

## Resultados funcionales en la edad escolar en niños nacidos con gastrosquisis

Chiara C.M.M. Lap, SandraW. Bolhuis, Koenraad N.J.A. Van Braeckel, Sijmen A. Reijneveld, Gwendolyn T.R. Manten, Arend F. Bos, Jan B.F. Hulscher

### Abstract

Objetivo: Determinar resultados motor, cognitivo y conductual en niños de edad escolar nacidos con gastrosquisis comparados con controles pareados.

Diseño: Comparamos los resultados de 16 niños nacidos con gastrosquisis tratados en el Centro Médico de la Universidad de Groningen, Países Bajos, entre 1999 y 2006 con 32 controles pareados por sexo, edad gestacional, peso de nacimiento, y corregidos para pequeños para la edad gestacional (PEG) y nivel socioeconómico parental (NSE). Se evaluaron la inteligencia, memoria verbal-auditiva, atención, respuesta inhibitoria, percepción visual, habilidades motoras, integración visomotora, problemas de conducta y función ejecutiva.

Resultados: La mediana del cociente de inteligencia verbal y de los scores de funcionamiento ejecutivo global de niños nacidos con gastrosquisis fue inferior al de los controles (95 (RIQ 88-100) vs. 104 (RIQ 98-113),  $P= 0.001$ , y 29 (RIQ 6.8- 63.8) vs. 5.0 (RIQ 2.8- 19.8),  $P= 0.03$ , respectivamente. Los niños con gastrosquisis fueron clasificados con más frecuencia como limítrofes o anormales que los controles en cuanto a la respuesta inhibitoria (OR 20.4; IC 95%; 2.4-171.5), atención visual selectiva (OR 40.4; IC 95% 5.9-275.4), atención auditiva sostenida (OR 88.1; IC 95% 5.8- 1342.8) y habilidades motoras finas (50% vs. 0%). La repetición de grado fue más frecuente en niños con gastrosquisis (OR6.07; IC 95%1.42- 25.9). Estas asociaciones persistieron después de ajustar por PEG y NSE. La memoria verbal auditiva, integración visomotora y problemas de comportamiento no difirieron significativamente de los controles.

Conclusiones: La gastrosquisis está asociada con menor inteligencia verbal, y con un riesgo aumentado de pobre desempeño en varios aspectos de la atención, respuesta inhibitoria y habilidades motoras finas en la edad escolar. El seguimiento de niños nacidos con gastrosquisis merece atención en cuanto a estos dominios específicos, para mejorar sus resultados funcionales.

### 1. Introducción

La gastrosquisis es una alteración congénita con evisceración de los intestinos a través de un defecto de la pared abdominal. Con frecuencia es un hallazgo aislado, con buena supervivencia (>90%) (1, 2). Requiere intervención quirúrgica dentro de las 24 hrs de vida para proteger el intestino extra-abdominal. Es necesario cuidado intensivo durante varios días a semanas y nutrición parenteral total (NPT) por semanas a meses. Con frecuencia son requeridos procedimientos quirúrgicos reiterados. Tales eventos temprano en la vida pueden afectar el neurodesarrollo (3). La mayoría de los niños con gastrosquisis nacen prematuros (60%) (4) y hasta un 61% nace PEG (5-7). Ambas condiciones aumentan la vulnerabilidad para déficit de neurodesarrollo (8-11).

Estudios del resultado de neurodesarrollo en gastrosquisis son escasos. El presente estudio buscó determinar el resultado motor, cognitivo y conductual en la edad escolar en niños con gastrosquisis. Comparando los niños con gastrosquisis con un grupo control pareado por sexo, EG, y PN nos permitió explorar si la gastrosquisis en la vida temprana impactaba el desarrollo de los niños más allá de otros factores

de riesgo observados con frecuencia en niños con gastrosquisis. Nuestra hipótesis fue que la gastrosquisis altera todos los aspectos del desarrollo.

## **2. Métodos**

### **2.1. Participantes**

Seleccionamos todos los infantes con gastrosquisis, tratados en el Centro Médico de la Universidad de Groningen (UMCG) entre 1999 y 2006. Los niños con malformaciones mayores no-intestinales fueron excluidos. Por cada caso de gastrosquisis incluimos dos controles, pareados, en orden de importancia, por EG, sexo y PN.

Los niños del grupo control se obtuvieron de dos cohortes que abarcaban poblaciones similares y centros de los que obtenemos nuestros pacientes. El primero derivó de la cohorte LOLLIPOP, un amplio estudio prospectivo de seguimiento de base poblacional sobre crecimiento, desarrollo y salud general en niños nacidos moderadamente prematuros (EG 32-35 semanas) y un grupo control nacido a término, sin malformaciones congénitas mayores, infecciones o síndromes, nacidos en 2002-2003 en las provincias del norte de los Países Bajos (10). La segunda cohorte consistió de niños incluidos en un estudio de seguimiento prospectivo con niños muy PT (<32 semanas) PEG como el grupo clínico y niños muy PT de peso adecuado a la EG (PAEG), admitidos en la UCIN del UMCG (9).

Se definió PEG al PN por debajo del percentilo 10 en las Tablas holandesas de crecimiento (12). Los datos neonatales, tipo de gastrosquisis (simple o compleja, definida como atresia, vólvulo, perforación o necrosis del intestino) (13), número de operaciones, duración de NPT, estadía hospitalaria y NSE de ambos padres se obtuvieron de los registros del hospital y un cuestionario parental, respectivamente. El tratamiento quirúrgico consistió de cierre primario o construcción de silo.

El Comité de Ética del UMCG aprobó el estudio.

### **2.2. Medidas y procedimientos**

Luego del consentimiento informado parental, los niños del grupo gastrosquisis y sus padres tuvieron un examen de 3 horas del desarrollo cognitivo, conductual y motor por un investigador entrenado y la clínica de pacientes externos. El desarrollo cognitivo, conductual y motor del grupo control proveniente de las dos cohortes fueron evaluados por investigadores entrenados en la clínica de pacientes externos o de niños sanos (9, 10).

#### **2.2.1 Resultados cognitivos**

Para evaluar la inteligencia verbal, desempeño y total, empleamos una versión acortada de la Escala de Inteligencia de Weschler, 3ª Edición, Versión Holandesa (WISC-III-NL) (14). El Cociente Intelectual Total (CIT) fue estimado basado en dos subtests de CI verbales (CIV) (ej, Vocabulario, Similitudes) y dos CI de desempeño (CID) (ej, Dibujo y Diseño de Bloque), todos puntuados acorde a las normas de la escala para la edad (15).

Examinamos la atención visual selectiva, la atención auditiva sostenida, y la respuesta inhibitoria con los subtests Map Mission, Score!, Mundo de los Opuestos del Test de Atención diaria para Niños, versión Holandesa (TEA-Ch NL) (16), respectivamente. La atención selectiva se refiere a la capacidad del niño para

seleccionar la información blanco entre un grupo de distractores. La respuesta inhibitoria se refiere a la capacidad de inhibir una respuesta automática y reemplazarla por otra respuesta.

Utilizamos la versión holandesa del Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (AVLT) para determinar la memoria auditiva-verbal (17). Este test consiste de cinco pruebas de aprendizaje con inmediato recuerdo de palabras testeadas después de cada presentación determinando el aprendizaje auditivo-verbal, una prueba de recuerdo demorada determinando la memoria a largo plazo, y una prueba de reconocimiento demorado. La integración viso-motora fue examinada con subtest de Copiado de la Batería de evaluación Neuropsicológica del Desarrollo, Segunda Edición, versión Holandés (Nepsy-2-NL) (18)

La repetición de grado y la educación común o especial se obtuvieron de la información provista por los padres en la versión Holandesa del Checklist de Conducta Infantil (CBCL) (19).

### 2.2.2. Resultado Motor

Para valorar las habilidades motoras exigidas en la vida diaria, utilizamos la versión Holandés de la Batería de examen de Movimientos para Niños (M-ABC) (20).

### 2.2.3. Resultado en Conducta

Se pidió a los padres que completaran dos cuestionarios referentes a la conducta. Para examinar problemas de conducta y emocionales se empleó la versión Holandesa del CBCL (19). La función ejecutiva en la vida diaria fue determinada utilizando la versión Holandesa de Inventario de categorización de Conducta de función ejecutiva (BRIEF) (21). La función ejecutiva está involucrada en el comportamiento organizado, con propósito, dirigido a un objetivo y resolución de problema.

### 2.3. Análisis estadístico

2.4. Empleamos ANOVA y el test U de Mann-Whitney, según corresponda. Los CI fueron clasificados en "normal" (CI > 85), "fronterizo" (CI 70-85) y "anormal" (CI < 70). Empleamos percentilos para muestras estandarizadas de pruebas cognitivas y M-ABC según lo descrito en el manual para clasificar los scores brutos en "normal" (> p15), "fronterizo" (p5-p15) y "anormal" (< p5). Para CBCL y BRIEF, empleamos similar clasificación siguiendo sus manuales. Las diferencias en los datos categóricos fueron testeadas utilizando pruebas de  $\chi^2$ .

Se hicieron análisis de regresión logística para calcular los OR para resultados adversos al comparar niños con gastrosquisis con controles. Los datos demográficos que diferían en el grupo gastrosquisis con el grupo control ( $P < 0.10$ ) se ingresaron como potenciales confundidores en un modelo de regresión logística.

Un valor de  $P < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos se realizaron con IBM SPSS v20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA.

## **3. Resultados**

### 3.1. Resultado neonatal

Diecinueve neonatos con gastrosquisis fueron tratados en nuestro centro durante el período en estudio. Dos pacientes fallecieron debido a insuficiencia respiratoria, y necrosis total del intestino delgado causado por vólvulo antenatal, respectivamente. Pudimos contactar a los padres de 16 de los 17 sobrevivientes. Todos acordaron participar.

La tabla 1 muestra las características demográficas y perinatales de 16 niños nacidos con gastrosquisis y 32 niños en el grupo control, pareados por EG, sexo y PN en orden de importancia. PEG fue más común en el grupo gastrosquisis (n= 7, 44% vs. N= 5, 16%, respectivamente) y por lo tanto fue considerado un potencial confundidor. No encontramos diferencias significativas entre el NSE de los padres y scores de Apgar <7 a los 5 minutos.

Los defectos fueron cerrado primariamente en 9/16 (56%). Se repitieron operaciones en 56%. Tres niños (19%) tuvieron alteraciones del tracto gastrointestinal adicionales al nacer. La mediana de días de NPT y hospitalización fueron 16 (rango 9-401) y 24 días (rango 12-357), respectivamente.

### 3.2. Resultado cognitivo

Tres niños (19%) en el grupo gastrosquisis recibieron educación especial versus ninguno de los controles (P= 0.07). De los niños con gastrosquisis, 7/12 (58%) repitieron un grado versus 6/32 (19%) de los controles (P=0.02). La tabla 2 muestra los resultados cognitivos. La inteligencia de un niño fue examinada en la escuela muy poco antes de nuestra evaluación, entonces utilizamos los resultados de las pruebas del colegio. Otro niño fue examinado con el AVLT poco antes de nuestra evaluación, pero los resultados no pudieron ser obtenidos. Otros datos faltantes están relacionados con falta de cooperación del niño. El grupo con gastrosquisis hubo scores significativamente más bajos en inteligencia verbal y total, respuesta inhibitoria, atención visual selectiva y atención auditiva sostenida. CIP medio, scores medios de aprendizaje verbal, memoria verbal a largo plazo, e integración viso motora no tuvieron diferencias significativas.

En la Tabla 3, se muestra la clasificación de los niños en categorías normal, fronteriza y anormal y los OR para pobres resultados después de ajustar por PEG y NSE. Los ORs confirmaron el análisis de los scores medios. El análisis sin corrección para PEG y NSE reveló similares resultados con leves diferencias en ORs, pero sin cambios en el nivel de significación. (datos no mostrados).

### 3.3. Resultado Motor

Como se muestra en la Tabla 2, el grupo con gastrosquisis tuvo un desempeño significativamente más pobre en todos los scores M-ABC. Los ORs para los scores totales M-ABC anormales/fronterizos ajustados por PEG y NSE confirmaron el análisis de los scores medios. Los ORs sin corrección para PEG y NSE fueron levemente diferentes pero sin cambios en el nivel de significación (datos no mostrados). Más específicamente, el grupo con gastrosquisis se desempeñó peor en las habilidades motoras finas. En las habilidades motoras finas 19% tuvo scores fronterizos y 31% tuvo score anormal comparado con score 100% normal para los controles. Sin embargo, los ORs de las habilidades con pelota y los scores de

balance del M-ABC no fueron significativamente diferentes entre los grupos gastrosquisis y control.

### 3.4. Resultado en conducta

La prevalencia total de problemas de conducta no difirió significativamente. Pese a que los padres de los niños con gastrosquisis reportaron problemas significativamente más severos en la función ejecutiva, el análisis de los ORs no mostró una diferencia significativa entre el grupo con gastrosquisis y el control.

Tabla 1  
Características demográficas y perinatales de los grupos gastrosquisis y control

	Grupo Gastrosquisis (n = 16)	Grupo control (n = 32)	P <sup>‡</sup>
Varones (n)	9	18	1.00
EG(semanas)	37.1 (3.0; 29-42) <sup>a</sup>	37.1 (3.3; 27-41) <sup>a</sup>	0.99
EG< 32 sem (n)	1	2	1.00
PN (gramos)	2409 (559; 806-3130) <sup>a</sup>	2694 (611; 1040-3520) <sup>a</sup>	0.12
Apgar a 5min<7	1/12	2/29	0.66
PEG			0.004 <sup>§</sup>
Normal (n)			
P<10 (n)	9 (56%)	27 (84%)	
NSE	7 (44%)	5 (16%)	0.98
Bajo (n)	0	2 (6%)	
Medio (n)	9 (56%)	15 (47%)	
Alto (n)	7 (44%)	15 (47%)	
Tipo de gastrosquisis			
Simple (n)	13 (81%)		
Compleja (n)	3 (19%)		
Nº de operaciones	2 (1-17) <sup>b</sup>		
Duración de internación (d)	24 (12-357) <sup>b</sup>		

EG; edad gestacional, PEG; pequeño para edad gestaciona, NSE; nivel socioeconómico

‡ P-valores derivados de ANOVA, test exacto de Fisher o U test Mann-Whitney; t-test.

¶ P b 0.01.

a Presentado como media (DS; rango) para variables normalmente distribuidas.

b Presentado como mediana (rango) parar variables no-normalmente distribuidas.

c Número de operaciones en el primer año de vida.

d Nivel educativo más alto de la madre o el padre (bajo, ≤ 6 años de escuela elemental

l; medio, escuela superior o profesional especialmente entrenado; alto, colegio vocacional, grado universitario).

Tabla 2  
Resultados Cognitivo, motor y conductual para los grupos gastrosquisis y control.

	Grupo Gastrosquisis (n)			Grupo control (n)			p <sup>a</sup>
	n	Media (DS)	Rango	n	Media (DS)	Rango	
Edad de evaluación (años) (mediana- rango)	16	8.5	(5-13)	32	6	(6-11)	0.04
Inteligencia total	16	92.3	(13.3; 55-109) <sup>a</sup>	32	102.3	(10.4; 85-119) <sup>a</sup>	0.016
Inteligencia verbal	16	95	(88-100) <sup>b</sup>	32	104	(98-113) <sup>b</sup>	0.001
Inteligencia de desempeño	16	92.6	(15.7; 55-115) <sup>a</sup>	32	99.8	(12.7; 78-128) <sup>a</sup>	0.20
Inhibición de respuesta	13	32.3	(27.9; 1-93) <sup>a</sup>	32	58.7	(33.3; 9-100) <sup>a</sup>	0.011
Atención visual selectiva	14	6.7	(2.9-14.2) <sup>b</sup>	32	37	(25-72) <sup>b</sup>	<0.001
Atención auditiva sostenida	14	6.7	(5.9-43.4) <sup>b</sup>	30	50	(16-75) <sup>b</sup>	0.006
Aprendizaje verbal	15	37.7	(34.0; 1-99) <sup>a</sup>	32	58.3	(33.5; 1-100) <sup>a</sup>	0.076
Memoria verbal a largo plazo	15	41.1	(32.3; 1-95) <sup>a</sup>	31	50.8	(33.5; 0-100) <sup>a</sup>	0.55
Integración visomotora	16	18.5	(11-51) <sup>b</sup>	32	26	(1-51) <sup>b</sup>	0.19
Motor fino	16	18.6	(20.1; 1-67) <sup>a</sup>	30	56.5	(27.4; 3-92) <sup>a</sup>	<0.001
Pelota		4.0	(1.5-8.25) <sup>b</sup>		0.25	(0.00-1.50) <sup>b</sup>	<0.001
Balance		3.75	(2.25-4.88) <sup>b</sup>		1.00	(0.00-3.00) <sup>b</sup>	0.02
Balance		2.3	(0.00-4.875) <sup>b</sup>		0.00	(0.00-1.50) <sup>b</sup>	0.01
Problemas de conducta totales	16	49.6	(11.9; 30-67) <sup>a</sup>	31	49.9	(10.4; 29-71) <sup>a</sup>	0.80
Función ejecutiva global en la vida diaria	16	29.0	(6.8-63.8) <sup>b</sup>	30	5.0	(2.8-19.8) <sup>b</sup>	0.03

Scores más altos representan mayor desempeño en los tests, excepto para los scores de habilidades motoras finas, con balón, balance, problemas de conducta, y función ejecutiva global donde scores más altos indican pobre desempeño.

† P-valores derivados de ANOVA corregido para NSE y PEG o Mann-Whitney U test.

a Datos presentados como media (DS; rango) para variables distribuidas normalmente.

b Datos presentados como mediana (25-75 RIQ) para variables de distribución no-normal.

c Scores crudos.

d Percentilo.

Tabla 3  
Clasificación clínica de resultados cognitivo, conductual y motor para el grupo gastrosquisis y el grupo control, y odds ratios para diferencias en resultados fronterizos y anormales después de ajustar para PEG y NSE

	Grupo Gastrosquisis			Grupo control			OR <sup>a</sup> (95% CI)	OR <sup>b</sup> (95% CI)
	Normal n (%)	Fronterizo n (%)	Anormal n (%)	Normal n (%)	Fronterizo n (%)	Anormal n (%)		
Inteligencia Total	14 (87.5)	1 (6.3)	1 (6.3)	32 (100)			c	c
Inteligencia verbal	14 (87.5)	1 (6.3)	1 (6.3)	32 (100)			c	c
Inteligencia de desempeño	12 (75)	3 (18.8)	1 (6.3)	28 (87.5)	4 (12.5)		2.7 (0.5-14.0)	c
Inhibición de respuesta	8 (57.1)	3 (21.4)	3 (21.4)	30 (93.8)	2 (6.3)		20.4 <sup>§</sup> (2.4-171.5)	c
Atención visual selectiva	3 (21.4)	7 (50)	4 (28.6)	29 (90.6)	3 (9.4)		40.4 <sup>§</sup> (5.9-275.4)	c
Atención auditiva sostenida	5 (35.7)	6 (42.9)	3 (21.4)	27 (90)	1 (3.3)	2 (6.7)	88.1 <sup>§</sup> (5.8-1342.8)	4.8 (0.6-36.5)
Aprendizaje verbal	10 (66.7)	1 (6.7)	4 (26.7)	28 (87.5)	1 (3.1)	3 (9.4)	4.6 (0.9-23.3)	5.4 (0.9-32.5)
Memoria verbal a largo plazo	11 (73.3)	1 (6.7)	3 (20)	24 (77.4)	6 (19.4)	1 (3.2)	1.3 (0.3-5.7)	9.9 (0.8-118.1)
Memoria de reconocimiento verbal	12 (80)	1 (6.7)	2 (13.3)	21 (70)	4 (13.3)	5 (16.7)	0.7 (0.1-3.5)	1.0 (0.2-6.5)
Integración visomotora	8 (50)	6 (37.5)	2 (12.5)	23 (71.9)	9 (28.1)		2.3 (0.6-8.5)	c
Movimiento total ABC	7 (43.8)	3 (18.8)	6 (37.5)	26 (86.7)	3 (10)	1 (3.3)	16.3 <sup>§</sup> (2.7-100.1)	25.0 <sup>§</sup> (2.2-281.3)
Habilidades motoras finas	8 (50)	3 (18.8)	5 (31.3)	30 (100)			c	c
Balón	7 (43.8)	5 (31.3)	4 (25)	20 (66.7)	5 (16.7)	5 (16.7)	3.4 (0.9-13.5)	2.6 (0.5-13.1)
Coordinación	12 (75)	1 (6.3)	3 (18.8)	27 (90)	1 (3.3)	2 (6.7)	3.6 (0.6-22.0)	3.0 (0.4-23.7)
Problemas conductuales totales	12 (75)	1 (6.3)	3 (18.8)	25 (80.6)	3 (9.7)	3 (9.7)	2.2 (0.4-10.8)	3.0 (0.5-20.0)
Función ejecutiva global	14 (87.5)	1 (6.3)	1 (6.3)	29 (96.7)		1 (3.3)	4.3 (0.3-57.5)	3.0 (0.2-53.5)

Datos brindados en número (%). Normal fue definido como N P15, fronterizo P5-P15, y anormal b P5. Para inteligencia, normal fue definido como coeficiente inteligencia (CI) N 85, fronterizo como CI=70-85, y anormal como C Q b 70. Datos son dados como odds ratio (OR) (IC 95%) derivado de análisis de regresión logística ajustado por PEG y NSE parental.

§ P b 0.01.

a Odds ratios para resultados fronterizos y anormales.

b Odds ratios resultados anormales.

c No pudo ser determinado debido a la falta de controles anormales

#### 4. Discusión

En un grupo de niños en edad escolar nacidos con gastrosquisis, CIT, CIV, varios aspectos de la atención, inhibición de respuesta, funcionamiento ejecutivo, y habilidades motoras finas fueron más pobres comparados con un grupo control pareado por EG, sexo, y PN. El ajuste por PEG y NSE parental no cambió estos resultados. Cincuenta y ocho por ciento de los niños con gastrosquisis repitieron un grado y 19% requirió educación especial comparados con 19% y 0% del grupo control, respectivamente. La memoria auditiva- verbal, funcionamiento visomotor, y resultado conductual no fueron diferentes de los controles.

Los pocos estudios en resultado del neurodesarrollo en niños con gastrosquisis mayormente investigaron pre-escolares. Los estudios de pre-escolares invariablemente reportaron los resultados cognitivos como dentro del rango normal (6, 22- 25). Los déficits que nosotros encontramos podrían volverse aparentes después del ingreso escolar, cuando se requieren mayores demandas cognitivas. Sólo otros dos estudios evaluaron el resultado de sobrevivientes de gastrosquisis en edad escolar pero ninguno de estos estudios tuvo un grupo control (26, 27). Harris et al (26) evaluaron la capacidad intelectual (28,29) y el estado neurológico, tal como audición, visión y estado conductual (30), de 39 niños nacidos con gastrosquisis (edad media 10 años con rango 5-17 años) y compararon sus resultados con las medias normales, sin corrección por comorbilidades, tales como prematurez y bajo peso de nacimiento. Giúdice et al. (27) desarrollaron un estudio de seguimiento, incluyendo screening para problemas de neurodesarrollo utilizando el índice de desarrollo Neurológico- Psicomotriz (NPDI) (31), con un intervalo de 3 años, de 17 sobrevivientes de gastrosquisis desde el nacimiento hasta la edad de 6 años. Ellos encontraron que, a medida que los niños crecían, la proporción de déficits aumentaba, lo cual es consistente con nuestra hipótesis de más pobres resultados en la edad escolar que en la pre-escolar en niños nacidos con gastrosquisis. No especificaron cuáles dominios del NPDI estuvieron afectados. En contraste con Harris et al., nosotros encontramos un CIT promedio más bajo en el grupo gastrosquisis que en el grupo control, lo que pareció estar más relacionado con un CIV promedio más bajo. Sin embargo, nuestros scores CI más bajos representaron diferencias sutiles, dado que la clasificación clínica de los scores CI no difirió entre los grupos gastrosquisis y control, lo cual es consistente con Harris et al. Similar a Harris et al., los niños con gastrosquisis tuvieron un riesgo aumentado para atención deficiente, por ejemplo atención visual selectiva y atención auditiva sostenida, y la función ejecutiva en los casos de gastrosquisis a la edad escolar fue más pobre que los controles pareados.

Estudios previos examinando casos de gastrosquisis en edad pre-escolar reportaron no encontrar déficit de función motora (6, 22-24) mientras que nosotros sí encontramos tales diferencias. Estas parecen estar relacionadas a scores más bajos en motricidad fina y entonces más proclives a déficits de habilidades motoras finas. Las habilidades motoras finas no fueron examinadas específicamente en estudios previos. Por lo tanto, el déficit en estas habilidades puede haberse pasado por alto, lo cual podría explicar las diferencias entre los resultados motores de estudios previos y el nuestro.

Las habilidades motoras finas, la atención, la inhibición de respuesta y el funcionamiento ejecutivo fueron todos más pobres en el grupo gastrosquisis. Estas habilidades y capacidades están fuertemente relacionadas con el desempeño escolar (32-34). Problemas sutiles en las capacidades intelectuales, tales como CIV, en combinación con déficits en las capacidades y habilidades mencionadas más arriba pueden atentar contra el desempeño escolar aún más adelante. Esta hipótesis es consistente con los hallazgos de Giúdice et al. (27); seis de los 17 sobrevivientes de gastrosquisis (35%) asistían a educación especial. Esta hipótesis está más en línea con nuestros hallazgos; 19% del grupo gastrosquisis concurría a educación especial comparado con ninguno de los controles. Además, encontramos que 58% de los niños mayores de 5 años nacidos con gastrosquisis repitieron un grado, que es superior al promedio de la población holandesa (17%) (35). El grupo de niños que repitieron un grado no tuvo scores diferentes de los controles en inteligencia y memoria auditiva-verbal, pero mostraron alteración de atención, inhibición de respuesta y habilidades motoras finas (datos no mostrados). Sus déficits pueden ser menos prominentes entre sus compañeros de clase más jóvenes y por lo tanto servicios de educación especial no fueron implementados. Sin embargo, nuestros resultados sugieren que es prudente un seguimiento cercano de estos niños para asegurar que se mantengan a la par de sus compañeros de estudios.

No todos los dominios investigados estuvieron afectados. La prevalencia de problemas en el funcionamiento visomotor, memoria auditiva-verbal y del comportamiento en el grupo con gastrosquisis no fue diferente del grupo control. Esto puede ser interpretado como que estos dominios están menos afectados en este grupo de niños pero debería ser confirmado en otro estudio.

El impacto de la gastrosquisis en el desarrollo del grupo investigado por nosotros puede ser causado por varios mecanismos, debido a los múltiples factores a los cuales estuvieron sujetos los infantes con gastrosquisis durante la vida fetal y temprano postnatal. Primero, la exposición antenatal del intestino exteriorizado al líquido amniótico puede causar inflamación intestinal crónica. Esto lleva a elevados niveles de citocinas proinflamatorias en el líquido amniótico (36). La inflamación sistémica está asociada con anomalías de la sustancia blanca cerebral (37). Dado que esta inflamación comienza antenatalmente, pero continúa después del nacimiento, durante un período de rápida organización cerebral, el impacto de la inflamación sobre el desarrollo del cerebro puede ser muy extenso. Luego, la inflamación del intestino puede también aumentar la pérdida capilar con edema tisular (38), y la hipovolemia, llevando a la hipotensión y la hipoperfusión del cerebro, que persiste después del nacimiento, aumentando entonces más el riesgo de desarrollo alterado del cerebro.

Una segunda explicación puede ser el estrés fetal como resultado del dolor causado por la compresión y tensión del intestino exteriorizado. Las anomalías de la frecuencia cardíaca fetal, tales como taquicardia y variabilidad disminuida se ven con frecuencia en gastrosquisis, lo cual puede implicar dolor (39). Los niños extremadamente prematuros que experimentan dolor están en mayor riesgo de resultado cognitivo alterado en la edad escolar (40).

Una tercera explicación para nuestros hallazgos puede concernir a los procedimientos quirúrgicos requeridos durante los primeros días de nacido. La



cirugía mayor y la anestesia durante el período postnatal, un período de rápido crecimiento cerebral, están asociados a retraso del desarrollo (41). Consistentemente, la literatura ha mostrado que los niños con obstrucciones intestinales congénitas tratadas quirúrgicamente también están en riesgo de resultado adverso en el neurodesarrollo, especialmente pobre función motora y déficit de atención selectiva en la edad escolar (3).

Finalmente, el RCIU, visto con frecuencia en niños con gastrosquisis, es también un factor de riesgo para alteración del neurodesarrollo (42). En el estudio presente, sin embargo, el ajuste para PEG no cambió ninguna de las diferencias significativas entre los grupos, y entonces PEG es poco factible que esté tras nuestros hallazgos.

La prematurez no parece tener un gran impacto en el resultado del neurodesarrollo de los sobrevivientes con gastrosquisis, tampoco. La mayoría de los niños con gastrosquisis nacen prematuros tardíos, lo cual puede tener un impacto negativo sobre el funcionamiento cognitivo y motor de los niños en la edad escolar (10). Se ha pensado que esto juega un rol mayor en el resultado de la gastrosquisis que la condición en sí misma (6, 23, 25). Sin embargo, después de parear por EG, encontramos que los scores más pobres persistían en varios aspectos del neurodesarrollo.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, una de las más importantes la pequeña población de un solo centro. Utilizando tests estandarizados pudimos hacer que los resultados fueran aplicables más generalmente. Debido al pequeño número de casos no pudimos examinar el efecto de alteraciones adicionales del tracto gastrointestinal al nacer (gastrosquisis complejas), el efecto del número de operaciones, y el efecto de las diferentes estrategias quirúrgicas. Estudios comparando los tipos de cierres quirúrgicos han demostrado resultados contradictorios en el corto plazo (43, 44). Para determinar si diferentes estrategias quirúrgicas influyen el resultado a largo plazo son necesarios estudios de seguimiento amplios. Otra limitación es la diferencia en la edad de prueba entre casos y controles. Usamos, sin embargo, pruebas validadas por edad y scores acordes a normas por edad, los cuales nos permitieron comparar los resultados de grupos de edades diferentes.

Una fortaleza de nuestro estudio fue el examen de niños en edad escolar, dado que los resultados de pruebas cognitivas y motoras en la edad escolar se sabe que son más robustos y predictivos del funcionamiento en la adultez que cuando se mide en la edad pre-escolar (20). Otra fortaleza es nuestra comparación de casos con controles, pareados por EG, sexo, PN, y ajustando por PEG y NSE. El efecto adverso sobre el resultado en la inteligencia verbal, atención, inhibición de respuesta, función ejecutiva y motricidad fina en la edad escolar hallado en el presente estudio parece entonces obedecer a gastrosquisis, su tratamiento y consecuencias.

## **5. Conclusión**

Los niños de edad escolar nacidos con gastrosquisis puntuaron significativamente menos en varios aspectos de la atención, inhibición de respuesta, función ejecutiva, inteligencia verbal, y habilidades motoras finas que sus controles. El resultado funcional en la edad escolar de los niños con gastrosquisis es más pobre que los esperados a partir de estudios en la edad pre-escolar. Dados nuestros resultados, recomendamos monitorear el neurodesarrollo de estos niños en edad escolar

temprana para mejorar su desempeño escolar vía intervención escolar temprana. Esto puede llevar a mejoría de sus resultados funcionales en estos niños.

## Referencias

- [1] A. Aljahdali, N. Mohajerani, E.D. Skarsgard, Canadian Pediatric Surgery Network (CAPSNet). Effect of timing of enteral feeding on outcome in gastroschisis, *J. Pediatr. Surg.* 48 (5) (May 2013) 971–976.
- [2] M. Kuleva, N. Khen-Dunlop, Y. Dumez, Y. Ville, L.J. Salomon, Is complex gastroschisis predictable by prenatal ultrasound? *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 119 (1) (2012) 102–109.
- [3] R.M. Elsinga, E. Roze, K.N. Van Braeckel, J.B. Hulscher, A.F. Bos, Motor and cognitive outcome at school age of children with surgically treated intestinal obstructions in the neonatal period, *Early Hum. Dev.* 89 (3) (Mar 2013) 181–185.
- [4] K. Barseghyan, P. Aghajanian, D.A. Miller, The prevalence of preterm births in pregnancies complicated with fetal gastroschisis, *Arch. Gynecol. Obstet.* 286 (4) (Oct 2012) 889–892.
- [5] A.L. Horton, M.S. Powell, H.M. Wolfe, Intrauterine growth patterns in fetal gastroschisis, *Am. J. Perinatol.* 27 (3) (Mar 2010) 211–217.
- [6] A.P. South, D.D. Marshall, C.L. Bose, M.M. Laughon, Growth and neurodevelopment at 16 to 24 months of age for infants born with gastroschisis, *J. Perinatol.* 28 (10) (Oct 2008) 702–706.
- [7] N.R. Payne, S.C. Simonton, S. Olsen, M.A. Arnesen, K.M. Pflieger, Growth restriction in gastroschisis: quantification of its severity and exploration of a placental cause, *BMC Pediatr.* 11 (1) (Oct 17 2011) 90.
- [8] J.M. Kerstjens, A.F. de Winter, I.F. Bocca-Tjeertes, E.M. ten Vergert, S.A. Reijneveld, A.F. Bos, Developmental delay in moderately preterm-born children at school entry, *J. Pediatr.* 159 (1) (Jul 2011) 92–98.
- [9] J.C. Tanis, M.H. van der Ree, E. Roze, A.E. Huis In 't Veld, P.P. van den Berg, K.N. van Braeckel, et al., Functional outcome of very preterm-born and small for gestational age children at school age, *Pediatr. Res.* (Oct 4 2012).
- [10] R. Cserjesi, K.N. Van Braeckel, P.R. Butcher, J.M. Kerstjens, S.A. Reijneveld, A. Bouma, et al., Functioning of 7-year-old children born at 32 to 35 weeks' gestational age, *Pediatrics* 130 (4) (Oct 2012) e838–e846.
- [11] T. Arcangeli, B. Thilaganathan, R. Hooper, K.S. Khan, A. Bhide, Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 40 (3) (Sep 2012) 267–275.
- [12] G.J. Kloosterman, Intrauterine growth: the significance of prenatal care, *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 8 (1970) 895–912.
- [13] K.A. Molik, C.A. Gingalewski, K.W. West, F.J. Rescorla, L.R. Scherer, S.A. Engum, et al., Gastroschisis: a plea for risk categorization, *J. Pediatr. Surg.* 36 (1) (Jan 2001) 51–55.
- [14] W. Kort, E. Compaan, N. Bleichrodt, et al., *WISC-III NL handleiding*, NIP ed. Dienstencentrum, Amsterdam, 2002.
- [15] J. Gregoire, Comparison of three short forms of the Wechsler intelligence scale for children – third edition (WISC-III), *European Review of Applied Psychology*, 50, 2000, pp. 437–441.

- [16] T. Manly, I.H. Robertson, V. Anderson, I. Nimmosmith, TEA-ch, Test of Everyday Attention for Children, Handleiding ed. Harcourt Assessment, The Netherlands, 2004.
- [17] W. van den Burg, A. Kingma, Performance of 225 dutch school children on rey's auditory verbal learning test (AVLT): parallel test-retest reliabilities with an interval of 3 months and normative data, *Arch. Clin. Neuropsychol.* 14 (6) (Aug 1999) 545–559.
- [18] M. Korkman, U. Kirk, S. Kemp, NEPSY: A developmental neuropsychological assessment, Psychological Corporation, San Antonio, 1998.
- [19] T. Achenbach, C. Edelbrock, Manual for the Child Behavior Checklist: 4–8 and 1991, Burlington University of Vermont, Department of Psychiatry, 1991.
- [20] B. Smits-Engelsman, Movement Assessment Battery for Children, Handbook ed. Swets & Zeitlinger Test Publishers, Lisse, The Netherlands, 1998.
- [21] D. Smidts, M. Huizinga, BRIEF executive functies gedragsvragenlijst, Handleiding ed. Hogrefe Uitgevers B.V, Amsterdam, The Netherlands, 2009.
- [22] N.R. Payne, L. Gilmore, S. Svobodny, N.R. Perdue, R.E. Hoekstra, S. Olsen, et al., A cross-sectional, case-control follow-up of infants with gastroschisis, *J. Neonatal-Perinatal Med.* 3 (3) (2010) 207–215.
- [23] A.S. Gorra, H. Needelman, K.S. Azarow, H.J. Roberts, B.J. Jackson, R.A. Cusick, Longterm neurodevelopmental outcomes in children born with gastroschisis: the tiebreaker, *J. Pediatr. Surg.* 47 (1) (Jan 2012) 125–129.
- [24] C. Minutillo, S.C. Rao, S. Pirie, J. McMichael, J.E. Dickinson, Growth and developmental outcomes of infants with gastroschisis at one year of age: a retrospective study, *J. Pediatr. Surg.* 48 (8) (Aug 2013) 1688–1696.
- [25] M. van Manen, L. Hendson, M. Wiley, M. Evans, S. Taghaddos, I. Dinu, Early childhood outcomes of infants born with gastroschisis, *J. Pediatr. Surg.* 48 (8) (Aug 2013) 1682–1687.
- [26] E.L. Harris, S.J. Hart, C. Minutillo, M. Ravikumara, T.M. Warner, Y. Williams, et al., The long-term neurodevelopmental and psychological outcomes of gastroschisis: a cohort study, *J. Pediatr. Surg.* 51 (4) (Apr 2016) 549–553.
- [27] L. Giudici, V.S. Bokser, M.A. Maricic, S.G. Golombek, C.C. Ferrario, Babies born with gastroschisis and followed up to the age of six years faced long-term morbidity and impairments, *Acta Paediatr.* 105 (6) (Jun 2016) e275–e280.
- [28] Wechsler intelligence scale for children, in: D. Wechsler (Ed.), Fourth Edition Australian Standardised Edition (WISC-IV Australian), Pearson, 2005.
- [29] Wechsler preschool & primary scale of intelligence, in: D. Wechsler (Ed.), Australian Standardised Edition (WPPSI-III Australian), third ed. Pearson, 2004.
- [30] R. Goodman, The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note, *J. Child Psychol. Psychiatry* 38 (1997) 581–586.
- [31] H. Lejarraga, A.M. Menendez, E. Menzano, L. Guerra, S. Biancato, P. Pianelli, et al., PRUNAPE: screening for psychomotor development problems at primary care level, *Arch. Argent. Pediatr.* 106 (2) (Apr 2008) 119–125.
- [32] N. Marlow, E.M. Hennessy, M.A. Bracewell, D. Wolke, EPICure Study Group, Motor and executive function at 6 years of age after extremely preterm birth, *Pediatrics* 120 (4) (Oct 2007) 793–804.

[33] J. Breslau, E. Miller, N. Breslau, K. Bohnert, V. Lucia, J. Schweitzer, The impact of early behavior disturbances on academic achievement in high school, *Pediatrics* 123 (6) (Jun 2009) 1472–1476



## Functional outcome at school age of children born with gastroschisis



Chiara C.M.M. Lap<sup>a,\*,1</sup>, Sandra W. Bolhuis<sup>b,1</sup>, Koenraad N.J.A. Van Braeckel<sup>c</sup>, Sijmen A. Reijneveld<sup>d</sup>, Gwendolyn T.R. Manten<sup>a</sup>, Arend F. Bos<sup>c</sup>, Jan B.F. Hulscher<sup>b</sup>

<sup>a</sup> University Medical Center Utrecht, Division Woman and Baby, Department of Obstetrics, Lundlaan 6, Post number KE.04.123.1, Postbox 85090, 3508 AB Utrecht, The Netherlands

<sup>b</sup> University Medical Center Groningen, University of Groningen, Department of Paediatric Surgery Beatrix Children's Hospital, BA-21, Hanzeplein 1, 9713 GZ, Groningen, The Netherlands

<sup>c</sup> University Medical Center Groningen, University of Groningen, Division of Neonatology Beatrix Children's Hospital, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen, The Netherlands

<sup>d</sup> University Medical Center Groningen, University of Groningen, Department of Health Sciences, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen, The Netherlands

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 3 November 2016

Accepted 8 January 2017

Available online xxxx

#### Keywords:

Gastroschisis

Functional outcome

Physical

Motor

Cognitive

Behavioural outcome

School age

Long-term follow-up

### ABSTRACT

**Objective:** We aimed to determine motor, cognitive and behavioural outcomes of school aged children born with gastroschisis compared to matched controls.

**Study design:** We compared outcomes of 16 children born with gastroschisis treated at the University Medical Center Groningen, the Netherlands, between 1999 and 2006 with 32 controls matched for gender, gestational age, birth weight, and corrected for small for gestational age (SGA) and parental socioeconomic status (SES). Intelligence, auditory-verbal memory, attention, response inhibition, visual perception, motor skills, visuomotor integration, problem behaviour and executive functioning were evaluated.

**Results:** Median verbal intelligence quotient and global executive functioning scores of children born with gastroschisis were poorer than of controls (95 (inter quartile range (IQR) 88–100) vs. 104 (IQR 98–113),  $P = 0.001$ , and 29 (IQR 6.8–63.8) vs. 5.0 (IQR 2.8–19.8),  $P = 0.03$ , respectively). Children with gastroschisis were more often classified as borderline or abnormal than controls regarding response inhibition (odds ratio (OR) 20.4; 95%-confidence interval (95%-CI); 2.4–171.5), selective visual attention (OR 40.4; 95%-CI 5.9–275.4), sustained auditory attention (OR 88.1; 95%-CI 5.8–1342.8), and fine motor skills (50% vs. 0%). Grade retention was more prevalent in gastroschisis children (OR 6.07; 95%-CI 1.42–25.9). These associations persisted after adjustment for SGA and SES. The auditory-verbal memory, visuomotor integration and behavioural problems did not significantly differ from the controls.

**Conclusions:** Gastroschisis is associated with poorer verbal intelligence, and with an increased risk for poor performance on several aspects of attention, response inhibition and fine motor skills at school age. The follow-up of children born with gastroschisis deserves attention regarding these specific domains, to improve their functional outcomes.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

**Abbreviations:** AGA, Average for gestational age; AVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; BRIEF, Behaviour Rating Inventory of Executive Function, Dutch version; BSID-III, Bayley Scales of Infant and Toddler Development 3rd Edition; CBCL, Child Behavior Checklist; CI, confidence interval; GA, gestational age; IQ, intelligence quotient; Lollipop, Longitudinal Preterm Outcome Project; M-ABC, Movement Assessment Battery for Children; Nepsy-2-NL, Developmental Neuropsychological Assessment Battery, Second Edition Dutch version; NICU, Neonatal Intensive Care Unit; OR, odds ratio; PIQ, performance IQ; RR, relative risk; SES, socioeconomic status; SGA, small for gestational age; TEA-Ch NL, Test of Everyday Attention for Children, Dutch version; TPN, total parenteral nutrition; TIQ, total IQ; UMCG, University Medical Center Groningen; WISC-III-NL, Wechsler Intelligence Scale, Third Edition, Dutch Version; VIQ, verbal IQ.

\* Corresponding author at: University Medical Center Utrecht, University of Utrecht, Division of Woman and Baby, Department of Obstetrics, Lundlaan 6, Post number KE.04.123.1, Postbox 85090, 3508 AB Utrecht, The Netherlands.

E-mail addresses: [c.c.m.lap@umcutrecht.nl](mailto:c.c.m.lap@umcutrecht.nl) (C.C.M.M. Lap), [sandra\\_bolhuis@hotmail.com](mailto:sandra_bolhuis@hotmail.com) (S.W. Bolhuis), [koenraad-vanbraeckel@uiowa.edu](mailto:koenraad-vanbraeckel@uiowa.edu) (K.N.J.A. Van Braeckel), [s.a.reijneveld@umcg.nl](mailto:s.a.reijneveld@umcg.nl) (S.A. Reijneveld), [g.t.r.manten@umcutrecht.nl](mailto:g.t.r.manten@umcutrecht.nl) (G.T.R. Manten), [a.f.bos@umcg.nl](mailto:a.f.bos@umcg.nl) (A.F. Bos), [j.b.f.hulscher@umcg.nl](mailto:j.b.f.hulscher@umcg.nl) (J.B.F. Hulscher).

<sup>1</sup> Both authors contributed equally.

### 1. Introduction

Gastroschisis is a congenital disorder with evisceration of the bowels through an abdominal wall defect. It is often an isolated finding, with good survival (>90%) [1,2]. Gastroschisis needs surgical intervention within 24 h of life to protect the extra-abdominal intestine. Intensive care is necessary for several days to weeks and total parenteral nutrition (TPN) for weeks to months. Repeated surgical procedures are often required. Such events in early life may affect neurodevelopment [3]. The majority of gastroschisis children are born preterm (60%) [4] and up to 61% is born small for gestational age (SGA) [5–7]. Both conditions increase the vulnerability for impaired neurodevelopment [8–11].

Studies on neurodevelopmental outcome in gastroschisis are sparse. The current study aimed to determine motor, cognitive and behavioural outcome at school age of children with gastroschisis. Comparing children with gastroschisis with a control group matched for gender, gestational age, and birth weight enabled us to explore whether the

gastroschisis in early life impacted the children's development beyond other risk factors often seen in children with gastroschisis. We hypothesized that gastroschisis hampers all aspects of development.

## 2. Methods

### 2.1. Participants

We selected all infants with gastroschisis, treated at the University Medical Center Groningen (UMCG) between 1999 and 2006. Children with additional major nonintestinal abnormalities were excluded. For every gastroschisis case we included two controls, matched, in order of importance, on gestational age (GA), gender, and birth weight.

We derived the children of the control group from two cohorts that covered similar populations and centres as we derived our patients from. The first was derived from the LOLLIPOP cohort, a large community-based prospective follow-up study on growth, development and general health in moderately preterm (GA 32–35 weeks) born children and a full-term control group, without major congenital malformations, infections or syndromes, born in 2002–2003 in the Northern provinces of the Netherlands [10]. The second cohort consisted of children included in a prospective follow-up study with very preterm (<32 weeks of gestation) SGA children as the clinical group and with very preterm average for GA (AGA) children as the control group, admitted at the NICU of the UMCG [9].

Small for gestational age was defined as birth weight below the 10th percentile of the Dutch growth charts [12]. Neonatal data, type of gastroschisis (simple or complex, defined as atresia, volvulus, perforation or necrosis of the bowel) [13], number of operations, length of total parenteral nutrition (TPN), length of hospital stay and socioeconomic status (SES) of both parents were extracted from hospital charts and a parental questionnaire, respectively. Surgical treatment consisted of primary closure or construction of a silo.

The UMCG Medical Ethical Review Board approved the study.

### 2.2. Measures and procedures

After parental informed consent, children of the gastroschisis group and their parents underwent a 3-hour assessment of cognitive, behavioural and motor development by a trained investigator (SB) at the outpatient clinic. The cognitive, behavioural and motor development of the control group originating from the two cohorts were evaluated by trained investigators at the outpatient clinic or at well-child clinics [9, 10].

#### 2.2.1. Cognitive outcomes

To test verbal, performance and total intelligence, we used a short version of the Wechsler Intelligence Scale, Third Edition, Dutch Version (WISC-III-NL) [14]. Total IQ (TIQ) was estimated based on two verbal IQ (VIQ) (i.e. Vocabulary, Similarities) and two performance IQ (PIQ) subtests (i.e. Picture arrangement, Block design), all scored according to age-scaled norms [15].

We assessed selective visual attention, sustained auditory attention, and response inhibition with the subtests Map Mission, Score!, and Opposite world of the Test of Everyday Attention for Children, Dutch version (TEA-Ch NL) [16], respectively. Selective attention refers to a child's ability to select target information from an array of distractors. Response inhibition refers to the ability to inhibit an automatic response and to replace it by another response.

We used the Dutch version of the Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT) to assess auditory-verbal memory [17]. This test consists of five learning trials with immediate recall of words tested after each presentation assessing auditory-verbal learning, a delayed recall trial assessing long-term memory, and a delayed recognition trial. Visuomotor integration was assessed with the Design Copying subtest of the

Developmental Neuropsychological Assessment Battery, Second Edition, Dutch version (Nepsy-2-NL) [18].

Grade repetition and special or regular education were derived from information provided by parents in the Dutch version of the Child Behavior Checklist (CBCL) [19].

#### 2.2.2. Motor outcome

To appraise motor skills required in daily life, we used the Dutch version of the Movement Assessment Battery for Children (M-ABC) [20].

#### 2.2.3. Behavioural outcome

Parents were asked to complete two questionnaires concerning behaviour. To assess behavioural and emotional problems the Dutch version of the CBCL [19] was used. Executive functioning in daily life was assessed using the Behaviour Rating Inventory of Executive Function, Dutch version (BRIEF) [21]. Executive functioning is involved in well-organized, purposeful, goal-directed and problem-solving behaviour.

### 2.3. Statistical analysis

We used ANOVA and Mann-Whitney *U* test, where appropriate. IQs were classified into 'normal' (IQ > 85), 'borderline' (IQ 70–85) and 'abnormal' (IQ < 70). We used percentiles from standardization samples of cognitive tests and M-ABC as described in the manual to classify raw scores into 'normal' (>p15), 'borderline' (p5–p15) and 'abnormal' (<p5). For the CBCL and the BRIEF, we used a similar classification following their manuals. Differences in categorical data were tested using Chi<sup>2</sup>-tests.

Logistic regression analyses were used to calculate odds ratios (OR) for adverse outcomes when comparing children with gastroschisis to controls. Patient demographics that differed in the gastroschisis group compared to the control group ( $P < 0.10$ ) were entered as potential confounders in a backward logistic regression model.

A  $P$ -value < 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed with IBM SPSS v20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA.

## 3. Results

### 3.1. Neonatal outcome

Nineteen neonates with gastroschisis were treated at our centre during the study period. Two patients died early due to respiratory insufficiency, and total necrosis of the small intestine caused by antenatal volvulus, respectively. We were able to contact the parents of 16 out of the 17 survivors. All agreed to participate.

Table 1 depicts demographic and perinatal characteristics of 16 children born with gastroschisis and 32 children in the control group, matched for GA, gender and birth weight in order of importance. SGA at birth was more common in gastroschisis cases ( $n = 7$ , 44% versus  $n = 5$ , 16%, respectively) and was therefore considered a potential confounder. We found no significant differences between SES of parents and Apgar scores < 7 at 5 min.

Gastroschisis defects were closed primarily in 9/16 (56%). Repeated operations were necessary in 56%. Three children (19%) had additional gastrointestinal tract disorders at birth. Median length of TPN and hospitalization were 16 (range 9–401) and 24 days (range 12–357), respectively.

### 3.2. Cognitive outcome

Three children (19%) in the gastroschisis group received special education versus none of controls ( $P = 0.07$ ). Of the children with gastroschisis, 7/12 (58%) repeated a grade versus 6/32 (19%) controls ( $P = 0.02$ ). Table 2 depicts cognitive results. One child's intelligence was assessed at school shortly before our evaluation, thus we used the

**Table 1**

Patient demographics and perinatal characteristics for the gastroschisis group and control group.

	Gastroschisis group (n = 16)	Control group (n = 32)	<i>P</i> <sup>‡</sup>
Males (n)	9	18	1.00
GA (weeks)	37.1 (3.0; 29–42) <sup>a</sup>	37.1 (3.3; 27–41) <sup>a</sup>	0.99
GA < 32 weeks (n)	1	2	1.00
Birth weight (grams)	2409 (559; 806–3130) <sup>a</sup>	2694 (611; 1040–3520) <sup>a</sup>	0.12
Apgar at 5 min < 7	1/12	2/29	0.66
SGA			0.004 <sup>‡</sup>
Normal (n)	9 (56%)	27 (84%)	
<i>P</i> < 10 (n)	7 (44%)	5 (16%)	
SES <sup>d</sup>			0.98
Low (n)	0	2 (6%)	
Middle (n)	9 (56%)	15 (47%)	
High (n)	7 (44%)	15 (47%)	
Type of gastroschisis			
Simple (n)	13 (81%)		
Complex (n)	3 (19%)		
Number of operations <sup>c</sup>	2 (1–17) <sup>b</sup>		
Length of hospital stay (d)	24 (12–357) <sup>b</sup>		

GA; gestational age, SGA; small for gestational age, SES; socioeconomic status.

<sup>‡</sup> *P*-values derived from ANOVA, Fisher's exact test or Mann-Whitney *U* test; *t*-test.<sup>‡</sup> *P* < 0.01.<sup>a</sup> Presented as mean (SD; range) for normally distributed variables.<sup>b</sup> Presented as median (range) for non-normally distributed variables.<sup>c</sup> Number of operations in first year of life.<sup>d</sup> Highest completed education of father and mother (low, ≤ 6 years of elementary school; medium, high school or specially trained professional; high, vocational college, university degree).

school's test results. Another child was tested with the AVLT shortly before our evaluation, but results could not be obtained. Other missing data are related to lack of cooperation from the child. The gastroschisis group scored significantly lower on verbal and total intelligence, response inhibition, selective visual attention and sustained auditory attention. Mean PIQ, mean scores on verbal learning, verbal long-term memory, and visuomotor integration did not differ significantly.

In Table 3, the classification of children into the categories normal, borderline and abnormal and ORs for poorer outcome after adjusting for SGA and SES is shown. ORs confirmed the analyses of the mean

scores. Analyses without correction for SGA and SES revealed similar results with slightly different ORs, but without changes in level of significance (data not shown).

### 3.3. Motor outcome

As shown in Table 2, the gastroschisis group performed significantly poorer on all M-ABC scores. ORs for abnormal/borderline Total M-ABC scores adjusted for SGA and SES confirmed the analysis of the mean scores. ORs without correction for SGA and SES were slightly different, but without changes in significance level (data not shown). More specifically, the gastroschisis group performed poorer on fine motor skills. On fine motor skills 19% scored borderline and 31% scored abnormal compared to 100% normal scores for controls. However, ORs of the M-ABC ball skills and balance scores were not significantly different between the gastroschisis and control groups.

### 3.4. Behavioural outcome

The prevalence of total behavioural problems did not differ significantly. Although parents of gastroschisis children reported significantly more severe problems in executive functioning, analysis of ORs did not show a significant difference between the gastroschisis and control group.

## 4. Discussion

In a group of school-aged children born with gastroschisis, TIQ, VIQ, several aspects of attention, response inhibition, executive functioning, and fine motor skills were poorer compared to a control group matched for GA, gender, and birth weight. Adjusting for SGA and parental SES did not change these results. Fifty-eight percent of children with gastroschisis repeated a grade and 19% required special education compared to 19% and 0% of the control group, respectively. Auditory-verbal memory, visuomotor functioning, and behavioural outcome were not different from controls.

The few studies on neurodevelopmental outcome of children with gastroschisis mostly investigated pre-schoolers. The studies of pre-schoolers invariably reported the cognitive outcomes to be in the normal range [6,22–25]. Deficits we found might become apparent after the

**Table 2**

Cognitive, motor and behavioural outcomes for the gastroschisis group and control group.

	Gastroschisis group			Control group			<i>P</i> <sup>‡</sup>
	(n)			(n)			
Age at assessment (years) (median (range))	16	8.5	(5–13)	32	6	(6–11)	0.04
Total intelligence	16	92.3	(13.3; 55–109) <sup>a</sup>	32	102.3	(10.4; 85–119) <sup>a</sup>	0.016
Verbal intelligence	16	95	(88–100) <sup>b</sup>	32	104	(98–113) <sup>b</sup>	0.001
Performance intelligence	16	92.6	(15.7; 55–115) <sup>a</sup>	32	99.8	(12.7; 78–128) <sup>a</sup>	0.20
Response inhibition <sup>d</sup>	13	32.3	(27.9; 1–93) <sup>a</sup>	32	58.7	(33.3; 9–100) <sup>a</sup>	0.011
Selective visual attention <sup>d</sup>	14	6.7	(2.9–14.2) <sup>b</sup>	32	37	(25–72) <sup>b</sup>	<0.001
Sustained auditory attention <sup>d</sup>	14	6.7	(5.9–43.4) <sup>b</sup>	30	50	(16–75) <sup>b</sup>	0.006
Verbal learning <sup>d</sup>	15	37.7	(34.0; 1–99) <sup>a</sup>	32	58.3	(33.5; 1–100) <sup>a</sup>	0.076
Verbal long-term memory <sup>d</sup>	15	41.1	(32.3; 1–95) <sup>a</sup>	31	50.8	(33.5; 0–100) <sup>a</sup>	0.55
Visuomotor integration <sup>d</sup>	16	18.5	(11–51) <sup>b</sup>	32	26	(1–51) <sup>b</sup>	0.19
Movement-ABC total <sup>d</sup>	16	18.6	(20.1; 1–67) <sup>a</sup>	30	56.5	(27.4; 3–92) <sup>a</sup>	<0.001
Fine motor skills <sup>c</sup>		4.0	(1.5–8.25) <sup>b</sup>		0.25	(0.00–1.50) <sup>b</sup>	<0.001
Ball skills <sup>c</sup>		3.75	(2.25–4.88) <sup>b</sup>		1.00	(0.00–3.00) <sup>b</sup>	0.02
Balance <sup>c</sup>		2.3	(0.00–4.875) <sup>b</sup>		0.00	(0.00–1.50) <sup>b</sup>	0.01
Total behavioural problems <sup>d</sup>	16	49.6	(11.9; 30–67) <sup>a</sup>	31	49.9	(10.4; 29–71) <sup>a</sup>	0.80
Global executive functioning in daily life <sup>d</sup>	16	29.0	(6.8–63.8) <sup>b</sup>	30	5.0	(2.8–19.8) <sup>b</sup>	0.03

Higher scores represent better performance on the tests, except for the scores of fine motor skills, ball skills, balance, total behavioural problems, and global executive functioning where higher scores indicate poorer performance.

<sup>‡</sup> *P*-values derived from the ANOVA corrected for SES and SGA or Mann-Whitney *U* test.<sup>a</sup> Data presented as mean (SD; range) for normally distributed variables.<sup>b</sup> Data presented as median (25th–75th interquartile range) for non-normally distributed variables.<sup>c</sup> Raw scores.<sup>d</sup> Percentile.

**Table 3**  
Clinical classification of cognitive, behavioural and motor outcomes for the gastroschisis group and control group, and odds ratios for differences in borderline and abnormal outcomes after adjusting for small for gestational age and parental socioeconomic status.

	Gastroschisis group			Control group			OR <sup>a</sup> (95% CI)	OR <sup>b</sup> (95% CI)
	Normal n (%)	Borderline n (%)	Abnormal n (%)	Normal n (%)	Borderline n (%)	Abnormal n (%)		
Total intelligence	14 (87.5)	1 (6.3)	1 (6.3)	32 (100)			c	c
Verbal intelligence	14 (87.5)	1 (6.3)	1 (6.3)	32 (100)			c	c
Performance intelligence	12 (75)	3 (18.8)	1 (6.3)	28 (87.5)	4 (12.5)		2.7 (0.5–14.0)	c
Response inhibition	8 (57.1)	3 (21.4)	3 (21.4)	30 (93.8)	2 (6.3)		20.4 <sup>§</sup> (2.4–171.5)	c
Selective visual attention	3 (21.4)	7 (50)	4 (28.6)	29 (90.6)	3 (9.4)		40.4 <sup>§</sup> (5.9–275.4)	c
Sustained auditory attention	5 (35.7)	6 (42.9)	3 (21.4)	27 (90)	1 (3.3)	2 (6.7)	88.1 <sup>§</sup> (5.8–1342.8)	4.8 (0.6–36.5)
Verbal learning	10 (66.7)	1 (6.7)	4 (26.7)	28 (87.5)	1 (3.1)	3 (9.4)	4.6 (0.9–23.3)	5.4 (0.9–32.5)
Verbal long-term memory	11 (73.3)	1 (6.7)	3 (20)	24 (77.4)	6 (19.4)	1 (3.2)	1.3 (0.3–5.7)	9.9 (0.8–118.1)
Verbal recognition memory	12 (80)	1 (6.7)	2 (13.3)	21 (70)	4 (13.3)	5 (16.7)	0.7 (0.1–3.5)	1.0 (0.2–6.5)
Visuomotor integration	8 (50)	6 (37.5)	2 (12.5)	23 (71.9)	9 (28.1)		2.3 (0.6–8.5)	c
Movement-ABC total	7 (43.8)	3 (18.8)	6 (37.5)	26 (86.7)	3 (10)	1 (3.3)	16.3 <sup>§</sup> (2.7–100.1)	25.0 <sup>§</sup> (2.2–281.3)
Fine motor skills	8 (50)	3 (18.8)	5 (31.3)	30 (100)			c	c
Ball skills	7 (43.8)	5 (31.3)	4 (25)	20 (66.7)	5 (16.7)	5 (16.7)	3.4 (0.9–13.5)	2.6 (0.5–13.1)
Coordination	12 (75)	1 (6.3)	3 (18.8)	27 (90)	1 (3.3)	2 (6.7)	3.6 (0.6–22.0)	3.0 (0.4–23.7)
Total behavioural problems	12 (75)	1 (6.3)	3 (18.8)	25 (80.6)	3 (9.7)	3 (9.7)	2.2 (0.4–10.8)	3.0 (0.5–20.0)
Global executive functioning	14 (87.5)	1 (6.3)	1 (6.3)	29 (96.7)		1 (3.3)	4.3 (0.3–57.5)	3.0 (0.2–53.5)

Data are given as number (%). Normal was defined as > P15, borderline as P5–P15, and abnormal < P5. For intelligence, normal was defined as intelligence quotient (IQ) > 85, borderline as IQ = 70–85, and abnormal as IQ < 70. Data are given as odds ratio (OR) (95% confidence interval, CI) derived from logistic regression analyses adjusted for small for gestational age (SGA) and parental socioeconomic status (SES).

<sup>§</sup>  $P < 0.01$ .

<sup>a</sup> Odds ratios for borderline and abnormal outcomes.

<sup>b</sup> Odds ratios for abnormal outcomes.

<sup>c</sup> Could not be determined due to absence of abnormal controls.

child enters school, when higher cognitive demands are required. Only two other studies assessed the outcome of school-aged gastroschisis survivors but none of these studies had a control group [26,27]. Harris et al. [26] assessed intellectual ability [28,29] and neurological status, such as hearing, vision and behavioural status [30], of 39 children born with gastroschisis (median age 10 years with range 5–17 years) and compared the results with normative means, thus without correction for comorbidity, such as prematurity and low birth weight. Giudici et al. [27] performed a follow up study, including screening for neurodevelopmental problems using the Neurology-Psychomotor Developmental Index (NPDI) [31], at 3 years interval, of 17 gastroschisis survivors from birth until the age of six years. They found that, as children became older, the proportion of deficits increased, which is consistent with our hypothesis of poorer outcome in school-age than in preschool-age children with gastroschisis. They did not specify which domains of the NPDI were affected.

In contrast with Harris et al., we found a lower average TIQ in the gastroschisis group than the control group, which seemed rather related to a lower average VIQ. However, our lower IQ-scores represented subtle differences, since the clinical classification of IQ-scores did not differ between the gastroschisis and the control groups, which is consistent with Harris et al. Similar to Harris et al., gastroschisis children had an increased risk for impaired attention, i.e. selective visual attention and sustained auditory attention, and executive functioning in school-age gastroschisis cases was poorer compared with matched controls.

Previous studies assessing pre-school age gastroschisis cases reported no impaired motor functioning [6,22–24] whereas we found such differences. These seem to be related to lower fine motor scores and thus most likely to impaired fine motor skills. Fine motor skills were not specifically assessed in the earlier studies. Therefore, impairment in these fine motor skills may have been missed, which may explain the difference in motor outcomes between previous studies and our study.

Fine motor skills, attention, response inhibition and executive functioning were all poorer in the gastroschisis group. These skills and abilities are strongly related to school performance [32–34]. Subtle problems in intellectual abilities, such as lower VIQ, in combination with impairments in the above skills and abilities may hamper school performance even further. This hypothesis is consistent with the

findings of Giudici et al. [27]; six of the 17 gastroschisis survivors (35%) attended special education. This hypothesis is further in line with our findings; 19% of the gastroschisis group attended special education compared with none of controls. In addition, we found that 58% of the children older than 5 years born with gastroschisis repeated a grade, which is higher than the Dutch population average (17%) [35]. The group of children repeating a grade scored not differently from controls on intelligence and auditory-verbal memory, but showed impaired attention, response inhibition and fine motor skills (data not shown). Their impairments may be less prominent between their younger classmates and therefore special education services have not been implemented. However, our results suggest close follow-up of these children is prudent to assure keeping up with their fellow students.

Not all domains investigated were affected. The prevalence of visuomotor functioning, auditory-verbal memory and behavioural problems in the gastroschisis group was not different from the control group. This may be interpreted as that these domains are less affected in this group of children, but it should preferably be confirmed in another study.

The impact of gastroschisis on the development of the group investigated by us may be caused by several pathways, due to the multiple factors to which the infants with gastroschisis were subjected during foetal and early life. First, the antenatal exposure of exteriorized bowel to amniotic fluid may cause chronic bowel inflammation. This leads to high levels of proinflammatory cytokines in amniotic fluid [36]. Systemic inflammation is associated with cerebral white matter abnormalities [37]. Since this inflammation starts already antenatally, but continues after birth, during a period of rapid brain organization, the impact of inflammation on brain development may be very large. Next, the inflammation of bowel may also increase capillary leak with tissue oedema [38], and hypovolemia, leading to hypotension and hypoperfusion of the brain, which persist after birth, thus further increasing the risk for impaired brain development.

A second explanation may be foetal stress as result of pain caused by compression and tension on the exteriorized intestine. Foetal heart rate abnormalities, such as tachycardia and decreased variability are often seen in gastroschisis, which may implicate pain [39]. Extremely preterm children experiencing pain are at higher risk of impaired cognitive outcome at school age [40].



A third explanation for our findings may concern the surgical procedures required during the first days after birth. Major surgery and anaesthesia during the postnatal period, a period of rapid cerebral growth, are associated with developmental delay [41]. Consistently, literature has shown that children with surgically treated congenital intestinal obstructions are also at risk for adverse neurodevelopmental outcomes, especially poor motor functioning and an impaired selective attention at school age [3].

Finally, intra-uterine growth restriction, often seen in children with gastroschisis, is also a risk factor for impaired neurodevelopment [42]. In the present study, however, adjustment for SGA did not change any of our significant differences between the groups, and thus SGA is unlikely to underlie our findings.

Prematurity does not seem to have a large impact on the neurodevelopmental outcome in gastroschisis survivors, either. Most children with gastroschisis are born moderately preterm, which may have a negative impact on cognitive and motor functioning of children at school age [10]. This has been hypothesized to play a greater role in the outcome of gastroschisis than the condition itself [6,23,25]. However, after matching for GA, we found that poorer scores persisted on several aspects of neurodevelopment.

Our study has several limitations, most importantly the small single centre population. By using standardized tests we were able to make the results more generally applicable. Due to the small number of cases we were unable to investigate the effect of additional gastrointestinal tract disorders at birth (complex gastroschisis), the effect of the number of operations, and the effect of different surgical strategies. Studies comparing type of closing surgeries have demonstrated conflicting results of short-term outcome [43,44]. To assess whether different surgical strategies influence long-term outcome large follow-up studies are necessary. Another limitation is the difference in testing age between cases and controls. We used, however, age-validated tests and age-normed scores, which allowed us to compare the results of different age groups.

A strength of our study was the assessment of children at school age, since motor and cognitive test results at school age are known to be more robust and predictive for functioning in adulthood than when measured at pre-school age [20]. Another strength was our comparison of cases with controls, matched for GA, gender, birth weight, and corrected for SGA and SES. The adverse effect on verbal intelligence, attention, response inhibition, executive functioning and fine motor outcome at school age as found in the present study seem therefore ascribed to gastroschisis, its treatment and consequences.

## 5. Conclusion

School-aged children born with gastroschisis scored significantly lower on several aspects of attention, response inhibition, executive functioning, verbal intelligence, and fine motor skills than matched controls. Functional outcome at school age of gastroschisis children is poorer than expected from studies at pre-school age. Given our results, we recommend monitoring the neurodevelopment of these children at early school age to improve their school performance via early school intervention. This may lead to improvement of functional outcomes in these children.

## Funding sources

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

## References

- [1] A. Aljahdali, N. Mohajerani, E.D. Skarsgard, Canadian Pediatric Surgery Network (CAPSNet). Effect of timing of enteral feeding on outcome in gastroschisis, *J. Pediatr. Surg.* 48 (5) (May 2013) 971–976.
- [2] M. Kuleva, N. Khen-Dunlop, Y. Dumez, Y. Ville, L.J. Salomon, Is complex gastroschisis predictable by prenatal ultrasound? *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 119 (1) (2012) 102–109.
- [3] R.M. Elsinga, E. Roze, K.N. Van Braeckel, J.B. Hulscher, A.F. Bos, Motor and cognitive outcome at school age of children with surgically treated intestinal obstructions in the neonatal period, *Early Hum. Dev.* 89 (3) (Mar 2013) 181–185.
- [4] K. Barseghyan, P. Aghajanian, D.A. Miller, The prevalence of preterm births in pregnancies complicated with fetal gastroschisis, *Arch. Gynecol. Obstet.* 286 (4) (Oct 2012) 889–892.
- [5] A.L. Horton, M.S. Powell, H.M. Wolfe, Intrauterine growth patterns in fetal gastroschisis, *Am. J. Perinatol.* 27 (3) (Mar 2010) 211–217.
- [6] A.P. South, D.D. Marshall, C.L. Bose, M.M. Laughon, Growth and neurodevelopment at 16 to 24 months of age for infants born with gastroschisis, *J. Perinatol.* 28 (10) (Oct 2008) 702–706.
- [7] N.R. Payne, S.C. Simonton, S. Olsen, M.A. Arnesen, K.M. Pflieger, Growth restriction in gastroschisis: quantification of its severity and exploration of a placental cause, *BMC Pediatr.* 11 (1) (Oct 17 2011) 90.
- [8] J.M. Kerstjens, A.F. de Winter, I.F. Bocca-Tjeertes, E.M. ten Vergert, S.A. Reijneveld, A.F. Bos, Developmental delay in moderately preterm-born children at school entry, *J. Pediatr.* 159 (1) (Jul 2011) 92–98.
- [9] J.C. Tanis, M.H. van der Ree, E. Roze, A.E. Huis In 't Veld, P.P. van den Berg, K.N. van Braeckel, et al., Functional outcome of very preterm-born and small for gestational age children at school age, *Pediatr. Res.* (Oct 4 2012).
- [10] R. Cserjesi, K.N. Van Braeckel, P.R. Butcher, J.M. Kerstjens, S.A. Reijneveld, A. Bouma, et al., Functioning of 7-year-old children born at 32 to 35 weeks' gestational age, *Pediatrics* 130 (4) (Oct 2012) e838–e846.
- [11] T. Arcangelii, B. Thilaganathan, R. Hooper, K.S. Khan, A. Bhide, Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 40 (3) (Sep 2012) 267–275.
- [12] G.J. Kloosterman, Intrauterine growth: the significance of prenatal care, *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 8 (1970) 895–912.
- [13] K.A. Molik, C.A. Gingalewski, K.W. West, F.J. Rescorla, L.R. Scherer, S.A. Engum, et al., Gastroschisis: a plea for risk categorization, *J. Pediatr. Surg.* 36 (1) (Jan 2001) 51–55.
- [14] W. Kort, E. Compaan, N. Bleichrodt, et al., WISC-III NL handleiding, NIP ed. Dienstencentrum, Amsterdam, 2002.
- [15] J. Gregoire, Comparison of three short forms of the Wechsler intelligence scale for children – third edition (WISC-III), *European Review of Applied Psychology*, 50, 2000, pp. 437–441.
- [16] T. Manly, I.H. Robertson, V. Anderson, I. Nimmosmith, TEA-ch, Test of Everyday Attention for Children, Handleiding ed. Harcourt Assessment, The Netherlands, 2004.
- [17] W. van den Burg, A. Kingma, Performance of 225 dutch school children on rey's auditory verbal learning test (AVLT): parallel test-retest reliabilities with an interval of 3 months and normative data, *Arch. Clin. Neuropsychol.* 14 (6) (Aug 1999) 545–559.
- [18] M. Korkman, U. Kirk, S. Kemp, NEPSY: A developmental neuropsychological assessment, Psychological Corporation, San Antonio, 1998.
- [19] T. Achenbach, C. Edelbrock, Manual for the Child Behavior Checklist: 4–8 and 1991, Burlington University of Vermont, Department of Psychiatry, 1991.
- [20] B. Smits-Engelsman, Movement Assessment Battery for Children, Handbook ed. Swets & Zeitlinger Test Publishers, Lisse, The Netherlands, 1998.
- [21] D. Smidts, M. Huizinga, BRIEF executive functies gedragsvragenlijst, Handleiding ed. Hogrefe Uitgevers B.V., Amsterdam, The Netherlands, 2009.
- [22] N.R. Payne, L. Gilmore, S. Svobodny, N.R. Perdue, R.E. Hoekstra, S. Olsen, et al., A cross-sectional, case-control follow-up of infants with gastroschisis, *J. Neonatal-Perinatal Med.* 3 (3) (2010) 207–215.
- [23] A.S. Gorra, H. Needelman, K.S. Azarow, H.J. Roberts, B.J. Jackson, R.A. Cusick, Long-term neurodevelopmental outcomes in children born with gastroschisis: the tiebreaker, *J. Pediatr. Surg.* 47 (1) (Jan 2012) 125–129.
- [24] C. Minutillo, S.C. Rao, S. Pirie, J. McMichael, J.E. Dickinson, Growth and developmental outcomes of infants with gastroschisis at one year of age: a retrospective study, *J. Pediatr. Surg.* 48 (8) (Aug 2013) 1688–1696.
- [25] M. van Manen, L. Hendson, M. Wiley, M. Evans, S. Taghaddo, I. Dinu, Early childhood outcomes of infants born with gastroschisis, *J. Pediatr. Surg.* 48 (8) (Aug 2013) 1682–1687.
- [26] E.L. Harris, S.J. Hart, C. Minutillo, M. Ravikumara, T.M. Warner, Y. Williams, et al., The long-term neurodevelopmental and psychological outcomes of gastroschisis: a cohort study, *J. Pediatr. Surg.* 51 (4) (Apr 2016) 549–553.
- [27] L. Giudici, V.S. Bokser, M.A. Maricic, S.G. Golombek, C.C. Ferrario, Babies born with gastroschisis and followed up to the age of six years faced long-term morbidity and impairments, *Acta Paediatr.* 105 (6) (Jun 2016) e275–e280.
- [28] Wechsler intelligence scale for children, in: D. Wechsler (Ed.), Fourth Edition Australian Standardised Edition (WISC-IV Australian), Pearson, 2005.
- [29] Wechsler preschool & primary scale of intelligence, in: D. Wechsler (Ed.), Australian Standardised Edition (WPPSI-III Australian), third ed. Pearson, 2004.
- [30] R. Goodman, The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note, *J. Child Psychol. Psychiatry* 38 (1997) 581–586.
- [31] H. Lejarraga, A.M. Menendez, E. Menzano, L. Guerra, S. Biancato, P. Pianelli, et al., PRUNAPE: screening for psychomotor development problems at primary care level, *Arch. Argent. Pediatr.* 106 (2) (Apr 2008) 119–125.
- [32] N. Marlow, E.M. Hennessy, M.A. Bracewell, D. Wolke, EPICure Study Group, Motor and executive function at 6 years of age after extremely preterm birth, *Pediatrics* 120 (4) (Oct 2007) 793–804.
- [33] J. Breslau, E. Miller, N. Breslau, K. Bohnert, V. Lucia, J. Schweitzer, The impact of early behavior disturbances on academic achievement in high school, *Pediatrics* 123 (6) (Jun 2009) 1472–1476.

- [34] J.P. Piek, M.J. Dyck, A. Nieman, M. Anderson, D. Hay, L.M. Smith, et al., The relationship between motor coordination, executive functioning and attention in school aged children, *Arch. Clin. Neuropsychol.* 19 (8) (Dec 2004) 1063–1076.
- [35] Dutch ministry of education, culture and science [homepage on the Internet](Available from) <http://www.onderwijsinspectie.nl/actueel/nieuwsberichten/nederlandse-scholieren-blijven-vaker-zitten.html>.
- [36] J.J. Morrison, N. Klein, L.S. Chitty, G. Kocjan, D. Walshe, M. Goulding, et al., Intra-amniotic inflammation in human gastroschisis: possible aetiology of postnatal bowel dysfunction, *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 105 (11) (1998 Nov) 1200–1204.
- [37] D.K. Shah, L.W. Doyle, P.J. Anderson, M. Bear, A.J. Daley, R.W. Hunt, et al., Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term, *J. Pediatr.* 153 (2) (Aug 2008) (170,5, 175.e1).
- [38] S.G. Carroll, P.Y. Kuo, P.M. Kyle, P.W. Soothill, Fetal protein loss in gastroschisis as an explanation of associated morbidity, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 184 (6) (May 2001) 1297–1301.
- [39] J.C. Dixon, D.M. Penman, P.W. Soothill, The influence of bowel atresia in gastroschisis on fetal growth, cardiocograph abnormalities and amniotic fluid staining, *BJOG* 107 (4) (Apr 2000) 472–475.
- [40] S. Doesburg, C. Chau, T.P.L. Cheung, A. Moiseev, U. Ribary, A. Herdman, et al., Neonatal pain-related stress, functional cortical activity and visual-perceptual abilities in school-age children born at extremely low gestational age, *Pain* (2013).
- [41] K. Walker, N. Badawi, A.J.A. Holland, R. Halliday, Developmental outcomes following major surgery: what does the literature say? *J. Paediatr. Child Health* 47 (11) (2011) 766–770.
- [42] Y. Peng, B. Huang, F. Biro, L. Feng, Z. Guo, G. Slap, Outcome of low birthweight in China: a 16-year longitudinal study, *Acta Paediatr.* 94 (7) (Jul 2005) 843–849.
- [43] C.P. Driver, J. Bowen, C.M. Doig, A. Bianchi, A.P. Dickson, J. Bruce, The influence of delay in closure of the abdominal wall on outcome in gastroschisis, *Pediatr. Surg. Int.* 17 (1) (2001) 32–34.
- [44] M.W. Davies, R.M. Kimble, D.W. Cartwright, Gastroschisis: ward reduction compared with traditional reduction under general anesthesia, *J. Pediatr. Surg.* 40 (3) (Mar 2005) 523–527.