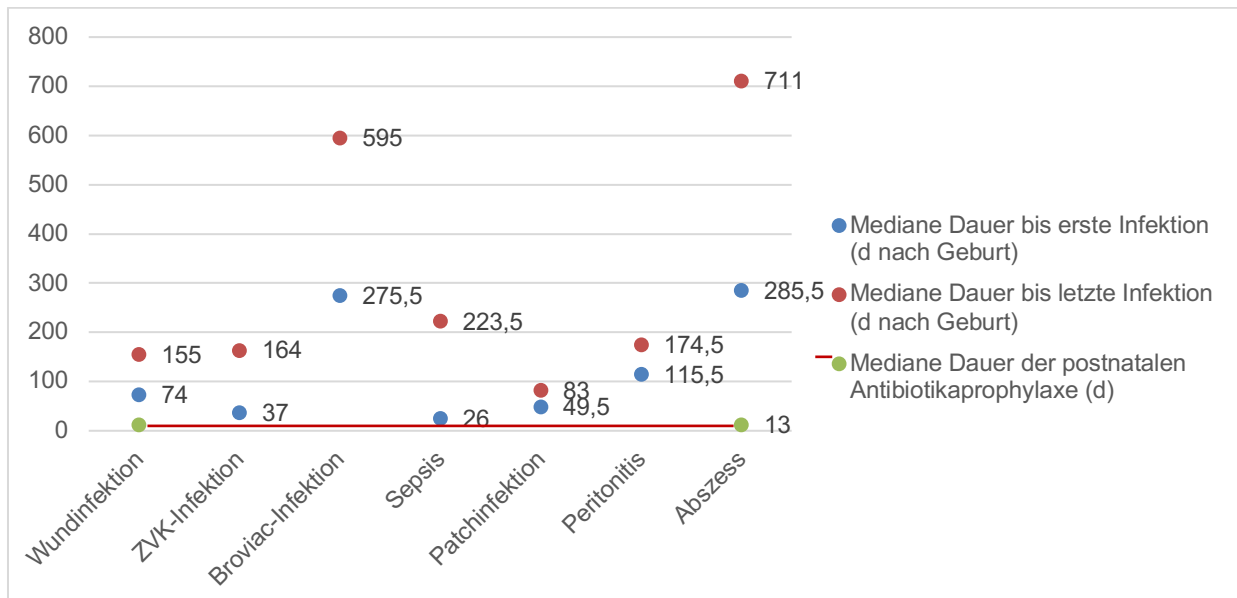


Abb. 10: Medianer Infektionszeitpunkt (in Tagen nach Geburt) der ersten und letzten Infektion der verschiedenen Infektionsuntergruppen, sowie mediane Dauer (in Tagen) der postnatalen antibiotischen Prophylaxe innerhalb der Gesamtgruppe.

Die Zeitpunkte der Erstinfektionen variierten jedoch auch im Vergleich zwischen GS und OZ. So infizierten sich Patienten mit GS, außer im Fall von Wundinfektionen und Septitiden, im Median früher, wie Abbildung 11 illustriert.

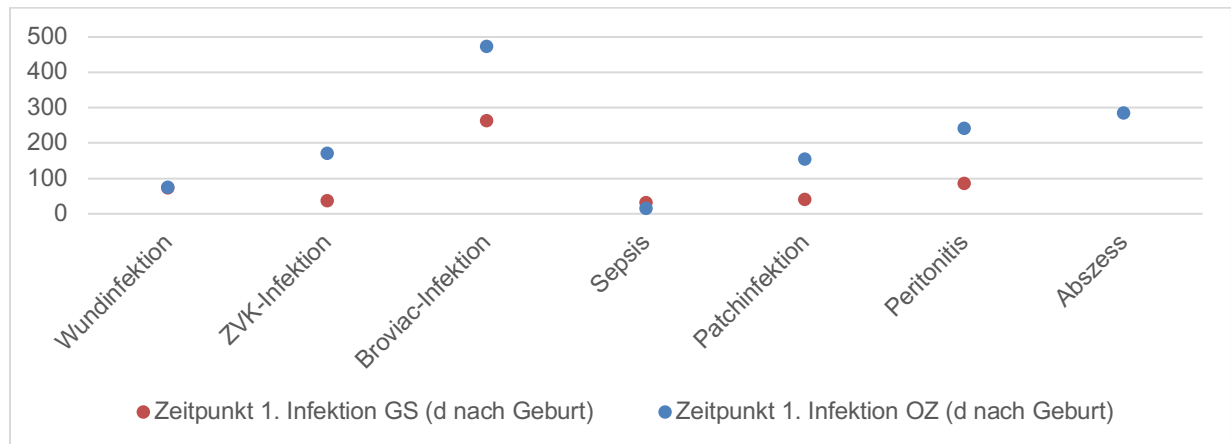


Abb. 11: Vergleich der medianen Zeitpunkte der Erstinfektion (in Tagen nach Geburt) für verschiedene Infektionskategorien zwischen GS und OZ.

3.2.6 Antibiotische Therapie bei Infektionsgeschehen

Eine antibiotische Therapie wurde in 104 von 115 Infektionsfällen, das heißt bei 90% aller Infektionen durchgeführt. Diese wurde unabhängig von der in Abschnitt 3.2.4 beschriebenen prophylaktischen postnatalen Antibiotikagabe erhoben.

Während im Falle einer Sepsis, einer Peritonitis oder eines Abszesses alle Patienten eine antibiotische Therapie erhielten, waren es bei ZVK-Infektionen 94% und bei Broviac-Infektionen 92% aller Patienten. Bei Patchinfektionen wurden Patienten in 88% der Fälle antibiotisch behandelt und bei Wundinfektionen in 76%. Bei Patienten ohne antibiotische Therapie handelte es sich meist um sehr leichte Wundinfektionen oder chronische Folgeentzündungen nach bereits stattgehabter antibiotischer Therapie.

Die Art der Therapie variierte stark, am häufigsten wurden Ampicillin und Gentamycin, sowie Meropenem, Vancomycin und Cefuroxim, teilweise auch kombiniert, angewandt. Es zeigte sich ein Unterschied in der Applikationsdauer der antibiotischen Therapie zwischen den einzelnen Infektionsarten, sowie im Vergleich zwischen erster und letzter Infektion einer Art. Die prolongierteste antibiotische Therapie mit im Mittel 38 Tagen bestand bei Peritonitis, gefolgt von 23 Tagen bei Patienten mit Abszess. Patchinfektionen wurden durchschnittlich 21 Tage behandelt, Septitiden 19 Tage. Bei erster Infektion einer Art war die Dauer der antibiotischen Therapie meist länger, als bei der letzten Infektion. Eine Ausnahme

bildeten ZVK-Infektionen, hier erfolgte bei rezidivierender Infektion eine verlängerte antibiotische Therapie im Verlauf.

3.2.7 Operative Revision

In 64% aller Infektionsfälle war eine Revision notwendig. Dies schloss in dieser Analyse sowohl eine operative Therapie, beispielsweise im Falle einer Patchinfektion die operative Entfernung des Patches, als auch im Falle einer Broviac- oder ZVK-Infektion die Katheterentfernung ein.

43 von 63 Patienten erhielten direkt postnatal eine ZVK-Anlage. Bei insgesamt 17 vorliegenden ZVK-Infektionen wurden 16 Katheter (94%) vorzeitig entfernt. Bei Broviac-Infektionen wurden 11 von 25 infizierten Kathetern vorzeitig entfernt (44%). Bei Abszessen erfolgte in allen Fällen eine operative Revision in Form einer Abszessausräumung. Infizierte Bauchdeckenpatches wurden in 89% der Infektionsfälle operativ saniert. Belassen wurden diese Patches in komplexen Fällen von chronisch rezidivierenden Patchinfektionen mit erfolgreicher konservativer antibiotischer Therapie oder bei bereits stattgehabter operativer Sanierung. Im Falle einer Peritonitis wurden 5 von 6 Patienten im Verlauf operativ revidiert (83%).

Bei 48% aller Wundinfektionen und 77 % der Sepsisfälle war keine chirurgische Intervention notwendig und es erfolgte eine konservative Therapie.

Es unterschied sich die mediane Dauer von Infektionsbeginn bis zur Durchführung einer Revision zwischen den einzelnen Infektionskategorien. Die längste Zeitspanne bestand bei Wundinfektionen und bei Abszessen, wie Abbildung 12 grafisch verdeutlicht.

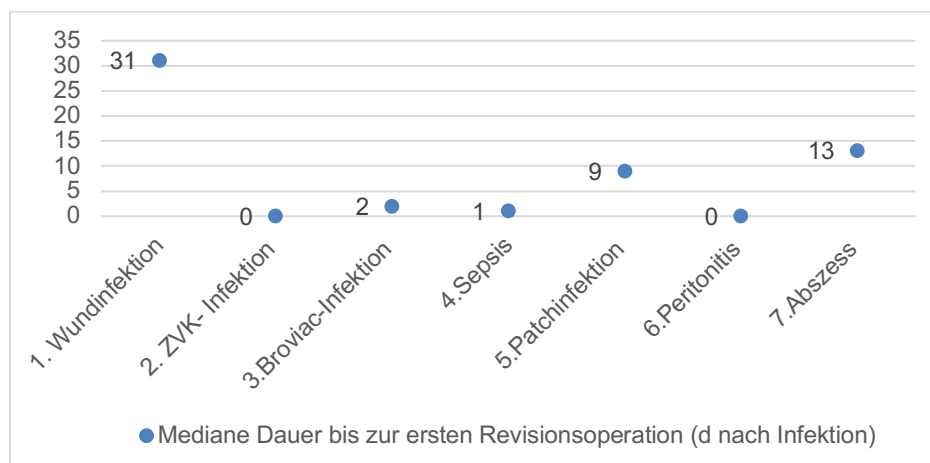


Abb. 12: Mediane Dauer bis zur ersten Revisionsoperation (in Tagen nach Beginn der ersten Infektion einer Art). 1./4./6./7. Operative Revision, 2. ZVK ex, 3. Broviac ex, 5. Patch ex.

3.3 Mögliche prädisponierende Faktoren für Infektionen

3.3.1 Geburt

3.3.1.1 Geburtsmodus und Zeitpunkt

Insgesamt kam es bei 85% aller Neugeborenen zu einer Entbindung per Sectio Caesarea. Hierbei handelte es sich in 54% (n=33) der Fälle um geplante primäre und in 31% um sekundäre Sectiones (n=19). Eine sekundäre Sectio Caesarea war definiert als eine Schnittentbindung nach Wehenbeginn, beziehungsweise nach stattgehabtem vorzeitigem Blasensprung. Insgesamt war die Sectio Caesarea in allen Untergruppen der vorherrschende Entbindungsmodus, mit Ausnahme der Gruppe der kleinen OZ, wie Abbildung 13 verdeutlicht.

Der Anteil an vaginalen Entbindungen lag insgesamt bei 15% und war in der Gruppe der OZ mit 23% höher als in der Gruppe der GS.

In der Infektionsgruppe wurden 92% (n=35) der Patienten per Sectio Caesarea entbunden, die Rate an sekundären Sectiones war mit 29% (n=11) sogar etwas niedriger als in der Gesamtgruppe. Der Geburtszeitpunkt unterschied sich nicht signifikant zwischen der Infektionsgruppe und der Gruppe ohne Infektion. 64% aller per primärer und 69% aller per sekundärer Sectio entbundener Neugeborener litten nachfolgend an einer Infektion (p=0,1810).

Auch der Geburtsmodus zeigte in der Infektionsgruppe keinen signifikanten Zusammenhang (p=0,0774). Von allen per Sectio entbundenen Patienten (n=53) entwickelten 66% eine Infektion. Dagegen waren 67% (n=6) aller vaginal entbundener Neugeborener nachfolgend infektfrei.

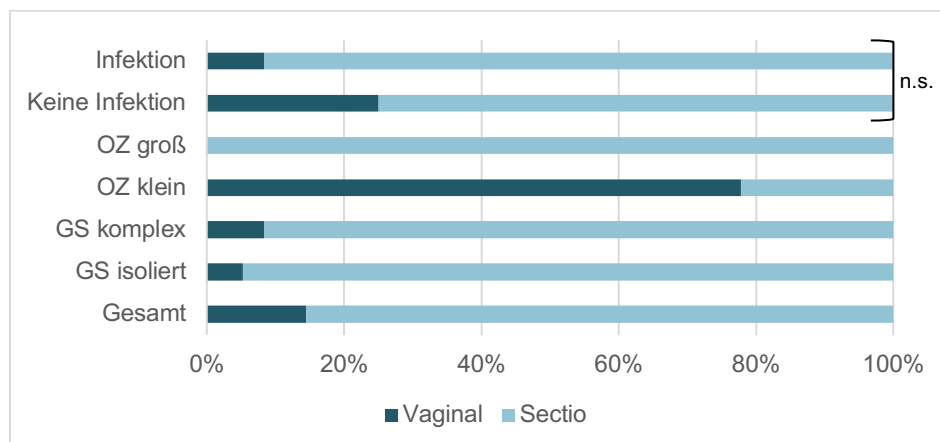


Abb. 13: Geburtsmodus per Sectio Caesarea. vs. vaginale Geburt der einzelnen Gruppen in Prozent. Signifikanzniveau zwischen der Gruppe mit und ohne Infektion, n.s. = nicht signifikant.

3.3.1.2 Frühgeburtlichkeit

Das Gestationsalter bei Entbindung lag im Mittel bei 35,5 Schwangerschaftswochen (SSW). Bei 66% (n=41) aller Patienten bestand eine Frühgeburtlichkeit, definiert als eine Entbindung vor 37+0 SSW. Es zeigten sich hierbei Unterschiede in den jeweiligen Untergruppen, wie Abbildung 14a verdeutlicht.

Während in der Gruppe der GS 30 von 33 Patienten Frühgeborene waren, waren es bei der OZ nur 11 von 31 Neugeborenen, dieser Zusammenhang zeigte sich als höchst signifikant. Insbesondere in der Gruppe der kleinen OZ wurde nur ein Patient vor der 37+0 SSW geboren.

Vergleicht man die Infektionsgruppe mit der Gruppe ohne Infektion zeigte sich, dass von allen Frühgeborenen 73% (n=30) eine Infektion entwickelten. Von allen Reifgeborenen hatten 38% (n=8) nachfolgend eine Infektion und 62% (n=13) blieben infektfrei, auch diese Zusammenhänge waren hoch signifikant. Abbildung 14b verdeutlicht, dass eine geringere mediane SSW bei Geburt mit einem signifikant erhöhten Infektionsrisiko einherging.

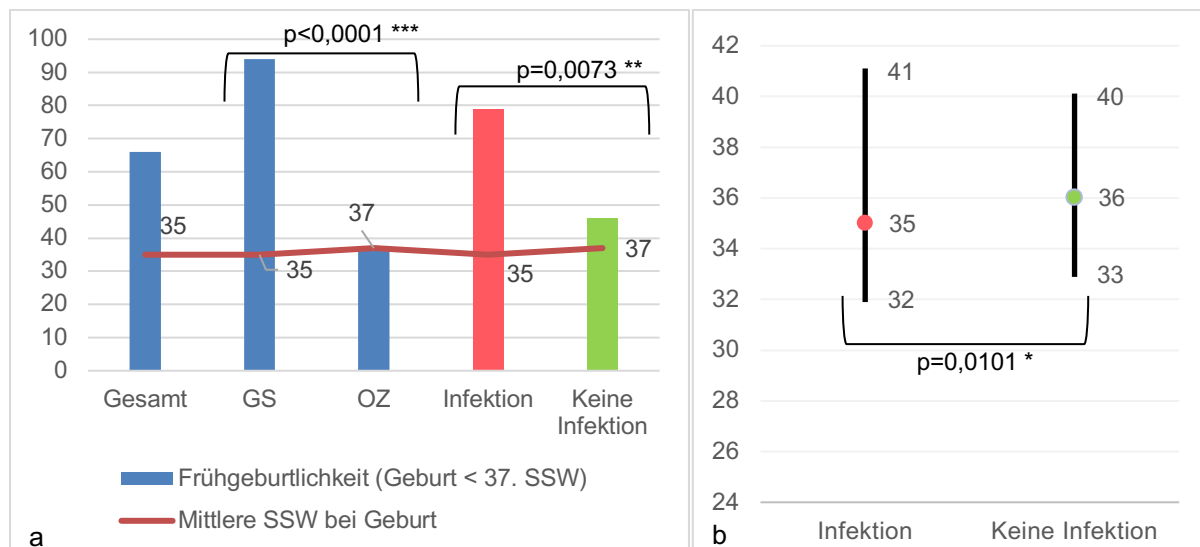


Abb. 14: a. Relativer Anteil der Frühgeburtlichkeit und Mittelwert der Schwangerschaftswoche bei Entbindung der einzelnen Gruppen, sowie p-Werte der Frühgeburtlichkeit. b. Median, Maximum sowie Minimum der Schwangerschaftswoche bei Entbindung der Infektionsgruppe, verglichen mit der Gruppe ohne Infektion mit Signifikanzniveau.

3.3.1.3 Gewicht

Das Geburtsgewicht der Gesamtgruppe lag im Mittel bei 2458 Gramm. 14 von 63 Patienten waren hypotroph, das Geburtsgewicht lag also unterhalb der 10. Gewichtsperzentile. 5 Patienten waren mit einem Gewicht unterhalb der 3. Perzentile als schwer hypotroph eingestuft.

Die Infektionsgruppe hatte mit einem Median von 2360 Gramm ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht als Patienten ohne Infektion, dies verdeutlicht Abbildung 15.

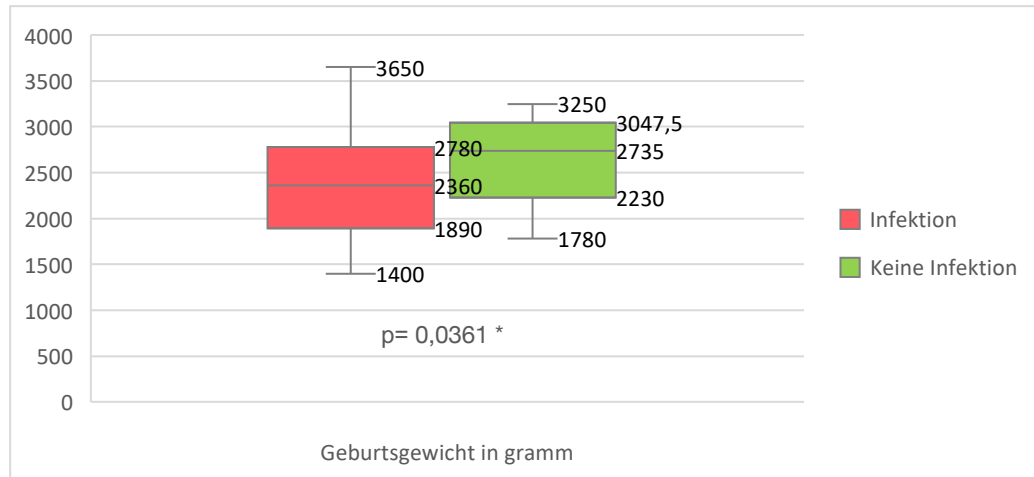


Abb. 15: Boxplot zu Geburtsgewicht (in Gramm) der Infektionsgruppe, verglichen mit der Gruppe ohne Infektion. Angabe von Minimum, Maximum, Median, sowie erste und dritte Quartile und Signifikanzniveau.

Auf das Gewicht der Patienten bei Entlassung hatte eine Infektion keine signifikante Auswirkung, so hatten Patienten mit Infektion im Median ein Entlassgewicht von 3600 Gramm, Patienten ohne Infektion von 3235 Gramm ($p=0,7634$).

3.3.2 Operative Versorgung

3.3.2.1 Anzahl und Dauer der operativen Versorgung

Die Operationsberichte lagen bei allen Patienten vor. Insgesamt wurden 52 von 64 Patienten (81%) direkt nach der Geburt noch am ersten Lebenstag operiert, mit einer Streubreite von 0 bis 705 Tagen, wobei der Median am Entbindungstag lag. Die Operationsdauer der Infektionsgruppe war im Gegensatz zu Patienten ohne Infektion mit im Median 5 Stunden doppelt so lange ($p=0,0035$) und auch die Anzahl der Operationen verdoppelte sich innerhalb der Infektionsgruppe ($p=0,0003$).

3.3.2.2 Operative Methoden des Bauchdeckenverschlusses der Untergruppen im Vergleich

3.3.2.2.1 Operative Primärversorgung

Im Rahmen der operativen Erstversorgung gelang in 40% aller Fälle ein primärer Faszienschluss durch Direktnaht. Die vorherrschende operative Versorgungstechnik war mit 49% der Patienten jedoch der sekundäre Bauchwandverschluss nach initialer Versorgung mittels einer Schusterplastik zur

passiven Rückverlagerung der eventrierten Organe. Von allen Sekundärverschlüssen (n=31) hatten 58% der Patienten (n=18) eine OZ.

Eine Patchanlage erfolgte bei 11% der Patienten, 71% hiervon waren Neugeborene mit GS.

Abbildung 16 hebt die einzelnen primären Versorgungsmethoden im Gruppenvergleich hervor. Es zeigte sich, dass sich die Verteilung der Operationstechniken bei Primärversorgung nicht signifikant zwischen GS und OZ unterschieden.

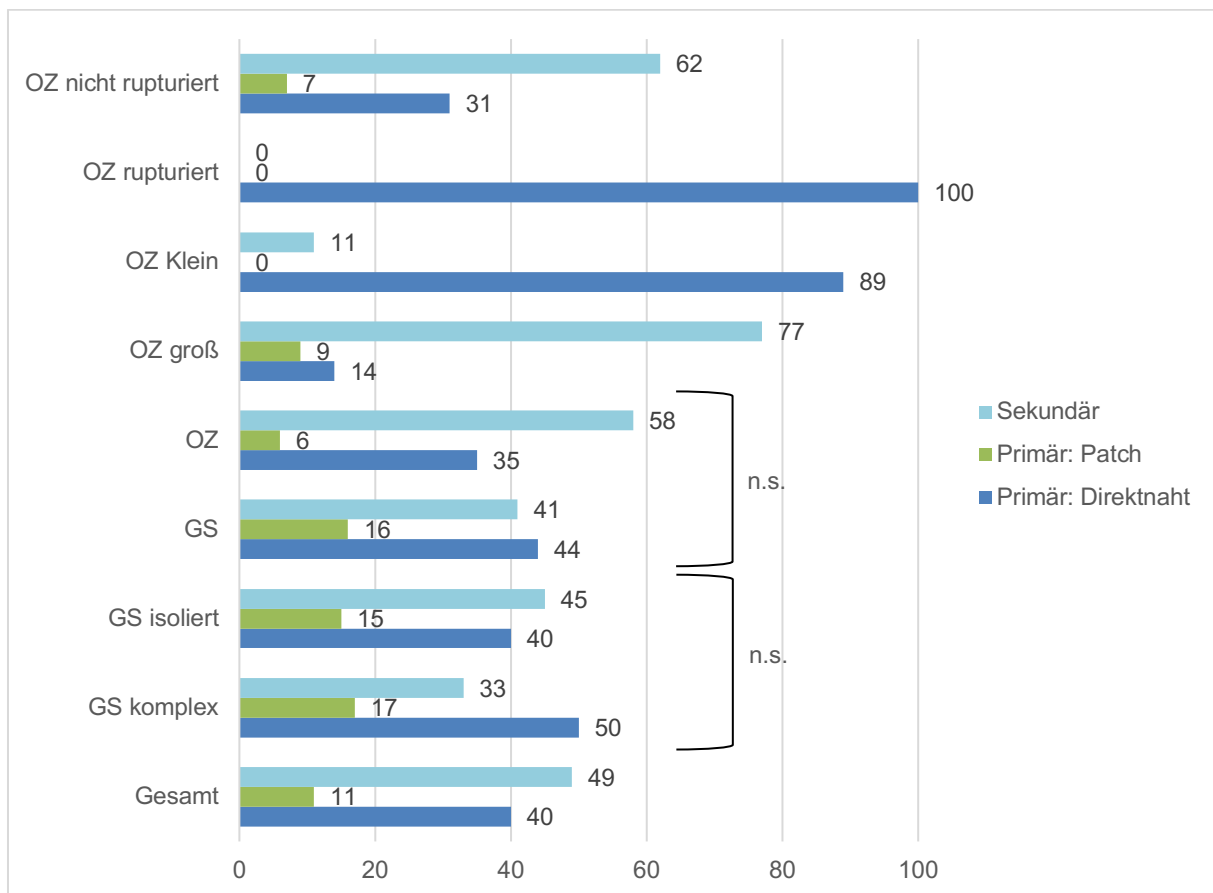


Abb. 16: Operative Primärversorgung der Neugeborenen der verschiedenen Gruppen mit jeweiligem Anteil an Direktnaht, Patchversorgung und sekundärer Siloversorgung in Prozent.

Verglich man jedoch die operative Primärversorgung der Infektionsgruppe mit derer der Gruppe ohne Infektion zeigte sich ein signifikanter Unterschied, wie Abbildung 17 veranschaulicht.

Während in der Infektionsgruppe der Sekundärverschluss durch Siloversorgung die vorherrschende Operationsmethode war, war es bei Patienten ohne Infektion der Verschluss mittels Direktnaht. Folglich ging ein initial verzögerter Bauchdeckenverschluss mittels Silo, welcher nach durchschnittlich 88 Tagen abgeschlossen war, mit einer höheren Infektionsrate einher. Von allen 31

Sekundärverschlüssen hatten 65% (n=20) eine Infektion. Dabei traten Wundinfektionen im Fall von Sekundärverschlüssen nach durchschnittlich 156 Tagen auf, Broviac-Infektionen nach 280 Tagen. Septitiden traten nach 47 Tagen und ZVK-Infektionen nach 70 Tagen durchschnittlich früher auf. Dies geschah häufig noch bevor ein endgültiger Bauchdeckenverschluss erfolgt war.

Alle Patienten mit Patchverschluss als Erstversorgungstechnik entwickelten eine infektiöse Komplikation, sie befanden sich in unserer Analyse ausschließlich in der Infektionsgruppe.

Insgesamt wurde zur operativen Primär- und Sekundärversorgung nach Silo in 60% der Fälle ein synthetischer Gore-Tex Patch angewandt, in 16% ein teilresorbierbarer Ethicon Ultrapro Netz (Monocryl-Prolene) Patch und in 24 % aller Fälle biologisch resorbierbare Patches (Permacol- und Perikardpatch). Patchanlagen wurden häufiger sekundär nach Siloanwendung, anstatt zur primären postnatalen Versorgung angewandt.

Alle Patienten mit primärer Gore-Tex Patchversorgung hatten eine Patchinfektion, ebenso alle Patienten mit Permacol- und Ultrapro Mesh Versorgung. Einzig bei Patienten mit primärer Perikardpatchanlage kam es zu keiner Patchinfektion. Die Patienten erlitten jedoch Infektionen anderer Genese im Verlauf. Insgesamt war über die Hälfte der angewandten Patches freiliegend ohne möglichen Hautverschluss.

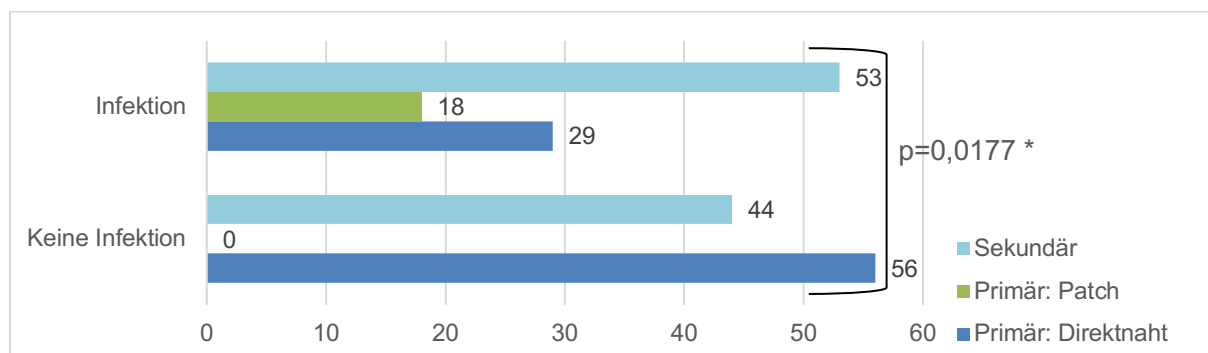


Abb. 17: Vergleich der operativen Primärversorgung der Neugeborenen mit und ohne Infektion in Prozent mit Signifikanzniveau.

3.3.2.2 Operative Sekundärversorgung

Eine sekundäre operative Versorgung war bei Patienten mit primär erfolgter Schusterplastik im Verlauf notwendig. Es wurde unterschieden zwischen einer sekundären Direktnaht und einer sekundären Patchanlage, siehe auch Abbildung 2.

Es zeigte sich hierbei kein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich, wie Abbildung 18 zeigt.

Insgesamt erfolgte häufiger eine sekundäre Patchanlage vor einer Direktnaht. Von allen Sekundärverschlüssen per Direktnaht hatten 67% der Patienten eine GS. Von allen sekundären Patchversorgungen gehörten 41% zur GS-Gruppe, 59% zur OZ-Gruppe.

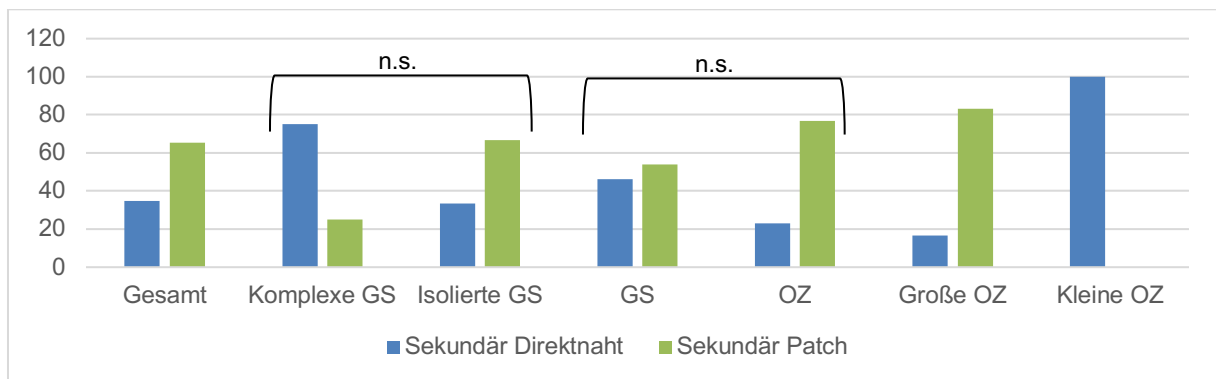


Abb. 18: Art der operativen Sekundärversorgung der verschiedenen Untergruppen in Prozent mit Signifikanzniveau.

Im Gegensatz zur Primärversorgung spiegelte sich die sekundäre Operationsmethode nicht in der Infektionsrate wider, denn sowohl in der Gruppe mit als auch in der Gruppe ohne Infektion war die sekundäre Patchversorgung die vorherrschende Operationsmethode zur sekundären Versorgung nach Silo, siehe Abbildung 19.

Von allen mit sekundären Direktnähten behandelten Patienten hatten 67% eine Infektion (n=6), bei allen sekundären Patchversorgungen waren es 71 % (n=12), hier kam es somit nicht bei jeder Patchanlage zu einer Infektion (vergleiche Abb. 17 Primärversorgung). Die Rate an Patchinfektionen nach sekundärer Patchanlage lag bei 59% aller Patienten. Zur sekundären Patchversorgung wurden überwiegend synthetische Gore-Tex Patches, sowie Ultrapro-Netze eingesetzt, biosynthetische Patches wurden sekundär in nur 2 Fällen angewandt.

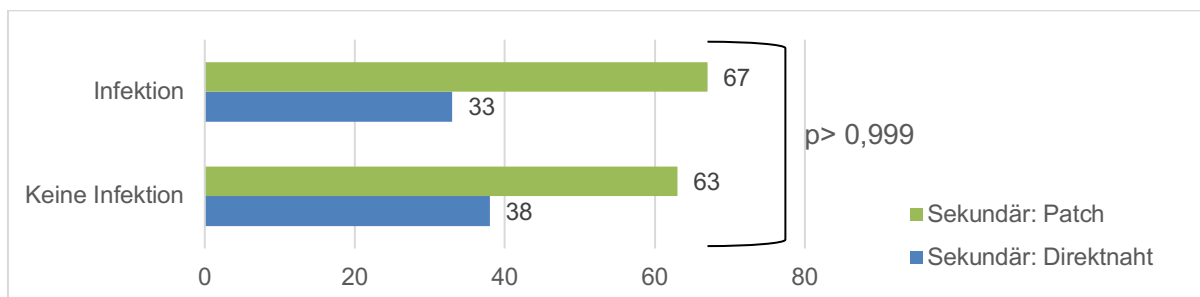


Abb. 19: Vergleich der operativen Sekundärversorgung der Neugeborenen mit und ohne Infektion in Prozent mit Signifikanzniveau.

3.3.3 Stationäre Versorgung

3.3.3.1 Intubation und Beatmung

Insgesamt wurden 79% aller Patienten (n=48) postnatal intubiert, davon hatten 69% eine Infektion. Von allen Patienten mit Infektion waren 89% (n=33) intubiert, die Intubationsrate war folglich mehr als doppelt so hoch in der Infektionsgruppe. (p=0,0129).

Die Neugeborenen wurden im Median postnatal 5 Tage beatmet. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den postnatalen Beatmungszeiten zwischen GS und OZ. Jedoch war die Beatmungsdauer der Infektionsgruppe mit im Median 11 Tagen höchst signifikant verlängert, wie Abbildung 20 zeigt.

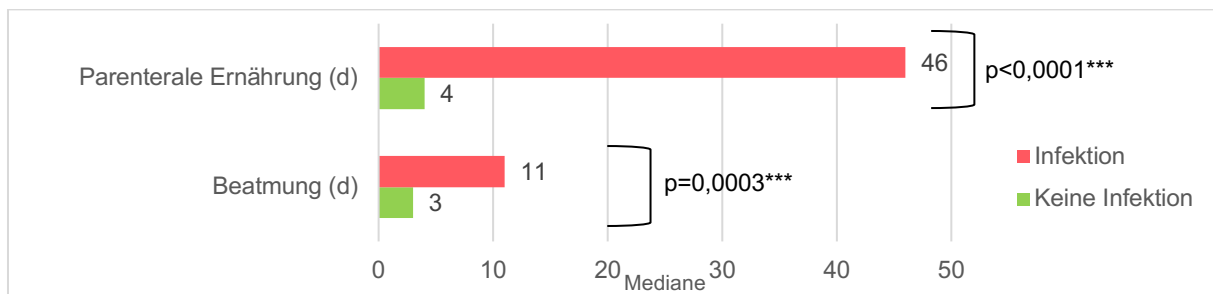


Abb. 20: Mediane Dauer in Tagen der parenteralen Ernährung und der Beatmung der Infektionsgruppe verglichen mit der Gruppe ohne Infektion mit Signifikanzniveau.

3.3.3.2 Parenterale Ernährung und Kostaufbau

Insgesamt erhielten 54 von 61 Patienten eine parenterale Ernährung für eine mediane Dauer von 25 Tagen, mit einer Streubreite von 0 bis 2488 Tagen. Bei Patienten mit GS lag diese Dauer im Median bei 54 Tagen, bei der OZ bei 12 Tagen. Vergleicht man die Infektionsgruppe mit den Patienten ohne Infektion, wie in Abbildung 20 geschehen, zeigte sich eine höchst signifikant verlängerte Dauer der parenteralen Ernährung bei Patienten mit infektiösen Komplikationen, mit im Median 46 Tagen.

Die Dauer bis zu Beginn eines oralen Kostaufbaus lag im Median bei 2 Tagen. Während der Kostaufbau bei Patienten mit OZ meist direkt am Tag der Geburt möglich war, lag die mediane Dauer bis zu einem oralen Kostaufbau bei der GS bei 8 Tagen. Während der Kostaufbau bei Patienten mit Infektion im Median nach 10 Tagen begann, war dieser bei Patienten ohne Infektion im Median noch am ersten Lebenstag möglich.

3.3.3.3 Stationäre Aufenthalte und Verweildauer

Die mediane Anzahl der stationären Aufenthalte lag in der Gesamtgruppe bei 2 und variierte zwischen einem und 19 Aufenthalten. Während Patienten mit Infektion im Median 3 stationäre Aufenthalte zählten, war es bei Patienten ohne Infektion nur einer ($p < 0,0001$).

Die Gesamtverweildauer nach der Primäroperation variierte in der Gesamtgruppe zwischen 0 und 474 Tagen, der Median betrug für diese Gruppe 62,5 Tage. Hier zeigte sich eine signifikant verlängerte stationäre Verweildauer bei der Gruppe der GS mit einem Median von 90,5 Tagen, im Gegensatz zur OZ mit 39,5 Tagen ($p = 0,0106$).

Auf Intensivstation verweilten Patienten mit Bauchwanddefekt im Median 18 Tage und auf Normalstation 31 Tage. Patienten mit GS verbrachten mit im Median 24 Tagen fast doppelt so viel Zeit auf Intensivstation, als Patienten mit OZ mit 13 Tagen. Auf Normalstation verweilten Patienten mit GS im Median 50 Tage, Patienten mit OZ nur 16 Tage.

Vergleicht man die Gesamtverweildauer, sowie die Zeit auf Normal- und Intensivstation bei Patienten mit und ohne infektiöse Komplikationen, so zeigten sich hier höchst signifikant verlängerte Verweilzeiten der Infektionsgruppe in allen Bereichen (jeweils $p < 0,0001$), wie Abbildung 21 grafisch hervorhebt.

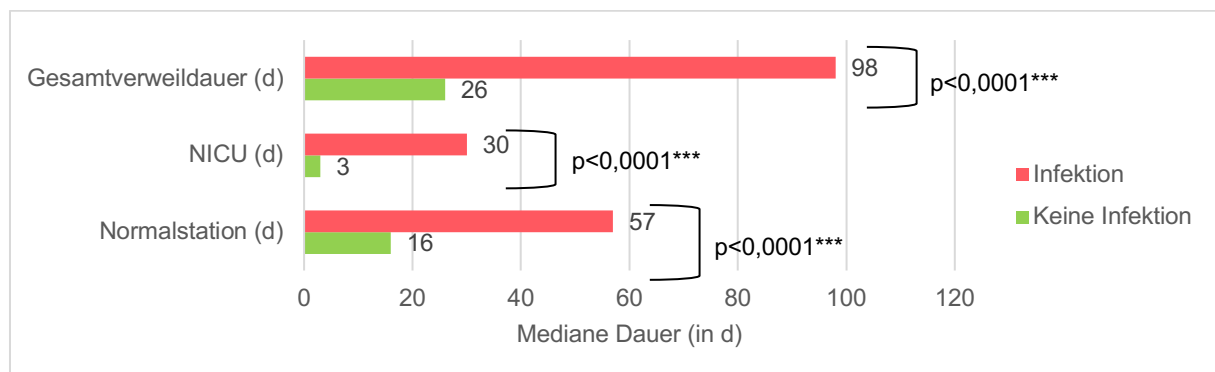


Abb. 21: Mediane Verweildauer, sowie Zeit auf Intensivstation (NICU) und Normalstation (in Tagen) der Infektionsgruppe verglichen mit der Gruppe ohne Infektion mit Signifikanzniveau.

3.3.3.4 Letalität

Insgesamt verstarben im untersuchten Zeitraum 3 von 63 Patienten, davon waren alle der Gruppe der großen OZ zuzuordnen. Bei allen Patienten lag parallel eine kongenitale Zwerchfellhernie vor, welche durch fehlende kardiopulmonale Stabilisierung zum Exitus letalis führte.

3.4 Komplexe Gruppe der GS

In dieser Untersuchung waren 12 von 32 GS-Patienten der Gruppe der komplexen GS zuzuordnen. Abbildung 22 erläutert die Verteilung der Untergruppen und insbesondere auch der jeweiligen assoziierten angeborenen gastrointestinalen Fehlbildungen innerhalb der komplexen GS-Gruppe, siehe hierzu auch Tabelle 1. Die häufigste gastrointestinale Fehlbildung war die Darmatresie, hiervon waren 67% aller Kinder mit komplexer GS betroffen. Häufig war mit einem Anteil von 42% ebenso die Darmischämie als potenziell reversible Komplikation und bei deren Fortschreiten die irreversible Darmnekrose bei 25% aller Kinder mit komplexer GS.

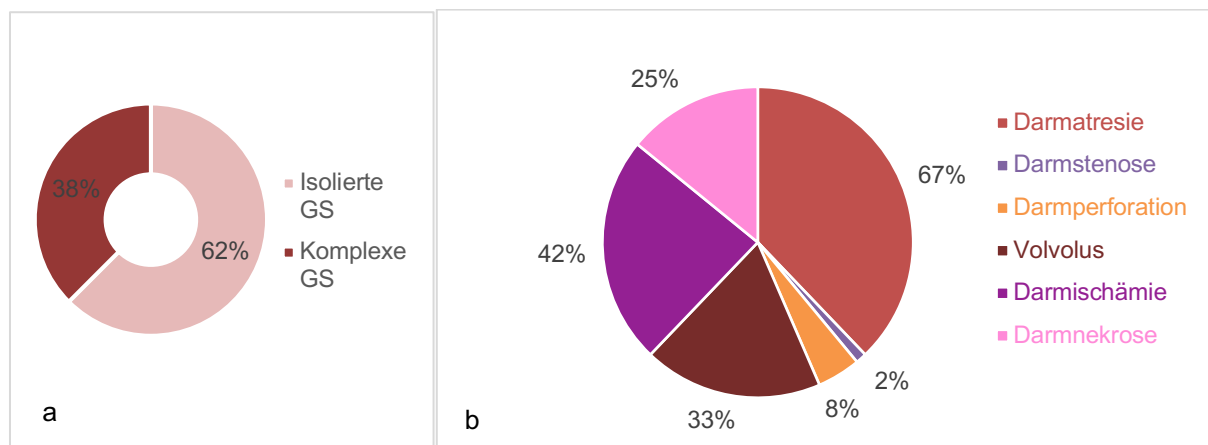


Abb. 22: a. Prozentualer Anteil der komplexen und isolierten GS innerhalb der GS-Gruppe. b. Anteile assoziierter angeborener gastrointestinaler Fehlbildungen innerhalb der komplexen GS-Gruppe.

3.4.1 Infektionen

Auch wenn die komplexe GS mit einer Infektionsrate von 83% aller Fälle häufiger infektiöse Komplikationen entwickelte als die isolierte GS mit 75%, stellte sich dieser Zusammenhang als nicht signifikant dar ($p=0,6833$), siehe auch Abbildung 5. Somit stellte die Untergruppe der komplexen GS in unserer Analyse keine Hochrisikogruppe bezüglich Infektionen dar, die Übergruppe der GS jedoch schon. Betrachtete man die Infektionsarten zeigte sich, dass die Gruppe der komplexen GS, im Gegensatz zur isolierten GS, signifikant häufiger Wundinfektionen ($p=0,0472$), sowie Septitiden ($p=0,0362$) und Translokationsseptitiden ($p=0,0185$) verzeichnete, dies hebt Abbildung 6 hervor.

Alle Patienten mit komplexer GS erhielten eine antibiotische postnatale Prophylaxe. Der Zeitpunkt und die Dauer unterschieden sich hierbei nicht signifikant zu derer der isolierten GS (Tabelle 3).

3.4.2 Geburt und Frühgeburtlichkeit

92% der Patienten mit komplexer GS wurden per Sectio Caesarea entbunden (siehe Abbildung 13), hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zur isolierten GS.

Zwischen isolierter und komplexer GS zeigten sich keine Differenzen bezüglich des Anteils der Frühgeburtlichkeit ($p > 0,999$), von allen Patienten mit isolierter GS waren 95% Frühgeborene ($n=19$), bei der komplexen GS lag diese Rate bei 92% ($n=11$).

3.4.3 Operative Versorgung

Zwischen isolierter und komplexer GS zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Dauer der Rückverlagerung der eventrierten Organe ($p=0,2933$), siehe Abbildung 23.

Patienten mit isolierter GS benötigten im Median eine Gesamtdauer von 3 Stunden, Patienten mit komplexer GS dagegen 12 Stunden ($p=0,0430$). Im Median musste ein Kind mit isolierter GS drei Mal operiert werden, ein Kind mit komplexer GS doppelt so häufig, dieser Zusammenhang war nahezu signifikant ($p=0,0590$).

Die Operationstechnik sowohl der operativen Primärversorgung als auch der Sekundärversorgung unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen, siehe Abbildung 16 und 18. Von allen Fällen mit komplexer GS wurden als Art der Primärversorgung 50% per Direktnaht, 33% per Sekundärverschluss und 17% per Patch versorgt ($p=0,8859$). Als sekundäre Versorgungstechnik wurde bei 75% der komplexen GS-Patienten sekundär die Direktnaht angewandt, bei 25% die Einnahme eines Patches ($p=0,2657$). Die Anzahl an eingesetzten Patches ($p=0,3529$) und notwendiger Patchentfernungen ($p=0,4959$) unterschied sich nicht signifikant zu derer der isolierten GS-Gruppe.

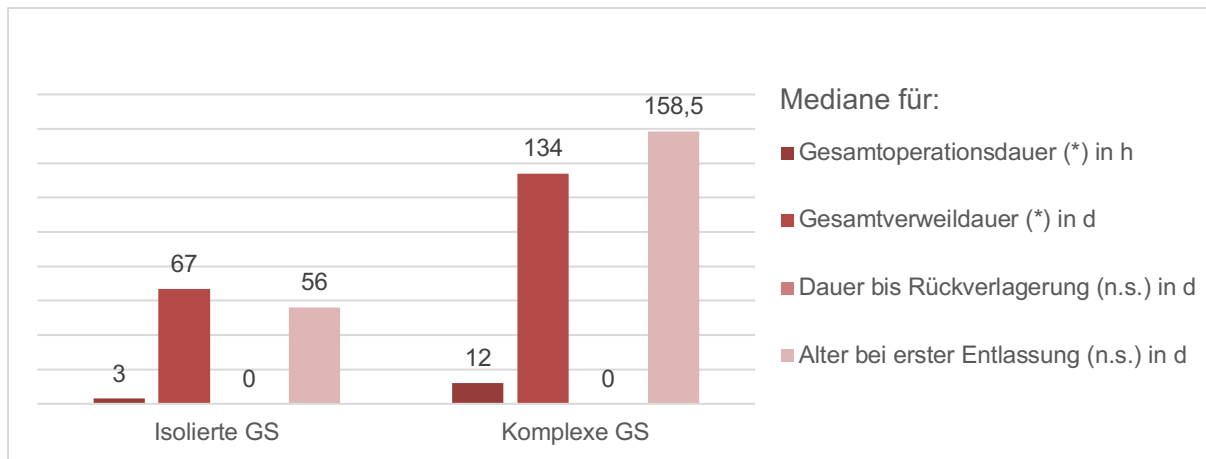


Abb. 23: Mediane Zeiten der Gesamtoperationsdauer (in Stunden), Gesamtverweildauer (in Tagen), Dauer bis zur Rückverlagerung der Bauchorgane (in Tagen), sowie Alter (in Tagen) bis zur ersten Entlassung. Vergleich der isolierten mit der komplexen GS. mit Signifikanzniveau ().

3.4.4 Stationäre Versorgung

Die Gruppe der komplexen GS benötigte mit im Median 202 Tagen eine deutlich verlängerte Zeit der parenteralen Ernährung, im Gegensatz zur isolierten GS mit 38 Tagen.

Betrachtete man die Gesamtverweildauer dieser Untergruppen, zeigte sich, dass Patienten mit komplexer GS mit im Median 134 Tagen signifikant mehr stationäre Tage aufwiesen als die isolierte GS mit 67 Tagen ($p=0,0314$), siehe Abbildung 23. Patienten mit komplexer GS zeigten einen insgesamt schwereren und protrahierten Krankheitsverlauf als isolierte Bauchwanddefekte, mit einer höheren allgemeinen Komplikationsrate. Betrachtete man die Untergruppe der komplexen GS, zeigte sich eine höchst signifikant häufigere Anus praeter (AP) Anlage ($p=0,0005$). Von allen Patienten mit AP hatten 71% eine komplexe GS und 29% eine isolierte GS. Auch Darmresektionen waren bei der komplexen GS höchst signifikant häufiger notwendig ($p<0,0001$). Ebenso wurde eine Broviackatheteranlage signifikant häufiger angewandt ($p=0,03$), 62% aller Patienten mit Broviackatheter waren der Gruppe der komplexen GS zuzuordnen, 38 % der isolierten GS-Gruppe.

4 DISKUSSION

4.1 Stichprobenbeschreibung

Unser Patientenkollektiv besteht zu gleichen Anteilen aus Neugeborenen mit GS (51%) und OZ (49%), womit ein Bias der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung dieser heterogenen Untergruppen vermieden wird.

Auch nach Geschlechteraufteilung ist unsere Gesamtstichprobe ausgeglichen. Jedoch zeigt sich ein nahezu signifikanter Überhang männlicher Neugeborener in der Infektionsgruppe. Doch ist das männliche Geschlecht zufällig häufiger betroffen oder bestehen hier tatsächlich geschlechtsabhängig höhere Infektionsraten? Eine mögliche Erklärung kann das Überwiegen des männlichen Geschlechts in der Gruppe der GS sein, welche die führende Gruppe der Infektionsträger darstellt. Die bestehenden Studien weisen diesbezüglich jedoch sehr unterschiedliche Ergebnisse auf. Während in vielen Reviews keine Unterschiede in der Geschlechterverteilung bei GS und OZ auftreten¹⁶, gibt es auch Untersuchungen, welche das männliche Geschlecht als Risikofaktor für eine GS vermuten⁵⁹. Bezogen auf Infektionen zeigten Baird et al. beispielsweise, dass diese geschlechtsunabhängig auftreten⁵⁸, während in der Studie von Khalil et al., in Einklang mit unseren Ergebnissen, ebenfalls bei männlichen Neugeborenen höhere Infektionsraten beobachtet wurden⁶⁰. Insgesamt decken sich die Ergebnisse mit anderen Beobachtungen, welche eine erhöhte Sterblichkeit, beziehungsweise Morbidität bei männlichen Neugeborenen, bezogen auf ernste Erkrankungen, Frühgeburtlichkeit und Fehlbildungen vermuten⁶¹. So zeigte beispielsweise eine WHO Meta-Analyse, dass die Sterblichkeitsrate von männlichen Neugeborenen weltweit um 20% höher ist als bei weiblichen Neugeborenen⁶². Es gibt zudem Untersuchungen, welche eine zunächst geringere postnatale Infektionsabwehr bei männlichen Neugeborenen nachweisen, begründet durch eine verzögerte Produktion von Zytokinen und Immundefaktoren. Dies scheint männliche Neugeborene allgemein, auch unabhängig von angeborenen Bauchwanddefekten, anfälliger für Infektionen in den frühen Lebensstagen zu machen⁶³.

In Übereinstimmung zu bestehenden Studien zeigen sich auch in unserem Patientenkollektiv als prolabierte Organe überwiegend Darmanteile, darunter häufiger Dünndarm als Dickdarm, bedingt durch dessen größere Beweglichkeit²³. Eine extrakorporal gelegene Leber tritt, wie anhand der bestehenden Literatur erwartet, ausschließlich bei Patienten mit OZ auf, in unserem Kollektiv bei 34% aller Patienten.

Die Art der eventrierten Organe hat keinen Einfluss auf die Rate an nachfolgenden Infektionen im Gruppenvergleich.

Sowohl die GS als auch die OZ kann mit weiteren angeborenen Fehlbildungen assoziiert sein. Der Literatur entsprechend zeigen sich strukturelle und chromosomale Anomalien häufiger bei Kindern mit OZ²³. Insgesamt beträgt die chromosomale Fehlbildungsrate in unserer Analyse 10% bei Kindern mit OZ, welche etwas unter dem in der gängigen Literatur mit 30 bis 40% beschriebenen Anteil liegt^{1, 16, 18}. Auch extraintestinale kongenitale Fehlbildungen, beispielsweise kardialer, skelettaler oder urogenitaler Natur sind häufiger mit einer OZ assoziiert. Die Rate liegt hier in Übereinstimmung mit den Literaturangaben bei etwa 80%^{16, 23, 64}, während diese bei GS nur halb so hoch ausfällt.

In unserer Auswertung treten sowohl chromosomale als auch extraintestinale Fehlbildungen überwiegend bei Patienten mit großer OZ auf. Damit stehen unsere Ergebnisse in Widerspruch zu manchen Studien, wie beispielsweise Gamba et al. oder Islam et al., welche bei OZ mit kleinen Defekten (< 4cm) und mit intrakorporal gelegener Leber eine höhere chromosomale Fehlbildungsrate beobachteten^{16, 18}.

Demgegenüber sind intestinale Fehlbildungen vor allem mit der GS vergesellschaftet. In diesem Fall liegt eine komplexe GS vor, welche in Abschnitt 4.4 genauer diskutiert wird.

4.2 Infektionsgruppe

4.2.1 Inzidenz

Insgesamt zeigt sich als Hauptbeobachtungsgröße in unserer Studie eine allgemeine Infektionsrate von 60% innerhalb der Gesamtstichprobe in den ersten 2 Lebensjahren. Dies schließt sowohl lokale leichte als auch schwere systemische Infektionen ein (Unterteilung der Infektionsgruppen siehe Abschnitt 3.2.2).

Die aktuelle Studienlage weist vergleichend bezüglich Infektionen bei angeborenen Bauchwanddefekten sehr heterogene Ergebnisse auf, zeigt aber zusammenfassend eher niedrigere Infektionsraten. Dies beruht vor allem darauf, dass sich die wenigen vorhandenen Auswertungen nur auf einzelne Untergruppen beschränken und oft kürzere Erhebungszeiträume betrachten. Insbesondere die Gruppe der komplexen GS wird häufig nicht eingeschlossen. So zeigte sich bei Schlueter et al., sowie Khalil et al. eine allgemeine Infektionsrate von etwa 24%^{57, 60}. Jedoch wurde hier nur die Untergruppe der isolierten GS betrachtet und auch

der beobachtete Zeitraum variierte zu unserer Studie. In Anbetracht des meist späten Zeitpunktes der Erstinfektion wird klar, dass in vielen Untersuchungen durch die häufig kurzen Erhebungszeiträume möglicherweise ein Teil der Infektionen nicht erfasst wird. Andere Reviews zeigten wiederum Infektionsraten bis 40%¹. Wallace et al. wiesen in ihrem Review von 2023 als einzige Studie ähnliche Infektionsraten wie unsere Erhebung, mit Zwei Drittel aller beobachteten Patienten auf⁵⁶. In dieser Studie war die komplexe GS-Gruppe ebenfalls miteingeschlossen und kann somit gut mit unseren Ergebnissen verglichen werden.

In der Gruppe der GS wird eine höhere Rate an Infektionen, als in der Gruppe der OZ beobachtet. Bedingt durch die mit der Größe des Defektes zusammenhängenden langwierigeren Versorgung, treten 92% der Infektionen innerhalb der OZ-Gruppe bei Kindern mit großer OZ auf.

4.2.2 Infektionsarten der verschiedenen Untergruppen

Die in der gesamten Stichprobe am häufigsten beobachteten Infektionsarten stellen lokale ZVK-Infektionen, welche bei 24% aller Patienten beobachtet werden, gefolgt von spät auftretenden Septitiden (LOS) und Patchinfektionen bei jeweils 22% der Patienten dar.

Im Vergleich zwischen GS und OZ zeigen sich lediglich ZVK-Infektionen signifikant häufiger bei Kindern mit GS. Eine mögliche Ursache können die insbesondere bei der komplexen GS häufig bestehenden, ausgeprägten Motilitätsstörungen, mit der Notwendigkeit einer prolongierten parenteralen Ernährung sein.

Die restlichen Infektionsarten waren gleichsam verteilt innerhalb der Untergruppen. Insgesamt beleuchten nur wenige Studien die Verteilung einzelner Infektionsarten von angeborenen Bauchwanddefekten. Betrachtet man die Studie von Schlueter et al., welche jedoch nur Patienten mit isolierter GS untersuchte, waren hier die Sepsis, gefolgt von lokalen Wundinfektionen und ZVK-Infektionen die vorherrschenden Infektionsarten⁵⁷. Auch die Untersuchungen von Baird et al., sowie Khalil et al. wiesen ähnliche Infektionsraten auf, mit ZVK assoziierten Infektionsraten von 15%⁵⁸, mit 20% Wundinfektionen und mit 21% Septitiden⁶⁰.

Zu beachten ist ebenfalls die Rate an Translokationsseptitiden von 11%. Dies unterstreicht das erhöhte Risiko einer Sepsis durch endogene Translokation einer bakteriellen Darmbesiedlung⁶⁰. Häufig ist, trotz klinischem Verdacht, kein eindeutiger Keimnachweis möglich, weshalb die reelle Infektionsrate sogar höher zu vermuten ist. Insbesondere bei Neugeborenen mit komplexer GS mit

Motilitätsstörung stellen Translokationssepsitiden relevante und häufige Komplikationen dar.

4.2.3 Erregerspektrum

In unserer Analyse sind die Haupterreger für jede Art der Infektionen grampositive Hautkeime, insbesondere Koagulase negative Staphylokokken (KNS). Nach Durchsicht der bestehenden Studien und Reviews werden nur selten Angaben zu den häufigsten Erregern bei Infektionen von Neugeborenen mit angeborenen Bauchwanddefekten gemacht. Khalil et al. konnten 2008 in ihrer retrospektiven Analyse zeigen, dass Wundinfektionen in 50% der Fälle durch Staphylokokkus Aureus verursacht werden, in unserer Analyse liegt diese Rate bei 14%. Ursache für Sepsitiden sind in 70% der Fälle KNS⁶⁰.

Baird et al. werteten in ihren Untersuchungen die kanadische Datenbank bezüglich der Erregergruppen bei Kindern mit Gastroschisis aus. Als Haupterreger konnten, im Konsens zu unseren Ergebnissen, auch hier in der Mehrzahl der Fälle (59%) KNS identifiziert werden⁵⁸.

Im Fall von ZVK-Infektionen zeigen sich in unserer Analyse ebenfalls KNS-Erreger in über 60% der Fälle und auch bei Auftreten der LOS ist dies mit 30% der häufigste Leitkeim. Auch weitere durchgeführte Studien zur LOS konnten diesen Erreger als vorherrschenden Keim identifizieren⁶⁵.

Es gilt folglich vor allem Keime der Hautflora bei der Wahl einer Antibiotikagabe abzudecken. Insbesondere sollte jedoch, in Anbetracht des Hautkeimes als führendem Keim, durch das medizinische Personal verstärkt auf korrekte Hygienemaßnahmen bei der Versorgung der Kinder geachtet werden.

4.2.4 Empirische postnatale Antibiotikagabe: Ein zu hinterfragendes Konzept in Anbetracht des Zeitpunktes der Infektionen

In unserem Studienkollektiv erhalten 90% der Patienten eine postnatale empirische Antibiotikaphylaxe ohne Nachweis einer Infektion. In 83% der Fälle wird mit der Gabe noch am Entbindungstag begonnen. Dieses Vorgehen entstammt keiner kinderchirurgischen Standardarbeitsanweisung („SOP“), ist zum Zeitpunkt der Datenerhebung jedoch ein Standard der neonatologischen Intensivstation bei intubierten Neugeborenen in unserem Zentrum. In vergleichbaren Studien

entsprach dies dem Vorgehen aus anderen Zentren in Deutschland zum Zeitpunkt der Datenerhebung^{57, 66}.

Eine prophylaktische Antibiotikagabe erfolgt in aktuellen Studien durchschnittlich für eine Dauer zwischen 7 und 10 Tagen postnatal^{55, 66, 67}. Diese mittlere Dauer der Infektionsprophylaxe ist in unserem Patientenkollektiv insgesamt mit 19 Tagen deutlich verlängert. Auch in der Untergruppe der GS, sowie in der Infektionsgruppe ist diese mit im Median 14 Tagen prolongiert.

Die häufigsten empirisch angewandten Antibiotika sind in unserer Analyse Ampicillin und Gentamycin, sowie Vancomycin und Cefuroxim. Dies entspricht der aktuellen Studienlage, meist werden auch hier Breitspektrumantibiotika verabreicht^{57, 67}. Durch die Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin zur empirischen Prophylaxe einer EOS ist aktuell eine Kombinationstherapie aus Penicillin G oder Ampicillin und einem Aminoglykosid empfohlen⁶⁸. Grund hierfür ist unter anderem eine Studie von Clark et al., welche eine niedrigere Sterblichkeit für diese Kombination, verglichen mit einer Therapie mit Ampicillin und Cefotaxim in einem Studienkollektiv von fast 130.000 Patienten nachweisen konnte⁶⁹.

Unsere Erhebung kann ebenso zeigen, dass die mediane Dauer der Infektionsprophylaxe je nach Art der operativen Primärversorgung variiert und bei Patienten mit Sekundärverschluss als Erstversorgungstechnik am längsten ist. Dies scheint durch den verzögerten Bauchwandverschluss und die folglich verlängert außerhalb der Bauchwand exponierten Darmschlingen erklärbar. Man geht davon aus, dass die Anwendungsgruppe des Silos mit der bestehenden viszeral-abdominalen Disproportion eine Gruppe mit erhöhtem Komplikationsrisiko darstellt. Trotz vorab längster Antibiotikagabe (siehe auch Abschnitt 4.3.3.) zeigt sich bei Patienten mit sekundärem Wundverschluss die höchste Infektionsrate der primären Versorgungstechniken. Die Studie von Schlueter et al. konnte diese Beobachtungen bestätigen. So erhielten auch hier Patienten mit Siloanlage im Schnitt 7 Tage länger eine prophylaktische Antibiotikagabe, entwickelten dabei trotzdem häufiger Infektionen⁵⁷.

Eine Vermeidung von Infektionen scheint diese Prophylaxe dennoch nicht zu erzielen, so erhielten alle Patienten mit Infektion vorab eine empirische

Antibiotikagabe. Ebenso scheint der Zeitpunkt des Beginnes dieser empirischen Gabe keinen Einfluss auf ein mögliches Infektionsgeschehen zu haben.

Somit sollte in Anbetracht unserer Ergebnisse der generelle Nutzen einer empirischen Gabe von Antibiotika, abseits einer perioperativen Prophylaxe (PAP), grundsätzlich kritisch hinterfragt werden. Eine passende antibiotische Therapie ist lebensrettend für Frühgeborene mit gesicherter Infektion. Doch ist eine empirische Antibiotikagabe ohne Infektnachweis sinnvoll?

4.2.4.1 Zeitpunkt der Infektionen: EOS vs. LOS

Andere Autoren, so auch Mukhopadhyay et al., zeigten eine erhöhte Mortalität und Morbidität bei Frühgeborenen auf NICU mit prolongierter antibiotischer Gabe ohne nachgewiesene Infektion, verglichen mit Neugeborenen mit ähnlichen klinischen Charakteristiken ohne antibiotische Therapie^{67, 70}. Der Hauptgrund einer generellen Antibiotikaprophylaxe, insbesondere von Frühgeborenen, ist vor allem die Vermeidung einer frühen Sepsis (EOS), welche in unter 72 Stunden nach Geburt auftritt. Historisch galt die EOS vor operativer Primärversorgung als eine der führenden Todesursachen bei Kindern mit angeborenen Bauchwanddefekten⁵⁵. Das Risiko einer EOS ist bei Frühgeborenen gegenüber Reifgeborenen um das 20-fache erhöht, liegt dennoch insgesamt bei nur etwa 1%^{66, 68, 70}.

In unserer Analyse treten jedoch nahezu alle Infektionen weit nach der stattgehabten postnatalen empirischen antibiotischen Gabe, als spätauf tretende Infektionen (LOS) auf. Auch in vielen weiteren Studien, speziell zu angeborenen Bauchwanddefekten, zeigte sich ein Auftreten der meisten Infektionen erst lange nach antibiotischer Prophylaxe^{55, 57, 66}. So auch bei Williams et al., hier betrug die durchschnittliche Dauer bis zur Erstinfektion 26 Tage, weshalb die Autoren gegen den generellen Einsatz einer empirischen antibiotischen Gabe, über die operative Erstversorgung hinaus, plädierten⁶⁷. Auch Riddle et al. zeigten 2022, dass insbesondere spätauf tretende Infektionen relevant sind, so hatten hier nur 0,64% der Patienten eine früh positive Blutkultur, während die Rate der spät auftretenden Infektionen mit 7,08% höher war⁶⁶.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass durch die in unserer Untersuchung bestehenden flächenübergreifenden empirischen antibiotischen Gabe unklar ist, wie hoch das Auftreten einer EOS und weiterer frühzeitiger Infektionen ohne diese

Prophylaxe ausfällt. Jedoch zeigen sich in unserer Erhebung auch bei Kindern ohne antibiotische Prophylaxe keine frühen Infektionen.

Angesichts der hohen Rate an LOS, welche häufig auf die prolongierte Anwendung von zentralvenösen Kathetern zurückzuführen sind, stellt sich ebenso die Frage, ob eine verlängerte Antibiotikagabe diese beeinflusst. McMullan et al. nahmen sich dieser Frage in ihrem Review von 2018 an und konnten zeigen, dass eine Antibiotikaprophylaxe zum Zeitpunkt des Zuges von zentralvenösen Zugängen keineswegs die Rate an LOS verringerte⁷¹.

Es gilt eine Balance zu finden zwischen optimaler antibiotischer Gabe für Neugeborene, welche aufgrund von Risikofaktoren eine frühe Infektion entwickeln könnten und dem möglichst minimalen Aussetzen der restlichen Neugeborenen gegenüber den Nebenwirkungen einer Antibiotikagabe.

4.2.4.2 Gebrauch von Biomarkern

Mukhopadhyay et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass ein Cut-off Zeitraum von 36 Stunden zur Inkubation von Blutkulturen und somit dem Absetzen nicht gerechtfertigter Antibiotikagaben reichte, um 4400 Dosen Ampicillin bei nicht infizierten Neugeborenen einzusparen⁷⁰. Die Autoren plädierten, wie viele weitere Studien auch, für den Gebrauch von Biomarkern zur Detektion von Infektionen und der kontinuierlichen Reevaluation der Notwendigkeit einer antibiotischen Gabe, anstelle eines empirischen Gebrauchs. Jedoch muss hierbei erwähnt werden, dass der laborchemisch häufig verwendete CRP-Wert bei Patienten mit angeborenen Bauchwanddefekten kein zuverlässiger Prädiktor für Infektionen darstellt⁷². Dieses Akut-Phase-Protein unterliegt multiplen Einflussfaktoren, wie beispielweise Darmischämien, stattgehabten Operationen und Manipulationen, sowie dem Kontakt des Darmes mit Amnionflüssigkeit. Außerdem steigt dieser Wert erst mit einer Latenz von 12 bis 24 Stunden nach Infektbeginn an, weshalb eine diagnostische Lücke entsteht⁷³. Daher sind weitere Studien zur Erprobung zuverlässigerer Marker notwendig⁶⁷. Als sensitivste Marker, insbesondere für frühe Infektionen, zählen aktuell Interleukin 6 und 8, da sich diese Marker nur marginal durch chirurgische Eingriffe beeinflussen lassen. Maximalwerte können hier bereits ein bis zwei Stunden nach Infektbeginn nachweisbar sein und die kurze Halbwertszeit von einer Stunde ermöglicht eine dynamische Therapiekontrolle⁷⁴.

Es gibt ebenso neue Ansätze zu PCR (Polymerase Kettenreaktion)-basierten Techniken, um Infektionen noch präziser und frühzeitiger zu detektieren, so auch in der aktuellen Studie von Kosmeri et al. von 2024 aufgezeigt⁷⁵. Bakterienspezies können so bereits in niedrigen Konzentrationen frühzeitig identifiziert werden, jedoch bedarf es hierfür eines hochspezialisierten Personals und Laboren. Aktuell weisen die derzeit verfügbaren molekularen Tests noch nicht die erforderliche diagnostische Genauigkeit auf, um flächendeckend mikrobiologische Kulturen zu ersetzen⁷⁶. Jedoch können sie eine hilfreiche Ergänzung zu Blutkulturen darstellen, um klinische Entscheidungen zu unterstützen.

Die britische NICE Guideline von 2014 riet zu einer Bewertung der Blutkulturen nach 36 Stunden und zu einer Beendigung der Antibiotikagabe bei negativem Befund, unauffälliger Laborwerte und unauffälliger klinischer Symptomatik⁷⁷. Daraufhin wurde diese Empfehlung auch in der deutschen AWMF Leitlinie für bakterielle Infektionen bei Neugeborenen von 2019 übernommen⁶⁸. Auch hier wurde dafür plädiert, die Gabe von Antibiotika so zurückhaltend wie möglich zu gestalten, um Risiken, wie eine Zerstörung des kindlichen Mikrobioms, das Risiko einer NEC, Pilzinfektionen, eine Resistenzbildung und die Medikamententoxizität für die Neugeborenen zu minimieren.

4.2.4.3 Individuelle Risikoabwägung

Zusammenfassend sollte eine empirische Antibiotikagabe allgemein selektiv und so kurz wie nötig erfolgen, eine zügige Deeskalation ist anzustreben⁶⁸. Sinnvoll erscheint einerseits eine Abwägung der Notwendigkeit, andererseits jedoch auch der Dauer einer Antibiotikagabe, je nach individueller Risikokonstellation für die Entwicklung einer Infektion.

So entwickelten Baird et al. beispielsweise einen Risikoscore, den sogenannten „Gastroschisis Prognostic Score“ als Prädiktor für infektiöse Komplikationen, um Neugeborene zu identifizieren, welche von einer zusätzlichen Antibiotikagabe profitieren könnten⁵⁸. Jedoch zeigen aktuelle Studien, dass die prädiktive Aussagekraft dieses Scores nur sehr eingeschränkt ist⁷⁸. Einbezogen werden sollte daher ebenfalls das allgemeine perinatale Risiko, hierunter auch Vorerkrankungen und Besiedlung der Mutter mit potenziell pathogenen Erregern als Risikofaktoren für eine EOS.

Um den Einsatz von Antibiotika bei vermuteter Frühsepsis zu reduzieren, wurde von Kaiser Permanente ein interaktiver Sepsis-Rechner entwickelt^{73, 79}. Dieser kalkuliert

die Wahrscheinlichkeit für eine Frühsepsis, indem er angegebene maternale Risikofaktoren, wie den Infektionsstatus, die maternale Temperatur, den Zeitpunkt des Blasensprungs oder eine antepartale antibiotische Therapie, sowie die klinische Präsentation des Säuglings kombiniert. Da der Rechner nur für Neugeborene über der 34. Gestationswoche entwickelt wurde, deckt er jedoch nicht die Hochrisikopopulation der besonders vulnerablen Frühgeborenen ab⁸⁰.

Es ist anzumerken, dass Infektionen bei der Untergruppe der GS deutlich früher und häufiger auftreten als bei der OZ. Diese beiden Entitäten sollten folglich bezüglich der postnatalen Antibiotikagabe als gesonderte Entitäten betrachtet werden, jedoch unterscheidet sich das aktuelle Management nicht zwischen den Untergruppen.

4.2.4.4 Paradigmenwechsel

Eine postnatale empirische Antibiotikagabe war zu dem Erfassungszeitraum unserer Studiendaten als damaliger zentrumsübergreifender Standard anzusehen, wie die Untersuchung von Schib et al. zeigte, welche von 2010 bis 2012 insgesamt 89 Krankenhäuser in Deutschland, Österreich und der Schweiz befragten⁸¹. Baird et al. analysierten 2012 insgesamt 395 Patienten aus 16 kanadischen Zentren und rieten ebenso zu einem Beginn einer Antibiotikagabe direkt nach Geburt und einer Fortsetzung bis zum Verschluss des Bauchdefektes⁵⁸. Auch in den USA war dies lange etabliert, wie Schlueter et al. 2015 ausführten, hier erhielten alle Patienten eine postnatale antibiotische Gabe⁵⁷.

Dies gilt jedoch zum heutigen Zeitpunkt in Anbetracht der in den vorangehenden Abschnitten diskutierten Studienlage bereits nicht mehr flächendeckend. Die Ergebnisse unserer Erhebung unterstreichen also den Paradigmenwechsel der letzten Jahre bezüglich einer zurückhaltenderen, prophylaktischen postnatalen Antibiotikagabe. Neonatologische Gründe für eine verlängerte antibiotische Therapie stellen heute am ehesten respiratorische Ursachen dar. Insbesondere komplexe GS und große OZ sind auf lange Beatmungszeiten angewiesen, mit nachfolgend erhöhtem Infektionsrisiko. Bezogen auf die Behandlung des Bauchwanddefektes scheinen diese Kinder jedoch nicht von einer verlängerten Antibiotikagabe zu profitieren.

Es fehlt aktuell weiterhin einerseits ein standardisierter, klinikübergreifender Leitfaden bezüglich genereller Empfehlungen eines postnatalen antibiotischen Managements („Antibiotic Stewardship“), spezifisch für angeborene Bauchwanddefekte. In der aktuellsten AWMF Leitlinie von 2020 wurde weiterhin nur

eine Verabreichung der „lokal üblichen neonatalen Antibiotika“ empfohlen, ohne weitere Spezifizierungen¹⁰. Andererseits sollte eine individuelle Anpassung, angelehnt an die aktuelle Erreger- und Resistenzstatistik der jeweiligen NICU, in einem wöchentlich durchgeführten ABS erfolgen⁸².

4.2.5 Antibiotische Therapie bei Infektionsgeschehen

90% der auftretenden Infektionen werden antibiotisch therapiert. Nicht antibiotisch behandelt werden am ehesten leichte, lokale Katheter-assoziierte Infektionen ohne systemische Komponente oder chronisch rezidivierende Wundinfektionen mit bereits stattgehabter antibiotischer Therapie.

Die antibiotische Therapie der einzelnen Infektionsarten variiert stark, sowohl in ihrer Art als auch in ihrer Dauer. Die längste antibiotische Behandlung wird bei Patienten mit Peritonitis, gefolgt von Abszessen und Patchinfektionen durchgeführt. Es existieren keine Vergleichsstudien bezüglich der Art und Dauer der antibiotischen Therapien bei Infektionen von Patienten mit GS oder OZ.

4.2.6 Operative Revision

64% aller Infektionsfälle können nicht allein konservativ behandelt werden, sondern machen eine Intervention in Form einer operativen Therapie, beispielsweise durch eine vorzeitige Patchentfernung oder Abszessausträumung oder eine vorzeitige Entfernung eines einliegenden zentralen Katheters notwendig.

Während bei ZVK-Infektionen 94% der Katheter entfernt werden, sind es bei den Broviac-Infektionen nur 44% aller infizierten Katheter. Studien können belegen, dass ZVK bei ersten klinischen Zeichen einer Sepsis frühzeitig, das heißt innerhalb von maximal 3 Tagen nach Symptombeginn entfernt werden sollten, um einen schweren Verlauf und ein Wiederauftreten einer Sepsis innerhalb eines Monats zu vermeiden. Es kann aufgezeigt werden, dass eine initiale inadäquate antibiotische Therapie nachfolgende infektiöse Komplikationen sogar erhöhen könne⁸³. In unserem Studienkollektiv werden ZVK, angelehnt an diese Empfehlungen, im Median noch am selben Tag nach Infektionsbeginn gezogen (vgl. Abb. 10.).

Bezüglich des Managements von Broviac-Infektionen zeigen Untersuchungen dagegen, dass eine konservative antibiotische Therapie zur Rettung des einliegenden Katheters in 74% der Fälle erfolgreich ist. Erst eine persistierende Septikämie macht eine Entfernung des Katheters notwendig, ohne dass das Outcome dieser Kinder verschlechtert wird⁸⁴. Diese Erkenntnisse spiegeln sich

auch in unseren Daten wider und so werden Broviackatheter deutlich seltener und später entfernt.

Eine operative Patchentfernung wird in 89% der Fälle von Patchinfektionen durchgeführt, eine alleinige konservative Therapie ist hier in nur wenigen Fällen erfolgreich. Die mediane Dauer von Infektionsbeginn bis zur operativen Versorgung beträgt 9 Tage. Die Zeitspanne bis zur operativen Sanierung ist insbesondere im Fall von Wundinfektionen und Abszessen verlängert, da hier häufiger der Versuch einer initialen konservativen Therapie erfolgt, welcher jedoch in der Regel nicht zielführend ist.

4.3 Prädisponierende Faktoren für Infektionen

4.3.1 Geburtsmodus: Sectio oder Vaginale Entbindung?

In unserer Studie ist die Sectio Caesarea in allen Untergruppen, ausgenommen der kleinen OZ, der bevorzugte Entbindungsmodus. Dies entspricht der aktuell gängigen Praxis im deutschsprachigen Raum, in Studien werden 89% der Kinder mit GS geplant per primärer Sectio entbunden⁸¹. Der Anteil an vaginalen Geburten ist in der Gruppe der OZ höher, im Vergleich zur Gruppe der GS, doch auch hier dominiert die Sectio als Entbindungsmodus.

Um die Art der Entbindung herrscht seit einigen Jahren ein reger Austausch. Lange Zeit nahm man an, dass eine vaginale Geburt durch den Kontakt der prolabierten Darmschlingen mit der mütterlichen Vaginalflora vermehrt mechanische und auch infektiöse Komplikationen verursacht. Die Mehrheit zu dieser Thematik durchgeführten Studien konnte jedoch zusammenfassend keine bessere Prognose durch Sectio Caesarea, verglichen mit einer vaginalen Geburt belegen^{85, 86}, so auch eine Metaanalyse von Kirollos et al. 2018. Hier zeigte sich kein Unterschied in Mortalitätsrate, Primärverschlussrate, Komplikationen oder auch der Krankenhausaufenthaltsdauer der Kinder in Abhängigkeit von dem gewählten Geburtsmodus³⁹.

Doch kann eine Sectio die Rate an postnatalen Infektionen bei Kindern mit angeborenen Bauchwanddefekten verringern? Infektiöse Komplikationen scheinen in den wenigen diese Unterthematik betreffenden Studien nicht abhängig von der Art des Geburtsmodus zu sein^{38, 39, 57, 87}. Dies spiegelt sich auch in unserer auf

Infektionen ausgerichteten Analyse wider, hier scheint die Art der Entbindung keinen Einfluss auf die Infektionsraten der Neugeborenen zu haben.

In dieser Hinsicht sollte die elektive Sectio Caesarea als Entbindungsmodus, insbesondere in Anbetracht des perioperativen Risikos, nicht mehr allgemeingültig bei Diagnose eines angeborenen Bauchwanddefektes erfolgen, wie auch in der aktuellen S1-Leitlinie empfohlen¹⁰.

Speziell für die Gruppe der OZ gibt es ausreichend Daten für eine sichere vaginale Geburt. Eine elektive Sectio Caesarea sollte bei großem Defekt, beziehungsweise bei der Leber als eventriertem Organ, zur Vermeidung einer Ruptur des Membransackes mit erhöhtem peripartalen Blutungsrisiko bei vaginaler Geburt erwogen werden¹⁸.

4.3.2 Frühgeburtlichkeit und Geburtsgewicht

Bezüglich des idealen Geburtszeitpunktes ist seit einiger Zeit ein Hypothesenwandel zu beobachten. Lange wurde von vielen Autoren, insbesondere bei der GS, eine elektive Geburt vor der 36. SSW empfohlen. Man nahm an, dass es mit zunehmender Exposition des Darmes in der Amnionflüssigkeit zu prognostisch ungünstigen Darmwandveränderungen, Verletzungen und Entzündungen kommen könne. Dies unterstrich eine retrospektive Analyse von 10 Jahren aus Mannheim und Heidelberg aus dem Jahr 2007, durch eine niedrigere Komplikationsrate, eine kürzere Beatmungsdauer, sowie eine kürzere Dauer bis zum Erreichen einer enteralen Ernährung in der Gruppe der Patienten, welche vor der 36 SSW entbunden wurde³⁸.

Bond et al. zeigten 1988, dass pränatal bestehende Darmveränderungen in Form einer extraintestinalen Darmdilatation und Darmwandverdickung als sonographisches Korrelat, zu gesteigerten postnatalen Komplikationsraten führen können³¹. Viele Autoren gingen lange davon aus, dass die Ausprägung dieser Darmdilatation direkt mit dem Gestationsalter zusammenhängt und plädierten folglich für eine frühzeitige Entbindung zur Vermeidung einer späten Darmdilatation⁸⁸. So komme es laut Tibboel et al. ab der 30. SSW, in Zusammenhang mit dem Einsetzen der Nierentätigkeit des Fetus und damit einhergehender Beimengung von Harnabbauprodukten im Fruchtwasser, zu pathologischen Darmveränderungen⁸⁹.

Nachfolgende Studien sehen jedoch keinen direkten Zusammenhang zwischen pränataler extraintestinaler Darmdilatation und dem postnatalen Outcome bezüglich

Kostaufbau, Krankenhausaufenthaltsdauer, Infektionsraten, Beatmungszeit und Reinterventionenrate, sowie Mortalität³⁴. Auch Tower et al. zeigten in einer Metaanalyse anhand 273 Patienten mit isolierter GS, dass es keinen Zusammenhang zwischen pränataler Darmdilatation und dem postnatalen Outcome gebe³⁵. Somit sollte eine vorzeitige Entbindung, allein wegen einer sonographischen Darmdilatation, kritisch hinterfragt werden.

Dennoch erfolgt heute meist eine frühzeitige Entbindung. Dies spiegelt sich in den Raten der Frühgeburtlichkeit wider, welche in unserer Analyse bei der GS bei 94% und bei der OZ bei 37% liegt. Bei der OZ sind die meisten Kinder am Termin geboren, hier ist auch in der gängigen Literatur keine regelhaft vorzeitige Entbindung empfohlen¹⁸. Entsprechend des früheren Entbindungszeitpunktes weisen Neugeborene mit GS auch ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht, verglichen mit Kindern mit OZ auf.

Viele Studien hinterfragen heute zunehmend die Vorteile einer elektiven, vorzeitigen Entbindung der GS. So scheint eine frühere Geburt keineswegs entzündliche Darmveränderungen vermeiden, beziehungsweise den allgemeinen postnatalen Outcome verbessern zu können^{18, 90, 91}. Carnaghan et al. wiesen im Gegenteil nach, dass ein geringeres Gestationsalter bei Geburt, unabhängig von der generellen Risikokonstellation von Frühgeborenen, nachweislich mit einem längeren stationären Aufenthalt, sowie einer längeren Zeit bis zum Kostaufbau korreliert⁴⁰.

Unsere Studie kann bestätigen, dass Frühgeburtlichkeit in Hinblick auf infektiöse Komplikationen einen Risikofaktor darstellt⁹². Ein geringeres medianes Gestationsalter und auch ein geringeres Geburtsgewicht scheinen mit einem signifikant erhöhten Infektionsrisiko einherzugehen, wie auch die Studie von Schlueter et al. unterstrich⁵⁷. Die aktuellen Studien liefern bezüglich Infektionen jedoch sehr heterogene Ergebnisse. So zeigten sich bei Baird et al. keine Unterschiede in Hinblick auf Infektionen je nach Gestationsalter⁵⁸ und es wird ganz im Gegenteil von eher geringeren Komplikationsraten bei vorzeitiger Entbindung ausgegangen³⁸. Hier muss jedoch angemerkt werden, dass speziell infektiöse Komplikationen in nur sehr wenigen Untersuchungen separat betrachtet werden. Zudem gestaltete sich das untersuchte Patientenkollektiv in diesen wenigen Studien sehr heterogen, häufig wurde nur die Gruppe der GS untersucht und spezieller die Gruppe der komplexen GS ausgeklammert.

Es muss, in Anbetracht der generell erhöhten assoziierten Risiken in Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit, von einem möglichen Bias auf die Infektionsrate ausgegangen werden und die Ergebnisse somit mit Vorsicht betrachtet werden. Dies betrifft beispielsweise eine verlängerte Liegedauer von Kathetern, ein späterer Start des Kostaufbaus und eine verlängerte stationärer Liegedauer bei Frühgeborenen.

4.3.3 Operative Versorgung

4.3.3.1 Anzahl und Dauer der operativen Versorgung

Wie zu erwarten, gehen eine verlängerte Operationszeit und eine erhöhte Anzahl an Operationen mit einem signifikant erhöhten postoperativen Infektionsrisiko einher⁵⁸. Dies liegt einerseits an dem erhöhten allgemeinen perioperativen Infektionsrisiko, andererseits an einer damit einhergehenden, verlängerten stationären Liegezeit und der daraus resultierenden verlängerten Liegedauer von zentralvenösen Zugängen.

4.3.3.2 Operative Methoden des Bauchdeckenverschlusses der Untergruppen im Vergleich

4.3.3.2.1 Operative Primärversorgung

4.3.3.2.1.1 Direktnaht vs. Schusterplastik

Die primäre Versorgungsmethode der Wahl, sowohl für die GS als auch für die OZ ist in den letzten Jahrzehnten der Faszienschluss durch Direktnaht. Dieser wird in unserem gesamten Studienkollektiv in 40% aller Fälle als Technik der operativen Erstversorgung angewandt. Somit liegt die Rate an Direktverschlüssen unter der in der Literatur angegebenen Rate von durchschnittlich 60% bis 80%^{10, 25}. Mögliche Erklärungen hierfür sind zum einen, dass in der Literatur häufig Bauchdeckenverschlüsse per Patchversorgung in die Gruppe der Direktverschlüsse mitaufgenommen wurden, da der Verschluss auch hier ohne Verzögerung nach Geburt erfolgte. In unserer Analyse betrachten wir diese Versorgungsart jedoch separat. Zum anderen fokussierten sich viele Studien auf die Versorgung der Neugeborenen mit GS, in unserer Untersuchung besteht die Mehrheit der sekundär versorgten Neugeborenen allerdings aus Kindern mit großer OZ. Somit sind unsere Ergebnisse nur unzureichend mit vorbestehenden Studien zu vergleichen.

Bei einem Großteil der Neugeborenen ist somit zur Vermeidung eines abdominellen Kompartmentsyndroms bei abdominoviszeraler Disproportion die Schusterplastik zur passiven Rückverlagerung der Organe, das heißt ein sekundärer Bauchwandverschluss notwendig. Die Verteilung dieser Art der Primärversorgung unterscheidet sich nicht signifikant in den einzelnen Untergruppen.

Viele Studien haben sich der Frage über das adäquate operative primäre Vorgehen für ein optimales Ergebnis angenommen, jedoch sind die Ergebnisse sehr variabel und trotz zahlreicher Vergleichsstudien herrscht noch kein einheitlicher Konsens. Manche Autoren plädieren für die Vorteile eines Silos, dazu zählen weniger Beatmungstage durch eine schonendere Rückverlagerung, eine geringere Zeit bis zum Kostenaufbau und ein geringeres Risiko für ein abdominelles Kompartmentsyndrom⁹³.

In anderen Untersuchungen wiederum sind der Primärverschluss und die Anwendung eines Silos in ihrem Outcome vergleichbar^{54, 94}. Auch Pastor et al. konnten keine Vorteile bei Anwendung eines Silos, verglichen mit einem Direktverschluss zeigen⁹⁵. Es gibt also bislang keinen Nachweis für die Überlegenheit einer Siloanlage gegenüber eines Primärverschlusses.

In der Gesamtschau der aktuellen Studienlage ist, wenn immer möglich, der Direktverschluss das Verfahren erster Wahl. Wird bei Disproportion eine Siloanlage gewählt, so ist, vorausgesetzt es liegt keine komplexe GS vor, ein ähnlicher Outcome wie beim Direktverschluss zu erwarten.

Gegenstand unserer Analyse ist jedoch vor allem die Frage, ob die Art der operativen Primärversorgung einen Einfluss auf die Infektionsraten der Neugeborenen hat. Es zeigt sich, dass die vorherrschende Operationsmethode bei Neugeborenen mit späterer Infektion die initiale Versorgung per Sekundärverschluss ist, während Patienten mit Direktverschluss des Abdomens signifikant seltener eine Infektion erleiden.

Insgesamt beschäftigen sich jedoch nur wenige Studien explizit mit den Infektionsraten in Abhängigkeit von der Art der operativen Therapie. Zudem ist anzumerken, dass sich die meisten Studien in diesem Zusammenhang auf die Gruppe der GS beschränken. Für die Gruppe der großen OZ sind Daten bezüglich der Infektionsraten nach Siloanwendung nur sehr spärlich vorhanden.

Manche Untersuchungen sehen, in Einklang mit unseren Ergebnissen, ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Anwendung eines Silos und höheren Infektionsraten⁵⁷. So zeigten Baird et al., dass ein zeitlich verzögerter Verschluss anhand eines Silos mit einem höheren Infektionsrisiko, insbesondere für Wundinfektionen und Septitiden, für die Neugeborenen verbunden war⁵⁸. Andere Studien hingegen konnten diesen Zusammenhang nicht bestätigen⁹⁵.

Während einige Autoren die erhöhte Infektionsrate auf die Art der operativen Methode selbst zurückführen, ist für andere vor allem der verzögerte Zeitpunkt beim sekundären Verschluss der determinierende Faktor, so auch laut Banyard et al.⁹⁶ und einem neueren Review von Wallace et al. von 2023⁵⁶. So seien die Neugeborenen durch den verlängert fehlenden Schutz der exponierten Darmanteile anfälliger für spätere Infektionen. Schlueter et al. wiederum wiesen eine erhöhte Infektionsrate durch Siloanwendung, unabhängig vom Zeitpunkt des Verschlusses nach⁵⁷. Dem gegenüberstehend sahen andere Studien keinen Einfluss eines verzögerten Verschlusszeitpunktes auf das generelle Outcome der Neugeborenen⁹⁷.

Es lässt sich anhand unserer Daten jedoch zusammenfassend vermuten, dass ein verzögerter Bauchwandverschluss per Silo ein Risikofaktor für eine spätere Infektion darstellen kann, weshalb bei allen Patienten der Versuch eines Primärverschlusses unternommen werden und keine routinemäßige Siloanwendung erfolgen sollte. Bei der Betrachtung der infektiologischen Daten müssen jedoch auch Begleiterkrankungen und die damit einhergehende verlängerte Zeit der parenteralen Ernährung und der Liegedauer, insbesondere bei komplexen GS und großen OZ, als mögliche Confounder betrachtet werden.

4.3.3.2.1.2 Nahtlose Verfahren

Eine mögliche Alternative für Patienten mit GS ist in vielen Studien in Form eines nahtlosen Bauchwandverschlusses ohne Narkose, durch das sogenannte „Silastic Spring loaded Silo“ gegeben, welches erstmals durch Fischer et al. 1995 beschrieben wurde⁴⁴. In aktuellen Studien konnte durch diese Anwendung ein vergleichbares Gesamtoutcome, wie bei einem primären Faszienschluss nachgewiesen werden und diese stellt somit eine Alternative zur Siloanwendung mit Naht dar⁴¹. Schlueter et al. konnten bei einer nahtlosen Operationstechnik sogar niedrigere Infektionsraten nachweisen⁵⁷. Laut der evidenzbasierten Leitlinie des Europäischen Referenznetzwerks für seltene angeborene Fehlbildungen (ERNICA)

zur Behandlung von GS von 2024 gebe es Hinweise, dass die nahtlose Silomethode die Rate von Wundinfektionen, im Vergleich zur chirurgischen Verschlussmethode, signifikant senke⁹⁸.

Auch für die Gruppe der OZ wird das nahtlose Silo erfolgreich angewandt, als sogenannte „Amnioninversion“ unter Belassung des OZ-Sackes, wie erstmals 1991 beschrieben⁴⁵.

Ebenso wird die Möglichkeit eines vollständig nahtlosen Wundverschlusses („sutureless“) durch Spontanverschluss mithilfe der Nabelschnur als Abdeckung und synthetischer Verbände, nach erfolgreicher Rückverlagerung der Eingeweide erprobt⁵⁰. Diese Methode wurde in unserem Untersuchungszeitraum noch nicht angewandt. Manche Autoren sehen keinen Unterschied zu operativen Verfahren, hinsichtlich der Zeit bis zur vollständigen enteralen Ernährung, der Häufigkeit von durch vaskuläre Zugänge bedingten Infektionen, sowie der Beatmungszeit und der Aufenthaltsdauer auf NICU⁹⁹. Fraser et al. dagegen konnten 2020 zeigen, dass diese nahtlose Verschlussmethode bei Neugeborenen mit GS mit weniger Allgemeinanästhesien, einer verkürzten Beatmungszeit, einem geringeren Einsatz von Antibiotika, sowie einer geringeren Infektionsrate einhergeht⁵². Andere Untersuchungen zeigen eine durch diese Methode bedingte verlängerte stationäre Liegedauer und damit einhergehende Komplikationen, sowie eine verlängerten Zeit bis zum vollständigen Kostaufbau⁵¹. Bei etwa 60% bis 80% der Patienten verbleibt eine Nabelhernie, ohne funktionelle Signifikanz⁵⁰. Die Studienlage bezüglich des Outcomes dieser Methode variiert also sehr stark, dies kann durch die häufig nur sehr kleinen Fallzahlen bedingt sein. Zu beachten ist ebenso, dass diese Methode bislang nur bei Neugeborenen mit isolierter GS angewandt wurde. Für diese Patientengruppe scheint das nahtlose Verfahren jedoch eine praktikable Methode zu sein.

4.3.3.2.1.3 Primäre Patchanlage

Als Alternative zum Verschluss bei viszeral-abdominaler Disproportion wird in unserem Studienkollektiv sowohl bei der GS als auch bei der OZ in wenigen Fällen die primäre Versorgung per Patchanlage angewandt. Diese erfolgt insgesamt in einer nur sehr kleinen Stichprobe, überwiegend jedoch bei Patienten mit GS, welche 71% aller Patchversorgungen ausmacht.

Hervorzuheben ist insbesondere, dass in unserer Untersuchung alle Patienten mit Patchverschluss als Erstversorgungstechnik eine infektiöse Komplikation entwickeln.

Während alle Patienten mit primärer Goretex-, Permacol- oder Ultrapro-Mesh Versorgung eine Infektion des einliegenden Patches erleiden, kommt es bei Patienten mit primärer Perikardpatchanlage in unserer Analyse nicht zu Patchinfektionen. Dies scheint allerdings eher durch die nur sehr kleine Fallzahl begründet zu sein. Folglich sollte die Erstversorgung mittels Patch grundsätzlich in Frage gestellt und alternative Methoden evaluiert werden.

Auch eine Studie von Roux et al. zu den operativen Versorgungsmethoden großer OZ zeigte eine Patchinfektionsrate von 71%, wobei insbesondere alle Patches, über denen kein Hautverschluss erfolgen konnte, vorzeitig wegen Auftreten einer Sepsis entfernt werden mussten⁹. Relevant ist folglich vor allem, ob der Patch vollständig mit körpereigenem Gewebe gedeckt ist, denn ein freiliegender Patch führt nahezu immer zu Patchinfektionen. Insgesamt ist in unserer Analyse bei über der Hälfte der angewandten Patches der immer anzustrebende Hautverschluss nicht möglich.

Bereits einige Studien widmeten sich daher, aufgrund der hohen Komplikationsraten von synthetischen Patches, der Evaluation möglicher Alternativen. Eine Möglichkeit stellen resorbierbare biologische Patches dar, welche eine höhere Resistenz gegenüber Infektionen aufweisen und insbesondere ein geringeres Risiko für chronische Infektionen darstellen sollen.

Ein Beispiel ist der „Surgisis“-Patch, bestehend aus Dünndarmsubmukosa des Schweines. Das bestehende Gerüst aus extrazellulärer Matrix erlaubt das Einwachsen von Fibroblasten und kann folglich mit dem Kind mitwachsen. Außerdem ist dieser Patch selbstauflösend und muss nicht wie alloplastische Patches im Verlauf entfernt werden. Im Bereich der angeborenen Zwerchfeldefekte und auch in der Hernienchirurgie bei Erwachsenen werden diese Patches bereits angewandt. Jedoch

haben sich biologische Patches in diesem Anwendungsfeld nicht bewährt, da sie sehr häufig zu Rezidiven führen, beziehungsweise vorzeitig aufgelöst werden, sodass der Defekt persistiert¹⁰⁰. Beres et al. untersuchten 2012 erstmals ein größeres Kollektiv aus GS und OZ, welche mit „Surgisis“ behandelt wurden. Hierbei zeigte sich bei fast der Hälfte der Patienten eine antibiotikapflichtige Wundinfektion.

Zudem trat bei 38% der Neugeborenen nebenbefundlich eine behandlungspflichtige Hernienbildung auf, welche allerdings nicht mit den bestehenden Wundinfektionen in Zusammenhang gesetzt wurde⁴².

Andere Studien zeigen wiederum deutliche Vorteile dieser biologischen Patches auf. Eine retrospektive Studie aus Münster untersuchte beispielsweise die Anwendung eines Rinder-Perikard-Patches, des sogenannten „Tutopatch“, beziehungsweise „Tutomesh“. Diese können sowohl zum Faszienverschluss (Patch), als auch in fenestrierter Form als temporärer Hautpatch (Mesh), welcher mit einsetzender Granulation entfernt wird, angewandt werden. Es zeigte sich bei nur einem von 29 Patienten eine Wundinfektion und in insgesamt 5 Fällen eine ZVK assoziierte Sepsis. Abstoßungsreaktionen traten nicht auf. Ein wesentlicher Vorteil gegenüber synthetischer Patches bestand hier, insbesondere in Bezug auf die Behandlungsmöglichkeiten bei bestehender Patchinfektion, in der Möglichkeit des Durchdringens eines Antibiotikums durch die Kollagenmatrix, was den konservativen Behandlungserfolg steigern und chronische Infektionen reduzieren konnte¹⁰¹.

In unserer Analyse werden biologische Patches in insgesamt nur 24% der Fälle angewandt.

Die Eigenschaften dieser biologischen Patches entsprechen den früher angewandten Durapatches, deren Benutzung jedoch mit Ausbruch der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit in England in den späten 1990er Jahren eingestellt wurde. Eine 15 Jahresanalyse aus Münster zeigte unter Anwendung dieser Durapatches eine Infektionsrate der Patches von 6%, welche alle erfolgreich konservativ behandelt werden konnten¹⁰².

Zmora et al. verglichen in ihrer retrospektiven Studie weitere biologische Prothesen, beispielsweise auch „Surgisis“ (Dünndarmsubmukosa des Schweines), „Alloderm“ (azelluläre Hautmatrix aus menschlicher Leichenhaut), „Strattice“ (azelluläre Schweinehaut) und „Permacol“ (Kollagenimplantat von Schweinen)⁴³. Interessanterweise wurden biologischen Prothesen in dieser Studie sogar in 22 von 23 Fällen angewandt, bei denen bereits eine kontaminierte offene Wunde bestand, das heißt die Bauchwand galt vor Implantation des Patches als kontaminiert oder sogar infiziert. Bei der Hälfte der Patienten konnte kein Hautverschluss erfolgen, die Komplikationsraten unterschieden sich hier jedoch nicht. Es musste nur ein Patch wegen einer subkutanen Infektion entfernt werden. Die Hauptproblematik bestand

in einer nachfolgenden Adhäsionsbildung, einer Fistelbildung, sowie einer Hernienbildung. Die Rate an Hernien war jedoch vergleichbar mit derer bei synthetischen Patches. Zwischen den einzelnen biologischen Patcharten zeigten sich keine Unterschiede.

Einschränkend muss an dieser Stelle jedoch das in unserer Untersuchung sehr kleine Patientenkollektiv, bei insgesamt sehr selten durchgeführter primärer Patchversorgung erwähnt werden. In Anbetracht der oben beleuchteten Studienlage sollte die Patchanwendung grundsätzlich sehr restriktiv erfolgen. Biologische Prothesen können insbesondere in der Primärversorgung eine valable Alternative zu synthetischen Patches darstellen. In Hinblick auf chronische Patchinfektionen könnte hier ein verbessertes Management erzielt werden, denn chronische Patchinfektionen sind in unserem Kollektiv in 60% der Fälle auf synthetische Patches und in 40% auf biologische Patches zurückzuführen. Ein Vorteil biologischer Patches kann in der Anwendung bei kontaminierten Wunden und in der Möglichkeit einer Durchführung ohne Hautverschluss, im Gegensatz zu synthetischen Prothesen liegen.

Hier werden weitere prospektive multizentrische Studien mit ausreichenden Fallzahlen notwendig sein, um eine endgültige Antwort auf die Frage, welche Art des Patches zu bevorzugen ist, geben zu können.

4.3.3.2.1.4 Alternative Methoden

Eine neuere alternative Methode stellt das sogenannte „fasciotens® Abdomen“, als intraoperatives Fasziensretraktionssystem dar, welches aktuell insbesondere bei großen Bauchwandhernien oder dem Verschluss eines offenen Abdomens angewandt wird^{46, 47}. Es soll durch intraoperativen vertikalen Zug auf die Faszien das intraabdominale Volumen erhöhen und infolgedessen den intraabdominalen Druck senken, wodurch die Direktverschlussrate erhöht werden könne. Aktuelle Studien zeigen, dass nach intraoperativer Dehnung der Faszie über 30 Minuten der mediane Längengewinn an der seitlichen Bauchdecke durchschnittlich 12 cm beträgt. Dies ermöglicht in den meisten Fällen einen spannungsfreien Verschluss, beziehungsweise eine erleichterte Mesheinlage^{103, 104}. Ziegler et al. konnten in einer aktuellen Studie von 2024 zeigen, dass hierdurch ein früher, spannungsfreier, fasziärer Verschluss bei Neugeborenen mit großer OZ und komplexer GS erzielt werden kann. Ein vollständiger Verschluss der Faszien wurde nach einer medianen

Zeit von 5 bis 7 Tagen erreicht und es traten keine Infektionen, Fälle eines abdominalen Kompartmentsyndroms oder einer ventralen Hernienbildung auf⁴⁷. Somit stellt dies ein vielversprechendes alternatives oder ergänzendes Verfahren dar, jedoch fehlen aktuell noch weitere, großflächigere Studien zu der Anwendung bei angeborenen Bauchwanddefekten.

Eine weitere Alternative stellt ebenso die Komponentenseparation („Lateral Release“) zur Faszienmobilisation dar⁴⁸. Da dieses Verfahren bislang vor allem in der Hernienchirurgie eingesetzt wurde, fehlen aktuell noch großangelegte Studien zu der Anwendung bei angeborenen Bauchwanddefekten. Die bestehenden Fallberichte zu dem Verfahren bei angeborenen Bauchwanddefekten legen jedoch nahe, dass die Komponentenseparation eine praktikable Methode zur Rekonstruktion der Bauchwand mit geringem Risiko für schwerwiegende Komplikationen darstellt¹⁰⁵. Diese Technik kann durch den Einsatz von Gewebedehnungsapparaten (beispielsweise „Fasciotens“) und Patchanlagen ergänzt werden. Dies zeigte die Studie von Segal et al. von 2022. Hierbei wurde bei Unmöglichkeit eines primären Verschlusses zunächst mittels Gewebedehnung ein ausreichendes Volumen von Haut, Muskel und faszialen Komponenten erreicht und anschließend die Komponentenseparation mit oder ohne Netzeinlage durchgeführt, um den Bauchwandverschluss zu ermöglichen. Die Infektionsrate der Operationsstelle lag bei 18,2% der Patienten. Insgesamt scheint somit auch die gestaffelte Rekonstruktion in Form einer Gewebedehnungsapparat-unterstützten Komponententrennung eine effektive Methode zum Bauchwandverschluss darzustellen¹⁰⁶.

Zum Datenerfassungszeitraum unserer Analyse wurden diese alternativen Methoden noch nicht durchgeführt, finden jedoch aktuell am Universitätsklinikum Mannheim zunehmende Anwendung.

4.3.3.2.2 Operative Sekundärversorgung

Als sekundäre operative Versorgungstechnik nach primär erfolgter Schusterplastik erfolgt in unserer Erhebung häufiger eine sekundäre Patchanlage als eine Direktnaht. Während in der Gruppe der sekundären Direktnaht die GS überwiegt, ist es bei den sekundären Patchversorgungen die OZ.

Patchanlagen werden insgesamt häufiger sekundär, anstatt zur primären postnatalen Versorgung angewandt. Im Vergleich sind es in unserem

Studienkollektiv häufiger synthetische Patches, eine spätere Versorgung mittels eines biologischen Implantates ist selten. Überraschenderweise kommt es, im Gegensatz zur primären Patchversorgung, bei einer sekundären Patchanlage nach stattgehabter Schusterplastik nicht bei jedem Kind zu einer Infektion. Die allgemeine Infektionsrate, welche Infektionen aller Arten einschließt, ist mit 71% dennoch beachtlich. Spezifischer tritt eine Patchinfektion hier in 59% der Fälle auf.

Zwar scheint die Art der sekundären Versorgung im Gegensatz zur Art der operativen Primärversorgung keinen Einfluss auf die allgemeine Infektionsrate der Neugeborenen zu haben, der Direktverschluss scheint in dieser Hinsicht gleichwertig zur sekundären Patchversorgung zu sein. Jedoch treten bei über der Hälfte der Patienten auch nach sekundärer Versorgung mit meist synthetischen Patches Patchinfektionen auf, weshalb auch hier nach möglichen Alternativen gesucht werden sollte, um diese zukünftig zu vermeiden (vgl. Abschnitt 4.3.3.2.1.3). Insgesamt fehlen diesbezüglich Vergleichsstudien.

4.3.4 Stationäre Versorgung

4.3.4.1 Intubation und Beatmung

79% der Patienten werden postnatal intubiert und im Median 5 Tage beatmet. Die Intubationsrate ist bei Patienten mit Infektion doppelt so hoch und die Beatmungsdauer auch doppelt so lange, verglichen mit Patienten ohne Infektion. Somit sollte die Beatmungszeit zur Vermeidung von Infektionen so weit wie möglich minimiert werden.

4.3.4.2 Parenterale Ernährung und Kostaufbau

Die mediane Dauer einer parenteralen Ernährung liegt bei 25 Tagen. Patienten mit Infektionen zeigen mit im Median 46 Tagen signifikant verlängerte Zeiten, genauso wie einen deutlich späteren oralen Kostaufbau. Doch ist eine erhöhte Infektionsrate eher Ursache oder die Folge einer verlängerten parenteralen Ernährung, beziehungsweise eines späten Kostaufbaus?

Schlueter et al. sahen in ihrer Untersuchung eine verlängerte intravenöse Ernährung als Folge stattgehabter Infektionen⁵⁷. Andere Studien zeigten hingegen, dass eine frühzeitige enterale Ernährung Infektionen vermeiden kann^{17, 98}. So leiteten auch Khalil et al. anhand ihrer Ergebnisse ab, dass ein frühzeitiger enteraler Kostaufbau Wundinfektionen vorbeugen könne⁶⁰. Auch Singh et al. konnten eine

niedrigere Rate an Septitiden bei Neugeborenen mit Beginn einer enteralen Ernährung in weniger als 10 postoperativen Tagen nachweisen⁹⁴. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung lieferten Cruccetti et al., sie zeigten, dass die Entzündungsreaktion auf eine bakterielle Belastung bei Säuglingen unter parenteraler Ernährung verstärkt ausfiel, im Vergleich zu enteral ernährten Säuglingen¹⁰⁷.

Eine weitere mögliche Erklärung für Infektionen als Folge einer verlängerten intravenösen Ernährung ist, dass als Konsequenz ebenso verlängerte Liegezeiten von zentralvenösen Zugängen bestehen, was nachweislich mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergeht⁵⁶.

Zu Bedenken ist bei Auswertung dieser Ergebnisse, dass die Infektionsgruppe überwiegend aus Kindern mit GS besteht und für diese Gruppe sowohl die Zeit der parenteralen Ernährung als auch die Zeit bis zum oralen Kostaufbau im Gegensatz zur OZ signifikant verlängert ist. Zum einen kann dies an der höheren Frühgeburtlichkeitsrate in der GS-Gruppe liegen, so sind Neugeborene mit geringem Gestationsalter meist länger auf eine parenterale Ernährung angewiesen. So zeigten Carnaghan et al. eine hochsignifikante Korrelation zwischen einem geringen Gestationsalter und einer verlängerten parenteralen Ernährungsdauer⁴⁰. Zum anderen dürften vor allem die häufigeren gastrointestinalen Begleitfehlbildungen der GS und insbesondere die damit einhergehenden Komplikationen wie Motilitätsstörungen und das Vorkommen eines Ileus oder Kurzdarmsyndroms ursächlich für eine verlängerte Zeit bis zum oralen Kostaufbau sein. Viele Untersuchungen können außerdem belegen, dass diese Gruppe der komplexen GS signifikant verlängerte Zeiten der TPN aufweist^{22, 25}.

Zusammenfassend sollte, unabhängig davon, ob eine Infektion als Ursache oder Folge einer verlängerten parenteralen Ernährung angesehen wird, eine möglichst frühe enterale Ernährung angestrebt werden.

4.3.4.3 Stationäre Aufenthalte und Verweildauer

Die mediane stationäre Verweildauer nach primärer operativer Versorgung liegt bei 62 Tagen. Hierbei zeigen Patienten mit Infektion signifikant häufigere und verlängerte stationäre Aufenthalte. Dies konnten mehrere Studien bestätigen, so auch Schlueter et al. oder Baird et al.^{57, 58}.

Beachtet werden sollte auch hier das Überwiegen der GS in der Infektionsgruppe, welche im Vergleich mit der OZ eine signifikant verlängerte Verweildauer zeigt.

Diese Tendenz zeigte sich auch in einem großangelegten Review von 2014, mit einer doppelt so hohen Krankenhausaufenthaltsdauer der GS im Gegensatz zur OZ. Dies erklärt sich insbesondere durch die höhere allgemeine Komplikationsrate, den verzögerten Kostaufbau durch gastrointestinale Komplikationen und den höheren Anteil an Frühgeborenen in dieser Gruppe¹. Dem gegenüberstehend berichten wenige Studien von einer verlängerten Verweildauer für die Gruppe der OZ, insbesondere aufgrund der hohen Rate an Sekundärverschlüssen für diese Gruppe¹⁷. Diese Beobachtung konnte in unserer Analyse nicht bestätigt werden.

Schlussfolgernd kann die Entwicklung von infektiösen Komplikationen also sowohl eine Ursache, als auch eine mögliche Folge einer verlängerten stationären Aufenthaltsdauer, beziehungsweise einer verlängerten Beatmungszeit oder einer verlängerten Dauer bis zum Kostaufbau darstellen.

4.4 Komplexe Gruppe der GS

In unserer Studie sind 38% der GS der Gruppe der komplexen GS zuzuordnen. In der Literatur variieren die Raten an komplexen GS stark und werden mit 17 bis 30% angegeben^{1, 22, 25}.

Die häufigste angeborene Fehlbildung in dieser Gruppe ist die intestinale Atresie, welche sich bei 67% der komplexen und 25% aller GS zeigt²⁴. Dies scheint auch die einzige gastrointestinale Fehlbildung zu sein, welche die Infektionsraten der Neugeborenen beeinflusst. So bedarf diese eine angepasste operative Behandlung in Form einer Anastomose, Darmresektion oder Stoma-Anlage, was mit einer erhöhten Anzahl an Operationen und verlängerten Verweildauer einhergeht¹⁸. Auch der durch die Darmmotilitätsstörungen verzögerte orale Kostaufbau kann zu einer erhöhten Infektionsrate, durch länger bestehende Katheteranlagen beitragen.

4.4.1 Infektionen

Viele Studien konnten bereits beweisen, dass eine komplexe GS mit einer erhöhten allgemeinen Komplikationsrate einhergeht. Doch ist diese Gruppe auch anfälliger für Infektionen?

Es zeigt sich in unserer Untersuchung, dass sich die erhöhte Morbidität dieser Gruppe nicht vorrangig auf infektiöse Komplikationen zurückführen lässt. In der gesamten GS-Gruppe tritt eine hohe allgemeine Infektionsrate auf, der Unterschied

im Vergleich zwischen komplexer GS-Gruppe mit 83%, zu der isolierten GS mit 75% ist nicht signifikant. So auch bei Molik et al., hier zeigte sich kein Unterschied in den Infektionsraten und Infektionsarten zwischen isolierter und komplexer GS²⁵. Dagegen gingen Wallace et al. von einer Assoziation zwischen komplexer GS und einer erhöhten allgemeinen Infektionsrate aus⁵⁶.

In unserer Untersuchung kommt es aber, im Gegensatz zu der nicht signifikant unterschiedlichen allgemeinen Infektionsrate, in der Gruppe der komplexen GS signifikant häufiger zu Wundinfektionen und Septitiden, insbesondere Translokationsseptitiden. Es gibt folglich Infektionsuntergruppen, welche bei Patienten mit komplexer GS vermehrt auftreten, im Gegensatz zur isolierten GS. Auch Bergholz et al. konnten in ihrer Metaanalyse eine erhöhte Sepsisrate innerhalb der komplexen GS Gruppe nachweisen²².

Das klinische Management bezüglich einer empirischen postnatalen Antibiotikagabe unterscheidet sich in Art, Zeitpunkt und Dauer nicht zu dem der isolierten GS. Bei ähnlichen Infektionsraten scheint auch kein unterschiedliches Handling der Antibiotikagabe zwischen isolierter und komplexer GS angezeigt zu sein. Jedoch sollte insbesondere bei Neugeborenen mit komplexer GS eine erhöhte Vigilanz im klinischen Alltag bezüglich des Erkennens septischer Komplikationen herrschen.

4.4.2 Geburt und Frühgeburtlichkeit

In Hinblick auf die vorrangige Entbindung per Sectio Caesarea unterscheiden sich die isolierte und komplexe GS nicht. Jedoch differieren unsere Ergebnisse bezüglich des Gestationsalters und Gewichtes bei Geburt zu manchen Studien. Während sich in unserem Studienkollektiv, wie auch bei Bergholz et al., keine erhöhte Frühgeburtlichkeit der komplexen GS zeigt²², wiesen Molik et al. ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht und Alter der komplexen GS nach²⁵. Dies ist vor allem auf die Annahme zurückzuführen, dass die komplexe GS als einzige Gruppe bei intra- oder extraabdominaler Darmdilatation von einer frühzeitigeren Geburt profitieren könne, um weitere Darmschäden zu vermeiden⁴⁰. Insbesondere die intraabdominale intrauterine Darmschlingenerweiterung scheint ein valabler Prädiktor für das Vorliegen einer Darmatresie zu sein³⁶. Auch hier wird es weitere Studien benötigen, um herauszufinden, unter welchen Umständen eine vorzeitige Entbindung anzustreben ist.

4.4.3 Operative Versorgung

Es zeigt sich für die Gruppe der komplexen GS eine durch die gastrointestinalen Begleitfehlbildungen zu erklärende erhöhte Gesamtdauer- und Anzahl. So benötigt ein Großteil der Kinder mit komplexer GS eine Darmresektion oder weitere Folgeoperationen²⁴.

Jedoch unterscheiden sich die Dauer bis zur Rückverlagerung der eventrierten Organe, sowie die Art der operativen Primär- und Sekundärversorgung nicht zu derer der isolierten GS. Hier kommen unsere Ergebnisse mit anderen Studien überein, auch dort erfolgt in beiden Gruppen ein ähnliches operatives Management. In der Analyse von Bergholz et al. zeigte sich, dass die Art der operativen Methode keinen Einfluss auf das spätere Outcome dieser Kinder zu haben scheint²².

Die operative Versorgung gestaltet sich jedoch aufwändiger, mit häufigeren Anus praeter Anlagen und Darmresektionen. Es stellt sich folglich die Frage, ob das bestehende Management in Anbetracht der erhöhten Morbidität der Gruppe der komplexen GS angepasst werden sollte und stärker zwischen isolierter und komplexer GS differenziert werden muss.

4.4.4 Stationäre Versorgung

Wie in allen zu dieser Thematik vorliegenden Untersuchungen, bestehen auch in unserer Analyse für die Gruppe der komplexen GS signifikant verlängerte Beatmungszeiten, sowie verlängerte Zeiten der parenteralen Ernährung und eine verlängerte stationäre Aufenthaltsdauer^{22, 24, 25}.

Während Broviackatheteranlagen signifikant häufiger notwendig sind, ist die Anzahl an Katheterinfektionen in dieser Gruppe nicht erhöht.

Insgesamt weist die Gruppe der komplexen GS einen protrahierten Genesungsverlauf mit höherer Morbidität, insbesondere durch gastrointestinale Komplikationen und verlängerte Zeiten bis zu einem oralen Kostaufbau durch Darmmotilitätsstörungen auf.

Das Management dieser Gruppe gestaltet sich durch die komplexe operative Versorgung und eine hohe Anzahl an Folgeoperationen erschwert. Die Versorgung der Neugeborenen mit komplexer GS erweist sich folglich noch immer als sehr heterogen und muss individuell angepasst werden, es existieren zudem nur wenige Studien, welche sich mit dieser Untergruppe beschäftigen. In Anbetracht der potenziell erhöhten gastrointestinalen Komplikationsraten ist eine frühzeitige

Risikostratifizierung in isolierte und komplexe GS sinnvoll¹⁰⁸. Zu betonen ist jedoch, dass die Morbidität dieser Gruppe anhand unserer Ergebnisse nicht vorrangig auf infektiöse Komplikationen zurückzuführen scheint.

4.5 Limitationen dieser Studie

Wie ein Großteil der bestehenden Studien zu dieser Thematik wird auch unsere Analyse insbesondere durch die mit der Seltenheit der untersuchten Krankheitsbilder einhergehenden niedrigen Fallzahl limitiert.

Auffällig ist in unserer monozentrischen Erhebung insbesondere die hohe allgemeine Infektionsrate von 60%, welche über den in der Literatur angegebenen Infektionsraten liegt. Hier muss einschränkend erwähnt werden, dass die Erhebungsdauer in der Literatur häufig wesentlich kürzer, als die von uns festgelegte Dauer von 2 Jahren ist. Dadurch werden in unserer Untersuchung mehr Infektionen erfasst. Fraglich ist ebenso, wie hoch der Confounder-Effekt der intensivmedizinischen Behandlung auf die Infektionsraten ist und welche Infektionen tatsächlich vor allem auf den angeborenen Bauchwanddefekt selbst zurückzuführen sind.

Weiterhin ist zu erwähnen, dass die nur wenigen vorhandenen Studien bezüglich Infektionsraten bei angeborenen Bauchwanddefekten meist nur Kinder mit GS einschließen, hier auch oft nur die isolierte GS. Somit sind die Ergebnisse nur mit Einschränkungen mit unserer Erhebung, in der auch Kinder mit OZ und komplexer GS eingeschlossen werden, vergleichbar.

Bezüglich der Infektionsraten bei komplexer GS differieren unsere Beobachtungen zu anderen Studien, zu beachten ist in diesem Kontext die hier sehr kleine Stichprobenanzahl der komplexen GS.

Zusammenfassend bedarf es großangelegt multizentrische Studien, um das Problem der kleinen Stichproben zu umgehen.

4.6 Ausblick

4.6.1 Entwicklung eines Risiko-Scores für Infektionen

Da nun Risikofaktoren für Infektionen bei Kindern mit angeborenen Bauchwanddefekten aufgezeigt werden können, gilt es dieses Wissen im klinischen Alltag umzusetzen.

Möglich erscheint die Entwicklung eines Risiko-Scores für Infektionen analog des „Gastroschisis prognostic score“ (GPS) von Cowan et al.¹⁰⁸. Die Autoren entwickelten einen Score zur Prädiktion des Outcomes von Kindern mit GS, anhand einer visuellen Beurteilung des Darmes der Neugeborenen nach Geburt, in Einbezug des Geburtsgewichtes. Darauffolgend erfolgte eine Einteilung der Kinder in Niedrig- und Hochrisikokategorien. Es zeigte sich in Untersuchungen von Baird et al., dass sich dieser Score für eine frühe Risikostratifizierung für infektiöse Komplikationen eignet, insbesondere für Wundinfektionen und Katheterinfektionen⁵⁸.

Sinnvoll wäre daher ein spezifischerer auf Infektionen ausgerichteter Score, um die prophylaktischen antibiotischen Gaben an bestehende Risikofaktoren anzupassen und Neugeborene, welche von einer zusätzlichen oder verlängerten Gabe profitieren zu selektieren.

4.6.2 Ein Blick in die Zukunft: Fetoskopische Behandlungsmöglichkeiten

In Anbetracht der stetig wachsenden Möglichkeiten und Erfolge fetoskopischer Operationen bei anderen angeborenen Fehlbildungen, beispielsweise der Spina bifida, stellt sich zunehmend die Frage nach einer pränatalen Behandlung angeborener Bauchwanddefekte.

Studien diesbezüglich werden vor allem durch eine iatrogen herbeigeführte GS im Tierversuch an Schafen durchgeführt, so auch in einem Tierversuch durch Prof. Kohl et al. von 2009¹⁰⁹. Die makroskopischen Darmwandveränderungen gleichen denen von menschlichen Feten, somit sind die Ergebnisse auf den Menschen übertragbar¹¹⁰. Es konnte erfolgreich eine pränatale Erweiterung des Defektes zur Schonung des Darmes, beziehungsweise Vermeidung einer Nabelschnurkonstriktion erfolgen. Eine intrauterine Rückverlagerung des Darmes mit Bauchwandverschluss war jedoch bislang nicht erfolgreich möglich. Grund hierfür war eine darauffolgende sofortige hämodynamische Instabilität der Feten.

Eine Überlegung in Anbetracht dieser Studienergebnisse wäre, ob auf diese Weise insbesondere bei der komplexen GS relevante Darmischämien und Darmverluste durch eine pränatale Erweiterung der Bruchlücke vermieden werden könnten. Auch ein neueres Review von Joyeux et al. von 2021 plädierte bei zunehmendem Fortschritt im Bereich fetoskopischer Operationen für eine Reevaluation fetoskopischer Behandlungsmethoden speziell für die Risikogruppe der komplexen GS¹¹¹.

Eine Alternative stellt ein Amnionflüssigkeitsaustausch dar, um toxische Abbauprodukte zu reduzieren, welche den prolabierte Darm schädigen und aufgrund einer Entzündungsreaktion zu einer Darmdilatation führen können. Bereits 1998 wurden erste Fallberichte diesbezüglich veröffentlicht¹¹², jedoch wurde diese Methode aufgrund des unklaren Einflusses auf das Gesamtüberleben, sowie auf die Lungen- und Darmfunktion der Neugeborenen nie klinisch etabliert. In den letzten Jahren gewannen der Amnionaustausch und Amnionauffüllungen bei anderen Krankheitsbildern immer weiter an Bedeutung und sind heute zunehmend klinisch etabliert. Auch am Universitätsklinikum Mannheim werden aktuell regelmäßig Fruchtwasserauffüllungen in anderen Indikationen durchgeführt, weshalb diese Methode auch in Bezug auf angeborene Bauchwanddefekte in klinischen Studien reevaluiert werden sollte.

4.6.3 Zukunftsstrategien zur Minimierung von Infektionen

Zusammenfassend betrachtet können anhand unserer Untersuchung folgende Strategien zum Management von angeborenen Bauchwanddefekten in Hinblick auf eine postnatale Infektionsreduktion abgeleitet werden:

- Die Geburt sollte, wenn aus geburtshilflicher Sicht vertretbar, so spät wie möglich erfolgen, um die Folgen einer Frühgeburtlichkeit zu minimieren.
- Der Geburtsmodus hat keinen Einfluss auf die Infektionsraten, daher besteht keine allgemeingültige Empfehlung zur Sectio Caesarea.
- Es sollte immer der Versuch des Primärverschlusses per Direktnaht erfolgen und kein routinemäßiger Silogebrauch stattfinden. Dieser kann dann erfolgen, wenn aufgrund einer viszeral-abdominalen Disproportion kein Primärverschluss möglich ist. Entscheidend für die Infektionsrate ist die operative Primärversorgung.
- Es muss eine Alternative zu dem in vielen Zentren noch immer häufig angewandten primären Patchverschluss etabliert werden, da alle Patienten mit synthetischen Patches eine Infektion entwickelten. Mögliche Alternativen werden in Abschnitt 4.3.3.2.1 beleuchtet.
- Die initiale empirische Antibiotikagabe, abseits der perioperativen antibiotischen Therapie, sollte in Anbetracht der aktuellen Studienlage und des meist späten Infektionszeitpunktes kritisch hinterfragt werden. Zwar war diese zum Datenerfassungszeitpunkt noch in vielen Zentren regelhaft etabliert, jedoch ist bereits heute ein Paradigmenwechsel zu beobachten und diese

entspricht daher meist nicht mehr dem angewandten Klinikstandard. Die Notwendigkeit, beziehungsweise vor allem die Dauer einer antibiotischen Gabe, gilt es an die individuelle Risikokonstellation des Neugeborenen anzupassen, gegebenenfalls durch Entwicklung eines Punkte-Scores (siehe Abschnitt 4.6.1.). Zumindest muss ein klinikübergreifendes, einheitliches Handlungsschema gemäß eines ABS erarbeitet werden.

- Es besteht kein Grund für ein unterschiedliches Handling der prophylaktischen Antibiotikagabe zwischen isolierter GS und komplexer GS, bei ähnlichem allgemeinem Risiko für infektiöse Komplikationen. Dagegen sollten die OZ und GS aus infektiologischer Sicht als gesonderte Entitäten betrachtet werden, so sind vor allem Kinder mit GS vermehrt von Infektionen betroffen.
- Um Infektionen zu minimieren, sollte eine möglichst frühzeitige enterale Ernährung, sowie eine möglichst kurze Beatmungszeit angestrebt werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die beiden häufigsten angeborenen Fehlbildungen der vorderen Bauchwand, die Gastroschisis und Omphalozele, erweisen sich noch immer als eine relevante kinderchirurgische Herausforderung, nicht zuletzt aufgrund der kontroversen Studienlage bezüglich einer optimalen Versorgung, insbesondere bezogen auf postnatale Infektionen.

Methoden: Für die vorliegende Arbeit wurde retrospektiv ein Kollektiv aus 63 Neugeborenen, darunter 32 mit Gastroschisis und 31 mit Omphalozele, welche in den Jahren 2010 bis 2020 in der kinderchirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheim postnatal behandelt wurden, analysiert. Hauptbeobachtungsgröße der Studie stellte die Inzidenz, sowie die Art und der Zeitpunkt infektiöser Komplikationen dieser Neugeborenen innerhalb der ersten zwei Lebensjahre dar. Ziel war die Detektion prädisponierender und postnataler Einflussfaktoren auf Infektionen, um diese zukünftig im klinischen Alltag zu minimieren. Hierzu wurde insbesondere der Nutzen einer zum Datenerfassungszeitpunkt etablierten postnatalen empirischen Antibiotikagabe kritisch überprüft.

Ergebnisse: Es zeigt sich eine allgemeine Infektionsrate von 60% innerhalb der Gesamtstichprobe. 66% aller Infektionsträger gehören der Untergruppe der Gastroschisis an, hier treten Infektionen deutlich früher und häufiger auf als bei der Untergruppe der Omphalozele. Die Untergruppe der komplexen Gastroschisis hingegen zeigt im Vergleich zur isolierten Gastroschisis keine erhöhte Infektionsrate. Die häufigsten Infektionsarten stellen lokale ZVK-Infektionen (24%), gefolgt von Septitiden (22%) und Patchinfektionen (22%) dar. Haupterreger für jede Art der Infektion sind grampositive Hautkeime, insbesondere Koagulase negative Staphylokokken (KNS).

90% der Patienten erhalten eine postnatale empirische Antibiotikagabe ohne Infektionsnachweis, unabhängig von einer perioperativen Prophylaxe (PAP). Die Gabe von meist Ampicillin und Gentamycin erfolgt in 83% der Fälle noch am Entbindungstag und durchschnittlich für eine Dauer zwischen 7 und 10 Tagen postnatal. Patienten mit erfolgter postnataler antibiotischer Gabe zeigen eine insgesamt erhöhte Infektionsrate, welche sogar mit der Dauer der Antibiotikagabe zunimmt. Ein Großteil der Infektionen tritt jedoch erstmals weit nach Beendigung dieser postnatalen Antibiotikagabe auf.

Es zeigt sich ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit und dem Auftreten postnataler Infektionen, denn 73% aller Frühgeborenen erleiden eine Infektion ($p=0,0073$). Insgesamt werden 85% aller Neugeborenen per Sectio Caesarea und 15 % vaginal entbunden. Das Auftreten einer Infektion scheint jedoch unabhängig vom Geburtsmodus zu sein ($p=0,0774$).

Während 40% der Patienten im Rahmen der operativen Erstversorgung per Faszienverschluss durch Direktnaht versorgt werden, werden 49% mittels Schusterplastik (Silo) und 11% der Patienten mittels Patchanlage operativ versorgt. Ein sekundärer Bauchwandverschluss mit Silo geht trotz längster prophylaktischer Antibiotikagabe mit einer erhöhten Infektionsrate, im Vergleich zu einer Direktnaht einher ($p=0,0177$). Dagegen entwickeln alle Patienten mit Patchverschluss als Erstversorgungstechnik eine infektiöse Komplikation.

Diskussion: Zusammenfassend kann in Hinblick auf eine dringend notwendige postnatale Infektionsreduktion abgeleitet werden, dass die operative Primärversorgung entscheidend für die Infektionsrate der Neugeborenen ist. Es sollte immer der Versuch des Primärverschlusses per Direktnaht erfolgen, da eine Siloanwendung mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergeht. Diese sollte daher nur erfolgen, wenn aufgrund einer viszeral-abdominalen Disproportion kein Primärverschluss möglich ist. Von einem primären Patchverschluss sollte aufgrund der hohen Infektionsrate abgesehen und Alternativen etabliert werden. Es sollte zudem eine möglichst frühzeitige enterale Ernährung, sowie eine möglichst kurze Beatmungszeit angestrebt werden. Es besteht aus infektiologischer Sicht keine allgemeingültige Empfehlung zur Sectio Caesarea. Die Geburt sollte jedoch zur Vermeidung einer Frühgeburtlichkeit so spät wie möglich erfolgen.

Die zum Datenerhebungszeitraum allgemein etablierte prophylaktische postnatale Antibiotikagabe, abseits der perioperativen Therapie, ist nicht erfolgreich und sollte in Anbetracht der aktuellen Studienlage und des späten Infektionszeitpunktes kritisch hinterfragt werden. Deren Notwendigkeit und Dauer muss an die individuelle Risikokonstellation des Neugeborenen angepasst werden. Auch wenn heute bereits ein Paradigmenwechsel bezüglich dieser prophylaktischen Antibiotikagabe stattfindet und diese nicht mehr allgemeingültig etabliert ist, fehlt weiterhin ein klinikübergreifendes einheitliches Handlungsschema gemäß eines „Antibiotic-Stewardship“ für angeborene Bauchwanddefekte.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Lakshminarayanan, B, Lakhoo, K: Abdominal wall defects. *Early Hum Dev*, 90: 917-920, 2014.
2. Boemers, T: Bauchwanddefekte. In: *Kinderchirurgie*. 2013, pp 555-566.
3. Moore, TC, Stokes, GE: Gastroschisis; report of two cases treated by a modification of the gross operation for omphalocele. *Surgery*, 33: 112-120, 1953.
4. Gross, RE: A new method for surgical treatment of large omphaloceles. *Surgery*, 24: 277-292, 1948.
5. Schuster, SR: A new method for the staged repair of large omphaloceles. *Surg Gynecol Obstet*, 125: 837-850, 1967.
6. Allen, RGW, E. L., JR: Silon as a sac in the treatment of omphalocele and gastroschisis. In: *Journal of pediatric surgery*. *J Pediatr Surg*, 4: 3-8, 1969.
7. Heinrich, M, Schweinitz v, D: Bauchwanddefekte. In: *Pädiatrie*. 2014, pp 1155-1158.
8. Holland-Cunz, S: Bauchwanddefekte (Laparoschisis [LS] / Omphalozele [OZ]). Langfassung. *AWMF online*, AWMF-Register-Nr. 006-042, 2012. Abgelaufen.
9. Roux, N, Jakubowicz, D, Salomon, L, Grange, G, Giuseppe, A, Rousseau, V, Khen-Dunlop, N, Beaudoin, S: Early surgical management for giant omphalocele: Results and prognostic factors. *J Pediatr Surg*, 53: 1908-1913, 2018.
10. Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie e.V. (DGKCH): S1-Leitlinie Bauchwanddefekte (Laparoschisis und Omphalozele). Langfassung. *AWMF online*, AWMF-Register-Nr. 006-042, 2020.
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/006-042>, Stand 12/2024
11. Akinkuotu, AC, Sheikh, F, Olutoye, OO, Lee, TC, Fernandes, CJ, Welty, SE, Ayres, NA, Cass, DL: Giant omphaloceles: surgical management and perinatal outcomes. *J Surg Res*, 198: 388-392, 2015.
12. Litman, EA, Robinson, TD, Munshi, UK, Whyte, C: Left-sided gastroschisis: A case report and review of the literature. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*, 36: 50-53, 2018.
13. Suver, D, Lee, SL, Shekherdimian, S, Kim, SS: Left-sided gastroschisis: higher incidence of extraintestinal congenital anomalies. *Am J Surg*, 195: 663-666; discussion 666, 2008.
14. Wilson, RD, Johnson, MP: Congenital abdominal wall defects: an update. *Fetal Diagn Ther*, 19: 385-398, 2004.
15. Holland, AJ, Walker, K, Badawi, N: Gastroschisis: an update. *Pediatr Surg Int*, 26: 871-878, 2010.
16. Gamba, P, Midrio, P: Abdominal wall defects: prenatal diagnosis, newborn management, and long-term outcomes. *Semin Pediatr Surg*, 23: 283-290, 2014.
17. Mortellaro, VE, St Peter, SD, Fike, FB, Islam, S: Review of the evidence on the closure of abdominal wall defects. *Pediatr Surg Int*, 27: 391-397, 2011.
18. Islam, S: Advances in surgery for abdominal wall defects: gastroschisis and omphalocele. *Clin Perinatol*, 39: 375-386, 2012.
19. deVries, PA: The pathogenesis of gastroschisis and omphalocele. *J Pediatr Surg*, 15: 245-251, 1980.
20. Hoyme, HE, Higginbottom, MC, Jones, KL: The vascular pathogenesis of gastroschisis: intrauterine interruption of the omphalomesenteric artery. *J Pediatr*, 98: 228-231, 1981.
21. Jones, KL, Benirschke, K, Chambers, CD: Gastroschisis: etiology and developmental pathogenesis. *Clin Genet*, 75: 322-325, 2009.

22. 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*, 49: 1527-1532, 2014.
23. Henrich, K, Huemmer, HP, Reingruber, B, Weber, PG: Gastroschisis and omphalocele: treatments and long-term outcomes. *Pediatr Surg Int*, 24: 167-173, 2008.
24. Emil, S: Surgical strategies in complex gastroschisis. *Semin Pediatr Surg*, 27: 309-315, 2018.
25. Molik, KA, Gingalewski, CA, West, KW, Rescorla, FJ, Scherer, LR, Engum, SA, Grosfeld, JL: Gastroschisis: a plea for risk categorization. *J Pediatr Surg*, 36: 51-55, 2001.
26. Laje, P, Fraga, MV, Peranteau, WH, Hedrick, HL, Khalek, N, Gebb, JS, Moldenhauer, JS, Johnson, MP, Flake, AW, Adzick, NS: Complex gastroschisis: Clinical spectrum and neonatal outcomes at a referral center. *J Pediatr Surg*, 53: 1904-1907, 2018.
27. Gibbin, C, Touch, S, Broth, RE, Berghella, V: Abdominal wall defects and congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21: 334-337, 2003.
28. Bauman, B, Stephens, D, Gershone, H, Bongiorno, C, Osterholm, E, Acton, R, Hess, D, Saltzman, D, Segura, B: Management of giant omphaloceles: A systematic review of methods of staged surgical vs. nonoperative delayed closure. *J Pediatr Surg*, 51: 1725-1730, 2016.
29. Barisic, I, Clementi*, M, Häusler, M, Gjergja, R, Kern, J, Stoll, C, group, Tes: Evaluation of prenatal ultrasound diagnosis of fetal abdominal wall defects by 19 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18: 309–316, 2001.
30. Piper, HG, Jaksic, T: The impact of prenatal bowel dilation on clinical outcomes in neonates with gastroschisis. *J Pediatr Surg*, 41: 897-900, 2006.
31. Bond, S, Harrison, M, Filly, R, Callen, P, Anderson, R, Golbus, M: Severity of intestinal damage in gastroschisis: correlation with prenatal sonographic findings. *J Pediatr Surg*, 23: 520–525, 1988.
32. Japaraj, RP, Hockey, R, Chan, FY: Gastroschisis: can prenatal sonography predict neonatal outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21: 329-333, 2003.
33. Lakasing, L, Cicero, S, Davenport, M, Patel, S, Nicolaidis, KH: Current outcome of antenatally diagnosed exomphalos: an 11 year review. *J Pediatr Surg*, 41: 1403-1406, 2006.
34. Badillo, AT, Hedrick, HL, Wilson, RD, Danzer, E, Bebbington, MW, Johnson, MP, Liechty, KW, Flake, AW, Adzick, NS: Prenatal ultrasonographic gastrointestinal abnormalities in fetuses with gastroschisis do not correlate with postnatal outcomes. *J Pediatr Surg*, 43: 647-653, 2008.
35. Tower, C, Ong, SS, Ewer, AK, Khan, K, Kilby, MD: Prognosis in isolated gastroschisis with bowel dilatation: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 94: F268-274, 2009.
36. Kuleva, M, Khen-Dunlop, N, Dumez, Y, Ville, Y, Salomon, LJ: Is complex gastroschisis predictable by prenatal ultrasound? *BJOG*, 119: 102-109, 2012.
37. Nick, AM, Bruner, JP, Moses, R, Yang, EY, Scott, TA: Second-trimester intra-abdominal bowel dilation in fetuses with gastroschisis predicts neonatal bowel atresia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 28: 821-825, 2006.
38. Hadidi, A, Subotic, U, Goepl, M, Waag, KL: Early elective cesarean delivery before 36 weeks vs late spontaneous delivery in infants with gastroschisis. *J Pediatr Surg*, 43: 1342-1346, 2008.

39. 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*, 103: F355-F363, 2018.
40. Carnaghan, H, Pereira, S, James, CP, Charlesworth, PB, Ghionzoli, M, Mohamed, E, Cross, KM, Kiely, E, Patel, S, Desai, A, Nicolaides, K, Curry, JI, Ade-Ajayi, N, De Coppi, P, Davenport, M, David, AL, Pierro, A, Eaton, S: Is early delivery beneficial in gastroschisis? *J Pediatr Surg*, 49: 928-933; discussion 933, 2014.
41. Petrosyan, M, Sandler, AD: Closure methods in gastroschisis. *Semin Pediatr Surg*, 27: 304-308, 2018.
42. Beres, A, Christison-Lagay, ER, Romao, RL, Langer, JC: Evaluation of Surgisis for patch repair of abdominal wall defects in children. *J Pediatr Surg*, 47: 917-919, 2012.
43. Zmora, O, Castle, SL, Papillon, S, Stein, JE: The biological prosthesis is a viable option for abdominal wall reconstruction in pediatric high risk defects. *Am J Surg*, 214: 479-482, 2017.
44. Fischer, JD, Chun, K, Moores, DC, Andrews, HG: Gastroschisis: A Simple Technique for Staged Silo Closure. *Journal of Pediatric Surgery*, 30: 1169-1171, 1995.
45. de Lorimier, AA, Adzick, NS, Harrison, MR: Amnion inversion in the treatment of giant omphalocele. *J Pediatr Surg*, 26: 804-807, 1991.
46. GmbH, F: *Gebrauchsanweisung FasciotensAbdomen*. 2023. Online: Stand: Stand 18.04.2023.
47. Ziegler, AM, Svoboda, D, Luken-Darius, B, Heydweiller, A, Kahl, F, Falk, SC, Rolle, U, Theilen, TM: Use of a new vertical traction device for early traction-assisted staged closure of congenital abdominal wall defects: a prospective series of 16 patients. *Pediatr Surg Int*, 40: 172, 2024.
48. Levy, S, Tsao, K, Cox, CS, Jr., Phatak, UR, Lally, KP, Andrassy, RJ: Component separation for complex congenital abdominal wall defects: not just for adults anymore. *J Pediatr Surg*, 48: 2525-2529, 2013.
49. Wagner, JP, Cusick, RA: Paint and wait management of giant omphaloceles. *Semin Pediatr Surg*, 28: 95-100, 2019.
50. Sandler, A, Lawrence, J, Meehan, J, Phearman, L, Soper, R: A "Plastic" sutureless abdominal wall closure in gastroschisis. *Journal of Pediatric Surgery*, 39: 738-741, 2004.
51. 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*, 224: 1091-1096 e1091, 2017.
52. 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, Landisch, RM, Lawrence, AE, Mak, GZ, Minneci, PC, Rymeski, B, Sato, TT, Scannell, M, Slater, BJ, Wilkinson, KH, Wright, TN, St Peter, SD, Midwest Pediatric Surgery, C: Sutureless vs sutured abdominal wall closure for gastroschisis: Operative characteristics and early outcomes from the Midwest Pediatric Surgery Consortium. *J Pediatr Surg*, 55: 2284-2288, 2020.
53. Machida, M, Takamizawa, S, Yoshizawa, K: Umbilical cord inverting technique: a simple method to utilize the umbilical cord as a biologic dressing for sutureless gastroschisis closure. *Pediatr Surg Int*, 27: 95-97, 2011.
54. Tsai, M-H, Huang, H-R, Chu, S-M, Yang, P-H, Lien, R: Clinical Features of Newborns With Gastroschisis and Outcomes of Different Initial Interventions:

- Primary Closure Versus Staged Repair. *Pediatrics & Neonatology*, 51: 320-325, 2010.
55. Ravikumar, C, Mitchell, IC, Cantey, JB: Antibiotic Utilization and Infection Among Infants with Abdominal Wall Defects. *Pediatr Infect Dis J*, 39: 1116-1120, 2020.
 56. Wallace, MW, Danko, ME, Zamora, IJ, Morris, EA, Li, J, Froehlich, M, Robinson, JR: Infectious Complications and Antibiotic Use in Gastroschisis. *Surg Infect (Larchmt)*, 24: 405-413, 2023.
 57. Schlueter, RK, Azarow, KS, Hines, AG, Varman, M, Abdessalam, SF, Raynor, SC, Cusick, RA: Identifying strategies to decrease infectious complications of gastroschisis repair. *J Pediatr Surg*, 50: 98-101, 2015.
 58. Baird, R, Puligandla, P, Skarsgard, E, Laberge, JM, Canadian Pediatric Surgical, N: Infectious complications in the management of gastroschisis. *Pediatr Surg Int*, 28: 399-404, 2012.
 59. Salinas-Torres, VM, Salinas-Torres, RA, Cerda-Flores, RM, Martinez-de-Villarreal, LE: Familial occurrence of gastroschisis: a population-based overview on recurrence risk, sex-dependent influence, and geographical distribution. *Pediatr Surg Int*, 34: 277-282, 2018.
 60. Khalil, BA, Baath, ME, Baillie, CT, Turnock, RR, Taylor, N, Van Saene, HF, Losty, PD: Infections in gastroschisis: organisms and factors. *Pediatr Surg Int*, 24: 1031-1035, 2008.
 61. Migliori, C, Braga, M, Siragusa, V, Villa, MC, Luzi, L: The impact of gender medicine on neonatology: the disadvantage of being male: a narrative review. *Ital J Pediatr*, 49: 65, 2023.
 62. Organization, WH: Neonatal and perinatal mortality : country, regional and global estimates. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*, 2006.
 63. O'Driscoll, DN, Greene, CM, Molloy, EJ: Immune function? A missing link in the gender disparity in preterm neonatal outcomes. *Expert Rev Clin Immunol*, 13: 1061-1071, 2017.
 64. Brantberg, A, Blaas, HG, Haugen, SE, Eik-Nes, SH: Characteristics and outcome of 90 cases of fetal omphalocele. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 26: 527-537, 2005.
 65. Klingenberg, C, Aarag, E, Ronnestad, A, Sollid, JE, Abrahamsen, TG, Kjeldsen, G, Flaegstad, T: Coagulase-negative staphylococcal sepsis in neonates. Association between antibiotic resistance, biofilm formation and the host inflammatory response. *Pediatr Infect Dis J*, 24: 817-822, 2005.
 66. Riddle, S, Agarwal, N, Haberman, B, Karpen, H, Miquel-Verges, F, Nayak, SP, Sullivan, K, Williams, S, Zaniletti, I, Jacobson, E, Children's Hospitals Neonatal Consortium Gastroschisis Focus, G: Gastroschisis and low incidence of early-onset infection: a case for antimicrobial stewardship. *J Perinatol*, 42: 1453-1457, 2022.
 67. Williams, SL, Leonard, M, Hall, ES, Perez, J, Wessel, J, Kingma, PS: Evaluation of Early Onset Sepsis, Complete Blood Count, and Antibiotic Use in Gastroschisis. *Am J Perinatol*, 35: 385-389, 2018.
 68. Michael Zemlin (Homburg; federführend), ABW, Axel Franz (Tübingen), Christian Gille (Tübingen), Christoph Härtel (Lübeck), Helmut Küster (Göttingen), Andreas Müller (Bonn), FPU, Arne Simon (Homburg), Waltraud Merz (Bonn): Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. *AWMF online*, Leitlinie 024-008, 2019.
 69. Clark, RH, Bloom, BT, Spitzer, AR, Gerstmann, DR: Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for

- sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics*, 117: 67-74, 2006.
70. Mukhopadhyay, S, Sengupta, S, Puopolo, KM: Challenges and opportunities for antibiotic stewardship among preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 104: F327-F332, 2019.
 71. McMullan, RL, Gordon, A: Antibiotics at the time of removal of central venous catheter to reduce morbidity and mortality in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 3: CD012181, 2018.
 72. Ramadan, G, Rex, D, Okoye, B, Kennea, NL: Early high C-reactive protein in infants with open abdominal wall defects does not predict sepsis or adverse outcome. *Acta Paediatr*, 99: 126-130, 2010.
 73. Eichberger, J, Resch, E, Resch, B: Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Role of Inflammatory Markers. *Front Pediatr*, 10: 840288, 2022.
 74. Pavcnik-Arnol, M, Bonac, B, Groselj-Grenc, M, Derganc, M: Changes in serum procalcitonin, interleukin 6, interleukin 8 and C-reactive protein in neonates after surgery. *Eur J Pediatr Surg*, 20: 262-266, 2010.
 75. Kosmeri, C, Giapros, V, Serbis, A, Baltogianni, M: Application of Advanced Molecular Methods to Study Early-Onset Neonatal Sepsis. *Int J Mol Sci*, 25, 2024.
 76. Stein, A, Soukup, D, Rath, PM, Felderhoff-Muser, U: Diagnostic Accuracy of Multiplex Polymerase Chain Reaction in Early Onset Neonatal Sepsis. *Children (Basel)*, 10, 2023.
 77. Caffrey Osvald, E, Prentice, P: NICE clinical guideline: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 99: 98-100, 2014.
 78. Tauriainen, A, Raitio, A, Tauriainen, T, Vanamo, K, Sankilampi, U, Helenius, I, Hyvarinen, A: Comparison of three risk stratification scores in gastroschisis neonates: gastroschisis prognostic score, gastroschisis risk stratification index and complex gastroschisis. *Pediatr Surg Int*, 38: 1377-1383, 2022.
 79. Achten, NB, Klingenberg, C, Benitz, WE, Stocker, M, Schlapbach, LJ, Giannoni, E, Bokelaar, R, Driessen, GJA, Brodin, P, Uthaya, S, van Rossum, AMC, Plotz, FB: Association of Use of the Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator With Reduction in Antibiotic Therapy and Safety: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*, 173: 1032-1040, 2019.
 80. Research, KP: Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator.
 81. Schib, K, Schumacher, M, Meuli, M, Tharakan, S, Subotic, U: Prenatal and Postnatal Management of Gastroschisis in German-Speaking Countries: Is There a Standardized Management? *Eur J Pediatr Surg*, 28: 183-193, 2018.
 82. Katz, S, Banerjee, R, Schwenk, H: Antibiotic Stewardship for the Neonatologist and Perinatologist. *Clin Perinatol*, 48: 379-391, 2021.
 83. Tsai, MH, Hsu, JF, Lien, R, Huang, HR, Chiang, CC, Chu, SM, Liang, HF, Huang, YC: Catheter management in neonates with bloodstream infection and a percutaneously inserted central venous catheter in situ: removal or not? *Am J Infect Control*, 40: 59-64, 2012.
 84. King, DR, Komer, M, Hoffman, J, Ginn-Pease, ME, Stanley, ME, Powell, D, Harmel, RP, Jr.: Broviac catheter sepsis: the natural history of an iatrogenic infection. *J Pediatr Surg*, 20: 728-733, 1985.
 85. Segel, SY, Marder, SJ, Parry, S, Macones, GA: Fetal abdominal wall defects and mode of delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol*, 98: 867-873, 2001.
 86. Megan C. Oakes, MP, Judith H. Chung: Advances in prenatal and perinatal diagnosis and management of

gastroschisis. *Semin Pediatr Surg*, 2018.

87. Fasching, G, Mayr, J, Sauer, H: The effect of mode of delivery on outcome in fetuses with gastroschisis. *Pediatr Surg Int*, 11: 100-102, 1996.
88. Langer, JC: Prenatal diagnosis of congenital anomalies. What can and should be done? *Can Fam Physician*, 39: 595-602, 1993.
89. Tibboel, D, Raine, P, McNee, M, Azmy, A, Kluck, P, Young, D, Molenaar, JC: Developmental aspects of gastroschisis. *J Pediatr Surg*, 21: 865-869, 1986.
90. Ergun, O, Barksdale, E, Ergun, FS, Prosen, T, Qureshi, FG, Reblock, KR, Ford, H, Hackam, DJ: The timing of delivery of infants with gastroschisis influences outcome. *J Pediatr Surg*, 40: 424-428, 2005.
91. Logghe, HL, Mason, GC, Thornton, JG, Stringer, MD: A randomized controlled trial of elective preterm delivery of fetuses with gastroschisis. *J Pediatr Surg*, 40: 1726-1731, 2005.
92. Adams-Chapman, I, Stoll, BJ: Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr Opin Infect Dis*, 19: 290-297, 2006.
93. Canty TG, CD: Primary Fascial Closure in Infants With Gastroschisis and Omphalocele: A Superior Approach. *J Pediatr Surg*, 18: 707-712, 1983.
94. Singh, SJ, Fraser, A, Leditschke, JF, Spence, K, Kimble, R, Dalby-Payne, J, Baskaranathan, S, Barr, P, Halliday, R, Badawi, N, Peat, JK, Glasson, M, Cass, D: Gastroschisis: determinants of neonatal outcome. *Pediatr Surg Int*, 19: 260-265, 2003.
95. Pastor, AC, Phillips, JD, Fenton, SJ, Meyers, RL, Lamm, AW, Raval, MV, 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*, 43: 1807-1812, 2008.
96. Banyard, D, Ramones, T, Phillips, SE, Leys, CM, Rauth, T, Yang, EY: Method to our madness: an 18-year retrospective analysis on gastroschisis closure. *J Pediatr Surg*, 45: 579-584, 2010.
97. Driver, CP, Bowen, J, Doig, CM, Bianchi, A, Dickson, AP, Bruce, J: The influence of delay in closure of the abdominal wall on outcome in gastroschisis. *Pediatr Surg Int*, 17: 32-34, 2001.
98. Burgos, CM, Irvine, W, Vivanti, A, Conner, P, Machtejeviene, E, Peters, N, Sabria, J, Torres, AS, Tognon, C, Sgro, A, Kouvisalo, A, Langeveld-Benders, H, Sfeir, R, Miserez, M, Qvist, N, Lokosiute-Urboniene, A, Zahn, K, Brendel, J, Prat, J, Eaton, S, Benachi, A: European reference network for rare inherited congenital anomalies (ERNICA) evidence based guideline on the management of gastroschisis. *Orphanet J Rare Dis*, 19: 60, 2024.
99. Bonnard, A, Zamakhshary, M, de Silva, N, Gerstle, JT: Non-operative management of gastroschisis: a case-matched study. *Pediatr Surg Int*, 24: 767-771, 2008.
100. Ruhrnschopf, CG, Reusmann, A, Boglione, M, Arbio, S, Salas, G, Giubergia, V, Barrenechea, M: Biological versus synthetic patch for the repair of congenital diaphragmatic hernia: 8-year experience at a tertiary center. *J Pediatr Surg*, 56: 1957-1961, 2021.
101. van Tuil, C, Saxena, AK, Willital, GH: Experience with management of anterior abdominal wall defects using bovine pericard. *Hernia*, 10: 41-47, 2006.
102. Saxena, AK, Hulskamp, G, Schleef, J, Schaarschmidt, K, Harms, E, Willital, GH: Gastroschisis: a 15-year, single-center experience. *Pediatr Surg Int*, 18: 420-424, 2002.
103. Eucker, D, Ruedi, N, Luedtke, C, Stern, O, Niebuhr, H, Zerz, A, Rosenberg, R: Abdominal Wall Expanding System. Intraoperative Abdominal Wall Expansion

- as a Technique to Repair Giant Incisional Hernia and Laparostoma. New and Long-Term Results From a Three-Center Feasibility Study. *Surg Innov*, 29: 169-182, 2022.
104. Niebuhr, H, Aufenberg, T, Dag, H, Reinpold, W, Peiper, C, Schardey, HM, Renter, MA, Aly, M, Eucker, D, Kockerling, F, Eichelter, J: Intraoperative Fascia Tension as an Alternative to Component Separation. A Prospective Observational Study. *Front Surg*, 7: 616669, 2020.
105. Vargo, JD, Larsen, MT, Pearson, GD: Component Separation Technique for Repair of Massive Abdominal Wall Defects at a Pediatric Hospital. *Ann Plast Surg*, 77: 555-559, 2016.
106. Segal, RM, Wong, A, Zalana-Flynn, M, Englar, K, Ewing, E, Lance, SH, Gosman, AA: Tissue Expander-Assisted Component Separation for Pediatric Abdominal Wall Reconstruction. *Ann Plast Surg*, 88: S320-S324, 2022.
107. Cruccetti, A, Pierro, A, Uronen, H, Klein, N: Surgical infants on total parenteral nutrition have impaired cytokine responses to microbial challenge. *J Pediatr Surg*, 38: 138-142; discussion 138-142, 2003.
108. Cowan, KN, Puligandla, PS, Laberge, J-M, Skarsgard, ED, Bouchard, S, Yanchar, N, Kim, P, Lee, S, McMillan, D, von Dadelszen, P: The gastroschisis prognostic score: reliable outcome prediction in gastroschisis. *Journal of Pediatric Surgery*, 47: 1111-1117, 2012.
109. Kohl, T, Tchatcheva, K, Stressig, R, Gembruch, U, Kahl, P: Is there a therapeutic role for fetoscopic surgery in the prenatal treatment of gastroschisis? A feasibility study in sheep. *Surg Endosc*, 23: 1499-1505, 2009.
110. Kahl, P, Buettner, R, Tchatcheva, K, Stressig, R, Gembruch, U, Kohl, T: Macroscopic and histopathologic findings in a laparoschisis model in fetal sheep: comparisons with gastroschisis in human fetuses and implications for prenatal interventions. *Arch Gynecol Obstet*, 285: 15-19, 2012.
111. Joyeux, L, Belfort, MA, De Coppi, P, Basurto, D, Valenzuela, I, King, A, De Catte, L, Shamshirsaz, AA, Deprest, J, Keswani, SG: Complex gastroschisis: a new indication for fetal surgery? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 58: 804-812, 2021.
112. Aktug, T, Demir, N, Akgur, FM, Olguner, M: Pretreatment of gastroschisis with transabdominal amniotic fluid exchange. *Obstet Gynecol*, 91: 821-823, 1998.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Links: Neugeborenes mit GS. Rechts: Neugeborenes mit OZ. Quelle: Pädiatrie, C. P. Speer, M. Gahr; Kapitel Kinderchirurgie G. Fitze, D. Roesner, 2013. 4	
Abb. 2: Therapiemethoden angeborener Bauchwanddefekte, eigene Darstellung.....9	
Abb. 3: Links: Aufhängung mittels Schusterplastik, Quelle: Boemers, T: Bauchwanddefekte. In: Kinderchirurgie. 2013, pp 555-566. Rechts: Schematische Rückverlagerung des extrakorporalen Darmes mittels Silotechnik, eigene Darstellung.11	
Abb. 4: Einteilung der Gesamtstichprobe (N) in verschiedene Untergruppen (n) mit absoluter Anzahl der jeweiligen Patienten, eigene Darstellung.18	
Abb. 5: a. Prozentuale Infektionsrate der gesamten Stichprobe. b. Untergruppen mit Signifikanzniveau.27	
Abb. 6: Relativer Anteil der Infektionsarten der verschiedenen Untergruppen mit Signifikanzniveau zwischen isolierter und komplexer GS, sowie GS und OZ.....28	
Abb. 7: Relativer und absoluter Anteil der Erregergruppen für die verschiedenen Infektionsgruppen. Einteilung in Übergruppen gemäß Dr. Vogelmann (ABS Kommission UMM).....28	
Abb. 8: Graphische Übersicht zu Erhalt, Zeitpunkt und mittlerer Dauer einer antibiotischen Prophylaxe für die verschiedenen Untergruppen.....30	
Abb. 9: Mediane Dauer der antibiotischen Infektionsprophylaxe in Tagen abhängig von der Art der operativen Primärversorgung mit Signifikanzniveau.31	
Abb. 10: Medianer Infektionszeitpunkt (in Tagen nach Geburt) der ersten und letzten Infektion der verschiedenen Infektionsuntergruppen, sowie mediane Dauer (in Tagen nach Geburt) der postpartalen antibiotischen Prophylaxe innerhalb der Gesamtgruppe.31	
Abb. 11: Vergleich der medianen Zeitpunkte der Erstinfektion (in Tagen nach Geburt) für verschiedene Infektionskategorien zwischen GS und OZ.32	
Abb. 12: Mediane Dauer bis zur ersten Revisionsoperation (in Tagen nach Beginn der ersten Infektion einer Art). 1./4./6./7. Operative Revision, 2. ZVK ex, 3. Broviac ex, 5. Patch ex.33	
Abb. 13: Geburtsmodus per Sectio Caesarea vs. vaginale Geburt der einzelnen Gruppen in Prozent. Signifikanzniveau zwischen Gruppe mit und ohne Infektion.....34	
Abb. 14: a. Relativer Anteil der Frühgeburtlichkeit und Mittelwert der Schwangerschaftswoche bei Entbindung der einzelnen Gruppen, sowie p-Werte der Frühgeburtlichkeit. b. Median, Maximum sowie Minimum der Schwangerschaftswoche bei Entbindung der Infektionsgruppe, verglichen mit der Gruppe ohne Infektion mit Signifikanzniveau.....35	
Abb. 15: Boxplot zu Geburtsgewicht in Gramm der Infektionsgruppe, verglichen mit der Gruppe ohne Infektion. Angabe von Minimum, Maximum, Median, sowie erste und dritte Quartile und Signifikanzniveau.....36	
Abb. 16: Operative Primärversorgung der Neugeborenen der verschiedenen Gruppen mit jeweiligem Anteil an Direktnaht, Patchversorgung und sekundärer Siloversorgung in Prozent.37	
Abb. 17: Vergleich der operativen Primärversorgung der Neugeborenen mit und ohne Infektion in Prozent mit Signifikanzniveau.....38	
Abb. 18: Art der operativen Sekundärversorgung der verschiedenen Untergruppen in Prozent mit Signifikanzniveau.39	
Abb. 19: Vergleich der operativen Sekundärversorgung der Neugeborenen mit und ohne Infektion in Prozent mit Signifikanzniveau.....39	

Abb. 20: Mediane Dauer in Tagen der parenteralen Ernährung und der Beatmung der Infektionsgruppe verglichen mit der Gruppe ohne Infektion mit Signifikanzniveau	40
Abb. 21: Mediane Verweildauer, sowie Zeit auf Intensivstation (NICU) und Normalstation (in Tagen) der Infektionsgruppe verglichen mit der Gruppe ohne Infektion mit Signifikanzniveau.	41
Abb. 22: a. Prozentualer Anteil der komplexen und isolierten GS innerhalb der GS-Gruppe. b. Anteile assoziierter angeborener gastrointestinaler Fehlbildungen innerhalb der komplexen GS-Gruppe	42
Abb. 23: Mediane Zeiten der Gesamtoperationsdauer (in Stunden), Gesamtverweildauer (in Tagen), Dauer bis zur Rückverlagerung der Bauchorgane (in Tagen), sowie Alter (in Tagen) bis zur ersten Entlassung. Vergleich der isolierten mit der komplexen GS. mit Signifikanzniveau ().	44
Tabelle 1: Stichprobenbeschreibung in absoluten und relativen Zahlen im Vergleich der jeweiligen Gruppen.....	26
Tabelle 2: Absoluter und relativer Anteil der Infektionsarten der verschiedenen Untergruppen mit Signifikanzwerten (P Wert) zwischen isolierter und komplexer GS, sowie GS und OZ.....	27
Tabelle 3: Absolute und relative Häufigkeit des Erhalts einer postnatalen antibiotischen Infektionsprophylaxe, sowie Zeitpunkt und Dauer in Tagen einer antibiotischen Prophylaxe der verschiedenen Gruppen im Vergleich mit Signifikanzwerten (P Wert).....	30

ANHANG

Ethikantrag

ANTRAG ZUR BEURTEILUNG EINES FORSCHUNGSVORHABENS

an die Medizinische Ethik-Kommission II der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim, Universitätsklinikum Mannheim

Dieser Antrag ist für **freie Studien**, epidemiologische Studien und MPG-Studien nach **§ 23b MPG** geeignet, aber nicht für Arzneimittelforschung und MPG-Studien nach § 20 ff (über DIMDI einzureichen!)

Stand 10/2014

Beachten Sie bitte, dass die Patienteninformation, die Einverständniserklärung und der Passus Datenschutz individuell auf diese Studie bezogen und abgefasst sein müssen. Antragsteller, Klinik oder Institut, Titel des Projektes und ein Ansprechpartner müssen immer im Kopf dieser Schreiben genannt werden. Mustertexte auf der eigenen Homepage (www.umm.uni-heidelberg.de/inst/ethikkommission/) und auf der des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der BRD (www.ak-med-ethik-komm.de) können nur Hinweise über die Pflichtinhalte geben. Die wörtliche Übernahme kann nicht empfohlen werden. Nur wenn mindestens die Standardinformationen enthalten sind, kann der vollständig ausgefüllte und unterschriebene Antrag durch die Ethik-Kommission begutachtet werden.
--

Beachten Sie bitte den Final Check am Ende des Antragformulars.
--

Die in dem Antragsformular verwendeten Fragen, Hinweise und Empfehlungen orientieren sich an den aktuellen Empfehlungen des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen, veröffentlicht von Raspe H, Hüppe A, Strech D und Taupitz J (2012) unter dem Titel: „Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien durch Ethik-Kommissionen“, Deutscher Ärzteverlag Köln.

Wegen der besseren Lesbarkeit wurde auf die Nennung beider Geschlechter verzichtet und nur die männliche Form benutzt; es sind jedoch stets beide Geschlechter gemeint.

Ich beantrage gemäß §15 der Berufsordnung für Ärzte in Baden-Württemberg die ethische und berufsrechtliche Beratung meines nachfolgend geschilderten Studienvorhabens durch die Med. Ethik-Kommission II der Universität Heidelberg.

1. Datum der Antragstellung
09.01.2020
2. Titel der klinischen Prüfung / Studie
(Sollte der Arbeitstitel wenig laienverständlich sein, bitte zumindest in der Überschrift der Patienteninformation und Einverständniserklärung einen deutschen laienverständlichen Untertitel benutzen)
deutscher Titel
Inzidenz und Einflussfaktoren postoperativer Infektionen bei Neugeborenen mit angeborenen Bauchwanddefekten am Universitätsklinikum Mannheim.
englischer Titel (sofern vorhanden)
3. Multizentrische Studie?
<input type="checkbox"/> Ja
<input checked="" type="checkbox"/> Nein
3.1 Verantwortlicher Projektleiter (LKP) in Deutschland
(gilt für multizentrische Studien, deren Leiter nicht im Bereich der Med. Ethik-Kommission II angesiedelt ist)
Name / Anschrift
1.
2.
3.
4.
3.2 Liegt das positive Votum des für Deutschland verantwortlichen Projektleiters (LKP) vor?
(Bei multizentrischen Studien kann es schon vorliegen. Wenn ja, kann der Antrag durch die hiesige Ethik-Kommission nur beurteilt werden, wenn dem Antrag eine Kopie des Votums beigelegt wurde.)
<input type="checkbox"/> Ja, wird dem Antrag beigelegt
<input type="checkbox"/> Nein
<input checked="" type="checkbox"/> Entfällt
4. Typ der Studie (eigene Einstufung angeben)
<input type="checkbox"/> Pilotstudie
<input type="checkbox"/> Vergleichend
<input type="checkbox"/> Placebo
<input type="checkbox"/> Offen
<input type="checkbox"/> Randomisiert
<input type="checkbox"/> Einfachblind
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Doppelblind
<input checked="" type="checkbox"/> Rein retrospektive Datenerhebung
<input type="checkbox"/> Nicht-interventionelle Beobachtungsstudie (AWB)
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> MPG-Studie nach §23b

5. Verantwortlicher Studienleiter im Bereich der Med. EK II
Eine klinische Studie soll nur von <u>einer</u> qualifizierten Person mit Facharztstandard geleitet werden, um die Verantwortlichkeit eindeutig zu regeln.
Name / Anschrift
Prof. Dr. Dr. h.c. Lucas M. Wessel Direktor der Kinderchirurgischen Klinik Fakultät für Medizin Mannheim der Universität Heidelberg Universitätsmedizin Mannheim Theodor-Kutzer-Ufer 1-3 D-68167 Mannheim Tel: +49 621 383 5574 Fax: +49 621 383 3823 E-Mail: lucas.wessel@medma.uni-heidelberg.de www.umm.de
5.1 Weitere an der Studie Mitwirkende
Name / Funktion
Manon Rosche, Doktorandin an der Fakultät für Medizin Mannheim der Universität Heidelberg
6. Ort der Durchführung des Studienvorhabens (Klinik / Abteilung / Institut)
Kinderchirurgische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim
7. Klinik- / Institutsleiter
Prof. Dr. Dr. h.c. Lucas M. Wessel
7.1 Liegen Einverständnis und Unterschrift des Klinik- / Institutsleiters vor?
<input checked="" type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein
8. Finanzierung der Studie
Nur Studien ohne jegliche finanzielle Förderung sind gebührenfrei, s. „offizielle Gebührenordnung der EK I und II der Uni Heidelberg, Februar 2013“ http://www.umm.uni-heidelberg.de/inst/ethikkommission/info/docs/gebuehrenordnung.pdf
Entfällt
8.1 Rechnungsanschrift für die Gebührenrechnung der EK II bei finanzieller Förderung
Entfällt
9. Wurde schon ein Antrag gleichen Inhalts bei einer anderen Ethik-Kommission gestellt?
<input checked="" type="checkbox"/> Nein
<input type="checkbox"/> Ja
Wann und wo?
Entfällt
Liegt bereits ein Votum vor? (Bitte Kopie beifügen)
<input type="checkbox"/> Ja
<input checked="" type="checkbox"/> Nein

10. Liegen Interessenkonflikte für den Studienleiter vor?

(Gegebenenfalls Offenlegung des Konflikts)

Transparenzprinzip: Jegliche entgeltliche oder unentgeltliche Zuwendung muss offengelegt werden. Alle Leistungen an eine medizinische Einrichtung, einen Arzt oder einen anderen Mitarbeiter im Gesundheitswesen müssen dem Arbeitgeber mitgeteilt, schriftlich fixiert und genehmigt werden.

Äquivalenzprinzip: Leistungen und Gegenleistungen müssen in einem angemessenen Verhältnis stehen.

Dokumentationsprinzip: Alle Leistungen müssen schriftlich festgehalten werden. In den schriftlichen Vereinbarungen wird detailliert festgelegt, welcher Art die Zuwendung ist, welchen Zweck sie hat und welche Leistungen konkret erbracht werden.

Entfällt

II. BESCHREIBUNG DES VORHABENS

11. Fragestellung, Hintergrund, Zielsetzung, Hypothesen, Zielpopulation des Forschungsvorhabens

Für die wissenschaftliche Qualität einer Studie ist es unerlässlich, dass eine relevante Forschungsfrage unter Berücksichtigung eigener Vorarbeiten bzw. Vorerfahrungen und nach sorgfältigem und ausreichendem Literaturstudium abgeleitet wird. Die Fragestellung muss klar formuliert sein, um das Thema der Forschung zu fokussieren. Die Darlegungen von Fragestellung, Hintergrund, Zielsetzung, Hypothesen und Zielpopulation tragen maßgeblich zur Überprüfbarkeit der wissenschaftlichen Qualität bei. Dadurch sind sie (indirekt) sozialetisch und wissenschaftsethisch von Bedeutung. Nicht valide oder irrelevante Ergebnisse sind wertlos für die Gesellschaft, so dass die Durchführung und sekundär auch die Finanzierung einer Studie ethisch nicht gerechtfertigt werden kann. Voraussichtliche Validität und Wert der Studie können nur durch eine transparente und letztlich überzeugende Darstellung der Fragestellung und Zielsetzung beurteilt werden. Im Vorfeld einer Untersuchung ist die vorhandene wissenschaftliche Evidenz im Hinblick auf die Forschungsfrage im Überblick zu skizzieren. Nur auf diese Weise kann obsoletere, repetitive Forschung vermieden werden.

Praktische Hinweise:

Die Neuheit der zu erwartenden Ergebnisse kann gezeigt werden, indem man bei der Darstellung der Literatur deutlich herausstellt,

1. welche Probleme gelöst und welche Probleme offen sind
2. welchem der offenen Probleme das Projekt gewidmet ist
3. welche wissenschaftlichen und klinisch praktischen Gründe es aus Sicht des Forschers dafür gibt, sich gerade dieses Problems anzunehmen.

Die beiden häufigsten angeborenen Fehlbildungen der vorderen Bauchwand, die Gastroschisis und Omphalozele, erweisen sich noch immer als eine relevante kinderchirurgische Herausforderung. Die Omphalozele stellt einen Nabelschnurbruch unterschiedlicher Größe dar. Die prolabierte Organe wie Darm, Milz, Leber oder inneres Genital sind von einem Bruchsack umgeben, welcher die Organe vor der Amnionflüssigkeit schützt. Im

Gegensatz dazu kommt es bei der Gastroschisis durch einen meist rechts des Nabels liegenden Defekt zum Austritt von Darmschlingen aus der Bauchhöhle, welche dann intrauterin frei im Fruchtwasser liegen [1].

Eine postpartale operative Therapie ist unumgänglich, um einerseits die oft entzündlich veränderten und ödematös verdickten ausgetretenen Darmschlingen vor einer bakteriellen Kontamination zu schützen und eine nachfolgende Peritonitis zu verhindern. Andererseits sollen assoziierte gastrointestinale Anomalien und Darmschädigungen wie Ischämien oder Nekrosen schnellstmöglich behandelt werden [2].

Neben dem vorerst anzustrebenden Direktverschluss bestehen viele weitere Operationstechniken, jedoch herrscht trotz zahlreicher Vergleichsstudien noch kein einheitlicher Konsens über das adäquate Vorgehen für ein optimales Ergebnis [1-3].

Eine besondere Rolle für die Prognose der Neugeborenen nach operativer Korrektur der Fehlbildung spielen postoperative Komplikationen. Hierbei

scheinen vor allem infektiöse Komplikationen ein fortwährendes Problem darzustellen. Jedoch variieren sowohl deren Inzidenz, als auch begünstigende Parameter stark in den wenigen bislang veröffentlichten Studien [4, 5].

Zudem wird in diesen Untersuchungen die Gruppe der „komplizierten Bauchwanddefekte“ häufig ausgeklammert. Diese „komplizierten Defekte“ beinhalten einen Bauchwanddefekt mit weiteren assoziierten intestinalen Fehlbildungen, meist Darmatresien, aber auch Stenosen, Darmperforationen, Ischämien oder Nekrosen als intrauterine Komplikation [9]. Allerdings sind insbesondere diese in bis zu 20% aller Fälle auftretenden „komplizierten Bauchwanddefekte“ mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet, es widmen sich dennoch bislang nur wenige Studien dieser Gründe. Meist wird keine Risikokategorisierung in „einfache“ und „komplizierte Bauchwanddefekte“ vorgenommen, ungeachtet dessen, dass von einer deutlichen Variabilität in Komplikationsraten, Morbidität und Mortalität zwischen diesen Gruppen auszugehen ist [6-8]. Für diese Gruppe sind in aktuellen Studien insbesondere ein höheres Risiko für septische Komplikationen, für ein Kurzdarmsyndrom, sowie für das Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis beschrieben [7]. Ein Augenmerk soll im Rahmen dieser Studie insbesondere auf den infektiösen Komplikationen dieser Gruppe liegen. Diese können in Form lokaler Wundinfektionen auftreten, aber auch systemische Entzündungsreaktionen wie eine Sepsis aufgrund von Darmmotilitätsstörungen oder endogenen Infektionen durch bakterielle Translokation über den Darm bei Transportstörungen, Atresien oder Kurzdarmsyndromen, sowie weitere septische Komplikationen sind möglich und sollen in dieser Studie genauer überprüft werden [6-8].

Es stellt sich folglich die Frage, welche Faktoren infektiöse Komplikationen bei angeborenen Bauchwanddefekten begünstigen, um diese zukünftig vermeiden zu können. Insbesondere um das ohnehin erschwerte Management der „komplizierten Bauchwanddefekte“ verbessern zu können gilt es zu klären: Gibt es Faktoren, welche diese Gruppe besonders anfällig für Infektionen macht? Eventuell gelingt es so bereits frühzeitig mögliche Komplikationen zu antizipieren und entsprechende Therapiemaßnahmen einzuleiten. Übergeordnetes Ziel wird es sein, die Komplikationsrate durch meiden entsprechender Risikofaktoren zu verringern.

In der hier vorgestellten retrospektiven Analyse soll nun das Kollektiv der Patienten, welche in den Jahren 2005-2020 in der kinderchirurgischen Klinik Mannheim aufgrund eines angeborenen Bauchdeckendefektes in Form einer Omphalozele oder Gastroschisis behandelt wurden, auf infektiöse Komplikationen hin untersucht werden.

Ein besonderes Augenmerk wird hierbei, neben der Inzidenz und Art infektiöser Komplikationen als primärer Zielgröße, auf deren prädisponierende prä- und postnatale Faktoren gelegt. Hierzu soll zunächst die Gruppe der „Bauchwanddefekte mit infektiösen Komplikationen“ mit der Gruppe „ohne infektiöse Komplikationen“ verglichen werden. Weiterführend wird die spezielle Gruppe der „komplizierten Bauchwanddefekte“ genauer abgegrenzt und hinsichtlich infektionsbegünstigender Parameter analysiert und mit der Gruppe der „einfachen Bauchwanddefekte“ verglichen.

12. Beginn und Dauer der Studie

geplanter Studienbeginn:

Sobald als möglich

voraussichtliches Studienende:

12 Monate

12.1 Rekrutierungsverfahren

Woher stammen die Studienteilnehmer?

Das Patientenkollektiv umfasst 50 Patienten, die in den Jahren 2005 bis 2020 in der kinderchirurgischen Klinik und Klinik für Neonatologie aufgrund eines angeborenen Bauchdeckendefektes in Form einer Omphalozele oder Gastroschisis behandelt wurden. Diese Patienten werden anhand der entsprechenden ICD-Kodierung in der elektronischen Patientenakte der Stationen identifiziert.

Zusätzlich werden die elektronischen Patientenakten der Mütter hinsichtlich kindlicher pränataler Parameter hinzugezogen.

12.3 Untersuchung an Patienten

Anzahl

Es werden keine Untersuchungen an Patienten durchgeführt.

12.4 Untersuchung an gesunden Probanden

Anzahl

Es werden keine Untersuchungen an Patienten durchgeführt.

13. Voraussichtliche Dauer der Untersuchungsphase für den einzelnen Patienten / Probanden**Entfällt****14. Alter der Patienten / Probanden**

Untere Grenze

Keine

Obere Grenze

Keine**15. Existiert eine Kontrollgruppe / Vergleichsmethode?** **Ja**

Welche?

- Vergleich Gruppe „Bauchwanddefekt **mit** postoperativer Infektion“ und Gruppe „**ohne** postoperative Infektion“.
- Vergleich Gruppe der „**unkomplizierten** Bauchwanddefekte“ und „**komplizierten** Bauchwanddefekte“.

 Nein

Wurden Alter und Geschlechtsverteilung bei der Planung berücksichtigt?

 Ja **Nein, da retrospektive Studie****15.1 Wird mit einer Standardmethode verglichen?** **Ja****Entfällt****16. Was wird konkret mit dem Patienten / Probanden gemacht?**

Detaillierte Beschreibung erwünscht. Zusätzliche, rein studienbezogene Maßnahmen müssen besonders kenntlich gemacht werden.

Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse. Darüber hinaus finden keine Maßnahmen am Patienten statt.

In Einzelfällen sollen die Eltern der Patienten für ergänzende Informationen telefonisch kontaktiert werden.

16.1 Nutzen-Risiko-Verhältnis

In welchem Verhältnis steht der erwartete Nutzen der Studie zu den mit ihr verbundenen Risiken?

Es handelt sich um eine retrospektive Studie.

16.2 Studienbedingte Maßnahmen

Welche rein studienbedingten Maßnahmen, die sonst nicht erforderlich wären, sind für Patienten / Probanden geplant?

 Zusätzlicher stationärer Aufenthalt Blutentnahmen: Menge, Anzahl von Entnahmen, Zeitpunkte Magensonde

<input type="checkbox"/> Blasenkatheter
<input type="checkbox"/> Endoskopie
<input type="checkbox"/> Biopsie, andere Gewebeentnahme
<input type="checkbox"/> Lumbalpunktion, Menge Liquor
<input type="checkbox"/> Röntgendiagnostik
<input type="checkbox"/> Computertomographie
<input type="checkbox"/> Kernspintomographie
<input type="checkbox"/> Positronen-Emissions-Tomographie
<input type="checkbox"/> Radioaktive Substanzen / Tracer
<input type="checkbox"/> Andere Maßnahmen / Welche?

Entfällt**16.3 Wer kommt für die Kosten studienbedingter Maßnahmen auf?****Entfällt****17. Einschlusskriterien für Patienten / Probanden** Frauen im gebärfähigen Alter?**Entfällt**

Wie wird gegebenenfalls der Konzeptionsschutz sichergestellt?

Entfällt Einwilligungsunfähige Studienteilnehmer?

Studienkollektiv umfasst Neugeborene mit angeborenen Bauchwanddefekten.

 Minderjährige Studienteilnehmer?

Studienkollektiv umfasst Neugeborene mit angeborenen Bauchwanddefekten.

17.1 Ausschlusskriterien für Patienten / Probanden Frauen im gebärfähigen Alter?**Entfällt** Einwilligungsunfähige Studienteilnehmer?**Entfällt**

Wird Drogenmissbrauch überprüft? Wenn ja, wie?

Entfällt**17.2 Vorzeitiger Studienabbruch**

Angabe der Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch

Entfällt, da retrospektive Studie**18. CE-Zertifizierung**

Wenn eine CE-Kennzeichnung vorliegt, die Zweckbestimmung identisch ist und keine invasiven oder belastenden, studienbedingten Untersuchungen erfolgen, gilt § 23b MPG. Dem Antrag muss der Nachweis über die CE-Zertifizierung incl. Zweckbestimmung beigelegt werden.

 Ja, wird dem Antrag beigelegt Nein **Entfällt**

18.1 Handelt es sich um ein Forschungsvorhaben, das speziellen Gesetzen unterliegt?

Röntgenverordnung

Entfällt

Strahlenschutzverordnung

Entfällt

18.2 Ist der LKP über die Ergebnisse der Prüfung der technischen Unbedenklichkeit der eingesetzten Medizinprodukte sowie die voraussichtlich mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken informiert ?

Entfällt

19. Handelt es sich um Forschung an menschlichen Geweben?

Ja

Nein

Liegt das Einverständnis bezüglich der Gewebeherkunft vor?

Ja

Nein

Ist die Rückverfolgbarkeit bis zum Spender des Gewebes möglich?

Ja

Nein

Handelt es sich um bereits vorhandenes Gewebe, das pseudonymisiert / anonymisiert bearbeitet wird?

Ja

Nein

Wurde ein Übereignungsvertrag für das Gewebe abgeschlossen?

Ja (Mustervertrag beifügen)

Nein

20. Handelt es sich um Forschung mit menschlichem Erbgut?

Ja

Nein

Wurde auf das Informationsrecht des Gewebespenders in der Patienteninformation hingewiesen? Gesonderte Aufklärung über den Umgang mit genetischen Daten erforderlich.

Ja

Nein

Wurde ein rechtswirksamer Übereignungsvertrag mit dem Gewebespende abgeschlossen?

Ja

Nein

Werden die gewonnenen Ergebnisse in eine registrierte Biobank einfließen?

Ja

Nein

Erfolgt eine angemessene Information der Studienteilnehmer?

Ja

Nein

Wie weit geht die Nutzungserlaubnis des Studienleiters für die Verwendung der Daten?

20.1 Erfüllt das Datenschutzkonzept dieser Studie die Forderungen des europäischen Forschungsprojektes „Advanced Clinic Genomic Trials on Cancer (ACGT)“; www.eu.acgt.org bzw. www.privacypeople.org?

Ja

Nein

20.2 Datenhaltung

Ort, Verantwortliche Stelle, Dauer

Kinderchirurgische Klinik

Kodierungsart (Doppelkodierung, Zugangsrechte, Dekodierung im Notfall möglich)

Die Patienten werden durch fortlaufende Nummernvergabe pseudoanonymisiert.

Findet eine Datenweitergabe an Andere statt? Archivierungskonzept?

Es findet keine Datenweitergabe statt. Die Daten werden für einen Zeitraum von 10 Jahren elektronisch archiviert.

20.3 Datenauswertung

Analyseplan beschrieben?

Diese Studie verfolgt verschiedene Ziele. Zunächst soll der Inzidenz postoperativer Infektionen bei Neugeborenen mit Gastroschisis oder Omphalozele nachgegangen werden. Daraufhin werden zum einen allgemeine mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Infektionen ermittelt, zum anderen die spezielle Gruppe der „komplizierten Defekte“ genauer abgegrenzt und hinsichtlich infektionsbegünstigender Parameter analysiert.

Für diese Fragestellungen wird ein stochastisches Modell auf Basis einer logistischen Regression entwickelt.

Erfolgt eine Zwischenauswertung?

Entfällt

Statistische Verfahren?

Modellbildungen mittels logistischer Regression.

Alter, Geschlecht, soziale Schicht berücksichtigt?

Entfällt

Erfolgen Qualitätskontrollen?

Die statistische Auswertung erfolgt durch einen Statistiker (Anfrage erfolgt bei Prof. Dr. Christel Weiß).

20.4 Wissenschaftliche Veröffentlichung der Studienergebnisse

Was besagt der Vertrag mit einem eventuellen Sponsor der Studie?

Entfällt

In welcher Art erfolgt eine Veröffentlichung?

Eine wissenschaftliche Publikation in einer medizinischen Fachzeitschrift und eine Dissertation (Manon Rosche) werden angestrebt.

Mitteilung an ein Register? Welches?

Entfällt

Mitteilung an Studienteilnehmer, Angehörige, Hausarzt?

Entfällt

Mitteilung an Ethik-Kommission/-en? Das positive Votum setzt einen kurzen Abschlussbericht voraus.

Abschlussbericht erfolgt im Rahmen der Publikation.

21. Dient die Studie
unmittelbar dem Interesse der Patienten?
Nein
einem rein wissenschaftlichen Ziel ohne unmittelbaren diagnostischen und therapeutischen Wert für den Patienten?
Ja
der künftigen Entwicklung von diagnostischen und therapeutischen Verfahren?
Ja
der Gewinnung von Erkenntnissen über Ursache und Prognose von Krankheiten?
Ja
der Gewinnung von Erkenntnissen über spezielle Fragen des Gesundheitszustandes der Bevölkerung?
Nein
Sonstige Zielsetzung?
Keine

22. Risiken für die Patienten / Probanden. Welche typischen Nebenwirkungen oder Komplikationen sind zu erwarten?
(Angabe der Häufigkeit in Prozent)
Keine, da retrospektive Studie.
22.1 Wie können Komplikationen erkannt und behandelt werden?
Entfällt
23. Inwieweit bedeutet die Studie eine zusätzliche Belastung für die Patienten / Probanden?
Entfällt
24. Beherrschen die Beteiligten die vorgesehenen Techniken?
Entfällt
25. Art und Häufigkeit der vorgesehenen Überwachungsmaßnahmen vor / während / nach der Untersuchungsperiode?
Entfällt
26. Besteht ein Versicherungsschutz und für wen (Studienteilnehmer oder Prüfarzt / Mitarbeiter)?
Entfällt
26.1 Probandenversicherung?
(Analog zu der im AMG und MPG gesetzlich geforderten Absicherung bei risikobehafteten Vorhaben. Hier sind die Studienteilnehmer die Versicherungsnehmer). Die Deckungszusage sollte vorliegen und der Versicherungsträger muss im Zuständigkeitsbereich der BRD angesiedelt sein.
Entfällt
26.2 Unfall- / Wegeversicherung bei Patienten / Probanden; zusätzlich oder alleine?
(Die Medizinische Ethik-Kommission II empfiehlt eine solche Versicherung für Probanden und Patienten, die studienbedingt an anderer Örtlichkeit untersucht werden, bzw. studienbedingt unterwegs sein müssen, sofern kein anderweitiger Versicherungsschutz dafür besteht.)
Entfällt
26.3 Haftpflichtversicherung
(bei der die an der Studie beteiligten Mitarbeiter (des UMM, des ZI oder der Medizinischen Fakultät) gegenüber etwaiger Haftpflichtansprüche der Studienteilnehmer versichert sind (Krankenhaus-Betriebshaftpflicht-Versicherung - Bereich Forschung und Lehre).
Entfällt
26.4 Andere Versicherungsart? Welche?

Entfällt
26.5 Angaben zum Versicherungsträger
(Vertrag bitte in Kopie beifügen)
Name des Versicherungsträgers:
Entfällt
vollständige Anschrift, Telefon und Fax:
Entfällt
Policen-Nummer:
Entfällt
26.6 Wurden die Studienteilnehmer in der Patienten- / Probandeninformation auf die Versicherungsobligationen der Probandenversicherung hingewiesen bzw. wird eine Kopie der Obliegenheiten ausgehändigt?
Entfällt
27. Wurden bereits oder werden zur Zeit gleichartige oder ähnliche Vorhaben durchgeführt?
<input checked="" type="checkbox"/> Nein
<input type="checkbox"/> Ja
Wenn ja, mit welchem Ergebnis:
28. Bei sonstigen Untersuchungen
Bestehen Zweifel an der Übereinstimmung des Vorhabens mit der Deklaration von Helsinki 1964 in der revidierten Fassung von 1996?
Nein
III. INFORMATION, AUFKLÄRUNG, EINVERSTÄNDNIS, BUNDESDATENSCHUTZGESETZ
29. Entspricht die hier vorgelegte schriftliche Patienten- / Probandeninformation der finalen Version?
(bei multizentrischen Studien der letzten und genehmigten Version der dafür zuständigen Ethik-Kommission des LKP)
<input checked="" type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein
30. Ist die Patienten- / Probandeninformation und Einverständniserklärung in einem Dokument mit fortlaufenden Seitenzahlen abgefasst?
<input checked="" type="checkbox"/> Ja
am Ende des Dokuments vom Aufklärenden und vom Studienteilnehmer unterschrieben?
<input type="checkbox"/> Ja
in der Fußnote mit aktueller Versionsnummer und Datum gekennzeichnet?
<input checked="" type="checkbox"/> Ja
31. Ist für die Beteiligung von Minderjährigen ein der Altersgruppe entsprechender Aufklärungsbogen erstellt?
<input type="checkbox"/> Ja
<input checked="" type="checkbox"/> Nein
32. Wurde in der Patienten- / Probandeninformation auf andere, alternative Behandlungsmethoden ausreichend eingegangen und deutlich hingewiesen?
Entfällt, da lediglich telefonische Nachbefragung.

--

33. Ist die Datenschutzerklärung

an die individuellen Studienbedingungen angepasst worden?

Ja

in die Patienten- / Probandeninformation integriert und durch Rahmen oder Fettdruck hervorgehoben?

Ja

ausführlich genug und auch laienverständlich?

Ja

34. Ist die Art und Weise der Pseudonymisierung verständlich beschrieben worden und stellt sie den Datenschutz gemäß den gesetzlichen Vorgaben sicher (§ 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz)?

Die Ethik-Kommission II der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg vertritt die Auffassung, dass die Verarbeitung der Initialen und/oder des vollständigen Geburtsdatums eines Prüfungsteilnehmers mangels „Ersetzung der identifizierbaren Angaben“ keine Pseudonymisierung der Gesundheitsdaten im Sinne von § 40, S. 2, Abs. 2a, Nr. 1 b)-d) AMG i. V. m. § 3, Abs. 6a, § 40 Bundesdatenschutz (BSOS) darstellt und daher unbefugt i. S. d. § 43, Abs. 2, Nr. 1 ggfls. i. V. m. § 44, Abs. 1 BDSG ist.

Es erfolgt eine Pseudoanonymisierung durch fortlaufende Nummernvergabe (Patient1, Patient2, Patient 3...).

35. Welche Personen klären auf?

Studienverantwortliche: Manon Rosche

36. Urteilsfähigkeit des Patienten

Wenn die Urteilsfähigkeit des Patienten in Zweifel gezogen werden könnte, wer beurteilt diese dann objektiv?

Entfällt

37. Gesetzliche Betreuer

Wurde daran gedacht, dass bei einwilligungsunfähigen Studienteilnehmern ein gesetzlicher Betreuer des Patienten benötigt wird?

Ja

Nein

38. Angehörigeninformation

(Beachte: Angehörige, die nicht gesetzlich beauftragt sind, die medizinischen Anliegen des Patienten zu vertreten, können kein Einverständnis in die Studienteilnahme erteilen! Sie sollten aber über die Studienziele und den Ablauf schriftlich informiert werden.)

Wurde eine Angehörigeninformation erstellt?

Ja

Nein, es wurde nur eine Information für die Eltern der Teilnehmer als gesetzliche Betreuer erstellt.

IV. ANTRAGSFORMALITÄTEN

Dieser ausgefüllte Antrag ist zusammen mit allen Unterlagen **ausgedruckt (1 Exemplar)** und elektronisch (**CD-ROM**) einzureichen.

Übersicht der erforderlichen Dokumente:

1. vollständig ausgefülltes Antragsformular
2. Prüfplan (evtl. eine Kurzfassung im Antragsformular)

3. schriftliche, laienverständliche Patienten- / Probandeninformation / Datenschutz- / Einverständniserklärung
4. Nachweis der Patienten- / Probandenversicherung, falls erforderlich
5. CE-Kennzeichen und Materialbeschreibung (nur bei Studien nach § 23b MPG)
6. Geordnete elektronische Form des Antrags mit allen Dokumenten (CD-ROM)

Mit der Durchführung des Forschungsvorhabens an meiner Klinik / meinem Institut bin ich einverstanden:

Unterschrift des **verantwortlichen**
Klinik /
Studienleiters

Unterschrift des Leiters der
des Instituts

(Name in Druckschrift)

(Name in Druckschrift)

Literatur:

1. Mortellaro, V.E., et al., *Review of the evidence on the closure of abdominal wall defects*. *Pediatr Surg Int*, 2011. **27**(4): p. 391-7.
2. Holland-Cunz, S., *Bauchwanddefekte (Laparoschisis [LS] / Omphalozele [OZ])*. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) online 2012. Stand 02.2019.
3. Tsai, M.-H., et al., *Clinical Features of Newborns With Gastroschisis and Outcomes of Different Initial Interventions: Primary Closure Versus Staged Repair*. *Pediatrics & Neonatology*, 2010. **51**(6): p. 320-325.
4. Schlueter, R.K., et al., *Identifying strategies to decrease infectious complications of gastroschisis repair*. *J Pediatr Surg*, 2015. **50**(1): p. 98-101.
5. Baird, R., et al., *Infectious complications in the management of gastroschisis*. *Pediatr Surg Int*, 2012. **28**(4): p. 399-404.
6. Lakshminarayanan, B. and K. Lakhoo, *Abdominal wall defects*. *Early Hum Dev*, 2014. **90**(12): p. 917-20.
7. Bergholz, R., et al., *Complex gastroschisis is a different entity to simple gastroschisis affecting morbidity and mortality-a systematic review and meta-analysis*. *J Pediatr Surg*, 2014. **49**(10): p. 1527-32.
8. Molik, K.A., et al., *Gastroschisis: a plea for risk categorization*. *J Pediatr Surg*, 2001. **36**(1): p. 51-5.

Datenerfassungsbogen (eigene Darstellung)

Datenerfassungsbogen

Inzidenz und Einflussfaktoren postoperativer Infektionen bei Neugeborenen mit angeborenen Bauchwanddefekten am Universitätsklinikum Mannheim

Allgemeine Angaben:

Name	
Fall-Nr./ Pat.-Nr.	
Patienten-ID.	
Geburtsdatum	
Geschlecht	
Aufnahme 1.(Abt)	
Entlassung 1.	
Gestationsalter (w)	
Geburtsgewicht (g)	g(P)
Größe bei Geburt (cm)	Länge: cm (P); Kopfumf: cm (P)
Hauptdiagnose	
Nebendiagnosen	1) 2)

Vorgeburtliche/ mütterliche Parameter:

Pränatale Diagnosestellung? (+ Zeitpunkt (SSW))	<input type="checkbox"/> Ja: SSW <input type="checkbox"/> Nein.
Darmdilataion (cm)?	<input type="checkbox"/> Ja: cm. <input type="checkbox"/> Nein.
Polyhydramnion?	<input type="checkbox"/> Ja. <input type="checkbox"/> Nein.
Intrauterine Darmschädigung?	<input type="checkbox"/> Ja. <input type="checkbox"/> Nein.
Mütterliche Risikofaktoren	<input type="checkbox"/> Hohes Alter <input type="checkbox"/> Junges Alter <input type="checkbox"/> Erstes Kind <input type="checkbox"/> Konsum vasoaktiver Substanzen <input type="checkbox"/> Drogenabusus
IUGR?	<input type="checkbox"/> Ja. <input type="checkbox"/> Nein.
Invasive Pränataldiagnostik	
Ultraschallkontrollen (Datum: __)	
Sonstiges:	
Mutter	Name
	Geb.
	Alter bei Geburt (errechnen)
	Gyn Anamnese
	Vorerkr./ Medis

Bauchwanddefekt:

Defektart	<input type="checkbox"/> Gastroschisis. <input type="checkbox"/> Omphalozele.
Defektgröße (cm) (Bruchlücke)	
Lokalisation	<input type="checkbox"/> Rechts. <input type="checkbox"/> Links. <input type="checkbox"/> Nabel.
Klassifikation	GS: <input type="checkbox"/> isoliert. <input type="checkbox"/> kompliziert. OZ: <input type="checkbox"/> klein. <input type="checkbox"/> groß (≥ 10 cm oder mit Leber) <input type="checkbox"/> rupturiert. <input type="checkbox"/> nicht rupturiert.
Eventrierte Organe	<input type="checkbox"/> Magen. <input type="checkbox"/> Dünndarm. <input type="checkbox"/> Dickdarm. <input type="checkbox"/> Leber. <input type="checkbox"/> Andere.
Assoziierte angeborene gastrointestinale Fehlbildungen? (cGS)	<input type="checkbox"/> Ja: <input type="checkbox"/> Darmatresie. <input type="checkbox"/> Darmstenose. <input type="checkbox"/> Darmperforation. <input type="checkbox"/> Volvulus. <input type="checkbox"/> Ischämie. <input type="checkbox"/> Nekrose. <input type="checkbox"/> Weitere: <input type="checkbox"/> Nein.
Assoziierte extraintestinale Fehlbildungen?	<input type="checkbox"/> Ja. <input type="checkbox"/> Nein.
Chromosomale Anomalie?	<input type="checkbox"/> Ja. <input type="checkbox"/> Nein.
Nichtangeborene präoperative Komplikation durch Defekt?	<input type="checkbox"/> Ja. <input type="checkbox"/> Nein.
Morphologie direkt nach Geburt	
Sonstiges:	

Geburt:

Modus	<input type="checkbox"/> Vaginal. <input type="checkbox"/> Sectio. <input type="checkbox"/> Elektiv. <input type="checkbox"/> Spontan.
Geburtsort/ Krankenhaus	
Zeitpunkt (vor/nach 37 SSW)	<input type="checkbox"/> vor 37. SSW. <input type="checkbox"/> nach 37. SSW
Geburtsdatum	
Errechneter ET	
APGAR Score nach Geburt (0-10)	
Nabelarterien-pH	
Temperatur (°C)	
BE nach Geburt (↑)(↓)	CRP: Leukos:
Verlauf Geburt	

Erneute Vorstellung/ Aufenthalt Übersicht Behandlungsdauer (d)		Gesamt: <i>(errechnen)</i> Grund:			
	2	NICU: <i>(errechnen)</i> Normalstation: <i>(errechnen)</i> Gesamt: <i>(errechnen)</i> Grund:			
	3	NICU: <i>(errechnen)</i> Normalstation: <i>(errechnen)</i> Gesamt: <i>(errechnen)</i> Grund:			
Behandlungsdauer (d)	Gesamt: Normalstation: NICU:				
Krankheitsverlauf	PostOP (1): _____ PostOP (2): _____ PostOP (3): _____				
Laborauffälligkeiten PostOP (↑)/(↓) In Fett : OP Tage (ausführliches Labor) Sonst CRP, Leukos CRP (mg/L) Leukozyten (10E9/L)	Datum	CRP(mg/L)	Leukos(10E9/L)	Weitere	
Entlassdaten (Erste Entlassung und letzte Entlassung)	Datum 1. Entlassung: Entlassgewicht g (P)/ Größe: cm (P)/ Kopf: cm (P) Datum 2. Entlassung: Entlassgewicht g (P)/ Größe: cm (P)/ Kopf: cm (P)				

Einordnung in Gruppen: Primäre Zielgrößen *(in rot markieren)*

<input type="checkbox"/> Gruppe „Bauchwanddefekt mit postoperativer Infektion“	<input type="checkbox"/> Gruppe „einfacher Bauchwanddefekt“
<input type="checkbox"/> Gruppe „Bauchwanddefekt ohne postoperative Infektion“	<input type="checkbox"/> Gruppe „komplizierter Bauchwanddefekt“

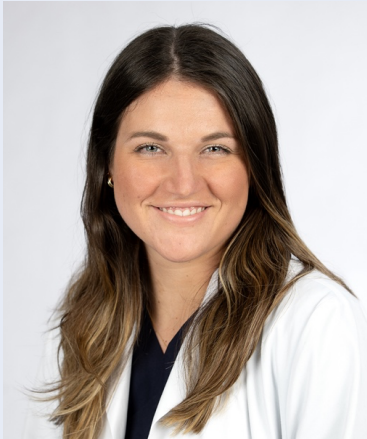
Auftreten von infektiösen Komplikationen?

<input type="checkbox"/> Ja:	Art der Infektion	<input type="checkbox"/> Wundinfektion. <input type="checkbox"/> ZVK assoziierte Infektion. <input type="checkbox"/> Sepsis. <input type="checkbox"/> Harnwegsinfektion. <input type="checkbox"/> (beatmungsassoziierte) Pneumonie. <input type="checkbox"/> Peritonitis. <input type="checkbox"/> nekrotisierende Enterokolitis (NEC). <input type="checkbox"/> Abszessbildung. <input type="checkbox"/> Phlegmone				
	Art Infektion (<u>Erreger</u>)	Zeitpunkt des Auftretens (in d nach Operation) (<i>d errechnen</i>)	Symptome	Angewandte Therapie/ Dauer der Antibiotikatherapie (d)	Dauer Symptombeginn bis Start Therapie (h)	Fieber?
				<input type="checkbox"/> Antibiotikum:		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
				<input type="checkbox"/> RevisionsOP:		
				<input type="checkbox"/> Antibiotikum:		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
				<input type="checkbox"/> RevisionsOP:		
	Sichtbare Infektionszeichen an Wunde/ Narbe?	<input type="checkbox"/> Ja. <input type="checkbox"/> Nein.				
Primärer Erreger (Mibi) (Datum): Erreger In Fett : OP	- Datum:					
Zeit bis Rekonvaleszenz (d)						
Verlauf						
<input type="checkbox"/> Nein.						

Sonstige Informationen:

--

LEBENS LAUF



Manon Rosche

Klinische Erfahrung

ab 10/2021

Frauenklinik Universitätsmedizin Mannheim

- Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe
 - Rotationen: Geburtshilfe, gynäkologische Notfallambulanz, gynäkologische Onkologie mit ambulanter Chemotherapie

Studium

10/2014- 05/2021

Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim (sehr gut)

- 1. Staatsexamen, M1 (*sehr gut*) Herbst 2016
- 2. Staatsexamen, M2 (*gut*) Herbst 2019
- 3. Staatsexamen, M3 (*sehr gut*) Frühjahr 2021

Praktisches Jahr

05/2020 - 05/2021

- Gynäkologie und Geburtshilfe, Caritasklinikum Saarbrücken 05-08/2020
- Innere Medizin: Hämatologie und Onkologie, Palliativmedizin, III. Medizinische Klinik Universitätsmedizin Mannheim 08-11/2020
- Kinderchirurgische Ambulanz, Universitätsmedizin Mannheim 11/2020-02/2021
- Chirurgie, Hôpitaux Robert Schuman Luxembourg 02-05/2021

Praktische Tätigkeiten

- Pflegepraktikum, Kardiologie Klinikum Saarbrücken 04/2014
- Pflegepraktikum, Kinderklinik Klinikum Saarbrücken 03-04/2015, 07-08/2015
- Praxisfamulatur Allgemeinmedizin 03-04/2017
- Famulatur Pädiatrie/ Neonatologie, Kinderklinik des Klinikum Saarbrücken 07-08/2017
- Famulatur Hämatologie und Onkologie, Caritasklinikum Saarbrücken 03/2018

Promotion

seit 01/2020

„Angeborene Bauchwanddefekte: Inzidenz und Einflussfaktoren postoperativer Infektionen bei Neugeborenen mit Gastroschisis und Omphalozele.“ Klinik für Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Mannheim
Doktorvater: Prof. Dr. Dr. med. Wessel, Betreuerin: Dr. Felcht

Schulbildung

2001-2013

- Grundschule Kleinblittersdorf 2001-2005
- Deutsch-Französisches Gymnasium Saarbrücken 2005-2013
 - Doppelabschluss: Abitur (1,0), Baccalauréat (9,8/10, *très bien*)
 - Auszeichnungen für besonderes schulisches Engagement und bestes Abitur des Wirtschaftszweiges
- Praktikum am Landtag des Saarlandes, Ausschuss für Soziales, Gesundheit, Frauen und Familie 10-12/2013

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 25.07.1995

Geburtsort: Saarbrücken

Staatsangehörigkeit:
deutsch

Familienstand: ledig

Kontakt

Goethestraße 6
68161 Mannheimmanonrosche@gmail.com
01732506545

Sprachen

Deutsch – Muttersprache
 Französisch – auf muttersprachlichem Niveau
 Englisch – fließend in Wort und Schrift, Council of Europe Level C1 (*First Certificate of Cambridge, Grade A*)
 Spanisch – Gute Kenntnisse

Interessen

Reisen und Kulturen
 Tennis
 Literatur

DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. L. Wessel für die Überlassung des für mich sehr spannenden Themas und die ausführlichen fachlichen Besprechungen, sowie die Bewertung meiner Arbeit bedanken.

Ein großer Dank gilt auch meiner Betreuerin Frau Dr. med. J. Felcht für die hervorragende Begleitung meiner Arbeit. Ihr stets offenes Ohr und die raschen konstruktiven Korrekturen trugen maßgeblich zum Gelingen der Arbeit bei.

Mein Dank gilt ebenso Frau S. Büttner für die statistische Betreuung meiner Doktorarbeit. Auch Herrn Prof. Dr. med. R. Vogelmann danke ich für den fachlichen Austausch bezüglich der Themengebiete der Infektiologie und des ABS.

Ich danke ebenso dem Team der biomedizinischen Informatik der UMM rund um Dr. med. F. Siegel für die Datenabfrage zur Zusammenstellung der Fallnummern.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie und meinem Partner, welche mich fortwährend mit Geduld und Verständnis unterstützt haben und immer an mich geglaubt haben, nicht nur während dieser Arbeit, sondern während des gesamten Studiums.