

Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Technischen
Universität München
(Leitung: Univ.-Prof. Dr. St. Burdach)

**Inzidenz, Diagnostik, Therapie und Outcome bei Kindern mit nekrotisierender
Enterokolitis - vergleichende retrospektive Studie
des Zeitraums 1992 bis 2010**

Anne-Sophie Geier

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. H. B. Hahn
2. Univ.-Prof. Dr. U. A. D. Behrends

Die Dissertation wurde am 06.08.2014 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 13.05.2015 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Definition der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC).....	1
1.2	Erstbeschreibung der NEC/ geschichtlicher Hintergrund.....	2
1.3	Ursachen und Risikofaktoren	3
1.4	Diagnostik und typische Befunde	6
1.4.1	Klinische Symptome	6
1.4.2	Labor und Hämocult.....	6
1.4.3	Mikrobiologische Untersuchungen und Befunde.....	7
1.4.4	Bildgebung.....	8
1.4.4.1	Röntgen.....	8
1.4.4.2	Sonografie.....	10
1.4.5	Pathologie.....	11
1.4.5.1	Makroskopischer Befund.....	11
1.4.5.2	Histopathologischer Befund.....	11
1.4.6	Differentialdiagnosen der NEC.....	12
1.5	Stadieneinteilung der NEC	14
1.6	Therapie der NEC.....	15
1.6.1	Konservative Therapie	15
1.6.2	Operative Therapie	16
1.6.2.1	OP-Indikationen.....	16
1.6.2.2	OP-Verfahren	17
1.7	Komplikationen der NEC	18
1.7.1	Akute Komplikationen	19
1.7.2	Spätere Komplikationen.....	19
1.8	Prognose der NEC	22
1.9	Prophylaxe der NEC.....	22
2	Fragestellung.....	25
3	Material und Methodik.....	26
3.1	Patienten und behandelnde Kliniken	26
3.2	Gruppeneinteilung der Patienten	27
3.3	Erhobene Parameter	27
3.3.1	Epidemiologie	27
3.3.2	Risikofaktoren.....	28
3.3.3	Lebensalter bei Krankheitsbeginn.....	28
3.3.4	Labor und mikrobiologische Untersuchungen.....	29

3.3.5	Bildgebende Untersuchungen.....	29
3.3.6	Lokalisation und Ausdehnung der NEC innerhalb des Darmes	30
3.3.7	Häufigkeit, Anzahl und Lokalisation der Perforationen.....	31
3.3.8	Stadieneinteilung der NEC.....	31
3.3.9	Therapie der NEC.....	31
3.3.10	Operative Therapie.....	32
3.3.10.1	Primäre OP.....	32
3.3.10.2	Zeitpunkt der primären OP	32
3.3.10.3	Nachbehandlung.....	32
3.3.10.4	Zeitpunkt der Rückverlagerung des Anus prater.....	33
3.3.11	Outcome der Patienten.....	33
3.3.11.1	30-Tages-Überleben.....	33
3.3.11.2	Längerfristiges Überleben.....	33
3.3.11.3	Komplikationen	34
3.3.11.4	Gewicht bei Entlassung bzw. letzte Gewichtserhebung.....	34
3.4	Statistische Methoden	35
4	Ergebnisse	36
4.1	Krankheitsverlauf und Diagnostik.....	36
4.1.1	Epidemiologie	36
4.1.2	Risikofaktoren	39
4.1.3	Lebensalter bei Krankheitsbeginn.....	41
4.1.4	Labor und mikrobiologische Untersuchungen.....	43
4.1.4.1	Laborveränderungen	43
4.1.4.2	Mikrobiologie	44
4.1.5	Bildgebung.....	45
4.1.5.1	Röntgen.....	46
4.1.5.2	Sonografie	47
4.1.5.3	Röntgenologische und sonografische Zeichen kombiniert	48
4.1.6	Lokalisation und Ausdehnung der NEC	49
4.1.7	Häufigkeit, Anzahl und Lokalisation der Perforationen.....	50
4.1.8	Stadieneinteilung der NEC.....	51
4.2	Therapie der NEC.....	52
4.2.1	Konservative Therapie	53
4.2.2	Operative Therapie	54
4.2.2.1	Primäre OP.....	54
4.2.2.2	Zeitpunkt der primären OP	55
4.2.2.3	Nachbehandlung	56

4.2.2.4	Zeitpunkt der Rückverlagerung des Anus prater	58
4.3	Outcome der Patienten.....	59
4.3.1	30-Tages-Überleben	59
4.3.2	Längerfristiges Überleben	61
4.3.3	Komplikationen	63
4.3.3.1	Lokalisation von Stenose und Atresie.....	67
4.3.3.2	Summe der Komplikationen	70
4.3.3.3	Komplikationen und Therapieregime.....	70
4.3.3.4	Zeitpunkt der ersten OP und Komplikationen.....	73
4.3.4	Letzte Gewichtserhebung	75
4.4	Spezielle Fragestellungen	77
4.4.1	Prognostischer Wert der Laborparameter für die Therapieentscheidung	77
4.4.2	Prognostischer Wert der Laborparameter für den 30-Tages-Outcome	79
4.4.3	Prognostischer Wert der Laborparameter für den längerfristigen Outcome.....	80
4.4.4	Prognostischer Wert der radiologischen Zeichen für die Therapieentscheidung.....	81
4.4.5	Prognostischer Wert der radiologischen Zeichen für den 30-Tages-Outcome	83
4.4.6	Prognostischer Wert der radiologischen Zeichen für den längerfristigen Outcome.....	83
4.4.7	Sensitivität und Spezifität von Sonografie vs. Röntgen.....	84
4.4.8	Abhängigkeit des Outcome von einzelnen Faktoren.....	88
4.4.8.1	Bivariate Analyse.....	90
4.4.8.2	Multivariate Analyse	104
5	Diskussion	109
5.1	Krankheitsverlauf und Diagnostik	109
5.1.1	Epidemiologie	109
5.1.2	Risikofaktoren	112
5.1.3	Lebensalter bei Krankheitsbeginn.....	114
5.1.4	Labor und mikrobiologische Befunde.....	115
5.1.4.1	Laborveränderungen	115
5.1.4.2	Mikrobiologie	118
5.1.5	Bildgebung	121
5.1.6	Lokalisation und Ausdehnung der NEC	128
5.1.7	Häufigkeit, Anzahl und Lokalisation der Perforationen.....	129

5.1.8	Stadieneinteilung der NEC.....	131
5.2	Therapie der NEC.....	132
5.2.1	Konservative Therapie	135
5.2.2	Operative Therapie	136
5.2.2.1	Primäre Operation	137
5.2.2.2	Zeitpunkt der primären Operation.....	139
5.2.2.3	Nachbehandlung	140
5.2.2.4	Zeitpunkt der Rückverlagerung des Anus praeter	143
5.3	Outcome der Patienten.....	144
5.3.1	Mortalität wegen NEC	145
5.3.2	Komplikationen der NEC.....	147
5.3.3	Letzte Gewichtserhebung	157
5.4	Spezielle Fragestellungen	159
5.4.1	Prognostischer Wert der Laborparameter für die Therapieentscheidung, den 30-Tages-Outcome sowie den längerfristigen Outcome	159
5.4.2	Prognostischer Wert der radiologischen Zeichen für die Therapieentscheidung, für den 30-Tages-Outcome und das längerfristige Überleben.....	163
5.4.3	Sensitivität und Spezifität von Sonografie versus Röntgen.....	166
5.4.4	Outcome	168
5.4.4.1	Bivariate Analyse.....	169
5.4.4.2	Multivariate Analyse	187
6	Zusammenfassung	189
7	Literaturverzeichnis	199
8	Tabellenverzeichnis.....	219
9	Abbildungsverzeichnis.....	221
10	Lebenslauf.....	222
11	Danksagung	224

Verwendete Abkürzungen:

a.p.	anterior-posterior
A.p.	Anus praeter
ANOVA	analysis of variance
ANS	Atemnotsyndrom
BE	base excess
BK	Blutkultur
CPAP	continuous positive airway pressure
CRP	C-reaktives Protein
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
E. coli	Escherichia coli
EPO	Erythropoietin
FFP	fresh frozen plasma
GG	Geburtsgewicht
HB-EGF	Heparin-binding epidermal growth factor
iFABP	intestinal fatty acid binding protein
IL	Interleukin
IUGR	intrauterine growth restriction
KHB	Krankheitsbeginn
KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
LPS	Lipopolysaccharid
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NO	Stickstoffmonoxid
PA	Peritonealabstrich

PAF	platelet activating factor
PDA	persistierender Ductus arteriosus Botalli
sd	Standardabweichung
SGA	small for gestational age
SK	Stuhlkultur
spp.	Species
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF	Tumornekrosefaktor
TPE	Totale parenterale Ernährung
TU	Technische Universität (München)
VLBW	very low birth weight

1 Einleitung

1.1 Definition der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC)

Bei der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) handelt es sich um eine akute intestinale Nekrose des Darmes, in deren Folge sich eine Durchwanderungsperitonitis und Sepsis entwickeln können (113, 114) und von der meist Frühgeborene betroffen sind (175). Sie ist die häufigste Ursache für ein akutes Abdomen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g (114). Von der Erkrankung können prinzipiell alle Abschnitte des Gastrointestinaltraktes betroffen sein (175). Vorzugslokalisationen sind das terminale Ileum und Colon ascendens, ein Befall des gesamten Darmes ist möglich (113).

Epidemiologie und Inzidenz:

Die Erkrankung beginnt meist zwischen dem 3. und 10. Lebenstag, in der Regel nach Beginn der enteralen Ernährung (22). Betroffen sind meist Frühgeborene; ca. 10% der an einer NEC erkrankten Kinder sind Reifgeborene (114), bei denen häufig Begleiterkrankungen bzw. Risikofaktoren bestehen, welche eine NEC-Entwicklung begünstigen (siehe unten). Die Inzidenz variiert zwischen den einzelnen pädiatrischen Intensivstationen und innerhalb einer Intensivstation von Jahr zu Jahr (113) und beträgt ca. 1-3 von 1000 Lebendgeburten, wobei 3-7% der Kinder mit niedrigem Gestationsalter und niedrigem Geburtsgewicht betroffen sind (bis 7% der VLBW; 143, 96, 84, 206, 22, 89, 86, 96). Eine Geschlechtsbevorzugung scheint nicht zu bestehen, neuere Studien aus den USA haben die höchste Inzidenz bei Neugeborenen mit Geburtsgewicht kleiner gleich 1500 g und schwarzer Rasse gesehen (106, 22, 96). Die Erkrankung kann sporadisch, endemisch oder epidemisch auftreten. Durch die Fortschritte in der Neugeborenen-Intensivmedizin im Laufe der letzten 10-20 Jahre wurde das Überleben immer kleinerer, unreiferer Frühgeborener ermöglicht, was zu einer steigenden Inzidenz bei eher gleichbleibender Mortalität geführt hat (22, 89).

1.2 Erstbeschreibung der NEC/ geschichtlicher Hintergrund

Die ersten Beschreibungen der NEC bzw. NEC-ähnlicher bzw. –verdächtiger Krankheitsbilder reichen bis in die Anfänge des 19. Jahrhunderts zurück:

1825 beschrieb Adam Elias von Siebold in Berlin eine gangränöse Erkrankung von Magen und Duodenum mit Perforation an der kleinen Kurvatur bei einem Frühgeborenen der ca. 34. SSW (222, 175).

1826 wurde der französische Internist Charles Billard auf eine neonatale Erkrankung aufmerksam, die er „gangränöse Enterokolitis“ nannte. Bei den Obduktionen zeigte sich ein Befall von terminalem Ileum und verschiedenen Regionen des Kolon (26).

1850 berichtete Alois Bednar über eine „Enterokolitis“ bei 25 Kindern in Wien. Unter den Kindern befanden sich 7 Frühgeborene, 8 wohlgenährte und 10 ausgemergelte Kinder; 20 der Patienten verstarben. Bei den verstorbenen Kindern zeigte sich ein transmuraler Befall des gesamten Darmes (11).

Arvo Ylppö leitete von 1912-1920 die erste Frühgeborenen-Station in Deutschland (Berlin). Er beschrieb 1931 die NEC als eine ausgedehnte Nekrose der Darmwand mit unspezifischen abdominellen Symptomen und einem rapiden Verlauf bis hin zur Peritonitis (264).

Nachdem 1907 die erste Neugeborenenstation der Schweiz eröffnet worden war, berichtete Heinrich Willi 1944 über 62 Fälle einer „malignen“ Enteritis in der Zeit zwischen 1941 und 1943 (260). Diese Erkrankungsfälle waren in „Clustern“ aufgetreten, weshalb eine nosokomial-infektiöse Komponente diskutiert wurde.

1952 schließlich erfolgte die klinische und patho-anatomische Beschreibung der NEC durch Schmidt und Quaiser. Sie hatten zwischen 1948 und 1950 in Graz 85 Kinder, überwiegend Frühgeborene, beobachtet. Diese Kinder starben an einer Krankheit, die sie „Enterocolitis ulcerosa necroticans“ nannten. Betroffen waren davon v.a.

Ileum, Caecum und die Colon-Flexuren, häufig mit Perforation und Peritonitis. Eine sichere Ursache für die Erkrankung war nicht auszumachen (215, 188, 175).

1964 beschrieben Berdon et al. das ganze Spektrum der NEC-typischen radiologischen Zeichen (175, 21). 1978 kombinierten Bell et al. die klinischen und radiologischen Befunde zur Definition der 3 NEC-Stadien; eine Modifikation dieser Krankheitsstadien erfolgte 1986 durch Walsh und Kliegman (18, 251, 175).

Weitere Studien der Erkrankung zwischen 1965 und 1975 versuchten sich an Erklärungen der Ätiologie und Pathogenese. Als entscheidender pathogenetischer Faktor wurde eine mesenteriale Minderperfusion bzw. Darmwandischämie postuliert (160, 207).

1.3 Ursachen und Risikofaktoren

Die Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung sind bis heute nicht vollständig geklärt, man geht aber von einem multifaktoriellen, komplexen Geschehen aus.

Der entscheidende und einzige konstant nachgewiesene Risikofaktor für die Entwicklung einer NEC ist die Frühgeburtlichkeit (und damit verbunden ein niedriges Geburtsgewicht) bzw. die Unreife des Gastrointestinaltraktes mit folglich noch unterentwickelter gastrointestinaler Barrierefunktion und unreifer Immunantwort (193, 251, 102, 51, 109, 122, 193, 233, 265, 89, 113). Als weitere Risikofaktoren gelten: eine verminderte Perfusion (Hypotonie, Bradykardie, Plazentainsuffizienz, Schock), Hypoxämie (Ateminsuffizienz, Akutes Atemnotsyndrom, Anämie), perinataler Streß mit Asphyxie, Thrombembolie (z.B. durch Polyzythämie, Polyglobulie, Nabelgefäßkatheter), angeborene Vitien des Herzens (z.B. Aortenisthmusstenose), persistierender Ductus arteriosus (PDA), Indomethacin als medikamentöse Therapie zum Verschuß eines PDA, Hypothermie, Hypoglykämie, hyperosmolare Lösungen (in Nahrung oder Medikamenten), Formelnahrung statt Muttermilch, eine zu rasche orale Nahrungssteigerung (> 20 ml/kg/d), Austauschtransfusionen, mütterliche Kokain-Einnahme während der Schwangerschaft, eine intrauterine Wachstums-

verzögerung sowie ein niedriges Geburtsgewicht und niedrige Apgar-Werte, insbesondere nach 5 Minuten (114, 113, 191, 178, 144, 261, 252, 12, 204, 266, 204).

Die Pathogenese der NEC ist im Einzelnen bis heute nicht vollständig geklärt, vermutlich handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen. Mittlerweile geht man davon aus, dass es sich bei der NEC in erster Linie um eine immunologische Überreaktion des unreifen Immunsystems auf ein schädigendes Ereignis bzw. auf mehrere schädigende Faktoren handelt: Ischämie, eine Infektion mit pathogenen Keimen, Beginn der enteralen Ernährung, Formelnahrung, abnorme bakterielle Kolonisation des unreifen Darmes, Hypoxie, Hypotension bzw. eine Kombination dieser Faktoren führen zu einer Schädigung des Darmepithels; dies und das sekundäre Einwandern von Bakterien aus dem Lumen löst eine immunologische Überreaktion der unreifen intestinalen Epithelzellen aus, es kommt zu einer überschießenden Immunantwort und Freisetzung inflammatorischer Mediatoren, was die Schädigung der Darmschleimhaut weiter vorantreibt (89, 140). Eine Schlüsselrolle spielt also die Unreife des Gastrointestinaltraktes und seiner immunologischen Funktion (89): durch die Unreife der intestinalen Epithelzellen ist die Barrierefunktion des Darmepithels unzureichend ausgebildet (unfertige „tight junctions“ und Schleimhautoberflächen), was mit einer erhöhten Permeabilität und unzureichenden Regenerationsfähigkeit im Falle einer Schädigung einhergeht (4, 170, 141).

Des Weiteren verfügt der unreife Darm noch nicht über eine koordinierte Peristaltik, so dass potentielle Noxen nicht zügig weitertransportiert werden können (24), und die unzureichend ausgebildete immunologische Funktion des Darmes macht den Darm des Neugeborenen anfällig für eine abnorme bakterielle Kolonisation (100).

Ein spezifischer infektiöser Erreger, der konstant bei der NEC-Entwicklung eine Rolle spielt, konnte bisher nicht identifiziert werden (22). Insbesondere Frühgeborene bzw. Patienten auf der Neugeborenen-Station jedoch sind zahlreichen nosokomialen Keimen gegenüber exponiert, was zu einem Ungleichgewicht zwischen der normalen, erwünschten bakteriellen Flora und potentiell pathogenen Keimen führt (22, 89).

Zu dieser möglichen direkt-schädigenden Wirkung pathogener Keime kommen noch zwei weitere Faktoren hinzu: zum einen die Unreife des Immunsystems, welches weder adäquat auf pathogene Keime noch auf die erwünschte Darmflora reagieren kann (22); zum anderen spielt die normale Darmflora selbst eine wichtige Rolle bei der Ausbildung und Aufrechterhaltung der intestinalen Barriere (reguliert die Expression von Genen für Barrierefunktion, Digestion und Angiogenese) sowie bei der Dämpfung der Immunantwort (97).

Die intestinale Ischämie gilt bis heute als ein wesentlicher Faktor bei der NEC-Entstehung. Normalerweise findet man beim Neugeborenen einen niedrigen systemischen Widerstand, was auf eine dominierende Wirkung von Stickstoffmonoxid (NO) an den Gefäßen zurückzuführen ist. Ein Gegenspieler des NO ist u.a. das Endothelin-1, ein potenter Vasokonstriktor. Man geht heute davon aus, dass die intestinale Ischämie und Zellschädigung über eine Endothelin-1-vermittelte Vasokonstriktion erfolgt (174, 241).

In Zusammenhang mit der Inflammation als Faktor der NEC-Entstehung sind mittlerweile einige beteiligte Mediatoren bekannt:

Hohe Konzentrationen von Stickstoffmonoxid (NO), wie sie bei Inflammation freigesetzt werden, haben eine direkt-zytotoxische Wirkung auf Enterozyten (245).

PAF (= platelet activating factor) ist ein Thrombozyten-aktivierendes Phospholipid, das aus basophilen Granulozyten und Mastzellen freigesetzt wird (94). Es ist ein endogener inflammatorischer Mediator, der von dem Enzym PAF-Acetylhydrolase abgebaut wird. PAF schädigt den Darm über freie Radikale (22).

Bei Lipopolysaccharid (LPS) handelt es sich um die Endotoxin-Komponente der gramnegativen Bakterien. Es führt indirekt zur Schädigung der Enterozyten über die Freisetzung von Mediatoren wie NO, Interferon-Gamma und Cyclooxygenase-2 sowie über eine Verstärkung der PAF-Wirkung (22, 5). Sein Antagonist ist die intestinale alkalische Phosphatase (259).

Weitere Mediatoren, die bei der NEC-Entwicklung eine Rolle zu spielen zu scheinen, sind Tumornekrosefaktor (TNF) sowie Interleukine (v.a. IL-6, IL-8, IL-12) (61, 40, 39).

1.4 Diagnostik und typische Befunde

1.4.1 Klinische Symptome

Die klinische Symptomatik kann stark variieren und ist zunächst unspezifisch, entwickelt sich jedoch meist rasch zu einem septischen Krankheitsbild (114, 106).

Zu den klinischen Symptomen, von denen oft nur einige auftreten, zählen (114, 113):

- Geblähtes Abdomen
- Sichtbare Darmschlingen/ Darmsteifungen
- Fehlende Peristaltik
- Nahrungsintoleranz, Magenreste, Trinkunlust
- Galliges und/ oder blutiges Erbrechen
- Blutiger Stuhl, Diarrhoe oder Stuhlverhalt
- Druckdolenz, Abwehrspannung (kann bei sehr unreifen Kindern fehlen; 106)
- Flankenrötung bei Peritonitis

Zusätzlich treten unspezifische Zeichen eines septischen Krankheitsbildes auf, wie Lethargie, Apnoe, Bradykardie (oder Tachykardie), Temperaturinstabilität und Hypotonie (106, 22).

1.4.2 Labor und Hämocult

Die Blutuntersuchung sollte Blutbild, Differentialblutbild, die plasmatische Gerinnung, D-Dimere, Elektrolyte, CRP sowie eine Blutgasanalyse einschließen (114, 113, 239, 141, 124). Darüberhinaus können Serum-Lactat und IL-6 im Serum von Interesse sein, v.a. als Verlaufsparemeter (230, 237).

Folgende Laborveränderungen können bei nekrotisierender Enterokolitis auftreten (22, 124, 141):

- Leukopenie oder Leukozytose
- Thrombozytopenie
- Elektrolytverschiebungen, insbesondere Hyponatriämie
- Hypo- oder Hyperglykämie
- Erhöhtes CRP
- Metabolische Azidose in der Blutgasanalyse

Als „klassische“ Laborveränderung gilt die Trias aus Thrombozytopenie, metabolischer Azidose und schwerer therapierefraktärer Hyponatriämie (113).

Darüberhinaus sollte bei makroskopisch unblutigem Stuhl eine Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl erfolgen (Hämoccult-Test; 114, 113).

1.4.3 Mikrobiologische Untersuchungen und Befunde

Zur mikrobiologischen Untersuchung bei Verdacht auf NEC gehören die Abnahme von Blutkulturen (aerob und anaerob) sowie die Stuhluntersuchung auf pathogene Keime - Bakterien, Pilze, Viren, v.a. Rota-, Adeno-, Parvo- und ECHO-Viren (114, 113).

Bei den operierten Patienten besteht ferner die Möglichkeit, intraoperativ einen Peritonealabstrich zu gewinnen.

Eine diagnostische Punktion der Bauchhöhle (Parazentese) wird mancherorts, v.a. im angloamerikanischen Raum, durchgeführt, um radiologisch unsichtbare Perforationen zu erkennen (89), wird allgemein jedoch eher nicht empfohlen (113, 106).

Bei den Keimen, die in der Blutkultur, Stuhlkultur oder Peritonealflüssigkeit nachgewiesen werden können, handelt es sich oft um Keime der Darmflora, nosokomiale Erreger, Viren und Pilze/ Hefen (240, 80, 49, 185, 199, 14, 257, 15, 17, 127, 131, 45, 162, 234, 163).

Unter den Bakterien findet man häufig gramnegative Enterobacteriaceae (z.B. Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Bacterioides fragilis, Enterobacter cloacae), grampositive Kokken (z.B. Streptokokken, Enterokokken, Staphylokokkus aureus, koagulasenegative Staphylokokken), Pseudomonas, Clostridien bzw. bakterielle Toxine von Clostridien oder koagulasenegativen Staphylokokken (80, 49, 185, 14, 257, 15, 17, 127, 131, 45, 162, 234, 137, 209).

Einzelne neuere Studien haben ein Überwiegen gramnegativer Gamma-Proteobakterien aus der Familie der Enterobacteriaceae bei NEC beschrieben (225, 253).

Unter den Viren wurde insbesondere eine Rotavirus-Infektion immer wieder mit der nekrotisierenden Enterokolitis in Verbindung gebracht (161, 200, 199). Darüberhinaus wurde in der Vergangenheit ein Zusammenhang zwischen der NEC und Infektionen mit Coxsackie- und Corona-Viren hergestellt (104, 201).

Häufig sind jedoch bei NEC in der mikrobiologischen Diagnostik entweder keine Erreger oder lediglich unspezifische Keime nachweisbar, welche nur die Darmflora unter Einbeziehung des nosokomialen Keimspektrums der jeweiligen Intensivstation widerspiegeln. Die Rolle der Bakterien bzw. Mikroorganismen bei der NEC-Entstehung ist bis heute nicht vollständig geklärt, ein spezifischer infektiöser Erreger konnte jedoch bis heute nicht nachgewiesen werden (22).

1.4.4 Bildgebung

Zu den radiologischen Untersuchungen bei Verdacht auf eine NEC gehören die konventionelle Röntgen-Übersichtsaufnahme des Abdomens und die Sonografie. Sämtliche der im Folgenden aufgeführten radiologischen Zeichen können sowohl im Röntgen als auch im Sonogramm gesehen werden.

1.4.4.1 Röntgen

Die Abdomenübersichtsaufnahme wird in der Regel a.p. in Rückenlage und in Linksseitenlage mit horizontalem Strahlengang durchgeführt (114, 113, 89).

Als frühe, eher unspezifische radiologische Zeichen bei NEC können auftreten (114, 113, 22):

- Meteorismus
- Distendierte Darmschlingen
- Verdickte Darmwände
- Luft-Flüssigkeitsspiegel im Sinne eines Ileus

Zu den spezifischen Zeichen der NEC zählen:

- Pneumatosis intestinalis
- Pneumatosis hepatis

Spätere NEC-Zeichen sind:

- Aszites
- Freie Luft als Zeichen der Perforation

Bei der Pneumatosis intestinalis (auch intramurale Luft genannt) handelt es sich um gasgefüllte Zysten, perlschnurartig aufgereiht entlang der Subserosa und Submukosa der Darmwand, z.T. auch transmural (213). Man geht davon aus, dass die Gasbläschen durch kleine Perforationen des nekrotischen Darmgewebes in die Darmwand gelangen und/ oder von Bakterien gebildet werden (47, 64, 242, 197, 213). Es sei darauf hingewiesen, dass z.B. schaumiger Stuhl im Röntgenbild eine Pneumatosis intestinalis vorzutäuschen vermag (114, 113). Sie ist das diagnostisch wichtigste Zeichen der NEC (19, 50, 105, 212, 214) und findet sich bei 25-98% der NEC-Patienten (232, 242, 263, 19).

Die Pneumatosis intestinalis ist allerdings nicht streng pathognomonisch für die NEC, sondern kann prinzipiell auch im Rahmen anderer Erkrankungen, wie z.B. Darmobstruktion, Volvulus oder Morbus Hirschsprung auftreten (213, 242, 197, 19). Die intramurale Luft kann sich ca. 8 bis 12 Stunden nach Einleitung der konservativen Therapie bzw. postoperativ, jedoch ebenfalls bei zunehmender Nekrose, zurückbilden (213).

Die Pneumatosis hepatis (auch portalvenöses Gas genannt) entsteht, indem die intramurale Luft Anschluß an die mesenterialen Venen und Portalvenen findet (47). Einer neueren Theorie zufolge sollen sich die Gasbläschen allerdings nicht in den Portalvenen, sondern in den portalen Lymphgefäßen befinden und werden als Zeichen einer ausgeprägten intestinalen Inflammation gewertet (89). Portalvenöses Gas wird bei 12-29% der NEC-Patienten gefunden, ist jedoch ein sehr flüchtiges Zeichen, das in der Regel nur für einige Stunden zu sehen ist (46, 263, 19). Die Pneumatosis hepatis ist ebenfalls nicht streng pathognomonisch für die NEC und kann z.B. auch bei fehlpositioniertem Nabelvenenkatheter auftreten (119).

Auch Aszites kann im Röntgenbild nachweisbar sein; er stellt sich indirekt durch „verwaschene“, zunehmend unscharfe Konturen dar (47) und ist häufig Zeichen einer fortschreitenden bzw. fortgeschrittenen NEC (89) im Sinne einer Peritonitis und möglichen bzw. bevorstehenden Perforation (157).

Das dramatischste radiologische Zeichen schließlich ist das Pneumoperitoneum, d.h. die freie intraabdominelle Luft nach erfolgter Darmperforation. Ist sie im Röntgenbild nachweisbar, besteht eine absolute OP-Indikation. Allerdings ist sie auch bei eingetretener Perforation nicht immer im Röntgenbild zu sehen (19, 113, 213).

Ein weiteres unspezifischeres Röntgen-Zeichen der NEC ist die „stehende Schlinge“. Hierbei handelt es sich um überblähte Darmschlingen, die sich in wiederholten Röntgenaufnahmen innerhalb von 24 bis 36 Stunden unverändert darstellen. Dies wurde in der Vergangenheit als prognostisch ungünstiges Zeichen bewertet (258, 139, 50). In Anbetracht der heute gegenüber früher – zumindest in Deutschland – deutlich reduzierten Anzahl an Abdomenübersichtsaufnahmen pro Patient (früher z.T. mehrfach täglich Aufnahmen) wird dieses Röntgen-Zeichen bei NEC-Patienten kaum noch beobachtet.

1.4.4.2 Sonografie

Die meisten röntgenologischen Zeichen können auch sonografisch dargestellt werden. Die Bedeutung der Sonografie in der NEC-Diagnostik hat in den letzten 10

bis 20 Jahren deutlich zugenommen und wird, insbesondere in der Detektion von Pneumatosi hepatis, aber auch Pneumatosi intestinalis, im Vergleich zum Röntgen als das sensitivere Diagnostikum eingeschätzt (193, 118, 155, 67, 224, 213, 64), was zu einer frühzeitigeren Diagnosestellung der NEC als das konventionelle Röntgen führt (64). Die Pneumatosi hepatis stellt sich sonografisch als punktuelle sich bewegende echogene intraluminale Strukturen im Portalsystem dar (213).

Die Vorteile der Sonografie gegenüber dem Röntgen bestehen darüber hinaus in der Möglichkeit, mit Hilfe der Duplexsonografie die Darmdurchblutung zu beurteilen, die Darmwanddicke zu bestimmen, Aszites und eventuell auch freie Luft sensitiver zu erkennen und die Darmperistaltik zu beurteilen (155, 67, 224, 64, 22, 213).

Trotzdem hat derzeit das konventionelle Röntgen, v.a. im angloamerikanischen Raum, in der NEC-Diagnostik noch eine weit größere Akzeptanz als die Sonografie (47, 239, 22). Ein Nachteil der Sonografie ist, dass die Qualität des Untersuchungsbefundes sehr stark vom Untersucher bzw. dessen sonografischen Kenntnissen abhängig ist (239, 22).

1.4.5 Pathologie

1.4.5.1 *Makroskopischer Befund*

Bei der nekrotisierenden Enterokolitis zeigen sich die betroffenen Darmabschnitte distendiert, die Darmwand ist dunkelrot bis schwarz oder grau-grün verfärbt und zum Teil von serösem Exsudat bedeckt oder sichtbar perforiert (8). Teilweise ist die Pneumatosi intestinalis in Form kleiner subseröser Gasbläschen zu sehen. Die Mukosa zeigt z.T. Hämorrhagien und Ulzerationen (8).

1.4.5.2 *Histopathologischer Befund*

Die entscheidenden histopathologischen Merkmale der NEC sind die Koagulationsnekrosen und die Zeichen der immunologischen Inflammation (22, 8, 20, 55, 173).

Bei der Koagulationsnekrose handelt es sich um eine ischämische Gewebenekrose mit Verlust der zellulären Feinstruktur unter Beibehaltung der groben Gewebestruktur (8). Neben der Ischämie infolge einer verminderten mesenterialen Perfusion werden PAF und bakterielle Toxine als Ursache vermutet (77, 159, 209). Die Koagulationsnekrose kann fokal oder diffus zu sehen sein; sie kann nur die Mukosa oder alle Wandschichten betreffen (8, 173). In den nekrotischen Arealen sind Hämorrhagien und Ulzerationen zu sehen (8, 173, 158).

Als Zeichen der Inflammation formieren sich Zellen der Immunabwehr (bei akuter Inflammation v.a. neutrophile Granulozyten; bei chronischer Inflammation eher Lymphozyten, Plasmazellen und Histiozyten) zu Infiltraten innerhalb der Wandschichten (z.B. als Serositis) oder zu Kryptenabszessen (8, 173). Teilweise bilden sich Pseudomembranen aus (8). In den Kapillaren und kleinen Gefäßen der Darmwand können Fibrinthromben zu sehen sein (8, 158).

Des Weiteren können auch Bakterien und Pilze innerhalb der Darmwand und erstgenannte auch innerhalb der Gasbläschen der Pneumatosis intestinalis gefunden werden (8, 135).

Schließlich finden Reparationsprozesse am Gewebe statt: das intestinale Epithel regeneriert (Ersatz der intestinalen Epithelzellen durch kubische oder abgeflachte Zellen), die Villi atrophieren; es kommt zur Bildung von Granulationsgewebe und zur Fibrosierung (8).

Die histopathologischen Befunde variieren von Fall zu Fall; ein jeweiliges Überwiegen von Koagulationsnekrose oder Inflammation wurde beobachtet (8).

1.4.6 Differentialdiagnosen der NEC

Klinische Differentialdiagnosen der NEC sind unter anderem das Mekoniumpfropf-Syndrom, gastrointestinale Fehlbildungen (z.B. Morbus Hirschsprung), eine iatrogene Perforation, die Appendizitis, Sepsis mit Ileus und die isolierte Darmperforation (113, 22, 175).

Bei der isolierten Darmperforation (113) handelt es sich um eine fokale Perforation ohne Nekrose. Sie tritt v.a. bei Neugeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht auf (≤ 1500 g). Sie ist seltener als die NEC und zeigt meist einen milderen Krankheitsverlauf. Laborchemisch imponiert eine ausgeprägte Azidose; eine Leuko- und Thrombozytopenie werden seltener beobachtet. Meist ist der distale Dünndarm betroffen (22). Die Ursache ist unklar, eine ischämische Genese wird diskutiert. Als Risikofaktoren gelten Indomethacin, Dexamethason und eine Nabelarterienkatheterisierung. Die Therapie erfolgt operativ.

Bei der neonatalen pseudomembranösen Kolitis in Abgrenzung zur NEC handelt es sich um eine Komplikation nach bzw. während einer antibiotischen Therapie: durch die Antibiotika wird die normale Darmflora abgetötet; es kommt zu einem überwuchernden Wachstum von *Clostridium difficile* mit Freisetzung von Toxinen und konsekutiver Mukosa-Schädigung und Inflammation (59).

Eine nekrotisierende und ulzerierende Entzündung des Darmes findet sich auch beim Darmbrand, welcher durch eine Lebensmittelintoxikation mit *Clostridium perfringens* verursacht wird (175).

Bei „Pigbel“, auch Enteritis necroticans genannt (175), handelt es sich um eine Erkrankung, die in den 60er Jahren bei Kindern in Papua Neuguinea sowie später auch in anderen Entwicklungsländern (vereinzelt auch bei Diabetikern und Vegetariern in Industrienationen) beobachtet wurde. Sie wurde durch Beta-Toxine des *Clostridium perfringens* im Schweinefleisch verursacht. Es wird vermutet, dass in der Pathogenese der Erkrankung eine Proteinmangel-Ernährung mit konsekutiv reduzierter Proteolyse im Darm eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber den Toxinen verursacht haben könnte (175). Klinisch, röntgenologisch und morphologisch bestehen Ähnlichkeiten zur NEC.

1.5 Stadieneinteilung der NEC

1978 definierten Bell et al. (18) drei Stadien der nekrotisierenden Enterokolitis anhand der klinischen und radiologischen Zeichen, mit dem Ziel, therapeutische Entscheidungen zu erleichtern; sie etablierten hiermit Entscheidungskriterien für das therapeutische Vorgehen bei NEC, siehe unten.

Diese Stadieneinteilung wurde 1986 durch Walsh und Kliegman modifiziert (251).

Die heute gebräuchlichere Einteilung ist die modifizierte Version von Walsh und Kliegman (89):

Stadium

- I: Verdacht auf NEC
- IA: Temperaturinstabilität, Apnoe, Bradykardie, Lethargie (systemische Zeichen); vermehrte Magenreste, leichte Distension des Abdomens, Erbrechen, okkultes Blut im Stuhl (intestinale Zeichen); radiologisch: Normalbefund oder Meteorismus, intestinale Dilatation, evtl. leichte Ileus-Zeichen (eher unspezifisch).
- IB: zusätzlich heller, blutiger Stuhl.
- II: gesicherte NEC.
- IIA: Kind wenig krank; klinisch zunehmende Ileus-Zeichen, fehlende Darmgeräusche, evtl. Abwehrspannung; radiologisch: dilatierte Darmschlingen, Ileus, Pneumatosis intestinalis.
- IIB: Kind mäßig krank; systemische Toxizität mit leichter metabolischer Azidose und Thrombozytopenie; klinisch Peritonitis/ sichere Abwehrspannung des Abdomens; radiologisch: zusätzlich Pneumatosis hepatis und evtl. Aszites.
- III: fortgeschrittene NEC, Kind schwer krank;
- IIIA: drohende Perforation; Sepsis, Thrombozytopenie, metabolische Azidose; Hypotonie, Bradykardie, schwere Apnoe, kombinierte respiratorische und metabolische Azidose, DIC, Neutropenie (systemisch); generalisierte Peritonitis mit deutlicher Abwehrspannung des distendierten Abdomens (gastrointestinal); radiologisch: zusätzlich sicherer Aszites.
- IIIB: zusätzlich gesicherte Darmperforation.

1.6 Therapie der NEC

Die Therapie der NEC besteht immer in einem konservativen Therapieregime, welches gegebenenfalls um operative Verfahren ergänzt wird, d.h. die konservativen Maßnahmen sind bei rein konservativ behandelten und operativ versorgten Patienten prinzipiell gleich. Tatsächlich können die meisten NEC-Patienten mittlerweile durch eine frühzeitig begonnene rein konservative Therapie (auch nur bei Verdacht auf NEC) erfolgreich behandelt werden; annähernd ein Drittel der NEC-Kinder muss operiert werden (89, 86, 206, 221, 18).

1.6.1 Konservative Therapie

Zu den konservativen Maßnahmen zählen eine Nahrungskarenz inklusive Absetzen der oralen Medikamente, das Legen einer Magenablaufsonde, Beginn einer parenteralen Ernährung, eine großzügige Volumen- bzw. Flüssigkeitssubstitution intravenös sowie Beginn einer intravenösen Breitspektrum-Antibiotika-Therapie (114, 113, 22), letzteres möglichst nach Abnahme von Blutkulturen, Urinstatus, Urinkulturen und ggf. Sputumdiagnostik (89).

Die antibiotische Therapie besteht meist aus einer Kombination von einem Aminopenicillin oder Glykopeptid (z.B. Ampicillin bzw. Vancomycin, wirksam gegen grampositive Bakterien) mit einem Aminoglykosid oder Cephalosporin der dritten Generation (z.B. Cefotaxim oder Cefotiam; wirksam gegen gramnegative Bakterien), fakultativ kann zusätzlich noch Metronidazol zur Abdeckung des anaeroben Keimspektrums gegeben werden, wobei ein zusätzlicher Nutzen letzteren nicht bewiesen ist (114, 113, 239). Alternativ zu den genannten Zweierkombinationen kann zur Abdeckung des nosokomialen Keimspektrums Vancomycin plus Meropenem gewählt werden (114). Die intravenöse antibiotische Therapie sollte über 7 bis 14 Tage erfolgen bzw. 7 bis 14 Tage postoperativ (180, 124, 89, 22).

Zur Analgesie werden intravenöse Opiate eingesetzt (z.B. Morphin 0,005 bis 0,01 mg/kg KG/h i.v.; 114).

Zudem können bei septischem Krankheitsbild eine assistierte bzw. invasive Beatmung, eine Vasopressorentherapie/ Katecholamine, Transfusionen bei Anämie und Thrombozytopenie, die Substitution von Gerinnungsfaktoren (z.B. FFP), ein Ausgleich von Elektrolytstörungen sowie einer metabolischen Azidose (mittels Volumensubstitution und Natriumbicarbonat i.v.) erforderlich werden (114, 113).

Bezüglich der Beatmung sollte auf eine Rachen-CPAP-Beatmung eher verzichtet werden, weil sie die Distension des Darmes verstärken und somit die Darmperfusion weiter verschlechtern kann (113).

Zur Verbesserung der Darm- und Nierenperfusion wird häufig Dopamin in niedriger Dosierung (3-5 µg/ kg KG/Min. i.v.) eingesetzt (113). Die Darmdurchblutung kann ggf. auch durch Behandlung der prädisponierenden Faktoren, wie z.B. Ligatur eines PDA, positiv beeinflusst werden (114, 113).

Entscheidend sind ein frühzeitiger Beginn der konservativen Maßnahmen, engmaschige Statuskontrollen und frühzeitige und wiederholte kinderchirurgische Konsile (18 , 114, 113). Nach klinischer Besserung unter rein konservativer Therapie oder nach erfolgreicher operativer Therapie kann ein vorsichtiger Nahrungsaufbau begonnen werden (z.B. 8-16 ml/kg KG/ Tag; 114, 113), möglichst mit Muttermilch.

1.6.2 Operative Therapie

1.6.2.1 OP-Indikationen

Eine absolute OP-Indikation besteht bei radiologischem Nachweis von freier Luft im Abdomen oder bei positivem Parazentesebefund mit Nachweis von Stuhl oder Galle im Bauchhöhlenpunktat als Zeichen einer freien intraabdominellen Perforation (89, 22).

Eine relative OP-Indikation besteht bei klinischem Verdacht auf eine Perforation trotz negativer Bildgebung oder bei Peritonitis mit Bauchhautreötung und klinischer Verschlechterung des Patienten unter den rein konservativen Maßnahmen (126).

Zu den relativen OP-Indikationen zählen mancherorts auch, v.a. im angloamerikanischen Raum, eine ausgedehnte Pneumatosis intestinalis, der Nachweis von portalvenösem Gas oder einer stehenden Schlinge im Röntgen (126, 89, 219); sie gelten als potentielle Vorboten einer Perforation. Insgesamt sind die in der Literatur genannten relativen Indikationen unspezifisch und werden kontrovers diskutiert (89).

1.6.2.2 OP-Verfahren

Prinzipiell gibt es folgende operative Verfahren bei NEC (106, 113, 22, 239, 99):

- Anlage eines entlastenden Enterostomas (meist doppelläufiges Ileostoma) mit oder ohne Resektion nekrotischer oder perforierter Darmanteile
- Anlage einer Peritonealdrainage ohne weitere operative Schritte
- Resektion nekrotischer/ perforierter Darmanteile mit anschließender primärer Anastomosierung ohne Anlage eines Anus praeter

Unter den genannten operativen Methoden ist die primäre Anlage eines entlastenden Enterostomas, möglichst ohne bzw. mit möglichst sparsamer Resektion von Darmanteilen, die bevorzugte Vorgehensweise (106, 22, 147, 219).

Bei diffuser NEC wird von einigen Autoren eine alleinige proximale Enterostomie ohne Resektion angeraten (99). Es hat sich nämlich gezeigt, dass sich auch stark geschädigte Darmanteile erholen können; demgegenüber können ausgedehnte Resektionen zum Kurzdarmsyndrom mit seinen Folgeproblemen führen, siehe unten (106).

Nach Anlage des Anus praeter sollte frühzeitig mit dem oralen Nahrungsaufbau begonnen werden sowie der ausgeschaltete Darmanteil trainiert werden (106). In Bezug auf Letzteres sollte ab dem 8. bis 10. postoperativen Tag der aborale Stomaschenkel gespült werden, zunächst mit 5%iger Glucose und 0,9%igem NaCl (Verhältnis 1:1), im Verlauf auch mit Muttermilch, Frühgeborenenmilch oder Stuhl aus dem Stoma (113).

An eine Enterostomie können sich dann ggf. „second look-Eingriffe“ anschließen – z.B. bei ausgedehnter NEC und/ oder unzureichender postoperativer klinischer

Besserung des Patienten. Hierbei kann gegebenenfalls ein weiteres Enterostoma angelegt bzw. Darmgewebe reseziert werden (106).

Die Rückverlagerung des Anus prater sollte erst mindestens 10 Wochen nach Anlage des Stomas erfolgen bzw. erst dann, wenn das Kind bis dahin adäquat gewachsen ist und an Gewicht zugenommen hat (3, 22). Vor der Rückverlagerung erfolgt ein Kontrasteinlauf, um die Durchgängigkeit des Darmes distal des Enterostomas zu prüfen und eventuelle Stenosen zu erkennen, die im Zuge der Stoma-Rückverlagerung reseziert werden müssen (99, 36).

Die Resektion mit primärer Anastomose wird in Deutschland nur selten durchgeführt (106), wird jedoch von einigen Autoren – insbesondere im angloamerikanischen Raum – bevorzugt (239, 88, 81).

Die Anlage einer Peritonealdrainage bei NEC wurde in den 1970er Jahren erstmals beschrieben (22). Sie ist eine therapeutische Option bei extrem unreifen Frühgeborenen bzw. Patienten, die für zu krank und instabil für eine Operation eingeschätzt werden (106, 22). Hierbei wird über eine kleine Inzision im rechten unteren Quadranten des Abdomens Flüssigkeit und Gas abgelassen und anschließend eine Drainage platziert, welche für ca. 1 Woche belassen wird. Bei fehlender klinischer Besserung muss gegebenenfalls eine sekundäre Laparotomie erfolgen (89, 28, 168). Allerdings konnte bisher nicht bewiesen werden, dass die Peritonealdrainage als präoperativ-stabilisierende oder als alleinige therapeutische Maßnahme wirklich effektiv ist, auch nicht bei sehr unreifen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 Gramm (89, 190, 168, 189).

1.7 Komplikationen der NEC

Bei den Komplikationen in Zusammenhang mit der NEC kann zwischen akuten/frühen und später auftretenden unterschieden werden. Sämtliche der genannten Komplikationen treten sowohl bei konservativ als auch bei operativ behandelten Patienten auf (89, 22, 18, 211, 36, 63, 10, 195, 217, 211, 128).

1.7.1 Akute Komplikationen

Zu diesen zählen Sepsis mit Thrombozytopenie und disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC), ausgedehnte intestinale Nekrosen und die Perforation des Darmes (99).

1.7.2 Spätere Komplikationen

Zu den zeitlich später auftretenden Komplikationen zählen (18, 22, 235, 181, 228, 192, 99, 89, 211, 27, 28, 36, 63, 10, 128, 208, 98, 37, 177):

- Adhäsionen und Briden
- Sekundäre Darmperforationen
- NEC-Rezidiv nach Beginn des oralen Nahrungsaufbaus
- Mechanischer Ileus
- Stenose/ Atresie des Darmes
- Pericolische Abszesse
- Fistelbildung
- Kurzdarmsyndrom mit Malabsorption
- Intrahepatische Cholestase bis hin zur Entwicklung einer cholestatischen Hepatopathie durch Langzeit-parenterale Ernährung
- Neurologische Fehlentwicklungen
- Stoma-Komplikationen (Striktur, Prolaps, Retraktion)

Eine sekundäre Perforation kann z.B. bei primär konservativ behandelten Patienten im weiteren Krankheitsverlauf auftreten und eine OP erforderlich machen.

Ein NEC-Rezidiv tritt in ca. 5% der Fälle auf (235), in der Regel wenn nach primärem Therapieansprechen wieder ein oraler Nahrungsaufbau begonnen wurde. Es kann in den meisten Fällen medikamentös beherrscht werden (89).

Zu den relativ häufigen Komplikationen einer NEC zählen des Weiteren Probleme in Zusammenhang mit dem Stoma, wie z.B. Stoma-Prolaps, - Striktur oder – Retraktion;

es kann unter Umständen eine Resektion und erneute Enterostomie erforderlich werden (22).

Seltener ist die Ausbildung einer Fistel, z.B. einer enterokolischen Fistel, häufig infolge einer schweren Kolonischämie bzw. Perforation (63).

Ein mechanischer Ileus kann durch Briden, Adhäsionen bzw. Stenosen oder Atresien verursacht werden und erfordert eine OP (99).

Stenosen bzw. Atresien entstehen meist in den ersten Monaten nach Beginn der NEC und treten bei nahezu einem Drittel der NEC-Kinder auf, und zwar unabhängig davon, ob die Patienten rein konservativ oder operativ behandelt wurden und unabhängig davon, ob lediglich eine Peritonealdrainage gelegt oder eine Laparotomie durchgeführt wurde (22, 211, 27, 28, 36, 98). Die Stenosen/ Strikturen entstehen durch ischämische Schädigung der Darmwand und reparative Prozesse (Heilung durch Proliferation von Granulationsgewebe und nachfolgende Fibrose; 128, 16, 99). Sie können im Dün- oder Dickdarm entstehen (99), und zwar sowohl in ruhiggestellten (Darmabschnitte distal des A.p.) als auch in „aktiven“ (funktionell aktiven) Darmabschnitten (128). Sie können auch erst Jahre nach Krankheitsbeginn klinisch apparent werden (22). Als Vorzugslokalisationen werden das terminale Ileum, die linke Colonflexur sowie der Übergang vom Colon descendens zum Colon sigmoideum angegeben (99) - bzw. an anderer Stelle in der Literatur das linksseitige Colon, gefolgt vom rechtsseitigen Colon und Colon transversum an dritter Stelle (63, 10). Klinisch äußern sich Strikturen durch ein Ileus-Bild, radiologisch lassen sie sich durch einen Kontrasteinlauf darstellen (63, 99, 36). Strikturen, die bei Patienten mit konservativ behandelter NEC auftreten, sind eher symptomatisch, wohingegen sie bei über 50% der operativ mit Anus praeter versorgten Patienten asymptomatisch sind (36). Dies erklärt die Notwendigkeit eines Kontrasteinlaufes vor Stoma-Verschluss (36). Die Therapie der Strikturen erfolgt in der Regel operativ, meist durch Resektion des stenosierten Darmanteiles mit anschließender Anastomose, gelegentlich auch durch Resektion und nachfolgende Stoma-Anlage (99, 36). Die Resektion von Stenosen/ Atresien wird – sofern diese in funktionell ausgeschalteten

Darmanteilen liegen – meist im Rahmen der Anus praeter - Rückverlagerung durchgeführt, bei symptomatischen Stenosen früher.

Ausgedehnte Resektionen von Darmgewebe können zu einem Kurzdarmsyndrom führen (89). Bei einem Kurzdarmsyndrom ist der Darm nicht mehr in der Lage Nahrungsbestandteile ausreichend zu resorbieren, welche für das Wachstum unerlässlich sind; eine Wachstumsverzögerung kann die Folge sein (89). Es tritt bei bis zu 42% der operierten Patienten auf, ist jedoch auch bei rein konservativ Behandelten möglich: auch nicht-resezierter, postentzündlicher Darm kann in seinen resorptiven Eigenschaften so beeinträchtigt sein, dass funktionell ein Kurzdarmsyndrom besteht (89, 22, 36). Hierbei spielt die Länge des verbleibenden Darmes sowie die Lokalisation der NEC innerhalb des Darmes eine Rolle (89).

Das Vorliegen eines Kurzdarmsyndroms bzw. einer Malabsorption macht wiederum eine Langzeit-parenterale Ernährung (Totale parenterale Ernährung, TPE) erforderlich, was einerseits das Risiko katheterassoziierter Infektionen bis hin zur Sepsis, andererseits das Risiko der Entwicklung einer intrahepatischen Cholestase und cholestatischen Hepatopathie bis hin zu einem Leberversagen birgt (239, 99). Ein Leberversagen in Zusammenhang mit einem NEC-bedingten Kurzdarmsyndrom kann evtl. eine Leber- und/ oder Darmtransplantation erforderlich machen, was etwa in den USA in grossem Umfang praktiziert wird (239, 28, 99).

Eine weitere Spätkomplikation der NEC ist eine neurologische Entwicklungsverzögerung bis hin zur neurologischen Fehlentwicklung (22, 89).

Ein ungünstiger neurologischer Outcome nach NEC wird bei bis zu 50% der überlebenden Patienten beobachtet (99, 28, 22, 181, 228, 192), wobei das Risiko neurologischer Defizite für operierte Patienten fast doppelt so hoch wie für konservativ versorgte Patienten eingeschätzt wird, insbesondere wenn die NEC mit einer Bakteriämie bzw. Sepsis einherging (192, 150, 89). Die neurologische Fehlentwicklung umfasst psychomotorische, soziale, motorische, kognitive Defizite, Defizite in der Sprachentwicklung sowie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Zerebralparese oder einer Hör- bzw. Sehbehinderung (192, 93, 181, 228).

In der Vergangenheit wurde die nekrotisierende Enterokolitis als Prädiktor für einen ungünstigen neurologischen Outcome beschrieben, und zwar unabhängig vom z.B.

Geburtsgewicht bzw. dem Vorliegen einer intraventrikulären oder periventrikulären Hämorrhagie (248).

Während insbesondere bei den operierten NEC-Kindern eine ungünstige neurologische Entwicklung beobachtet wird, entwickeln sich die konservativ behandelten Patienten im Wesentlichen wie gleichaltrige Frühgeborene ohne NEC (89).

1.8 Prognose der NEC

Die meisten Patienten mit nekrotisierender Enterokolitis können mittlerweile erfolgreich rein konservativ behandelt werden, 20-40% müssen in Zusammenhang mit der NEC operiert werden (86, 236, 27). Trotz großer Fortschritte im kinderchirurgischen Management und in der Neugeborenen-Intensivmedizin hat sich die Gesamtmortalität in den letzten 30 Jahren nicht wesentlich verändert und liegt zwischen 15 und 30% (22, 89, 38, 141, 96, 84, 143, 86, 91), trotz frühzeitiger Diagnose und optimaler Therapie. Die NEC ist in bis zu 10% der Fälle Todesursache bei Patienten auf einer Neugeborenen-Intensivstation (41, 191, 86). Die Überlebensraten sind deutlich niedriger für Kinder mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (56% versus 72%; 226, 96). Da die Kinder mit operationspflichtiger NEC in der Regel schwerer krank sind als die konservativ Behandelten, ist die Mortalitätsrate für operierte Patienten wesentlich höher und wird mit 30 bis 50% angegeben (89, 22, 242). Auch entwickeln die operierten Patienten häufiger Langzeit-Komplikationen im Sinne von neurologischen und gastroenterologischen Langzeitschäden (89, 22). Betrifft die NEC den gesamten Darm (Pannekrose), liegt die Mortalität bei über 90% (2, 92).

1.9 Prophylaxe der NEC

Angesichts der steigenden Inzidenz und gleichbleibend hohen Mortalität der nekrotisierenden Enterokolitis, hat die Erforschung möglicher präventiver Strategien in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Erschwerend ist hierbei jedoch der Umstand, dass die genaue Ätiologie und Pathogenese der NEC bis heute nur unzureichend geklärt sind (175).

Nicht hinreichend gesichert ist der prophylaktische Nutzen einer oralen oder intravenösen Immunglobulin-Gabe (IgG und IgA), einer konventionellen Beatmung oder Hochfrequenzoszillation versus einer CPAP-Beatmung sowie einer Therapie des persistierenden Ductus arteriosus mittels operativer Ligatur bzw. mittels medikamentöser Therapie (136, 71, 113).

Eine prophylaktische Antibiotikatherapie scheint die NEC-Inzidenz zwar signifikant zu senken, birgt jedoch das große Risiko der Resistenzentwicklung und ist somit nicht wirklich praktikabel (113, 89, 35).

Bis heute ist es unklar, ob das Ernährungsregime (Zeitpunkt des Beginns eines oralen Nahrungsaufbaus und Geschwindigkeit der Steigerung der Nahrungsmenge) für die NEC-Entwicklung eine Rolle spielt (111, 22, 25).

Weitgehend gesichert ist, dass unpasteurisierte Muttermilch das NEC-Risiko signifikant reduziert: Muttermilch beinhaltet Wachstumsfaktoren, Antikörper, zelluläre Immunfaktoren und PAF-Acetylhydrolase (PAF-abbauendes Enzym), welche zumindest teilweise durch das Pasteurisieren zerstört werden (113, 22, 30, 153). Eine Verstärkung der menschlichen Muttermilch mit Zusätzen scheint das NEC-Risiko nicht zu erhöhen (132).

Probiotika sind normale Bakterien, die den Gastrointestinaltrakt gesunder Reifgeborener bevölkern (227). Dementsprechend soll die Verabreichung dieser das Gleichgewicht zwischen der normalen, erwünschten Darmflora und potentiell pathogenen Darmkeimen (wieder-)herstellen (22, 227). Probiotika beinhalten meist Lactobacillus-, Bifidobacterium- und Streptococcus-Arten (151). Den meisten aktuelleren Studien zufolge senken sie die NEC-Inzidenz, insbesondere wenn sie Bifidobacterium spp. und Lactobacillus acidophilus enthalten; nachteilige Effekte wurden bisher nicht beschrieben, wobei theoretisch das zumindest potentielle Risiko einer Sepsis-Induktion durch diese Mikroorganismen diskutiert wurde (22, 56).

Als die bisher vielversprechenste präventive Strategie mit der größten Evidenz gilt die Gabe von unpasteurisierter Muttermilch in Kombination mit einer vorsichtigen

Steigerung der oralen Nahrungsmenge und einer prophylaktischen Gabe von Probiotika bei Patienten, die stark gefährdet sind, eine nekrotisierende Enterokolitis zu entwickeln (22, 89).

Eine präinatale Gabe von Corticosteroiden bei drohender Frühgeburt fördert die Reifung des Fetus und hierbei auch die Reifung des Gastrointestinaltraktes (239, 196).

Daneben gibt es eine Reihe von tierexperimentell erprobten Faktoren, die bei der Entwicklung der NEC eine Rolle zu spielen scheinen:

- Heparin-binding epidermal growth factor (HB-EGF)
- bestimmte Aminosäuren
- Erythropoietin (EPO)

EGF kommt in der Amnionflüssigkeit und in der Muttermilch vor. Es generiert die Reparatur- und Regenerationsprozesse am Gewebe, hat anti-inflammatorische Effekte, stimuliert Migration und Wachstum der Enterozyten, schützt vor Apoptose und wirkt der Bildung von Stickstoffmonoxid und freien Radikalen entgegen (22). Tierexperimentell konnte es signifikant die Darmschädigung und Mortalität reduzieren (70).

Die Aminosäure Arginin ist ein Substrat für die NO-Synthase (Stickstoffmonoxid-regulierendes Enzym) und die Aminosäure Glutamin fördert Wachstum und Integrität des intestinalen Epithels. Möglicherweise reduziert eine Supplementation von Arginin das Risiko bei Frühgeborenen, eine NEC zu entwickeln (220); eine signifikante Senkung der NEC-Inzidenz durch Supplementation von Glutamin konnte bisher nicht festgestellt werden (246, 182).

EPO kommt ebenso in der Muttermilch vor und am intestinalen Epithel existieren EPO-Rezeptoren. Experimentell zeigte sich, dass EPO das intestinale Epithel vor Apoptose schützt und seine Rezeptoren bei inflammatorischem Stress hochreguliert werden (38, 107).

2 Fragestellung

In der vorliegenden Studie wurden Patienten erfasst, die in dem Zeitraum 1992 bis 2010 in der Kinderklinik der Technischen Universität München bzw. in der kinderchirurgischen Abteilung des Klinikums Schwabing wegen einer nekrotisierenden Enterokolitis konservativ und/ oder operativ behandelt worden waren. Die bezüglich Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Outcome bei NEC erhobenen Daten bzw. gewonnenen Ergebnisse sollten mit einer älteren Studie der Kinderchirurgie des Klinikums Schwabing (Zeitraum 1984 bis 1991; 156) sowie mit den Studienergebnissen anderer externer neonatologischer Zentren verglichen werden.

Hinsichtlich der Diagnostik bei NEC sollte untersucht werden, welche Laborparameter bei Vorliegen einer NEC pathologisch verändert sind und ob die pathologische Veränderung einzelner bzw. mehrerer Laborparameter einen prädiktiven Stellenwert haben bzw. Aussagen über den weiteren Krankheitsverlauf und Outcome zulassen könnte.

Des Weiteren sollte auf dem Gebiet der NEC-Diagnostik erforscht werden, wie häufig die einzelnen radiologischen Zeichen der NEC bei Diagnosestellung beobachtet werden und ob sie einen prognostischen Wert für den Krankheitsverlauf und die Auswahl des Therapieregimes besitzen. Darüber hinaus war für uns von Interesse, die Treffsicherheit der radiologischen Diagnostik bezüglich einer stattgehabten Perforation zu ermitteln und die Sensitivität bzw. Spezifität von Sonografie versus Röntgen bezüglich des Nachweises der einzelnen radiologischen Zeichen – insbesondere bezüglich des Nachweises einer Perforation - zu vergleichen.

Hinsichtlich der NEC-Therapie sollte untersucht werden, ob und ggf. wie sich die beiden Therapieregime (konservativ bzw. operativ) über die Zeit verändert haben und welche Umstände heute im Vergleich zu früher bzw. im Vergleich mit externen neonatologischen Zentren eine operative Therapie der NEC indizieren.

In Bezug auf den Outcome der Patienten mit NEC interessierte uns, von welchen Faktoren Outcome und Mortalität abhängen und ob sich und ggf. warum sich der Outcome/ die Mortalität über die Zeit verändert haben.

Des Weiteren sollte ermittelt werden, ob Art und Häufigkeit der Komplikationen im Rahmen der NEC vom Therapieregime abhängig sind.

Abschließend stellt sich die Frage, ob sich aus den gewonnenen Ergebnissen prognostische Faktoren für den Krankheitsverlauf der nekrotisierenden Enterokolitis ableiten lassen.

3 Material und Methodik

3.1 Patienten und behandelnde Kliniken

In der retrospektiv angelegten Studie wurden die Daten von 220 neugeborenen Kindern untersucht, welche in der Zeit von 1992 bis 2010 wegen einer NEC behandelt worden waren. Es handelte sich dabei um Patienten der kinderchirurgischen Klinik des Klinikums München-Schwabing und der Kinderklinik der TU München (Früh- und Neugeborenen-Intensivstation des Klinikums Schwabing sowie Neugeborenen-Intensivstation des Klinikums Rechts der Isar). Ein Teil der Patienten war wegen der Option einer operativen Therapie der NEC aus anderen Kliniken (peripheren Akutkrankenhäusern) zuverlegt worden.

Zwei Patienten mussten von der statistischen Auswertung ausgeschlossen werden: bei dem einen Patienten hatte sich intraoperativ eine isolierte Caecum-Perforation ohne Anhalt für eine NEC gezeigt; bei dem anderen Patienten war letztlich ein Volvulus Ursache für das akute Abdomen gewesen.

Patienten mit NEC und einem gleichzeitig bestehenden Morbus Hirschsprung bzw. mit einer neuronalen intestinalen Dysplasie wurden in die statistische Auswertung miteinbezogen.

3.2 Gruppeneinteilung der Patienten

Die 218 Patienten wurden entsprechend ihrem Gestationsalter und in Anlehnung an die Studie von Meusel (156) in 3 Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1: Gestationsalter 0 bis 29 + 6 Schwangerschaftswochen (SSW)
- Gruppe 2: Gestationsalter 30 + 0 bis 35 + 6 SSW
- Gruppe 3: Gestationsalter ab 36 + 0 SSW

Zudem wurden die 218 Patienten entsprechend ihrem Geburtsgewicht in 2 Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1: Geburtsgewicht ≤ 1000 g
- Gruppe 2: Geburtsgewicht > 1000 g)

Die Gruppeneinteilung nach Gestationsalter wurde in der vorliegenden Studie nur für Berechnungen in Zusammenhang mit den Themenschwerpunkten Therapie, Outcome und Komplikationen der NEC verwendet; bei Meusel (156) dagegen war diese Einteilung für alle Untersuchungsparameter berücksichtigt worden.

3.3 Erhobene Parameter

Für jeden der 218 Patienten wurden, sofern die Daten verfügbar waren, die im Folgenden genannten Parameter erhoben.

3.3.1 Epidemiologie

Die folgenden epidemiologischen Daten waren für diese Studie von Interesse:

- Geburtsdatum / Geburtsjahr
- Gestationsalter in Schwangerschaftswochen
- Geburtsgewicht in Gramm

- normale intrauterine Entwicklung oder intrauterine Wachstumsverzögerung (intrauterine growth restriction = IUGR = small for gestational age = SGA)
- Apgar-Score, v.a. 1 Minute und 5 Minuten post partum
- Entbindungsmodus (Spontanentbindung versus Sectio caesarea)
- Geschlecht
- Einling- versus Mehrlingsschwangerschaft

3.3.2 Risikofaktoren

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer NEC bzw. begleitende Erkrankungen wurden bei den 218 Patienten erhoben:

- Frühgeburtlichkeit, d.h. ein Gestationsalter unter 259 Gestationstagen
- Arterielle Hypotension peri- oder postnatal
- Perinatale Asphyxie
- Atemnotsyndrom beim Neugeborenen (ANS)
- Hypothermie peri-oder postnatal
- Hypoglykämie peri- oder postnatal
- Vorliegen eines Vitium cordis
- Vorliegen eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA)
- Polyglobulie oder Polyzythämie
- Gabe von Indomethacin zum medikamentösen Verschluss eines PDA
- Vorliegen von Missbildungen oder eines Missbildungssyndromes
- Vorliegen einer Trisomie 21
- Rotavirus-Infektion vor NEC-Beginn

3.3.3 Lebensalter bei Krankheitsbeginn

Aus der Differenz von Datum des Krankheitsbeginns und Geburtsdatum der Kinder wurde, sofern die Daten verfügbar waren, für jeden Patienten das unkorrigierte Lebensalter bei Krankheitsbeginn (Tag des Auftretens der ersten Krankheitssymptome) in Tagen ermittelt.

3.3.4 Labor und mikrobiologische Untersuchungen

In dieser Studie wurde das Vorhandensein bzw. Fehlen folgender laborchemischer Veränderungen erfasst:

- - Thrombozytopenie $< 100.000/\mu\text{l}$
- - CRP-Erhöhung $> 0,5 \text{ mg/dl}$
- - Hyponatriämie $< 135 \text{ mmol/l}$
- - metabolische Azidose ($\text{pH} < 7,30$ und $\text{BE} < -3,3 \text{ mmol/l}$)

Für alle Patienten wurden Thrombozytenzahl, CRP, Serumnatrium sowie pH und BE nur einmalig, nämlich zum Zeitpunkt der ersten Krankheitssymptome, erfasst. Für eine Teilpopulation ($n=36$) wurde zusätzlich untersucht, ob die genannten Laborwerte zu einem zweiten späteren Zeitpunkt nach Krankheitsbeginn pathologisch verändert waren. Der Zeitpunkt dieser zweiten Labordaten-Erhebung war uneinheitlich und variierte von Patient zu Patient, weil jeweils das individuelle Maximum der pathologischen Veränderung dieser Laborwerte ermittelt wurde.

Hinsichtlich der mikrobiologischen Diagnostik wurde untersucht, ob und welche Keime im intraoperativen Peritonealabstrich, in der Stuhlkultur und in der Blutkultur vorhanden waren.

3.3.5 Bildgebende Untersuchungen

Für jeden Patienten wurde das Vorhandensein bzw. Fehlen folgender Zeichen im konventionellen Röntgen bzw. im abdominellen Sonogramm ermittelt:

- Meteorismus
- Distension des Darmes
- Verdickung der Darmwand
- Pneumatosis intestinalis
- Pneumatosis hepatis
- Freie Luft (Pneumoperitoneum)

- Aszites
- Ileus-Zeichen

Pro Patient wurde untersucht, welche und wie viele der genannten radiologischen Zeichen jeweils im Röntgen und bei der Sonografie gesehen wurden. Anschließend wurde die Summe aller positiven, d.h. im konventionellen Röntgen und/ oder Sonogramm gesehenen Zeichen, gebildet.

3.3.6 Lokalisation und Ausdehnung der NEC innerhalb des Darmes

Hinsichtlich der Lokalisation war von Interesse, ob die NEC nur im Dünndarm, nur im Dickdarm oder sowohl im Dünn- als auch Dickdarm auftrat. Bezüglich der Ausdehnung der NEC wurde unterschieden zwischen:

- lokalisiertem Auftreten
- segmentalem Auftreten
- diffusem Auftreten

Ein lokalisierter Befall bedeutete hierbei, dass nur ein umschriebener Abschnitt entweder im Dünn- oder Dickdarm von der NEC betroffen war, ein segmentaler Befall dagegen, dass innerhalb des Dünn- oder Dickdarmes mehrere aufeinanderfolgende Darmabschnitte betroffen waren. Ein diffuser Befall des Darmes lag vor, wenn die NEC gleichzeitig in Dünn- und Dickdarm auftrat, oder wenn unzusammenhängende Abschnitte innerhalb des Dünn- oder Dickdarmes entzündlich verändert waren.

Da die Lokalisation und Ausdehnung der NEC nur intraoperativ sicher bestimmbar waren, konnten diese zwei Parameter nur für die operativ versorgten Patienten ermittelt werden. Eine Feinlokalisierung der NEC (einzelne Dünn- bzw. Dickdarmabschnitte) wurde nicht vorgenommen.

3.3.7 Häufigkeit, Anzahl und Lokalisation der Perforationen

In der vorliegenden Arbeit wurde analysiert, wie häufig und an welchen Stellen innerhalb des Darmes Perforationen im Rahmen einer NEC auftraten, sowie die Anzahl der Perforationen pro Patient. Hinsichtlich der Lokalisation der Perforation war von Interesse, ob die Perforation nur im Dünndarm, nur im Dickdarm oder sowohl im Dünn- als auch im Dickdarm zu finden war. Eine Feinlokalisierung erfolgte nicht.

3.3.8 Stadieneinteilung der NEC

Für alle Patienten wurde, sofern die Daten es erlaubten, eine Einteilung des jeweiligen Krankheitsstadiums gemäß der heute gültigen, modifizierten Stadieneinteilung nach Walsh und Kliegman vorgenommen: Stadium IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB (251).

Eine Feineinteilung des Stadium I war nicht immer möglich, weil nicht immer nachzuvollziehen war, ob zusätzlich zu den klinischen Symptomen des Stadiums IA auch blutige Stühle und/oder Diarrhoen aufgetreten waren (vergleiche 1.6).

3.3.9 Therapie der NEC

Es erfolgte eine Einteilung der Patienten in konservativ bzw. operativ Behandelte.

Des Weiteren wurde folgende Feineinteilung vorgenommen:

- rein konservativ behandelte Patienten
- frühzeitige initiale OP
- initial konservativ behandelte Patienten, welche innerhalb der ersten 10 Tage nach NEC-Beginn doch operiert werden mussten
- initial konservativ behandelte Patienten, welche mehr als 10 Tage nach NEC-Beginn operiert werden mussten

Bezüglich der konservativen Therapiemaßnahmen wurde orientierend die jeweilige antibiotische Therapie erfasst.

3.3.10 Operative Therapie

3.3.10.1 Primäre OP

Hinsichtlich der primären Operation wurde erfasst, ob eine Enterostomie mit oder ohne Resektion von nekrotisch veränderten oder perforierten Darmabschnitten durchgeführt worden war. Die Höhe des Enterostomas innerhalb des Darmes und die jeweiligen Resektionslängen blieben unberücksichtigt.

3.3.10.2 Zeitpunkt der primären OP

Dieser wurde ermittelt als Intervall vom Krankheitsbeginn bis zur ersten Operation in Tagen.

3.3.10.3 Nachbehandlung

Die Nachbehandlung umfasste die operative Rückverlagerung des Anus praeter sowie sekundäre operative Eingriffe. Die folgenden operativen Maßnahmen wurden erfasst:

- second look vor Stoma-Rückverlagerung
- Resektion von Darmabschnitten bei second look vor Stoma-Rückverlagerung
- Anlage eines weiteren Enterostomas bei second look vor Stoma-Rückverlagerung
- Resektion von Darmabschnitten im Rahmen der Stoma-Rückverlagerung
- Second look nach Stoma-Rückverlagerung
- Resektion von Darm bei second look nach Stoma-Rückverlagerung
- Gesamtzahl der Operationen wegen NEC pro Patient

Resektionslängen wurden auch hier nicht berücksichtigt.

3.3.10.4 Zeitpunkt der Rückverlagerung des Anus prater

Dieser wurde erfasst als Intervall von Anlage des Stomas bis zu dessen Rückverlagerung in Tagen.

3.3.11 Outcome der Patienten

Der Outcome der Patienten wurde über folgende Parameter untersucht:

- 30-Tages-Überleben
- längerfristiges Überleben
- Komplikationen im Rahmen der NEC
- Körpergewicht bei Entlassung/ letzte Gewichtserhebung

3.3.11.1 30-Tages-Überleben

Es wurde die Überlebenschance für den Zeitraum der ersten 30 Tage nach Beginn der NEC ermittelt.

3.3.11.2 Längerfristiges Überleben

Analog zum 30-Tages-Überleben wurde die Überlebenschance für den gesamten Beobachtungszeitraum nach den ersten 30 Tagen geschätzt.

Da die Dauer des Krankenhausaufenthaltes wegen einer nekrotisierenden Enterokolitis stark variierte, u.a. weil die Patienten z.T. frühzeitig in andere Kliniken (zurück-)verlegt worden waren, wurde erfasst – soweit die Daten hierzu verfügbar waren – , ob die Patienten 3 bzw. 6 bzw. 12 Monate nach Beginn der NEC noch am Leben waren. Weil einige Patienten nach der Entlassung nicht mehr in den von uns untersuchten Kliniken vorstellig wurden bzw. frühzeitig verlegt worden waren, sind die erfassten Daten zum längerfristigen Outcome der Patienten z.T. lückenhaft.

3.3.11.3 *Komplikationen*

Folgende Komplikationen, die im Rahmen einer NEC auftreten können, wurden untersucht:

- Sepsis
- Perforation des Darmes
- Nekrose des Darmes
- mechanischer Ileus
- postentzündliche Stenose
- postentzündliche Atresie
- sekundäre Perforation
- NEC-Rezidiv
- Abszess
- Fistelbildung
- Kurzdarmsyndrom
- intrahepatische Cholestase
- cholestatische Hepatopathie

Ebenfalls erfasst wurde die Lokalisation einer Stenose bzw. Atresie innerhalb des Darmes (nur Dünndarm betroffen, nur Dickdarm betroffen, Dünn- und zugleich Dickdarm betroffen); eine Feinlokalisierung erfolgte hierbei nicht.

3.3.11.4 *Gewicht bei Entlassung bzw. letzte Gewichtserhebung*

Zur groben Abschätzung des gastroenterologischen Outcome wurde für jeden Patienten das letzte verfügbare Körpergewicht in Gramm ermittelt, wobei es sich um das letzte Gewicht vor Entlassung, eine Gewichtsangabe bei erneuter Vorstellung in der Klinik, teilweise um eine Gewichtsangabe im Rahmen einer Nachuntersuchung Jahre später oder bei den Verstorbenen um die letzte dokumentierte Gewichtsmessung vor dem Exitus handelte.

Dementsprechend variieren die Gewichtsangaben sowie das zugehörige Lebensalter sehr stark von Patient zu Patient. Um die Körpergewichte – auch angesichts der

vielen frühgeborenen Patienten- näherungsweise vergleichen zu können, wurden die Körpergewichtsangaben in Bezug zum jeweiligen korrigierten Lebensalter der Patienten gesetzt.

Das korrigierte Lebensalter wurde ermittelt, indem die Zeitspanne des Zufrühgeboreenseins vom Lebensalter (nach Geburt) subtrahiert wurde (32, S. 68 f.; 31; 76, S. 93).

Die längerfristige gastroenterologische und neurologische Entwicklung der NEC-Kinder konnte im Setting unserer Studie nicht untersucht werden; dies wäre nur im Rahmen einer prospektiv angelegten Studie sinnvoll und möglich gewesen.

3.4 Statistische Methoden

In den deskriptiven Auswertungen wurden Häufigkeitsauszählungen, Maße der zentralen Tendenz (Mittelwert) und Streuungsmaße (Standardabweichung) dargestellt. Für die Überprüfung bivariater Zusammenhänge wurden bei kategorialen Daten Chi-Quadrat-Verfahren verwendet, bei metrischer abhängiger Variablen univariate Varianzanalysen (ANOVA) bzw. die lineare Regression.

Für multivariate Analysen wurden binäre und multinomiale logistische Regressionsmodelle und multivariate lineare Regressionen gerechnet.

Die Schätzung von Überlebenswahrscheinlichkeit und die Überprüfung von Prädiktoren des Mortalitätsrisikos erfolgte mit Verfahren der Ereignisdatenanalyse. Mittels dieser werden Zensierungen in den Daten kontrolliert, die durch die unterschiedlichen Aufenthalts- und Beobachtungsdauern der Patienten zustande kommen. Überlebenswahrscheinlichkeit und Mortalitätsrisiko wurden nach Kaplan-Meier geschätzt. Zusammenhänge zwischen Ereignisdaten und Einflussfaktoren wurden multivariat mittels Cox-Regressionen überprüft.

Für die statistischen Berechnungen wurden die Statistik-Programme SPSS (Version 12) und Stata (Version 11) verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Krankheitsverlauf und Diagnostik

In diesem Kapitel sollen nun die Ergebnisse der statistischen Berechnungen vorgestellt werden, welche auf der Grundlage der Daten zum Krankheitsverlauf und zur Diagnostik der NEC durchgeführt wurden. Der Krankheitsverlauf beinhaltet die epidemiologischen Daten der an NEC erkrankten Kinder, die pro Patient dokumentierten Risikofaktoren, das jeweilige Lebensalter der Patienten bei Krankheitsbeginn, Daten zur Lokalisation und Ausdehnung der NEC sowie zur Häufigkeit, Anzahl und Lokalisation der Darmperforation. Zur Diagnostik gehören die laborchemischen, die mikrobiologischen sowie die bildgebenden Befunde.

4.1.1 Epidemiologie

Es wurden zunächst die Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (sd) für das Gestationsalter in Schwangerschaftstagen, für das Geburtsgewicht in Gramm, für das Vorliegen einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (IUGR/ SGA), für den Apgar-Score nach 1, 5 und 10 Minuten, für den Entbindungsmodus (Sectio vs. Spontanentbindung), für die Geschlechtsverteilung und für den Einling-/ Mehrling-Status der an NEC erkrankten Kinder berechnet.

Das mittlere Gestationsalter lag bei 218,81 Tagen (sd=32,21), entsprechend 31,26 Schwangerschaftswochen (SSW); bei 44 Kindern handelte es sich um Reifgeborene (entsprechend 20,2% der NEC-Patienten). Das niedrigste Gestationsalter lag bei 163 Gestationstagen bzw. 23,29 SSW, das höchste bei 294 Tagen bzw. 42 SSW. Vier der insgesamt 218 Patienten konnten in die Berechnung nicht einbezogen werden, weil die Informationen über das Gestationsalter nicht verfügbar waren. Abbildung 1 zeigt die Verteilung der Gestationsalter für die Gesamtgruppe.

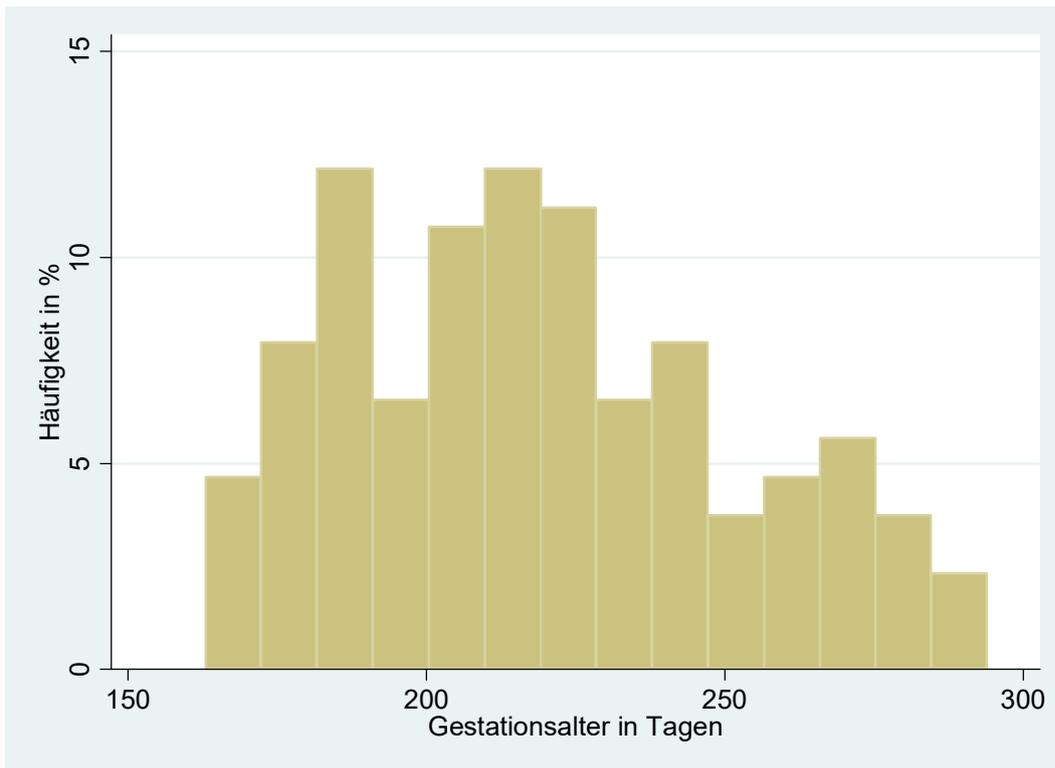


Abb. 1: Gestationsalter in Tagen

Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 1575,71 g mit einer relativ großen Standardabweichung ($sd=841,73$); die Spanne reichte von 430g bis 4250g. In die Berechnung gingen 213 Patienten ein, bei den restlichen 5 fehlte jeweils die Angabe des Geburtsgewichtes (Abb. 2).

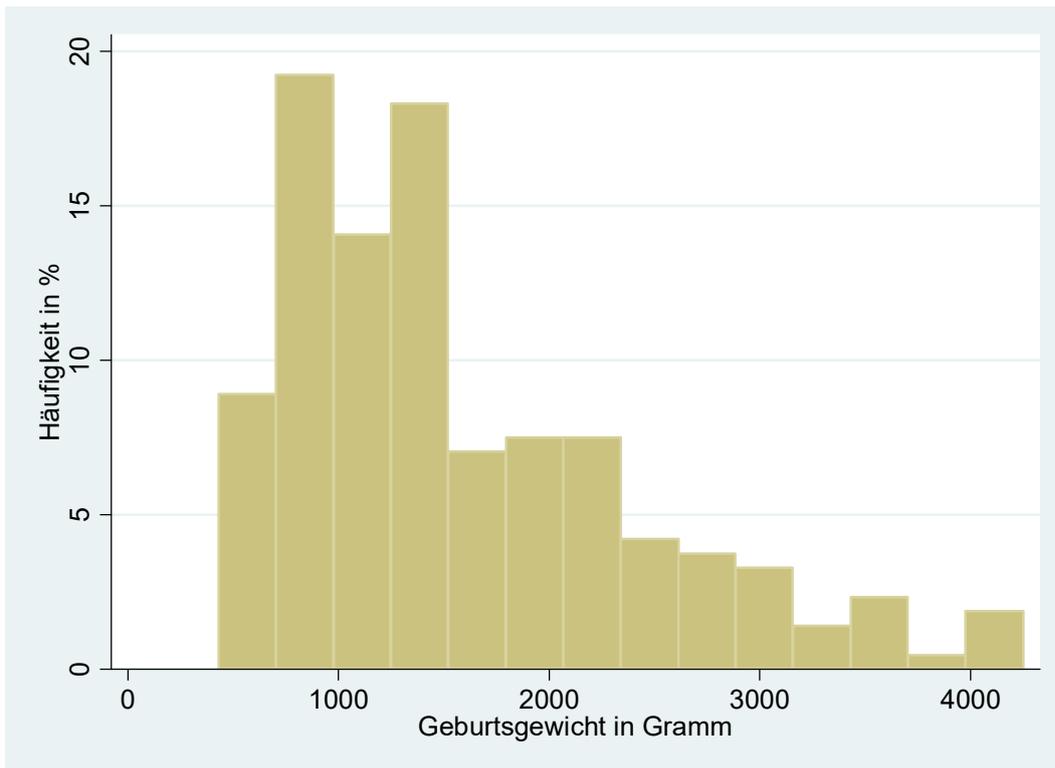


Abb. 2: Geburtsgewicht in Gramm

Eine intrauterine Wachstumsverzögerung fand sich bei 23,1% der NEC-Patienten. Für 2 der insgesamt 218 Patienten war das Vorliegen/ Nicht-Vorliegen einer IUGR nicht eruiert. Bei 27,9% der NEC-Kinder lag eine Mehrlingsschwangerschaft vor (3 Patienten nicht einbezogen; vgl. Tab.1).

Tab. 1: Häufigkeit von IUGR und Mehrlingsschwangerschaft

	Absolut	%	Gesamt n
IUGR	50	23,1%	216
Mehrlingsschwangerschaft	60	27,9%	215

Beim Apgar-Score (Tab.2) ergab sich in unserem Datensatz nach 1 Minute ein Mittelwert von 6,14 Punkten (sd=2,25) mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von 10 Punkten und nach 5 Minuten ein Mittelwert von 8,09 Punkten (sd=1,34) mit einem Minimum von 3 und einem Maximum von 10 Punkten. Der Apgar-Index nach 10 Minuten lag bei durchschnittlich 8,73 Punkten (sd=0,96) mit einem Minimum bei 5 und einem Maximum bei 10 Punkten. Bezüglich des Apgar-Scores nach 1 Minute fehlte die Information bei 19 Patienten, bezüglich des Apgar

nach 5 Minuten bei 26 Patienten und bezüglich des Apgar nach 10 Minuten bei 36 Patienten.

Tab. 2: Verteilung des Apgar-Scores nach 1, 5 und 10 Minuten

Apgar-Score						
	1 Min		5 Min		10 Min	
Score	Absolut	%	Absolut	%	Absolut	%
0	2	1,0	-	-	-	-
1	6	3,0	-	-	-	-
2	11	5,5	-	-	-	-
3	10	5,0	2	1,0	-	-
4	14	7,0	2	1,0	-	-
5	27	13,6	4	2,1	1	,5
6	23	11,6	12	6,3	3	1,6
7	39	19,6	30	15,6	12	6,6
8	44	22,1	62	32,3	51	28,0
9	21	10,6	58	30,2	76	41,8
10	2	1,0	22	11,5	39	21,4
MW	6,14		8,09		8,73	
sd	2,25		1,34		0,96	

Hinsichtlich des Entbindungsmodus zeigte sich in unserem Patientengut ein deutliches Überwiegen der Sectio-Entbindungen über die Spontangeburt: 74,2% versus 25,8%.

Bezüglich der Geschlechtsverteilung fand sich ein ausgewogenes Verhältnis: 49,1% Mädchen gegenüber 50,9% Buben.

4.1.2 Risikofaktoren

Bei den 218 Patienten wurde, sofern diese Informationen verfügbar waren, das Vorhandensein folgender Risikofaktoren vor Beginn der NEC erfaßt: Frühgeburtlichkeit bzw. ein Gestationsalter < 259 Gestationstage, arterielle Hypotension vor NEC-Manifestation, perinatale Asphyxie, Atemnotsyndrom beim Neugeborenen, Hypothermie oder Hypoglykämie vor NEC-Beginn, Vorliegen eines Vitium cordis, Vorliegen eines persistierenden Ductus arteriosus (PDA), Hyperkoagulabilität (Polyglobulie oder Polyzythämie), medikamentöse Therapie eines PDA

mittels Indomethacin vor Beginn der NEC, Vorliegen von Missbildungen und speziell Trisomie 21, sowie eine der NEC vorausgehende Rotavirus-Infektion (Tab.3).

79,63% der untersuchten Patienten (n=172) waren Frühgeburten bzw. wiesen ein Gestationsalter unter 259 Gestationstagen auf.

Ein Atemnotsyndrom des Neugeborenen fand sich bei 54,38% (n=118), ein PDA bei 43,32% der Patienten (n=94).

Deutlich seltener waren im Patientengut folgende Risikofaktoren vertreten: arterielle Hypotension zu 17,05% (n=37), Hypoglykämie zu 10,14% (n=22), Vitium cordis zu 23,96% (n=52), Indomethacin-Therapie des PDA zu 8,33% (n=18), Missbildungen 13,36% (n=29) und eine Rotavirus-Infektion zu 12,90% (n=28).

Prozentual kaum von Bedeutung waren hier perinatale Asphyxie (3,23%; n=7), Polyzythämie/ Polyglobulie (1,84%; n=4) und Trisomie 21 (0,92%; n=2). Eine Hypothermie fand sich bei keinem der 217 Patienten.

Tab. 3: Häufigkeit der Risikofaktoren

Risikofaktoren	Absolut	%	Gesamt n
Frühgeburt	172	79,63	216
Hypotension	37	17,05	217
Perinatale Asphyxie	7	3,23	217
ANS	118	54,38	217
Hypothermie	0	0,00	217
Hypoglykämie	22	10,14	217
Vitium cordis	52	23,96	217
PDA	94	43,32	217
Polyglobulie/Polyzythämie	4	1,84	217
Indomethacin	18	8,33	216
Missbildung	29	13,36	217
Trisomie 21	2	0,92	217
Rotavirus-Infektion	28	12,90	217

4.1.3 Lebensalter bei Krankheitsbeginn

Das durchschnittliche Lebensalter bei Krankheitsbeginn lag bei 16,86 Tagen post partum (sd=23,63). Ein Patient erkrankte bereits am 2. Lebenstag, ein Patient dagegen erst am 305. Lebenstag bzw. im Alter von fast 11 Monaten. Für 6 Patienten ließen sich die Angaben über den Zeitpunkt des Krankheitsbeginns nicht mehr eruieren. Abb.3 zeigt die Verteilung des Lebensalters in Tagen bei Krankheitsbeginn.

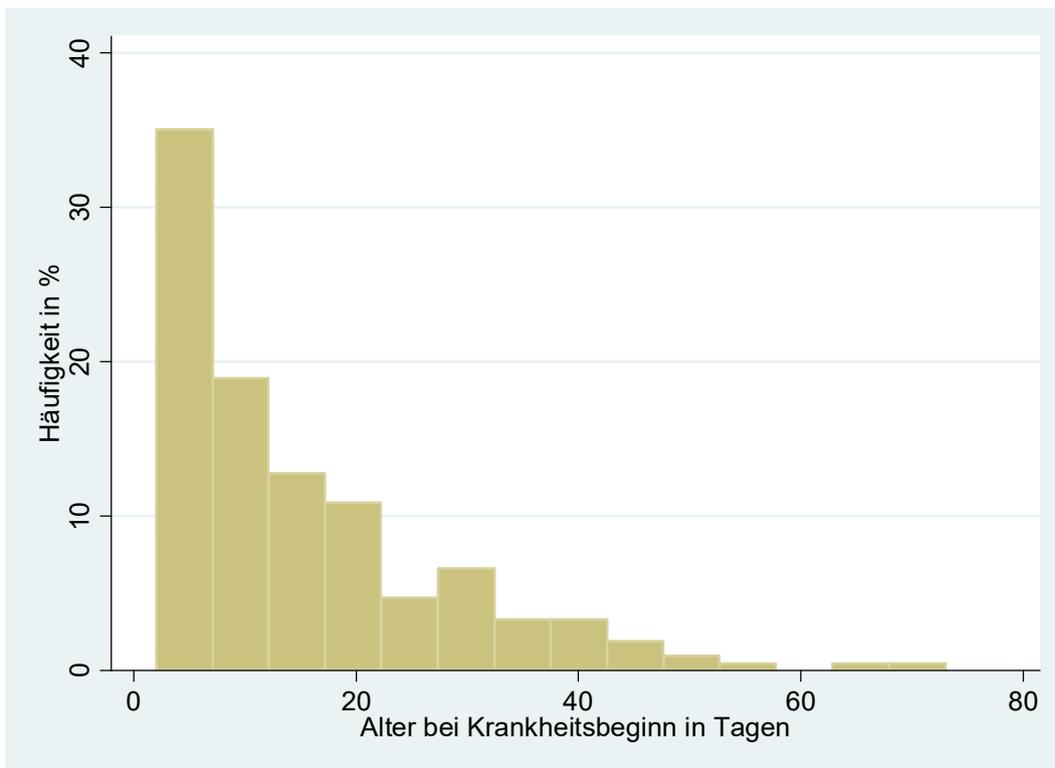


Abb. 3: Lebensalter bei Krankheitsbeginn; aus der Darstellung wurde ein Fall als statistischer Ausreißer (Lebensalter KHB = 305) ausgenommen

Es liegt eine signifikante negative Korrelation zwischen Gestationsalter und dem Alter bei Krankheitsbeginn vor ($r = -0,48$; $p \leq 0,001$; vgl. Abb.4), d.h. je unreifer das Kind auf die Welt kam, desto später war der Krankheitsbeginn.

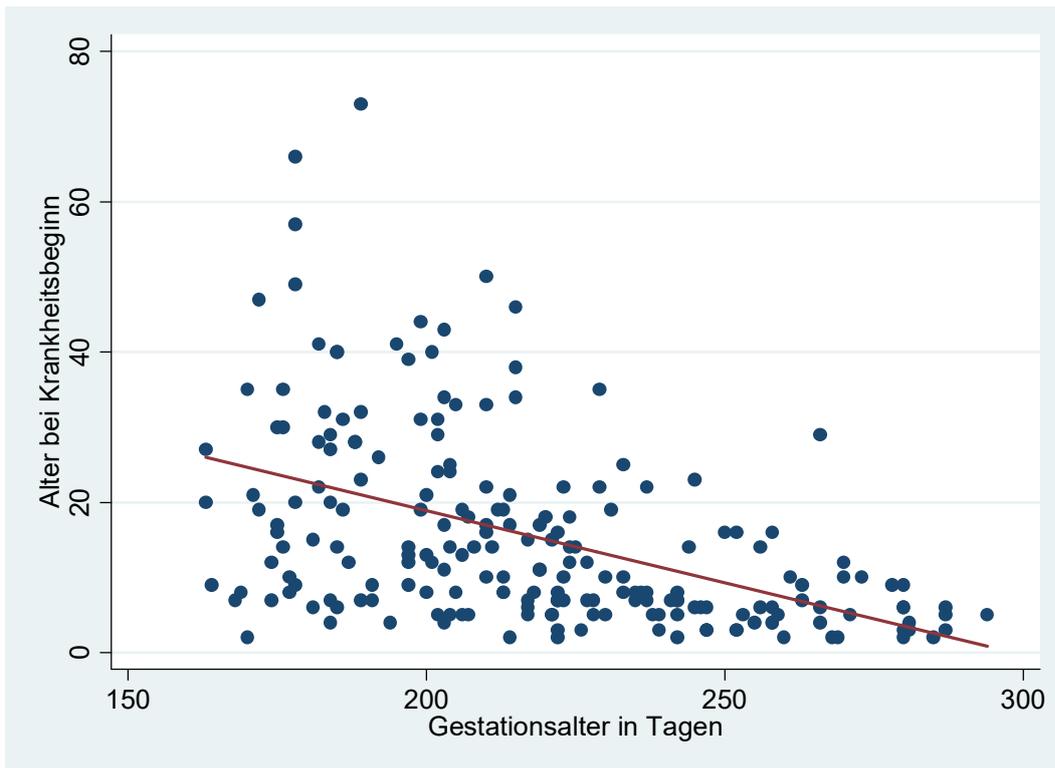


Abb. 4: Zusammenhang zwischen Gestationsalter und dem Lebensalter bei Krankheitsbeginn; aus der Darstellung wurde ein Fall als statistischer Ausreißer (Lebensalter KHB = 305) ausgenommen

In der Gestationsgruppe 1 lag das mittlere Lebensalter bei Krankheitsbeginn bei 21,7 (sd=14,5), in Gestationsgruppe 2 bei 12,6 (sd=9,8) und in Gestationsgruppe 3 bei 7,7 Tagen (sd=6,6; siehe Tab.4).

Tab. 4: Mittleres Lebensalter bei Krankheitsbeginn nach Gestationsgruppe

Gestationsgruppe	Alter KHB in Tagen Mittelwert	sd	n
1: 0-29+6 SSW	21,7	14,5	89
2: 30 + 0 – 35+6 SSW	12,6	9,8	81
3: ab 36+0 SSW	7,7	6,6	40
Gesamt	15,51	12,83	210

4.1.4 Labor und mikrobiologische Untersuchungen

4.1.4.1 Laborveränderungen

Das Vorhandensein oder Fehlen folgender pathologischer Laborveränderungen wurde für jeden Patienten dokumentiert: Thrombozytopenie $< 100\ 000/\mu\text{l}$, CRP-Erhöhung $> 0,5\ \text{mg/dl}$, Hyponatriämie $< 135\ \text{mmol/l}$, signifikante metabolische Azidose ($\text{pH} < 7,30$ und $\text{BE} < -3,3\ \text{mmol/l}$).

Für die Patienten 1 bis einschließlich 218 wurden diese Laborveränderungen zum Zeitpunkt der ersten Krankheitssymptome erhoben. Für die Patienten 183 bis einschließlich 218 wurden zusätzlich hierzu dieselben Laborparameter noch zu einem zweiten Zeitpunkt erfaßt; dieser zweite Messzeitpunkt variiert von Patient zu Patient, weil er für jeden Patienten nach dem Tag der maximal-pathologischen Veränderung ausgewählt wurde, und ist somit uneinheitlich.

Aufgrund von fehlenden Werten in Hinblick auf die 5 zu untersuchenden Laborwerte variiert die in die folgenden Analysen einbezogene Zahl der Patienten sehr stark (siehe Tab.5). Die gilt insbesondere für die zweiten Laborwerte, weil diese zweiten Werte erst ab Patient Nr. 183 erfaßt wurden.

Eine Thrombozytopenie fand sich zu Beginn der NEC bei 10,5% der Patienten, im weiteren Krankheitsverlauf jedoch deutlich häufiger (38,2%).

Ein Anstieg des CRP auf über 0,5 mg/dl zeigte sich zu Krankheitsbeginn bei 63,2% und im weiteren Verlauf bei 64,7% der NEC-Kinder, d.h. anfangs und im Verlauf annähernd gleich häufig.

Eine manifeste metabolische Azidose trat initial bei 21,9% der Patienten und im Weiteren bei 36,4% auf.

Eine behandlungbedürftige Hyponatriämie fand sich zunächst bei 28,1%, im Verlauf bei 30,3% der Kinder, d.h. initial und im Verlauf annähernd gleich häufig.

Tab. 5: Häufigkeit der Laborveränderungen

Labor	Absolut	%	Gesamt n
Thrombozytopenie	20	10,5	190
Thrombozytopenie t2	13	38,2	34
CRP erhöht	117	63,2	185
CRP erhöht t2	22	64,7	34
pH erniedrigt	36	27,1	133
BE erniedrigt	57	44,5	128
metabol. Azidose	28	21,9	128
pH erniedrigt t2	16	48,5	33
BE erniedrigt t2	15	45,5	33
metabol. Azidose t2	12	36,4	33
Hyponatriämie	46	28,1	164
Hyponatriämie t2	10	30,3	33

4.1.4.2 Mikrobiologie

Bei den intraoperativ gewonnenen Peritonealabstrichen (Tab.6) konnten in 45,6% Keime und/oder ihre Toxine bzw. Antigene nachgewiesen werden, wobei einige Patienten mehr als einen Bakterien- und/ oder Virus-Typ bzw. eine Mischflora aufwiesen. Es fanden sich hierbei in erster Linie Enterokokken (bei 18 Patienten), Enterobacter spp. (bei 12 Patienten), koagulasenegative Staphylokokken (KNS, bei 13 Patienten). Sechsmal ließen sich Clostridium spp. nachweisen, darunter 1 x Clostridium botulinum und je 2 x Clostridium perfringens. Jeweils bei 5 NEC-Kindern war der Peritonealabstrich positiv auf Klebsiellen spp. bzw. E. coli, hierbei 1x auf multiresistente E. coli.

Zweimal fand sich Staphylokokkus aureus und jeweils einmal fanden sich Pseudomonas aeruginosa, vergrünende Streptokokken, Bacteroides spp. und Candida albicans.

Bei den Stuhluntersuchungen wurden bei 61,6% der Patienten Keime nachgewiesen. Hierbei dominierten Rotaviren (das Antigen wurde bei 25 Patienten gefunden), Clostridium spp. (bei 27 Patienten, davon je 17 x Clostridium difficile ohne Toxin und 9 x Clostridium difficile mit Toxin) sowie koagulasenegative Staphylokokken (KNS; bei 22 NEC-Kindern). Auch recht häufig fanden sich Enterokokken (bei 15 Patienten) und Adenovirus-Antigen (10 mal). In absteigender Häufigkeit waren noch die folgenden Keime nachweisbar: Enterobacter spp. (7 mal),

E. coli (5 mal), Candida spp. (5 mal), Staphylokokkus aureus ((3 mal), Acinetobacter spp. (2 mal), Klebsiella spp. (2 mal), Citrobacter spp. (2 mal); nur jeweils einmal fanden sich Pseudomonas aeruginosa, Serratia spp., vergrünende Streptokokken, Streptokokken der Gruppe B sowie Bacillus cereus.

Die Blutkulturen waren nur bei 25% der Patienten positiv. Es zeigte sich hierbei ein Überwiegen der koagulasenegativen Staphylokokken (bei 17 Patienten, darunter einmal multiresistente KNS), gefolgt von E. coli (bei 5 Patienten). Dreimal waren Enterobacter cloacae, und jeweils zweimal Streptokokkus spp. und Staphylokokkus aureus nachweisbar. Jeweils einmal fanden sich Klebsiellen spp., Enterokokken und Clostridium spp.

Tab. 6: Häufigkeit des Erregernachweises in Peritonealabstrich, Stuhlkultur und Blutkultur

Mikrobiologie	Absolut	%	Gesamt n
Keime PA vorhanden	41	45,6	90
Keime SK vorhanden	90	61,6	146
Keime BK vorhanden	32	25,0	128

4.1.5 Bildgebung

Im Folgenden wurde die Häufigkeit der einzelnen Zeichen im konventionellen Röntgen und in der Sonografie untersucht.

Es handelte sich hierbei jeweils um Befunde der ersten Untersuchung, die wegen des Verdachts auf eine NEC durchgeführt worden war. Nicht für jeden der 218 Patienten lag eine ausführliche radiologische Befundung vor Diagnosestellung vor (z.T. weil die Patienten zuverlegt worden waren), und bei einem Teil der Patienten waren entweder nur konventionelle Röntgen-Abdomen-Aufnahmen oder sonografische Untersuchungen durchgeführt worden, so dass die Gesamtzahl der Patienten, bei denen die einzelnen radiologischen Zeichen erhoben wurden, nicht alle 218 Patienten einschließt und für die einzelnen Zeichen variiert.

4.1.5.1 Röntgen

Im konventionellen Röntgen fanden sich am häufigsten Meteorismus (bei 60% der Patienten) und eine Pneumatosis intestinalis (58,2%), gefolgt von einer Distension der Darmschlingen (22,8%) und Pneumatosis hepatis (21,6%). Eine Verdickung der Darmwand war bei 17,2% und freie Luft als eindeutiges Perforationszeichen bei 16,1% zu sehen. Ein Ileusbild fand sich bei 13,3% der NEC-Kinder und Aszites nur bei 2,2% (Tab.7).

Tab. 7: Häufigkeit der Zeichen im konventionellen Röntgen

Röntgen	Absolut	%	n
Meteorismus	108	60,0	180
Distension	41	22,8	180
Verdickung Darmwand	31	17,2	180
Pneumatosis intestinalis	106	58,2	182
Pneumatosis hepatis	39	21,6	181
Freie Luft	30	16,1	186
Aszites	4	2,2	180
Ileus	24	13,3	180

Bei 31,2% der Patienten wurden zwei Röntgen-Zeichen gesehen, bei 28,0% eines und bei 21,0% drei Zeichen. Vier Zeichen pro Patient fanden sich bei 9,1% und fünf Zeichen bei lediglich 3,2% der NEC-Kinder. Für 7,5% war kein einziges der genannten röntgenologischen Zeichen gesehen worden (Tab.8).

Tab. 8: Summe der Röntgenzeichen

Anzahl der Zeichen pro Patient	Absolut	%
0	14	7,5
1	52	28,0
2	58	31,2
3	39	21,0
4	17	9,1
5	6	3,2
Gesamt	186	100

4.1.5.2 Sonografie

Bei der Abdomen-Sonografie fand sich mit Abstand am häufigsten eine Pneumatosis intestinalis (bei 61,1%), gefolgt von Aszites (43,1%) und einer Pneumatosis hepatis (37,5%). Ein Ileus-Bild zeigte sich in 35,4% und Meteorismus in 31,0% der Fälle. Verdickte Darmwände waren bei 12,5% der NEC-Kinder dokumentiert, eine Darmdistension bei 9,8% und freie Luft lediglich bei 5,6% (Tab.9).

Tab. 9: Häufigkeit der Zeichen in der Sonografie

Sonografie	Absolut	%	n
Meteorismus	44	31,0	142
Distension	14	9,8	143
Verdickung Darmwand	18	12,5	144
Pneumatosis intestinalis	88	61,1	144
Pneumatosis hepatis	54	37,5	144
Freie Luft	8	5,6	144
Aszites	62	43,1	144
Ileus	51	35,4	144

Summierte man die sonografischen NEC-Zeichen pro Patient, ergab sich folgende Verteilung:

Bei 26,4% der Patienten wurden zwei Zeichen in der Sonografie gefunden, bei 23,6% bzw. 22,9% drei bzw. genau ein Zeichen. Mehr als 3 der genannten Merkmale waren für 20,1% der Kinder dokumentiert (4-7 Merkmal), keines für 6,9% (Tab.10).

Tab. 10: Summe der sonografischen Zeichen

Anzahl der Zeichen pro Patient	Absolut	%
0	10	6,9
1	33	22,9
2	38	26,4
3	34	23,6
4	21	14,6
5	5	3,5
6	2	1,4
7	1	0,7
Gesamt	144	100

4.1.5.3 Röntgenologische und sonografische Zeichen kombiniert

Anschließend wurde pro Patient die Vereinigungsmenge der Positiv-Befunde aus konventioneller Röntgenuntersuchung und Sonografie gebildet. Weil die Daten auch hierzu z.T. lückenhaft sind, variiert die Gesamtzahl n der Patienten zwischen 200 und 206 Patienten (Tab.11).

Eine Pneumatosis intestinalis röntgenologisch und/ oder sonografisch fand sich bei 63,6% der Patienten, gefolgt von Meteorismus (60,5%) und Pneumatosis hepatis (37,0%). In ca. einem Drittel der Fälle waren ein Ileus-Bild bzw. Aszites (34,2% bzw. 31,0%), in ca. einem Viertel der Fälle eine Darmdistension und eine Verdickung der Darmwände (24,8% bzw. 23,2%) nachweisbar. Freie Luft im Röntgen und/ oder bei der Sonografie wurde bei 16,0% der Patienten gesehen.

Tab. 11: Zeichen im Röntgen und/ oder Sonogramm

Röntgen und/oder Sonografie	absolut	%	Gesamt n
Meteorismus	121	60,5	200
Distension	50	24,8	202
Verdickung Darmwand	47	23,2	203
Pneumatosis intestinalis	129	63,6	203
Pneumatosis hepatis	75	37,0	203
Freie Luft	33	16,0	206
Aszites	63	31,0	203
Ileus	69	34,2	202

Es wurde wiederum pro Patient die Kombination der radiologischen Zeichen im Röntgen und/ oder bei der Sonografie gebildet. Es ergab sich folgende Verteilung(Tab.12):

Bei 23,3% der Patienten waren zwei, bei 20,4% vier und bei 19,9% ein Zeichen nachweisbar. Drei Zeichen fanden sich bei 16,0%, mehr als vier Merkmale bei 16,5% der Kinder; lediglich bei 3,9% wurde kein einziges Merkmal gesehen.

Tab. 12: Summe der radiologischen Zeichen pro Patient

Anzahl der Zeichen pro Patient	Absolut	%
0	8	3,9
1	41	19,9
2	48	23,3
3	33	16,0
4	42	20,4
5	24	11,7
6	7	3,4
7	3	1,5
Gesamt	206	100

4.1.6 Lokalisation und Ausdehnung der NEC

Weil die Lokalisation und Ausdehnung der NEC innerhalb des Darmes nur intraoperativ bestimmt wurde, gehen hier nur die operierten Kinder mit NEC ein; dasselbe gilt für die Anzahl und Lokalisation der Perforationen im Kapitel 4.1.7, siehe unten.

In der vorliegenden Studie trat die NEC vor allem in Dünn- und gleichzeitig Dickdarm auf (43,9%), dicht gefolgt von einem alleinigen Dickdarmbefall (42,4%). Lediglich bei 13,6% der Patienten war ausschließlich der Dünndarm befallen (Tab.13).

Tab. 13: Lokalisation der NEC im Darm

Lokalisation	Absolut	%
Nur Dünndarm	18	13,6
Nur Dickdarm	56	42,4
Dünn- und Dickdarm	58	43,9
Gesamt	132	100,0

Bei mehr als der Hälfte der Patienten (52,4%) trat die NEC diffus auf, d.h. sie betraf sowohl Dünn- als auch Dickdarm oder unzusammenhängende Abschnitte innerhalb des Dünn- oder Dickdarmes.

Bei 31,7% der NEC-Kinder fand sich ein segmentales Verteilungsmuster, d.h. die Entzündung betraf mehrere aufeinanderfolgende Abschnitte innerhalb des Dün- oder Dickdarmes.

In 15,9% der Fälle trat die Erkrankung lokalisiert auf, d.h. sie beschränkte sich auf einen umschriebenen Darmabschnitt im Dün- oder Dickdarm (Tab.14).

Tab. 14: Ausdehnung der NEC im Darm

Ausdehnung	Absolut	%
lokalisiert	20	15,9
segmental	40	31,7
diffus	66	52,4
Gesamt	126	100,0

4.1.7 Häufigkeit, Anzahl und Lokalisation der Perforationen

Das Eintreten bzw. Nicht-Eintreten einer Perforation konnte für 216 Patienten ermittelt werden, die Anzahl der Perforationen pro Patient und die Lokalisation der Perforation für deutlich weniger Patienten, weil Perforationszahl und Lokalisation nur bei den operierten Patienten bestimmt werden konnten.

Die Perforation trat in diesem Patientengut nur bei 19% auf; bei 7,9% der Kinder mit perforierter NEC lag mehr als eine Perforation vor (Tab.15).

Tab. 15: Häufigkeit und Anzahl der Perforationen

Anzahl der Perforationen	Absolut	%
keine Perforation	158	73,1
eine Perforation	41	19,0
mehr als 1 Perf.	17	7,9
Gesamt	216	100,0

Bei 61,4% der Patienten betraf die Perforation ausschließlich den Dickdarm, bei 35,1% nur den Dünndarm; bei 3,5% waren Dün- und Dickdarm perforiert (Tab.16).

Tab. 16: Lokalisation der Perforation

Lokalisation der Perforation	Absolut	%
Nur Dünndarm	20	35,1
Nur Dickdarm	35	61,4
Dünn- und Dickdarm	2	3,5
Gesamt	57	100,0

4.1.8 Stadieneinteilung der NEC

Allen Patienten wurde gemäß der Einteilung nach Walsh und Kliegman (251) das jeweilige Krankheitsstadium zugeordnet, sofern die hierfür erforderlichen Informationen der Krankengeschichte zu entnehmen waren. Eine Differenzierung des Stadium I in die zwei Untergruppen (A und B) war nur bei 16 Patienten möglich, weil das Vorhandensein oder Fehlen blutiger Stühle nicht immer dokumentiert war. Für 8 Patienten insgesamt war die Zuordnung zu einem Krankheitsstadium nicht möglich wegen lückenhafter Daten.

Die meisten NEC-Patienten befanden sich zu Beginn der Diagnosestellung bzw. zum Zeitpunkt des Therapiebeginns im Krankheitsstadium IIIB (27,1%), gefolgt von Patienten des Stadiums I (20,5%). Die übrigen Patienten verteilten sich relativ gleichmäßig auf die verbleibenden Stadien IIA, IIB und IIIA (16,2 bzw. 18,6 bzw. 17,6%). Von den 16 Patienten des Stadiums I, für welche eine Subspezifizierung möglich war, konnten 10 Patienten dem Stadium IA und 6 Patienten dem Stadium IB zugeordnet werden (Tab. 17).

Tab. 17: Häufigkeit der einzelnen NEC-Stadien

Walsh Stadien		Absolut	%
I	A + B	43	20,5
II	A	34	16,2
	B	39	18,6
III	A	37	17,6
	B	57	27,1
Gesamt		210	100,0

4.2 Therapie der NEC

Die 218 Patienten wurden folgenden 4 Therapieregimen zugeordnet:

- rein konservative Therapie
- initial konservativer Therapieversuch mit sekundärer OP nach mehr als 10 Tagen nach Krankheitsbeginn
- initial konservativer Therapieversuch mit sekundärer OP nach spätestens 10 Tagen
- frühzeitige initiale OP

Hierbei ergaben sich für das Gesamt-Kollektiv der Patienten 218 gültige Werte, bei der Einteilung nach Gestationsgruppen 216 gültige Werte, weil bei 2 Patienten das Gestationsalter nicht bekannt war (Tab.18).

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv wurden 56% der Patienten primär operativ behandelt, gefolgt von 35,8% rein konservativ behandelter Patienten. Bei 5,5% der NEC-Kinder musste nach initial konservativer Therapie mehr als 10 Tage nach Krankheitsbeginn doch noch operiert werden und 2,8% der primär konservativ versorgten Patienten mussten nach spätestens 10 Tagen operiert werden.

Innerhalb der Gestationsgruppe 1 wurden 54,4% der Patienten frühzeitig einer operativen Therapie zugeführt und 38,9% konnten rein konservativ behandelt werden. 6,7% der Kinder mussten nach mehr als 10 Tagen nach initial konservativem Therapieversuch doch noch operiert werden.

Bei den Patienten der Gestationsgruppe 2 fand sich eine ähnliche Verteilung: 53,7% der Kinder wurden primär operiert, 39,0% konnten rein konservativ behandelt werden; 4,9% bzw. 2,4% wurden mehr als 10 Tage bzw. spätestens 10 Tage nach Krankheitsbeginn operiert.

Innerhalb der 3. Gestationsgruppe mussten 63,6 % der Patienten frühzeitig nach Diagnosestellung operiert werden, deutlich weniger Patienten konnten rein

konservativ therapiert werden (25%). 9,1% der Patienten mussten nach spätestens 10 Tagen operativ versorgt werden; nur 2,3% der NEC-Kinder in dieser Gruppe wurden nach mehr als 10 Tagen noch operiert.

Tab. 18: Therapie in Abhängigkeit von der Gestationsgruppe

	Gestationsgruppe						Gesamt	
	1: 0-29+6 SSW		2: 30+0 – 35+6 SSW		3: ab 36+0 SSW			
Therapie	%	Absolut	%	Absolut	%	Absolut	%	Absolut
rein konservativ	38,9	35	39,0	32	25,0	11	35,8	78
OP > 10 Tage nach KHB	6,7	6	4,9	4	2,3	1	5,5	12
OP ≤ 10 Tage nach KHB	0	0	2,4	2	9,1	4	2,8	6
frühzeitige initiale OP	54,4	49	53,7	44	63,6	28	56,0	122

Mittels Chi-Quadrat-Test wurde untersucht, ob sich zwischen der Gestationsgruppe und der jeweiligen Therapieform (Fein-Einteilung in 4 Therapieregime) ein Zusammenhang herstellen lässt. Es konnte hierbei kein signifikanter Zusammenhang, jedoch in der Tendenz Folgendes festgestellt werden: die Patienten der 3. Gestationsgruppe mussten tendenziell häufiger operiert werden bzw. konnten seltener rein konservativ behandelt werden, verglichen mit den Patienten der beiden anderen Gestationsgruppen ($\chi^2(df=6) = 12,446$; $p = .053$).

Unterschied man dagegen nur zwischen konservativer und operativer Therapie, konnte mittels einer binär-logistischen Regressionsanalyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gestationsgruppe und dem Therapieregime konservativ vs. operativ gefunden werden: die Patienten der Gestationsgruppe 1 hatten gegenüber Patienten der Gestationsgruppe 3 eine mehr als doppelt so hohe Chance rein konservativ behandelt zu werden (Odds Ratio: 2,23; $p \leq .05$).

Hinsichtlich des Gestationsalters in Tagen und konservativer bzw. operativer Therapie konnte mittels einer binär-logistischen Regression kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden ($\text{Exp}(B) = .993$; Wald = 1,46; $p = .112$).

4.2.1 Konservative Therapie

Die Patienten unserer Studie erhielten primär meist Kombinationen aus 2 bis 4 verschiedenen Antibiotika, wobei diese Kombination z.T. im weiteren Verlauf – je

nach Erregerspektrum - geändert wurden bzw. um andere Wirkstoffgruppen ergänzt werden musste.

Am häufigsten fanden sich die folgenden Kombinationen:

- Cefotaxim (Cephalosporin der 3. Generation), Tobramycin (Aminoglykosid), Metronidazol mit oder ohne Ampicillin (Breitbandpenicillin)
- Vancomycin (Glykopeptid) und Imipenem (+/- Cilastatin, z.B. Zienam; Carbapenem), evtl. zusätzlich Metronidazol und/ oder Tobramycin
- Meropenem (Carbapenem), Vancomycin plus evtl. Tobramycin und/ oder Metronidazol
- etwas seltener: Ceftazidim (Cephalosporin der 3. Generation), Gentamicin (Aminoglykosid) und Metronidazol; Imipenem/ Cilastatin oder Ceftazidim plus Metronidazol, evtl. zusätzlich Vancomycin

4.2.2 Operative Therapie

4.2.2.1 Primäre OP

Bei 89,1% der Patienten (Gesamt-Kollektiv) erfolgte im Rahmen der primären Operation die Anlage eines Enterostomas ohne Resektion von Darmanteilen; nur bei 10,9% wurde zusätzlich zur Enterostoma-Anlage Darm reseziert (Tab.19). Bei einem einzigen Patienten erfolgte primär keine Enterostomie, sondern eine Nekrosektomie mit primärer Anastomosierung; 8 Tage später musste doch ein Enterostoma angelegt werden, dies geschah ohne weitere Resektion. Bei zwei Patienten war nicht eruierbar, ob die Anus praeter-Anlage mit oder ohne Resektion von Darmanteilen stattgefunden hatte.

Innerhalb der Gestationsgruppe 1 erfolgte bei 90,7% der NEC-Kinder eine Enterostomie ohne Resektion, bei 9,3% musste zusätzlich Darm reseziert werden.

Innerhalb der Gestationsgruppe 2 verhielt es sich ähnlich mit 90,0% bzw. 10,0%.

Bei den Patienten der 3. Gestationsgruppe wurde im Vergleich dazu etwas häufiger zusätzlich zur Anus praeter-Anlage Darmgewebe reseziert (bei 12,9% der Patienten Anus praeter mit Resektion, bei 87,1% ohne Resektion).

Es existieren jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gestationsgruppen in Hinblick auf den Umstand, ob eine Enterostomie mit oder ohne Resektion erfolgte ($\chi^2(df=2) = .29$; $p = .86$).

Tab. 19: Enterostomie mit oder ohne Resektion in Abhängigkeit von der Gestationsgruppe

	Gestationsgruppe						Gesamt	
	1: 0-29+6 SSW		2: 30+0 – 35+6 SSW		3: ab 36+0 SSW			
A.p.	%	Absolut	%	Absolut	%	Absolut	%	Absolut
ohne Resektion	90,7	49	90,0	45	87,1	27	89,1	122
mit Resektion	9,3	5	10,0	5	12,9	4	10,9	15

4.2.2.2 Zeitpunkt der primären OP

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv betrug das Zeitintervall zwischen Krankheitsbeginn und erster OP durchschnittlich 4,2 Tage ($sd=10,3$). Bei 35 Patienten erfolgte die OP bereits am Tag des Krankheitsbeginns, maximal lagen 64 Tage zwischen Beginn der NEC und erster Operation (bei einem Patienten aus Gestationsgruppe 1).

Innerhalb der Gestationsgruppe 1 lagen zwischen Beginn der NEC und primärer OP im Mittel 5,3 Tage ($sd=12,7$), innerhalb Gestationsgruppe 2 3,8 Tage ($sd=9,4$) und innerhalb der 3. Gestationsgruppe nur 3,1 Tage ($sd=6,5$)

Tab. 20: Zeitpunkt der primären OP in Abhängigkeit von der Gestationsgruppe

Gestationsgruppe	Intervall bis zur ersten OP in Tagen		
	MW	sd	n
1: 0-29+6 SSW	5,3	12,7	53
2: 30 + 0 – 35+6 SSW	3,8	9,4	49
3: ab 36+0 SSW	3,1	6,5	29
Gesamt	4,2	10,3	131

Mittels einer univariaten Varianzanalyse konnten hinsichtlich der Mittelwerte für das Intervall bis zur ersten Operation keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gestationsgruppen gefunden werden ($F(2; 128) = .493$; $p = .612$).

4.2.2.3 *Nachbehandlung*

Die Nachbehandlung bei nekrotisierender Enterokolitis umfasst die Rückverlagerung des Anus praeter sowie weitere sekundäre operative Eingriffe entweder vor, während oder nach dessen Rückverlagerung.

Bezogen auf alle operierten NEC-Patienten musste bei 38,5% eine second look-OP vor Rückverlagerung des Enterostomas durchgeführt werden. Innerhalb dieser Patientengruppe wurde bei 70,2% der Kinder im Rahmen des second look eine Resektion von Darmanteilen und bei 44,7% die Anlage eines weiteren Enterostomas vorgenommen.

Bei 41,1% aller operierten Patienten musste während der Rückverlagerung des Enterostomas Darm reseziert werden.

Nur bei 8,6% der Patienten war ein second look nach Rückverlagerung des Anus praeter erforderlich; allerdings musste bei diesen Patienten in 77,8% der Fälle im Rahmen des second look Darmgewebe reseziert werden.

Ein second look vor Rückverlagerung fand sich in den 3 Gestationsgruppen ähnlich häufig (Tab.21; 38,3% bzw. 36,2% bzw. 42,9%). Eine Resektion im Rahmen des second look trat allerdings deutlich häufiger in Gestationsgruppe 2 auf (82,4%; Gestationsgruppe 1 bzw. 3: 66,7% bzw. 58,3%), wohingegen die Anlage eines neuen bzw. weiteren Anus praeter am häufigsten in Gruppe 1 erforderlich wurde (66,7%; Gruppe 2 bzw. 3: 41,2% bzw. 16,7%).

Eine Resektion bei Rückverlagerung des Enterostomas wurde am häufigsten in Gruppe 3 durchgeführt (50,0%; Gruppe 1 bzw. 2: 33,3% bzw. 43,9%).

Eine second look-OP nach Rückverlagerung fand insgesamt selten statt, am häufigsten jedoch in Gruppe 3 (13,6%; Gruppe 1 bzw. 2: 4,8% bzw. 9,8%). Wurde

ein second look nach Rückverlagerung durchgeführt, wurde jedoch oft auch Darmgewebe reseziert: dies erfolgte bei allen Patienten der Gruppe 3 mit second look, bei 75% der Kinder aus Gruppe 2 sowie 50,0% der Kinder aus Gruppe 1 mit second look. Zu beachten seien allerdings die sehr kleinen Patientenzahlen in Bezug auf diese zuletzt genannten operativen Eingriffe (siehe Tab.21).

Tab. 21: Nachbehandlungsregime in Abhängigkeit von der Gestationsgruppe

	Gestationsgruppe						Gesamt		n
	1: 0-29+6 SSW		2: 30+0 – 35+6 SSW		3: ab 36+0 SSW		%	Absolut	
Nachbehandlung	%	Absolut	%	Absolut	%	Absolut	%	Absolut	
second look vor Rückverlagerung	38,3	18	36,2	17	42,9	12	38,5	47	122
Resektion bei second look vor Rückverlagerung	66,7	12	82,4	14	58,3	7	70,2	33	47
A.p. bei second look vor Rückverlagerung	66,7	12	41,2	7	16,7	2	44,7	21	47
Resektion bei A.p.-Rückverlagerung	33,3	14	43,9	18	50,0	12	41,1	44	107
second look nach A.p.-Rückverlagerung	4,8	2	9,8	4	13,6	3	8,6	9	105
Resektion bei second look nach A.p.-Rückverlagerung	50,0	1	75,0	3	100,0	3	77,8	7	9

Es existiert ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter in Tagen und der Notwendigkeit eines A.p. bei second look vor Rückverlagerung. Diese ergibt sich um so eher, je geringer das Gestationsalter ist (B(unstandardisiert)= -30,4; t= -2,762; p<.05)

Die Gesamtzahl an Operationen wegen NEC betrug bezogen auf alle Patienten durchschnittlich 1,5 (sd=1,4; Tab.22).

Innerhalb der Gestationsgruppe 1 wurden die Patienten im Mittel 1,4 mal (sd=1,4) , innerhalb der 2. Gruppe 1,5 mal (sd=1,5) und innerhalb der 3. Gruppe 1,8 mal (sd=1,4) operiert. Die maximale Zahl pro Patient lag bei 6 Operationen (2 Patienten aus Gruppe 2); innerhalb der Gruppe 1 bzw. 3 fanden sich maximal 5 Operationen pro Kind (jeweils 2 Patienten aus Gruppe 1 bzw. Gruppe 3)

Tab. 22: Gesamtzahl der Operationen in Abhängigkeit von der Gestationsgruppe

Gesamtzahl OPs			
Gestationsgruppe	MW	sd	n
1: 0-29+6 SSW	1,4	1,4	90
2: 30 + 0 – 35+6 SSW	1,5	1,5	80
3: ab 36+0 SSW	1,8	1,4	41
Gesamt	1,5	1,4	211

Zwischen der Gesamtzahl der Operationen und der Gestationsgruppe konnte mittels ANOVA kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($F(2;208) = .943$; $p = .391$).

4.2.2.4 Zeitpunkt der Rückverlagerung des Anus praeter

Innerhalb des Gesamt-Kollektivs der NEC-Kinder wurde der Anus praeter nach durchschnittlich 151,6 Tagen zurückverlagert, wobei die Zeit bis zur Rückverlagerung sehr stark streute ($sd = 116,1$; Tab.23).

In Gestationsgruppe 1 erfolgte dies im Mittel nach 148,7 Tagen ($sd = 94,6$), in Gruppe 2 nach 155,0 Tagen ($sd = 153,3$) und in Gruppe 3 nach durchschnittlich 150,9 Tagen ($sd = 68,2$).

Tab. 23: Zeitpunkt der A.p.- Rückverlagerung in Abhängigkeit von der Gestationsgruppe

Zeitpunkt A.p.-Rückverlagerung in Tagen			
Gestationsgruppe	MW	sd	n
1: 0-29+6 SSW	148,7	94,6	41
2: 30 + 0 – 35+6 SSW	155,0	153,3	41
3: ab 36+0 SSW	150,9	68,2	23
Gesamt	151,6	116,1	105

Maximal betrug das Intervall bis zur Rückverlagerung 771,0 Tage (Patient aus Gestationsgruppe 2), minimal 56,0 Tage (Patient aus Gestationsgruppe 1).

4.3 Outcome der Patienten

4.3.1 30-Tages-Überleben

Dreißig Tage nach Krankheitsbeginn waren 18 Patienten verstorben und 175 Patienten am Leben; bei 23 Patienten konnte keine Aussage über den Outcome nach 30 Tagen getroffen werden, weil sie z.B. vorher in eine andere Klinik verlegt bzw. zurückverlegt oder nach Hause entlassen worden waren.

Eine Schätzung nach Kaplan-Meier ergab für die Patienten insgesamt eine 30-Tages-Überlebenswahrscheinlichkeit von 91,5% (entsprechend einer 30-Tages-Mortalität von 8,5%). Für die Gestationsgruppe 1 lag die 30-Tages-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier bei 89,9% (entsprechend einer 30-Tages-Mortalität von 10,1%), für Gestationsgruppe 2 bei 95,1% (Mortalität: 4,9%) und für Gruppe 3 bei 87,5% (Mortalität: 12,5%; Tab.24, Abb.4).

Tab. 24: 30-Tages-Überleben in Abhängigkeit von der Gestationsgruppe

	Gestationsgruppe			
	1: 0-29+6 SSW	2: 30+0 – 35+6 SSW	3: ab 36+0 SSW	Gesamt
30-Tages- Überlebens- Wahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier	89,9%	95,1%	87,5%	91,5%

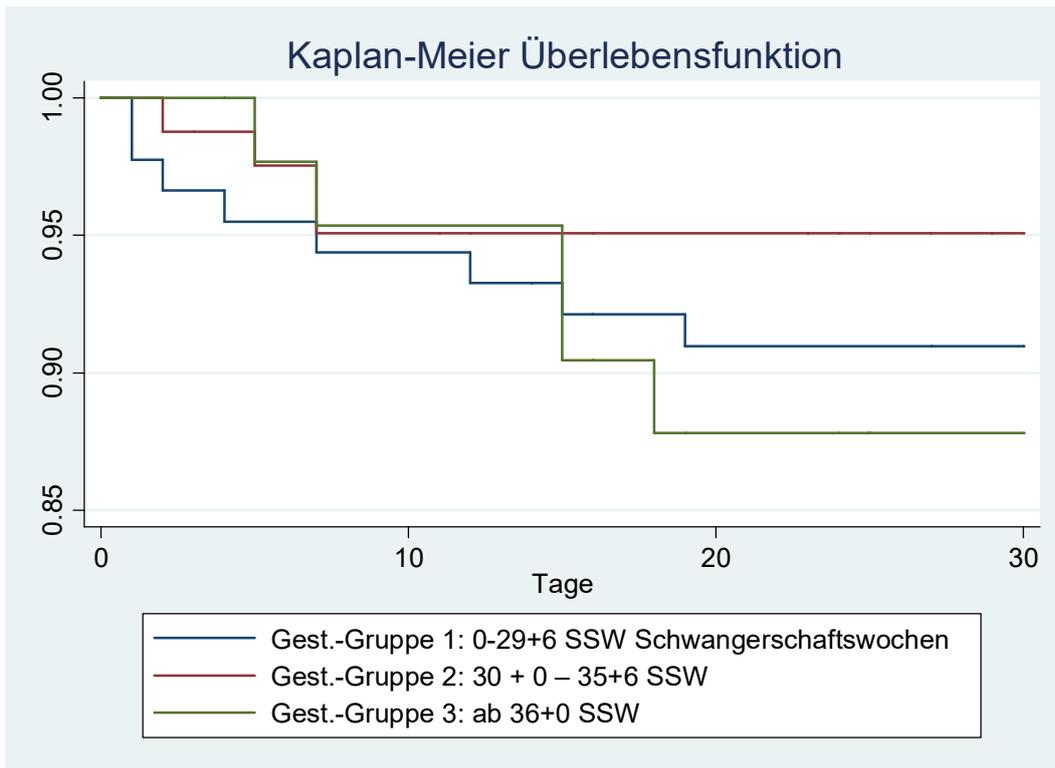


Abb. 5: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der Gestationsgruppe für die ersten 30 Tage

Mittels einer Cox-Regression (zensiert auf die ersten 30 Beobachtungstage) wurden die Unterschiede der 30-Tages-Überlebensraten geprüft. Obwohl die 30-Tages-Überlebensrate für die Gestationsgruppe 2 in der Tendenz höher lag (Tab.24, Abb.5), konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der 30-Tages-Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den Gestationsgruppen festgestellt werden (Tab.25).

Tab. 25: Cox-Regression zum Ereignis „Exitus“ für die ersten 30 Tage nach KHB

	B	Exp(B)	Sig.
(Ref: Gestationsgruppe 3)			
Gestationsgruppe 1	-,151	,860	,787
Gestationsgruppe 2	-,895	,408	,182
-2 Log Likelihood		188,844	
Sig->Chi ²		,338	

***p≤.001; **p≤.01; *p≤.05; +p≤.10; Koeffizienten werden als Odds-Ratios (Exp(B)) angegeben

4.3.2 Längerfristiges Überleben

Anschließend wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten der NEC-Kinder 3, 6 und 12 Monate nach Krankheitsbeginn mittels einer Schätzung nach Kaplan-Meier untersucht. Der früheste Tod trat am Tag des Beginns der NEC (bei einem Patienten) ein; ein Patient verstarb erst 135 Tage nach Krankheitsbeginn.

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten für das Gesamtkollektiv der Patienten betragen nach 3 Monaten 89,7% (Mortalität 10,3%), nach 6 und 12 Monaten 88,8% (Mortalität 11,2%; Tab.26, Abb.6).

Innerhalb der Gestationsgruppe 1 lebten nach 3, 6 bzw. 12 Monaten noch 88,6% der Patienten (Mortalität 11,4%).

Innerhalb der Gestationsgruppe 2 betrug die Überlebensrate nach 3 Monaten 91,9% (Mortalität: 8,1%), nach 6 und 12 Monaten 89,3% (Mortalität: 10,7%)

In der 3.Gestationsgruppe betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3, 6 und 12 Monaten gleichbleibend 87,5% (entsprechend einer Mortalität von 12,5%).

Dementsprechend waren innerhalb der Gestationsgruppe 2 im zweiten und dritten Monat nach NEC-Beginn noch weitere Kinder verstorben (Überlebenswahrscheinlichkeiten 95,1 bzw. 91,9%). Zwischen dem 4. und 6. Monat nach Krankheitsbeginn sank die Überlebenswahrscheinlichkeit weiter auf 89,3%.

In Gestationsgruppe 3 verstarb nach den ersten 30 Tagen nach Beginn der NEC kein Patient mehr, d.h. es zeigte sich eine gleichbleibende Überlebenswahrscheinlichkeit von 87,5%.

Innerhalb der Gestationsgruppe 1 starben weitere Kinder während des zweiten und dritten Monats nach Krankheitsbeginn (Überlebenswahrscheinlichkeiten 89,9 bzw. 88,6%).

Demzufolge fanden sich im Gesamtkollektiv der Patienten weitere Todesfälle im zweiten und dritten Monat nach Krankheitsbeginn sowie zwischen dem 4. und voll-

endeten 6. Monat nach NEC-Beginn (Überlebenswahrscheinlichkeiten 91,5% bzw. 89,7% bzw. 88,8%).

Tab. 26: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Gestationsgruppe nach Kaplan-Meier

	Gestationsgruppe			Gesamt
	1: 0-29+6 SSW	2: 30 + 0 – 35+6 SSW	3: ab 36+0 SSW	
Überleb.wahr-scheinlichkeit nach Kaplan-Meier nach	%	%	%	%
3 Monaten	88,6	91,9	87,5	89,7
6 Monaten	88,6	89,3	87,5	88,8
12 Monaten	88,6	89,3	87,5	88,8

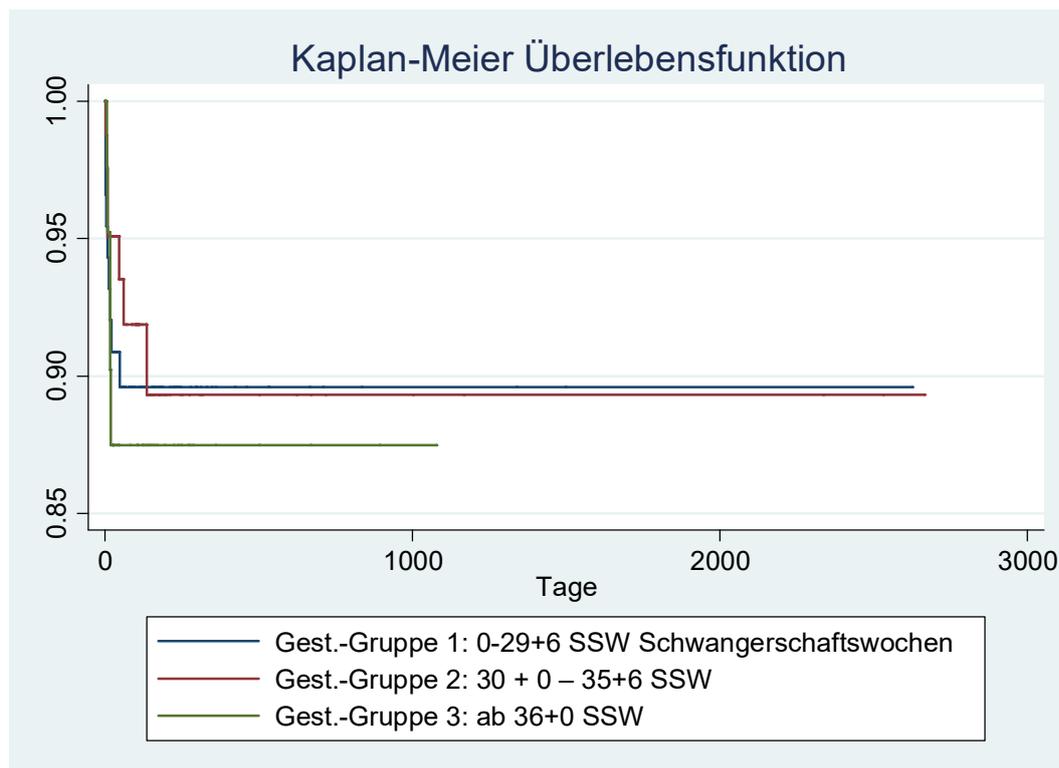


Abb. 6: Längerfristiges Überleben in Abhängigkeit von der Gestationsgruppe nach Kaplan-Meier

Bei Testung mittels Cox-Regression über die maximale individuelle Beobachtungszeit konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der längerfristigen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den 3 Gestationsgruppen festgestellt werden (Tab.27).

Tab. 27: Cox-Regression zum Ereignis Exitus (gesamter Beobachtungszeitraum)

	B	Exp(B)	Sig.
(Ref: Gestationsgruppe 3)			
Gestationsgruppe 1	-,093	,911	,865
Gestationsgruppe 2	-,365	,694	,534
-2 Log Likelihood		229,985	
Sig->Chi ²		,791	

***p≤.001; **p≤.01; *p≤.05; +p≤.10; Koeffizienten werden als Odds Ratios (exp(B)) angegeben

4.3.3 Komplikationen

In Tabelle 28 sind die Häufigkeiten der einzelnen Komplikationen für das Gesamtkollektiv der Patienten sowie für die einzelnen Gestationsgruppen aufgelistet.

Für 216 der insgesamt 218 NEC-Patienten konnte das Vorhandensein oder Fehlen von Komplikationen ermittelt werden. Bei 66,7% dieser 216 Kinder traten Komplikationen auf, d.h. bei diesen Patienten ereignete sich mindestens eine der unten genannten Komplikationen. Innerhalb der Gestationsgruppe 1 waren 63,3%, in Gestationsgruppe 2 62,2% und in der 3. Gruppe sogar 81,8% der Patienten von Komplikationen betroffen.

Eine Sepsis im Rahmen der NEC fand sich bei über 50% der Kinder aus Gruppe 1 bzw. 3 (56,3 bzw. 59,5%). In der Gestationsgruppe 2 trat sie bei 40,7% auf. Bezogen auf das Gesamtkollektiv betraf sie 51,0% der Kinder.

Eine Perforation ereignete sich bei etwa einem Viertel der Patienten bezogen auf das Gesamtkollektiv (26,2%). Sie zeigte sich bei 32,6% der Patienten aus Gruppe 3 und bei ca. einem Viertel der Kinder aus den Gruppen 1 und 2 (25,8 bzw. 23,2%).

Eine Nekrose der Darmwand fand sich ebenfalls bei einem Viertel aller Patienten (24,3%). Innerhalb der Gestationsgruppe 3 wurde sie häufiger (33,3%) gesehen als in den Gruppen 1 und 2 (21,6 bzw. 22,5%).

Ein mechanischer Ileus trat insgesamt bei 19,1% der Kinder auf und war in Gruppe 3 deutlich häufiger (25,9%) als in Gruppe 1 und 2 anzutreffen (16,9 bzw. 18,8%).

Die postentzündliche Stenose nach NEC betraf insgesamt etwa ein Drittel (34,0%) der Patienten, in Gestationsgruppe 3 jedoch mehr als die Hälfte der NEC-Kinder (53,6%). In den Gruppen 1 und 2 fand sie sich bei 26,8 bzw. 33,3%.

Die Komplikation „Atresie“ war vergleichsweise seltener: sie trat insgesamt bei 22,8% der Kinder auf; innerhalb der 3 Gruppen waren am häufigsten die Kinder der Gestationsgruppe 2 betroffen (32,3%; Gruppe 1: 15,9%; Gruppe 3: 18,5%).

Ein Abszeß in Zusammenhang mit der nekrotisierenden Enterokolitis fand sich nur bei 10% aller Patienten. Er trat bei ca. einem Viertel aller Patienten aus Gruppe 3 (23,3%), jedoch deutlich seltener in Gruppe 1 und 2 auf (9,7 bzw. 4,8%) auf.

Eine sekundäre Perforation ereignete sich insgesamt nur bei 7,3% aller Patienten. Am häufigsten trat sie in Gruppe 1 auf (9,7%); in Gruppe 2 und 3 fand sie sich bei 4,8 bzw. 6,9% der NEC-Kinder.

Ein NEC-Rezidiv trat lediglich bei 3,7% der Patienten auf und etwas häufiger in Gruppe 3 (7,1% vs. 2,8 bzw. 3,2%).

Die Komplikation „Fistel“ wurde bei nur 6,3% und innerhalb der 3 Gruppen etwas häufiger in Gruppe 3 (11,5% vs. 7,1 bzw. 3,2%) diagnostiziert.

Das insgesamt nur 7,0% der Patienten betreffende Kurzdarmsyndrom trat innerhalb der Gruppen vor allem in Gruppe 1 auf (10,0% vs. 4,8 bzw. 3,8%).

Eine intrahepatische Cholestase infolge einer Langzeit-parenteralen Ernährung bei Kurzdarmsyndrom fand sich bei insgesamt 8,7% der Kinder. In Gruppe 3 waren 14,8% betroffen, gefolgt von Gruppe 1 (11,3%; Gruppe 2: 3,2%).

Die cholestatische Hepatopathie als Folge einer anhaltenden Cholestase war innerhalb dieses Patientengutes die eindeutig seltenste Komplikation (insgesamt bei 3,1% aller Patienten). Sie fand sich am häufigsten innerhalb der Gestationsgruppe 2 (6,3%) und bei keinem einzigen Patienten aus Gruppe 3.

Tab. 28: Komplikationen in Abhängigkeit von der Gestationsgruppe

	Gestationsgruppe						Gesamt		n
	1: 0-29+6 SSW		2: 30+0 – 35+6 SSW		3: ab 36+0 SSW				
Komplikationen	%	Absolut	%	Absolut	%	Absolut	%	Absolut	
Mind. 1 Komplikation	63,3	57	62,2	51	81,8	36	66,7	144	216
Sepsis	56,3	49	40,7	33	59,5	25	51,0	107	210
Perforation	25,8	23	23,2	19	32,6	14	26,2	56	214
Nekrose	21,6	19	22,5	18	33,3	14	24,3	51	210
Mechan. Ileus	16,9	12	18,8	12	25,9	7	19,1	31	162
Stenose	26,8	19	33,3	21	53,6	15	34,0	55	162
Atresie	15,9	11	32,3	20	18,5	5	22,8	36	158
Sek. Perforation	9,7	7	4,8	3	6,9	2	7,3	12	164
Erneute NEC	2,8	2	3,2	2	7,1	2	3,7	6	162
Abszeß	9,7	7	4,8	3	23,3	7	10,3	17	165
Fistel	7,1	5	3,2	2	11,5	3	6,3	10	158
Kurzdarmsyndrom	10,0	7	4,8	3	3,8	1	7,0	11	158
Cholestase	11,3	8	3,2	2	14,8	4	8,7	14	161
Chol. Hepatopathie	1,4	1	6,3	4	,0	0	3,1	5	160

Innerhalb des Gesamtkollektivs der Patienten traten am häufigsten folgende Komplikationen auf: Sepsis (51,0%) und postentzündliche Stenose (34,0%), gefolgt von Perforation (26,2%), Nekrose (24,3%) und Atresie (22,8%).

In Gruppe 1 fand sich am häufigsten die Komplikation Sepsis (56,3%), gefolgt von Stenose (26,8%), Perforation (25,8%) und Nekrose (21,6%).

In Gestationsgruppe 2 ereigneten sich am häufigsten Sepsis (40,7%), Stenose (33,3%), Atresie (32,3%), Perforation (23,2%) und Nekrose (22,5%).

Innerhalb der 3. Gruppe dominierten die Komplikationen Sepsis und Stenose (59,5 bzw. 53,6%), gefolgt von Nekrose (33,3%), Perforation (32,6%), mechanischem Ileus (25,9%) und Abszeß (23,3%).

Die folgende Tabelle 29 zeigt den gefundenen Zusammenhang zwischen der Komplikation „Atresie“ und der Zugehörigkeit zu einer bestimmten Gestationsgruppe: Hat sich bei einem NEC-Patienten eine Atresie entwickelt, so ist die Wahrscheinlichkeit, dass dieser Patient der Gestationsgruppe 1 bzw. 3 angehört, signifikant geringer, als dass er der Gruppe 2 angehört ($p = .012$ bzw. $p = .04$). In der vorliegenden Studie konnte also ein signifikanter Zusammenhang zwischen der

Komplikation „Atresie“ und ihrem Auftreten in der 2. Gestationsgruppe festgestellt werden.

Tab. 29: Logistische Regression AV: Gestationsgruppe

(Ref. Gruppe: 30+0-35+6 SSW)	0-29+6 SSW		ab 36+0 SSW	
	Exp(B)	Sig.	Exp(B)	Sig.
Sepsis	2,101	0,104	2,547	0,109
Perforation	0,544	0,281	2,976	0,108
Nekrose	0,562	0,294	2,575	0,165
Mechan. Ileus	1,286	0,682	1,625	0,505
Stenose	0,409+	0,087	1,040	0,951
Atresie	0,260*	0,012	0,255*	0,041
Sek. Perforation	3,392	0,144	0,195	0,233
Erneute NEC	1,015	0,990	1,200	0,901
Abszeß	2,375	0,427	4,804	0,147
Fistel	2,303	0,455	2,829	0,372
Kurzdarmsyndrom	1,487	0,698	0,047+	0,062
Cholestase	8,452+	0,082	4,809	0,242
Nagelkerkes R ² = ,295				
N=155; n=				
	67		26	

***p≤.001; **p≤.01; *p≤.05; +p≤.10; Koeffizienten werden als Odds Ratios (exp(B)) angegeben

Für eine ebenfalls durchgeführte lineare Regression der Komplikationen auf die metrische abhängige Variable „Gestationsalter in Tagen“ wurde die Komplikation „cholestatistische Hepatopathie“ ausgeschlossen, weil hierfür nur eine sehr geringe Fallzahl vorlag (Tab.30). Die lineare Regression der verbleibenden 11 Komplikationen auf die abhängige Variable Gestationsalter zeigte signifikante Zusammenhänge zwischen dem Gestationsalter der Patienten und den Komplikationen Perforation, Nekrose, postentzündliche Stenose, sekundäre Perforation und Kurzdarmsyndrom. Es ergaben sich hierbei folgende Zusammenhänge:

Eine Perforation trat umso eher ein, je höher das Gestationsalter der Kinder war; die Patienten, bei denen eine Perforation eingetreten war, waren nach Schätzungen des Modells ca. 15 Tage älter als die Kinder ohne erfolgte Perforation.

Analog hierzu kam es umso eher zu einer Nekrose des Darmes bzw. zu einer postentzündlichen Stenose, je älter die NEC-Patienten waren; diejenigen mit Nekrose bzw. Stenose waren geschätzt etwa 15,2 bzw. 12,7 Tage älter als die Kinder ohne derartige Komplikationen.

Demgegenüber traten eine sekundäre Perforation und ein Kurzdarmsyndrom nach diesem Modell umso eher ein, je geringer das Gestationsalter der Patienten war. Die Kinder mit sekundär perforiertem Darm waren geschätzt ca. 30 Tage jünger bezogen auf das Gestationsalter als die Kinder ohne sekundäre Perforation; die Patienten, welche ein Kurzdarmsyndrom nach NEC entwickelten, waren nach Schätzung dieses Modells ca. 25,2 Tage jünger als diejenigen ohne diese post-NEC-Komplikation.

Tab. 30: Lineare Regression zum Kriterium Gestationsalter

	B	Beta (stand.)	Sig.
Sepsis	-4,523	-,073	,418
Perforation	14,996*	,209	,023
Nekrose	15,187*	,207	,020
Mechan. Ileus	1,984	,025	,785
Stenose	12,682*	,191	,037
Atresie	2,792	,038	,645
Sek. Perforation	-29,782**	-,247	,004
Erneute NEC	6,234	,036	,672
Abszeß	3,866	,036	,708
Fistel	-,862	-,007	,941
Kurzdarmsyndrom	-25,145*	-,209	,028
Cholestase	,256	,002	,981

R² = ,151
Adj. R² = ,080
N=

***p≤.001; **p≤.01; *p≤.05; +p≤.10

4.3.3.1 Lokalisation von Stenose und Atresie

Bei insgesamt 55 Patienten trat eine postentzündliche Stenose auf, die exakte Lokalisation derselben ließ sich jedoch bei 4 dieser Patienten nicht ermitteln.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv der Patienten trat die Stenose in 64,7% der Fälle nur im Dickdarm auf; eine Stenosierung ausschließlich des Dünndarmes bzw. des Dünn- und zugleich Dickdarmes ereignete sich bei nur jeweils 19,6 bzw. 15,7% der Fälle (Tab.31).

Innerhalb der 3 Gestationsgruppen war die Stenose ebenfalls weit am häufigsten ausschließlich im Dickdarm lokalisiert:

In Gestationsgruppe 1 fand sich die Stenosierung zu 55,6% nur im Dickdarm, in ca. einem Drittel der Fälle (33,3%) ausschließlich im Dünndarm; lediglich bei 11,1% der Patienten waren sowohl Dünn- als auch Dickdarm von dieser Komplikation betroffen.

In Gruppe 2 war sogar annähernd in 2/3 der Fälle (73,7%) nur der Dickdarm befallen; ein ausschließlicher Dünndarmbefall bzw. ein Befall von Dün- und zugleich Dickdarm fanden sich nur bei 10,5 bzw. 15,8% der Patienten.

Innerhalb der 3. Gruppe war ebenfalls in mehr als der Hälfte der Fälle nur der Dickdarm stenosiert (64,3%), jedoch zu immerhin 21,4% sowohl Dün- als auch Dickdarm. Ein alleiniger Dünndarmbefall fand sich bei 14,3% der Kinder.

Eine Atresie als Folge der NEC trat bei insgesamt 36 Patienten auf. Für 32 dieser Patienten war eine Lokalisation der Atresie zu ermitteln.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv der Patienten fand sich die Atresie weit am häufigsten ausschließlich im Dickdarm (62,5%) und nur zu jeweils 18,8% im Dün- bzw. Dün- und zugleich Dickdarm (Tab.31).

In Gestationsgruppe 1 fand sich eine recht gleichmäßige Verteilung für die Lokalisation der Atresien: in jeweils 30% der Fälle waren nur der Dünndarm bzw. nur der Dickdarm befallen; bei 40% der Kinder waren sowohl der Dün- als auch der Dickdarm von der Atresie betroffen.

In Gruppe 2 war die Atresie weit am häufigsten nur im Dickdarm (76,5%), gefolgt von einem alleinigen Dünndarmbefall (17,6%), lokalisiert. Lediglich bei 5,9% der Kinder waren sowohl Dün- als auch Dickdarm davon betroffen.

Innerhalb der 3. Gruppe befand sich die Atresie in 80% nur im Dickdarm und zu 20% sowohl in Dün- als auch in Dickdarm. Ein alleiniger Dünndarmbefall kam in dieser Gruppe nicht vor.

Tab. 31: Abhängigkeit der Lokalisation von Stenose und Atresie von der Gestationsgruppe

	Gestationsgruppe						Gesamt	
	1: 0-29+6 SSW		2: 30+0 – 35+6 SSW		3: ab 36+0 SSW			
Lokalisation	%	Absolut	%	Absolut	%	Absolut	%	Absolut
<i>Stenose</i>								
Nur Dünndarm	33,3	6	10,5	2	14,3	2	19,6	10
Nur Dickdarm	55,6	10	73,7	14	64,3	9	64,7	33
Dünn- und Dickdarm	11,1	2	15,8	3	21,4	3	15,7	8
<i>Atresie</i>								
Nur Dünndarm	30,0	3	17,6	3	,0	0	18,8	6
Nur Dickdarm	30,0	3	76,5	13	80,0	4	62,5	20
Dünn- und Dickdarm	40,0	4	5,9	1	20,0	1	18,8	6

Es konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Gestationsgruppe einerseits und der Lokalisation einer Stenose (χ^2 (df=4)=3,74; p= .44) bzw. Atresie (χ^2 (df=4)=8,00; p= .09) andererseits festgestellt werden. Auch mittels einer linearen Regression auf die metrische Variable „Gestationsalter in Tagen“ konnten keine signifikanten Effekte gefunden werden. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass aufgrund der sehr geringen Fallzahlen und der damit verbundenen geringen Teststärke belastbare Aussagen nur unter Vorbehalt zu treffen sind.

Allerdings lassen sich folgende Tendenzen erkennen (Tab.31):

Eine alleinige Stenosierung des Dünndarmes fand sich in der 1. Gestationsgruppe deutlich häufiger als in Gruppe 2 bzw. 3; die Wahrscheinlichkeit für eine Stenosierung von sowohl Dünn- als auch Dickdarm scheint mit zunehmendem Gestationsalter zuzunehmen.

Ähnlich der Stenosierung konnte für die Atresie auch innerhalb der 3 Gruppen ein Dominieren des reinen Dickdarmbefalls beobachtet werden, insbesondere in den Gruppen 2 und 3, mit einer tendenziellen Zunahme des reinen Dickdarmbefalles mit steigender Gestationsgruppe, sowie eine Häufung des alleinigen Dünndarmbefalles in Gruppe 1 im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen.

4.3.3.2 Summe der Komplikationen

Innerhalb des Gesamtkollektivs der Patienten mit nekrotisierender Enterokolitis (n=216) traten pro Patient durchschnittlich 1,9 Komplikationen auf (sd=1,9; Tab.32).

In Gestationsgruppe 1 lag der Mittelwert für die Gesamtzahl der Komplikationen pro Patient bei ebenfalls 1,9 (sd=2,1), für Gruppe 2 bei 1,7 (sd=1,9) und für Gruppe 3 bei 2,3 (sd=1,7).

Tab. 32: Anzahl der Komplikationen in Abhängigkeit von der Gestationsgruppe

Gestationsgruppe	Anzahl der Komplikationen		
	MW	sd	n
1: 0-29+6 SSW	1,9	2,1	90
2: 30+0 – 35+6 SSW	1,7	1,9	82
3: ab 36+0 SSW	2,3	1,7	44
Gesamt	1,9	1,9	216

Nach einer univariaten Varianzanalyse (ANOVA) ergaben sich keine signifikanten Mittelwertsunterschiede innerhalb der 3 Gestationsgruppen ($F(2,213)=1,06$; $p=.35$).

Auch das Gestationsalter in Tagen zeigte keine Korrelation zur Anzahl der möglichen Komplikationen ($r=.048$; $p=.48$).

4.3.3.3 Komplikationen und Therapieregime

Anschließend wurde untersucht, ob bestimmte Spätkomplikationen in Abhängigkeit vom jeweiligen gewählten Therapieregime ggf. häufiger auftreten (Tab.33). Hierzu ist jedoch anzumerken, dass die konservative und operative Gruppe der Patienten sich z.T. deutlich unterscheiden, insbesondere in Bezug auf den Schweregrad der NEC (vgl. Tab.35), und somit ein Vergleich dieser beiden Gruppen nicht unproblematisch ist.

Dennoch wurde versucht, auf die genannte Fragestellung eine Antwort zu finden. Die frühen Komplikationen Sepsis, Perforation und Nekrose wurden hierbei ausgeschlossen.

In Tabelle 33 werden zudem die Ergebnisse einer bivariaten Testung (Phi-Koeffizient gibt hierbei die Stärke des Zusammenhanges zwischen Therapieregime und den Komplikationen an) dargestellt. Es zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten folgender Komplikationen bei den operativ versorgten im Vergleich zu den rein konservativ behandelten Patienten:

- postentzündliche Stenose
- postentzündliche Atresie
- Abszeß
- Fistel
- Kurzdarmsyndrom und
- Intrahepatische Cholestase

Tab. 33: Abhängigkeit der Spätkomplikationen vom Therapieregime

	Therapieregime				Gesamt		n	Phi	p
	konservativ		operativ		%	Absolut			
Komplikationen	%	Absolut	%	Absolut	%	Absolut			
Kompl. vorhanden	23,3	21	97,7	125	67,0	146	218		
Mechan. Ileus	13,8	8	22,9	24	19,6	32	163	0.109	.163
Stenose	12,1	7	46,7	49	34,4	56	163	0.349	.000
Atresie	3,4	2	33,7	34	22,6	36	159	0.348	.000
Sek. Perforation	6,7	4	8,5	9	7,8	13	166	0.033	.674
Erneute NEC	5,0	3	3,8	4	4,3	7	164	0.027	.725
Abszeß	1,7	1	15,0	16	10,2	17	167	0.211	.006
Fistel	1,7	1	10,8	11	7,5	12	160	0.165	.036
Kurzdarmsyndrom	,0	0	10,9	11	6,9	11	159	0.207	.009
Cholestase	,0	0	14,4	15	9,2	15	163	0.240	.002
Chol. Hepatopathie	,0	0	4,9	5	3,1	5	161	0.136	.084

Bei der multivariaten Testung des Zusammenhanges zwischen den späteren Komplikationen und dem Therapieregime fanden sich die folgenden signifikanten Zusammenhänge (Tab.34): eine Stenose bzw. Atresie entwickelten sich signifikant häufiger bei den operierten Patienten als bei den rein konservativ behandelten Patienten ($p = .001$ bzw. $p = .000$); eine erneute NEC trat bei den operierten Patienten

signifikant seltener auf als bei den rein konservativ therapierten NEC-Kindern ($p = .046$).

Tab. 34: Logistische Regression zum Zusammenhang von Komplikationen und Therapieregime

AV: Operativ (Referenz: Konservativ)		
	Exp(B)	Sig.
Mechan. Ileus	0,54	0,360
Stenose	9,30***	0,001
Atresie	15,84***	0,000
Sek. Perforation	0,59	0,529
Erneute NEC	0,09*	0,046
Abszeß	12,04	0,107
Fistel	0,56	0,602
Kurzdarmsyndrom	6,34	0,268
Cholestase	3,78	0,426
Chol. Hepatopathie	4,15	0,405

Penalized log likelihood = -70.628
n=158

*** $p \leq .001$; ** $p \leq .01$; * $p \leq .05$; + $p \leq .10$; Koeffizienten werden als Odds Ratios (exp(B)) angegeben

Anschließend wurde für die multivariate Testung des Zusammenhanges zwischen den Komplikationen der NEC und dem gewählten Therapieregime als weiterer Kontrollfaktor der jeweilige Schweregrad der NEC (Stadium nach Walsh und Kliegman; 251) mitberücksichtigt, um die konservative und operative Gruppe besser vergleichen zu können (Tab.35 u. 36).

Tab. 35: Abhängigkeit des Therapieregimes vom Walsh-Stadium

	Therapieregime				Gesamt	
	konservativ		operativ		%	Absolut
Walsh-Stadium	%	Absolut	%	Absolut	%	Absolut
IA	17,2%	10	0%	0	5,5%	10
IB	10,3%	6	0%	0	3,3%	6
IIA	34,5%	20	11,2%	14	18,6%	34
IIB	34,5%	20	15,2%	19	21,3%	39
IIIA	1,7%	1	28,8%	36	20,2%	37
IIIB	1,7%	1	44,8%	56	31,1%	57

Auch unter Kontrolle des Schweregrades liegt das Risiko, eine postentzündliche Stenose zu entwickeln, bei operativer Therapie signifikant höher als bei rein konservativer Therapie ($p = .004$). Ebenfalls ist das Risiko für eine Atresie höher.

Das Risiko einer sekundären Perforation oder einer erneuten NEC war bei den operativ versorgten Kindern hingegen in der Tendenz ($p < .10$) niedriger.

Tab. 36: Logistische Regression zum Zusammenhang von Komplikationen und Therapieregime

AV: Operativ (Referenz: Konservativ)		
	Exp(B)	Sig.
Mechan. Ileus	0,04	0,116
Stenose	78,61	0,039
Atresie	8,44	0,048
Sek. Perforation	0,01	0,073
Erneute NEC	0,01	0,062
Abszeß	1,28	0,911
Fistel	5,72	0,553
Kurzdarmsyndrom	8,13	0,391
Cholestase	2,41	0,787
Chol. Hepatopathie	0,03	0,180
Walsh-Stadium (metr.)	1,72	0,028
Penalized log likelihood = -70.628		
N=158		

*** $p \leq .001$; ** $p \leq .01$; * $p \leq .05$; + $p \leq .10$; Koeffizienten werden als Odds Ratios (exp(B)) angegeben

4.3.3.4 Zeitpunkt der ersten OP und Komplikationen

Das Intervall zwischen Beginn der ersten NEC-Symptome und der ersten Operation lag bezogen auf das Gesamtkollektiv der Patienten im Mittel bei 4,2 Tagen (sd=10,3), für Gruppe 1 bei 5,3 Tagen (sd=12,7), für Gruppe 2 bei 3,8 Tagen (sd=9,4) und für Gruppe 3 bei 3,1 Tagen (sd=6,5; Tab.37).

Tab. 37: Abhängigkeit des Intervalls Krankheitsbeginn (KHB) bis 1.OP (in Tagen) von der Gestationsgruppe

Gestationsgruppe	Intervall KHB-OP1 in Tagen		
	MW	sd	n
1: 0-29+6 SSW	5,3	12,7	53
2: 30 + 0 – 35+6 SSW	3,8	9,4	49
3: ab 36+0 SSW	3,1	6,5	29
Gesamt	4,2	10,3	131

Bezogen auf das Intervall lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gestationsgruppen vor (ANOVA: $F(2;128)=0,493$; $p=.61$). Es bestand außerdem

keine Korrelation zwischen der metrischen Variablen „Gestationsalter“ und dem Intervall zwischen Krankheitsbeginn und erster OP ($r=-.10$; $p=.26$)

Zur Analyse, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Komplikationen und dem Zeitpunkt der ersten Operation geben könnte, wurde eine lineare Regression durchgeführt (Tab.38). Neben den Komplikationen wurde als Prädiktor ebenfalls wieder der Schweregrad der NEC (s-fach gestuft) als Kontrollvariable aufgenommen.

Hierbei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang nur für den mechanischen Ileus ($B=6.5$; $t=3,03$; $p<.05$): Kinder, die einen mechanischen Ileus entwickelten, wurden nach Schätzungen des Modells 6,5 Tage später operiert. In der Tendenz zeigte sich auch ein Zusammenhang zwischen dem Intervall bis zur ersten OP und dem Eintreten einer sekundären Perforation: Patienten mit einer sekundären Perforation wurden nach Schätzungen des Modells 5,4 Tage später operiert, dieser Zusammenhang war jedoch nicht signifikant.

Erwartungsgemäß existiert ein negativer Zusammenhang zwischen der Dauer bis zur ersten OP und dem als Kontrollvariable einbezogenen Schweregrad der NEC: Je höher der Schweregrad, desto früher die erste OP.

Tab. 38: Lineare Regression AV: Intervall bis OP in Tagen

	B	Stand. Beta	Sig.
Sepsis	-2,48	-0,13	,196
Perforation	5,39	0,28	,153
Nekrose	-0,46	-0,02	,843
Mechan. Ileus	6,50**	0,31**	,003
Stenose	-1,50	-0,08	,421
Atresie	-2,17	-0,11	,248
Sek. Perforation	5,43+	0,19+	,061
Erneute NEC	5,25	0,12	,215
Abszeß	0,93	0,04	,750
Fistel	0,52	0,02	,874
Kurzdarmsyndrom	1,44	0,05	,659
Cholestase	-1,48	-0,05	,625
Chol. Hepatopathie	-1,62	-0,04	,726
Schweregrad	-4,39**	-0,54**	,005

$R^2 = .310$ (R^2 adj. = .198)

*** $p\leq.001$; ** $p\leq.01$; * $p\leq.05$; + $p\leq.10$;

4.3.4 Letzte Gewichtserhebung

Als Parameter für den gastroenterologischen Outcome der NEC-Kinder wurde das letzte dokumentierte Körpergewicht in Gramm (Gewicht bei Verlegung, Entlassung oder am Todestag) herangezogen. Da dieses letzte Körpergewicht bei den einzelnen Patienten zu ganz unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben wurde, wurden die Gewichtsgrößen mit dem jeweiligen korrigierten Lebensalter in Beziehung gesetzt, um die einzelnen Patienten miteinander vergleichen zu können.

Es ergab sich ein mittleres Gewicht von ca. 4906 g (sd=3517,4) für die Gesamtheit der Patienten. Das minimale zuletzt erhobene Gewicht lag bei 600 g, das maximale bei 24,5 kg. Abbildung 7 zeigt den Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und dem jeweiligen korrigierten Lebensalter der Kinder.

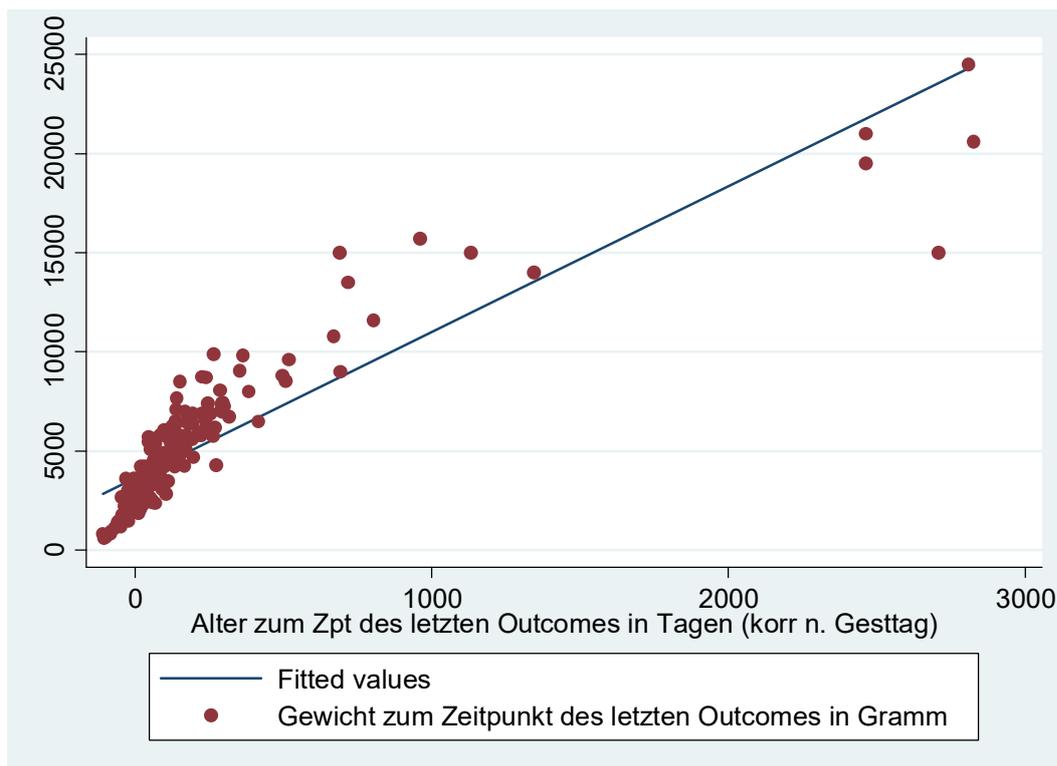


Abb. 7: Bivariate Verteilung: Alter zum Zeitpunkt des letzten Outcome und Gewicht in Gramm

Im Weiteren wurde der Zusammenhang getrennt für die 3 Gestationsgruppen betrachtet.

Die Einteilung der Patienten in die 3 Gestationsgruppen war nur für 216 Patienten möglich, was den abweichenden Mittelwert für das Gesamtkollektiv der Patienten in der folgenden Tabelle erklärt (MW=4906,4; sd=3531,4).

Innerhalb der Gruppe 1 lag das mittlere Gewicht bei 4238,9 g (sd=2691,3), das minimale Gewicht bei 600,0 g und das maximale bei 15,0 kg.

In Gruppe 2 betrug das mittlere Körpergewicht 5385,1 g (sd=4546,6) mit einem Minimum bei 1420,0 g und einem Maximum bei 24,5 kg.

In Gruppe 3 wogen die Kinder im Mittel 5379,6 g (sd=2612,6) mit einem Minimum bei 2330,0 g und einem Maximum bei 15,7 kg.

Die folgende graphische Darstellung (Abb.8) mit den 3 Regressionsgeraden zeigt den Zusammenhang zwischen dem korrigierten Lebensalter und dem letzten erhobenen Körpergewicht getrennt für die drei Gestationsgruppen.

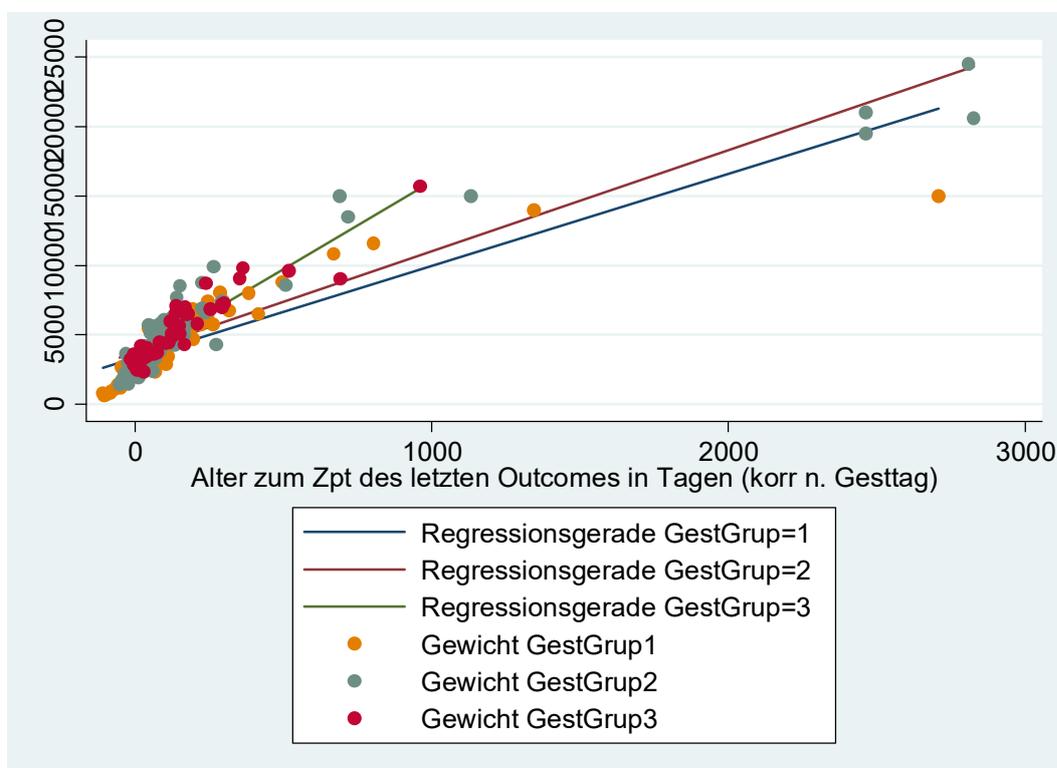


Abb. 8: Gewicht und korrigiertes Alter bei Outcome getrennt für die 3 Gestationsgruppen

Wie an der Grafik zu sehen, wächst das Gewicht zum Zeitpunkt der letzten Erhebung mit dem korrigierten Alter umso stärker, je höher die Gestationsgruppe ist.

Über das letzte Körpergewicht der Patienten hinaus konnten im Rahmen dieser Studie keine weiteren Parameter zur Beurteilung des längerfristigen gastroenterologischen und neurologischen Outcome der Patienten erhoben werden, da dies nur im Rahmen einer prospektiven Studie möglich bzw. sinnvoll ist.

4.4 Spezielle Fragestellungen

4.4.1 Prognostischer Wert der Laborparameter für die Therapieentscheidung

Im Folgenden sollte untersucht werden, ob die pathologische Veränderung eines oder mehrerer Laborparameter (CRP-Erhöhung, Hyponatriämie, Thrombozytopenie, metabolische Azidose) als Prädiktor für die Notwendigkeit einer operativen Therapie dienen könnte.

Hierbei wurden sowohl die Laborwerte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als auch die Laborwerte des zweiten Messzeitpunktes berücksichtigt. Allerdings gab es in diesem Zusammenhang große Informationslücken: insgesamt hatten nur 104 Patienten für alle acht Laborparameter jeweils gültige Werte.

Insgesamt waren von 218 Patienten mit NEC 58,7% operativ und 41,3% konservativ versorgt worden. Tabelle 39 zeigt die prozentuale Verteilung des Therapieregimes bei jeweiligem Vorliegen eines pathologisch veränderten Laborwertes.

Tab. 39: Prozentuale Verteilung des Therapieregimes in Abhängigkeit von pathologischen Laborparametern

Pathologische Laborparameter	Therapieregime			
	konservativ		operativ	
	%	Absolut	%	Absolut
<i>Gesamtgruppe</i>	41,3	90	58,7	128
Thrombozytopenie	25,0	5	75,0	15
Thrombozytopenie t2	23,1	3	76,9	10
CRP erhöht	33,3	39	66,7	78
CRP erhöht t2	31,8	7	68,2	15
Metabolische Azidose	14,3	4	85,7	24
Metabolische Azidose t2	41,7	5	58,3	7
Hyponatriämie	30,4	14	69,6	32
Hyponatriämie t2	20,0	2	80,8	8

Von denjenigen Patienten, die im Labor bei Diagnosestellung der NEC eine Thrombozytopenie $< 100.000/\mu\text{l}$ aufgewiesen hatten, waren 75% operativ und nur 25% der Patienten konservativ behandelt worden. Bei den Patienten mit Nachweis einer Thrombozytopenie im weiteren Krankheitsverlauf (2. Messwert) waren ebenfalls 76,9% operiert und nur 23,1% der Kinder rein konservativ behandelt worden.

Bei den NEC-Kindern mit CRP-Erhöhung ($> 0,5 \text{ mg/dl}$) in der ersten Labormessung wurden 66,7% operativ und 33,3% konservativ therapiert. Ähnlich verhielt es sich im Falle einer CRP-Erhöhung im weiteren Verlauf (68,2% operierte und 31,8% rein konservativ versorgte Patienten).

Von den Patienten, bei denen initial eine metabolische Azidose ($\text{pH} < 7,30$ und $\text{BE} < -3,3$) nachgewiesen worden war, wurden sogar 85,7% operiert und nur 14,3% konservativ behandelt. Bei Patienten mit Azidose im weiteren Krankheitsverlauf waren demgegenüber 58,3% operiert bzw. 41,7% konservativ versorgt worden.

Von denjenigen Patienten, die primär eine Hyponatriämie $< 135 \text{ mmol/l}$ aufwiesen, wurden 69,6% operiert und 30,4% rein konservativ therapiert. Bei Hyponatriämie zum zweiten Messzeitpunkt fanden sich sogar 80,8% operierte und nur 20,0% konservativ behandelte Kinder.

Um die Effekte einzelner pathologisch veränderter Laborwerte auf die Therapieentscheidung multivariat zu untersuchen, wurde eine multinomiale logistische Regressionsanalyse mit der Therapieentscheidung als abhängiger Variable und den Laborbefunden als Prädiktoren durchgeführt (Tab. 40).

Die vom Modell berechneten Effekte einzelner Laborparameter auf die Therapieentscheidung werden als odd's ratios angegeben. Odds ratios größer 1 deuten auf einen positiven Zusammenhang zwischen dem Prädiktor und der abhängigen Variable hin, odds ratios kleiner eins auf einen negativen Zusammenhang. Das Referenzmerkmal der abhängigen Variable ist dabei „konservative Therapie“.

Tab. 40: Multinomiale logistische Regression zur Vorhersage des Therapieregimes

AV: Operative Therapie (Referenzkategorie: Konservative Therapie)

	Exp(B)	Sig.
Thrombozytopenie	5,42	0,1267
CRP erhöht	4,37**	0,002
metabol. Azidose	2,87	0,134
Hyponatriämie	3,56*	0,022

Nagelkerkes R² = 0,326

n=104

***p≤.001; **p≤.01; *p≤.05; +p≤.10; Koeffizienten werden als Odds Ratios (exp(B)) angegeben

Signifikante Prädiktoren für eine operative Therapie waren der vorliegenden Analyse nach erhöhte CRP-Werte und eine Hyponatriämie. Bei erhöhten CRP-Werten (über 0,5 mg/dl) erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für eine Operation des Patienten um das 4,4 fache, bei einer Hyponatriämie (kleiner 135 mmol/l) um das 3,6 fache.

4.4.2 Prognostischer Wert der Laborparameter für den 30-Tages-Outcome

Anschließend war von Interesse, ob einzelne oder mehrere der Laborparameter der ersten bzw. zweiten Messung eine Aussage über den Outcome der NEC-Kinder nach 30 Tagen erlauben könnten. Auch dies wurde multivariat getestet.

Es zeigte sich, dass das Vorhandensein einer metabolischen Azidose zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nach Schätzungen einer Cox-Regression (Tab. 41) ein Versterben des NEC-Patienten innerhalb der ersten 30 Tage seit Krankheitsbeginn wahrscheinlicher machte (Exp(B)=.086; p<0.001).

Tab. 41: Cox-Regression zum Ereignis Exitus für die ersten 30 Tage nach KHB in Abhängigkeit von Laborparametern

	Exp(B)	Sig.
Thrombozytopenie	,928	,928
CRP erhöht	,196	,123
metabol. Azidose	,086***	,000
Hyponatriämie	,867	,825
-2 Log Likelihood=86,619		
Sig->Chi²=,000		

***p≤.001; **p≤.01; *p≤.05; +p≤.10; Koeffizienten werden als Odds Ratios (Exp(B)) angegeben

Gültige Laborwerte zum zweiten Messzeitpunkt gab es nur für insgesamt 26 Patienten. Diese viel zu geringe Patientenzahl ließ eine vergleichbare Schätzung für die Laborwerte zum zweiten Messzeitpunkt nicht zu.

4.4.3 Prognostischer Wert der Laborparameter für den längerfristigen Outcome

Mittels einer Cox-Regression konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen einer metabolischen Azidose zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht nur die Mortalität nach 30 Tagen, sondern auch die längerfristige Mortalität erhöhte ($p < 0.001$; Tab.42). Für diese Berechnung musste allerdings der gesamte Beobachtungszeitraum (Tag des Krankheitsbeginns bis 12 Monate nach Krankheitsbeginn) berücksichtigt werden, weil nach den ersten 30 Tagen nach NEC-Beginn kaum noch weitere Patienten verstorben waren und somit eine isolierte Analyse für die Mortalität ab dem zweiten Monat nach Krankheitbeginn nicht möglich war.

Tab. 42: Cox-Regression zum Ereignis Exitus für die ersten 12 Monate nach KHB in Abhängigkeit von Laborparametern

	Exp(B)	Sig.
Thrombozytopenie	,520	,329
CRP erhöht	,167	,087
metabol. Azidose	,068***	,000
Hyponatriämie	1,010	,987
-2 Log Likelihood=94,837		
Sig->Chi²=,000		

***p≤.001; **p≤.01; *p≤.05; +p≤.10; Koeffizienten werden als Odds Ratios (Exp(B)) angegeben

Wegen der zu geringen Anzahl gültiger Werte für die Laborparameter der zweiten Messung konnte für die später erhobenen Laborwerte keine vergleichbare Schätzung vorgenommen werden.

4.4.4 Prognostischer Wert der radiologischen Zeichen für die Therapieentscheidung

Tab. 43: Prozentuale Verteilung des Therapieregimes in Abhängigkeit von radiologischen Zeichen

Radiologische Zeichen kombiniert (Röntgen und Sonografie)	Therapieregime			
	konservativ		operativ	
	%	Absolut	%	Absolut
Gesamtgruppe	41,3	90	58,7	128
Meteorismus	41,3	50	58,7	71
Distension	44,0	22	56,0	28
Verdickte Darmwand	36,2	17	63,8	30
Pneumatosis intestinalis	30,2	39	69,8	90
Pneumatosis hepatis	29,3	22	70,7	53
Freie Luft	0	0	100	33
Aszites	25,4	16	74,6	47
Ileus	29,0	20	71,0	49

Anschließend wurde untersucht, ob der Nachweis einzelner radiologischer Zeichen im konventionellen Röntgen und/ oder Sonogramm einen prädiktiven Wert für die Therapieentscheidung besitzen könnte. Hierbei galt das jeweilige radiologische Zeichen pro Patient als vorhanden, wenn es im konventionellen Röntgen und/ oder Sonogramm gesehen worden war (Summeninformation aus Röntgen und Sonografie, siehe Tab.43).

Von denjenigen Patienten, bei denen Meteorismus in der radiologischen Diagnostik festgestellt worden war, waren 58,7% operativ und 41,3% konservativ versorgt worden.

Unter den Patienten mit Nachweis einer Distension waren 56,0% operiert und 44,0% rein konservativ behandelt worden.

Von denjenigen Patienten, die eine Darmwandverdickung aufwiesen, waren 63,8% operativ und 36,2% konservativ therapiert worden.

Unter den NEC-Kindern mit Nachweis einer Pneumatosis intestinalis im Röntgen und/ oder bei der Sonografie waren 69,8% operiert worden und 30,2% konservativ versorgt worden.

Bei den Patienten mit nachgewiesener Pneumatosis hepatis waren 70,7% operativ und 29,3% konservativ behandelt worden.

Bei Nachweis von freier Luft in der Bildgebung waren erwartungsgemäß alle NEC-Patienten operiert worden.

Von den Patienten mit Aszites waren 74,6% operiert und 25,4% rein konservativ behandelt worden. Ähnlich verhielt es sich bei nachgewiesenem Ileus (71,0% operativ vs. 29,0% konservativ).

Mittels einer multivariaten Testung (Tab. 44) konnte gezeigt werden, dass sich bei Nachweis einer Pneumatosis intestinalis ($p \leq .001$) sowie bei nachgewiesener Perforation ($p \leq .01$) die Wahrscheinlichkeit für eine operative Therapie signifikant erhöhte. Der Nachweis von Aszites bzw. eines Ileus erhöhte nur in der Tendenz, nicht jedoch signifikant, die OP-Wahrscheinlichkeit ($.10 \leq p \leq .05$).

Dementsprechend waren der vorliegenden Analyse zufolge nur eine Pneumatosis intestinalis und freie Luft in der Bildgebung voneinander unabhängige, signifikante Prädiktoren für die Operationswahrscheinlichkeit.

Tab. 44: Binäre logistische Regression zum Zusammenhang radiologische Zeichen (Röntgen und Sonografie) und Therapieregime

	Exp(B)	Sig.
Meteorismus	1.13	0.736
Distension	.80	0.576
Verdickte Darmwand	.98	0.961
Pneumatosis intestinalis	6.15***	0.000
Pneumatosis hepatis	1.27	0.526
Freie Luft	162.39**	0.001
Aszites	2.13+	0.058
Ileus	1.99+	0.074
Penalized log Likelihood=-88.480		
Sig->Chi ² =,000		
n=199		

*** $p \leq .001$; ** $p \leq .01$; * $p \leq .05$; + $p \leq .10$; Koeffizienten werden als Odds Ratios (Exp(B)) angegeben; multinomiales Logistisches Modell mit penalized log likelihood Schätzung nach Firth. Die Firthkorrektur mußte angewandt werden, weil innerhalb der Daten das Phänomen der vollständigen bzw. quasi vollständigen Separation vorlag. Dieses kann unter anderm wegen geringer Fallzahlen auftreten und führt dazu, dass die klassische maximum likelihood Schätzung zu falschen Resultaten führt.

4.4.5 Prognostischer Wert der radiologischen Zeichen für den 30-Tages-Outcome

Im Folgenden sollte untersucht werden, ob das Vorhandensein der einzelnen bildgebenden Zeichen im konventionellen Röntgen oder Sonogramm einen Vorhersagewert für den Outcome bis 30 Tage nach NEC-Beginn zulässt.

Auch hier wurde pro radiologischem Zeichen mit der Summeninformation aus Röntgen und/ oder Sonografie gerechnet.

Bei der multivariaten Testung (Cox-Regression; Tab. 45) zeigte sich, dass eine nachgewiesene Pneumatosis intestinalis die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant erhöht ($p \leq .01$), wohingegen das Vorhandensein von Aszites die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant verringert ($p \leq .01$). Der Nachweis einer Pneumatosis hepatis bzw. einer Perforation war in der vorliegenden Analyse dagegen nur in der Tendenz, nicht jedoch signifikant, mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden (für beides $.10 \leq p \leq .05$).

Tab. 45: Cox-Regression zum Ereignis Exitus für die ersten 30 Tage nach KHB in Abhängigkeit von Zeichen (Röntgen und Sonografie)

	Exp(B)	Sig.
Meteorismus	,482	,200
Distension	1,270	,727
Verdickte Darmwand	,582	,322
Pneumatosis intestinalis	6,935**	,003
Pneumatosis hepatis	,311+	,065
Freie Luft	,375+	,084
Aszites	,156**	,001
Ileus	,882	,809
-2 Log Likelihood=150,589		
Sig->Chi ² =,001		
n=197		

*** $p \leq .001$; ** $p \leq .01$; * $p \leq .05$; + $p \leq .10$; Koeffizienten werden als Odds Ratios (Exp(B)) angegeben

4.4.6 Prognostischer Wert der radiologischen Zeichen für den längerfristigen Outcome

Anschließend wurde analysiert, ob der Nachweis einzelner Zeichen im Röntgen und/ oder im Sonogramm einen prognostischen Wert für das längerfristige Überleben

besitzen könnte. Auch hier wurde der gesamte Zeitraum (vom Tage des NEC-Beginns bis 12 Monate nach Krankheitsbeginn) berücksichtigt.

Mittels multivariater Testung (Cox-Regression; Tab. 46) konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein einer Pneumatosis intestinalis die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant erhöht ($p \leq .01$), wohingegen der Nachweis von Aszites oder freier Luft die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant verringern ($p \leq .05$). Der Nachweis einer Pneumatosis hepatis ist hier tendenziell, jedoch nicht signifikant, mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden ($p \leq .10$).

Tab. 46: Cox-Regression zum Ereignis Exitus für die ersten 12 Monate nach KHB in Abhängigkeit von Zeichen (Röntgen und Sonografie)

	Exp(B)	Sig.
Meteorismus	,417	,097
Distension	1,514	,534
Verdickte Darmwand	,539	,222
Pneumatosis intestinalis	5,906**	,002
Pneumatosis hepatis	,345+	,051
Freie Luft	,318*	,023
Aszites	,198**	,001
Ileus	1,226	,670
<hr/>		
-2 Log Likelihood=186,767		
<hr/>		
Sig->Chi ² =,000		
n=197		

*** $p \leq .001$; ** $p \leq .01$; * $p \leq .05$; + $p \leq .10$; Koeffizienten werden als Odds Ratios (Exp(B)) angegeben

Der vorliegenden Analyse zufolge besitzen für den 30-Tages-Outcome nur die Pneumatosis intestinalis und ein Aszites-Nachweis einen prädiktiven Wert; bezogen auf den gesamten Outcome (Tag des Krankheitsbeginns bis 12 Monate nach NEC-Beginn) erlauben eine nachgewiesene Pneumatosis intestinalis, Aszites sowie eine nachgewiesene Perforation unabhängig voneinander eine Vorhersage über die Überlebenswahrscheinlichkeit.

4.4.7 Sensitivität und Spezifität von Sonografie vs. Röntgen

Interessant bezüglich der NEC-Diagnostik ist die Frage, ob die abdominelle Sonografie oder die konventionelle Röntgen-Abdomen-Übersichtsaufnahme die sensitivere bzw. spezifischere Untersuchungsmethode ist.

Eine Untersuchung der Spezifität der radiologischen Zeichen war in unserem Patientengut - mit Ausnahme der freien Luft im Röntgen/ Sonogramm mit Bestätigung oder Ausschluss einer Perforation im intraoperativen Situs – nicht möglich, weil hierfür der Einschluß von falsch positiven, letztlich widerlegten Befunden bzw. von NEC-verdächtigten, jedoch letztlich unbestätigten NEC-Fällen nötig gewesen wäre.

Das Problem einer Untersuchung der Sensitivität von Röntgen vs. Sonografie besteht auch darin, dass es - außer bei dem Zeichen „freie Luft“ – letztlich keinen Beweis dafür gibt, dass die entsprechenden Befunde zum Zeitpunkt der Röntgen- bzw. sonografischen Untersuchung tatsächlich vorlagen.

Ein weiteres Problem stellt dar, dass pro Patient die jeweilige Röntgenaufnahme und Sonografie nicht immer am gleichen Tag durchgeführt worden waren, so dass die röntgenologischen und sonografischen Befunde nicht uneingeschränkt miteinander verglichen werden können. Darüberhinaus wurden nicht bei allen Patienten sowohl Röntgen als auch Sonografie durchgeführt.

Es konnte also nur für das Zeichen „freie Luft“ eine Aussage über die Sensitivität/ Spezifität von Röntgen- vs. sonografischer Untersuchung getroffen werden, siehe unten.

Für die folgende Tabelle (Tab. 47) wurden nur die Patienten einbezogen, bei denen sowohl eine Röntgen- als auch eine sonografische Untersuchung durchgeführt worden war.

Tab. 47: Häufigkeit der Zeichen im Röntgen bzw. Sonogramm

	Röntgen		Sonografie		Kombiniert		n
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	
Meteorismus	75	61,5	39	32,0	83	68,0	122
Distension	30	24,8	11	9,1	36	29,8	121
Verdickte Darmwand	24	19,8	14	11,6	36	29,8	121
Pneumatoxis intestinalis	75	61,0	81	65,9	91	74,0	123
Pneumatoxis hepatis	25	20,5	46	37,7	53	43,4	122
Freie Luft	14	11,3	7	5,6	16	12,9	124
Aszites	3	2,5	54	44,6	54	44,6	121
Ileus	17	14,0	47	38,8	58	47,9	121

Meteorismus wurde im konventionellen Röntgen- Abdomen bei 61,5% der Patienten, sonografisch dagegen nur bei 32,0% der NEC-Kinder beschrieben. Unter Berücksichtigung

sichtigung beider Untersuchungsmethoden wurde Meteorismus jedoch bei 68,0% der Kinder diagnostiziert.

Eine Distension der Darmschlingen fand sich röntgenologisch bei 24,8% und sonografisch nur bei 9,1% der Patienten, beide Untersuchungsmethoden kombiniert bei 29,8%.

Eine Verdickung der Darmwand als ebenfalls eher unspezifisches radiologisches NEC-Zeichen war röntgenologisch bei 19,8% und sonografisch bei 11,6% zu sehen (kombiniert: 29,8%).

Deutlich geringer fielen die Unterschiede zwischen Röntgen und Sonografie bezüglich der Pneumatosis intestinalis und Pneumatosis hepatis aus:

Die Pneumatosis intestinalis fand sich im konventionellen Röntgen bei 61,0% und sonografisch bei 65,9% der NEC-Kinder; beide Untersuchungsverfahren zusammengenommen war sie sogar bei insgesamt 74% der Patienten nachweisbar.

Eine Pneumatosis hepatis war röntgenologisch bei 20,5% und sonografisch bei 37,7% zu sehen (kombiniert: 43,4%).

Freie Luft als Zeichen der Darmperforation wurde im Röntgen bei 11,3% und sonografisch bei 5,6% der Kinder festgestellt (kombiniert: 12,9%).

Aszites als ein weiteres Zeichen für eine fortgeschrittene nekrotisierende Enterokolitis war sonografisch wesentlich häufiger nachweisbar als im konventionellen Röntgen (44,6 vs. 2,5%; kombiniert: 44,6%).

Ileus-Zeichen waren röntgenologisch bei 14,0% und sonografisch bei 38,8% der Patienten zu sehen (kombiniert: 47,9%).

Im Folgenden wurden Sensitivität und Spezifität für das radiologische Zeichen „freie Luft „ bestimmt, indem die tatsächlich operativ festgestellte Situation mit den jeweiligen radiologischen Zeichen verglichen wurde.

Die Sensitivität und Spezifität werden allgemein nach den beiden folgenden Formeln berechnet (66):

Sensitivität = Anzahl richtig positiver / (Anzahl richtig positiver + Anzahl falsch negativer)

Spezifität = Anzahl richtig negativer / (Anzahl richtig negativer + Anzahl falsch positiver)

Tab. 48: Zusammenhang zwischen Perforation und röntgenologischem Zeichen „freie Luft“

		Freie Luft röntgenologisch		Gesamt
		nein	ja	
Perforation lag vor	nein	97,7% (n=43)	2,3% (n=1)	100,0% (n=44)
	ja	56,7% (n=17)	43,3% (n=13)	100,0% (n=30)

Im konventionellen Röntgen (Tab. 48) wurde die Perforation nur bei 13 Patienten (entsprechend 43,3%) richtig erkannt; bei 17 Patienten (56,7%) zeigte sich bei röntgenologisch fehlenden Hinweisen auf freie Luft intraoperativ eine Perforation.

Bei 43 NEC-Kindern (entsprechend 97,7% der Fälle) war weder im präoperativen Röntgen noch im intraoperativen Situs eine Perforation zu sehen und nur bei einem Patienten (entsprechend 2,3%) wurde die tatsächliche Perforation röntgenologisch nicht erkannt.

Dementsprechend ergaben sich für das konventionelle Röntgen folgende Sensitivität und Spezifität:

$$\text{Sensitivität Röntgen} = 13 / (13 + 17) = .433$$

$$\text{Spezifität Röntgen} = 43 / (43 + 1) = .977$$

Bei der abdominalen Sonografie (Tab. 49) wurde die Perforation bei 6 NEC-Patienten (entsprechend 20%) richtig erkannt; bei 24 Patienten (80%) zeigte sich bei negativem sonografischem Befund intraoperativ eine Perforation.

Tab. 49: Zusammenhang zwischen Perforation und sonografischem Zeichen „freie Luft“

		Freie Luft sonografisch		Gesamt
		Nein	ja	
Perforation lag vor	nein	97,7% (n=43)	2,3% (n=1)	100,0% (n=44)
	ja	80,0% (n=24)	20,0% (n=6)	100,0% (n=30)

Bei 43 Patienten (97,7%) ließ sich bei sonografisch negativem Befund (keine freie Luft) auch intraoperativ eine Perforation ausschliessen. Nur bei einem Patienten (2,3%) wurde im Sonogramm fälschlicherweise freie Luft gesehen.

Für die Sensitivität und Spezifität der Sonografie ergaben sich folgende Werte:

$$\text{Sensitivität Sonografie} = 6 / (6 + 24) = .200$$

$$\text{Spezifität Sonografie} = 43 / (43 + 1) = .977$$

Die Ergebnisse dieser Berechnungen zeigen Folgendes: Hinsichtlich der Detektion von freier Luft war das konventionelle Röntgen-Abdomen sensitiver als die abdominelle Sonografie (.433 vs. .200), d.h. in der vorliegenden Studie ergab sich für das konventionelle Röntgen hinsichtlich der Perforation eine höhere Trefferquote als für die Sonografie. Die Spezifität oder Richtig-Negativ-Rate beider Untersuchungsmethoden bezüglich freier Luft war jedoch gleich (.977).

In der vorliegenden Arbeit waren 50% der Perforationen im abdominalen Röntgen präoperativ nicht erkannt worden; für die abdominelle Sonografie war das Ergebnis mit 80% nicht erkannter Perforationen noch schlechter.

4.4.8 Abhängigkeit des Outcome von einzelnen Faktoren

Abschließend war von Interesse, von welchen einzelnen Faktoren der Outcome bei NEC abhängig sein könnte.

Hierbei wurde mit der Gesamt-Mortalität gerechnet (30-Tages-Mortalität und längerfristige Mortalität).

Es wurde die Abhängigkeit der Mortalität von folgenden Faktoren untersucht:

- Geburtsgewicht und Zugehörigkeit zu Gewichtsgruppe 1 oder 2 (Gruppe 1: GG \leq 1000 g, Gruppe 2: GG $>$ 1000 g)
- Gestationsalter in Tagen und Zugehörigkeit zu Gestationsgruppe 1-3
- Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR)
- Entbindungsmodus (Spontangeburt versus Sectio caesarea)
- Geschlecht
- Mehrlingsschwangerschaft
- Apgar-Score 1, 5 und 10 Minuten post partum
- Risikofaktoren/ Begleiterkrankungen (Art und Anzahl pro Patient)
- Lebensalter in Tagen bei Krankheitsbeginn
- Lokalisation und Ausdehnung der NEC im Darm
- Laborveränderungen (zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und im Verlauf)
- Radiologische Zeichen (Summe aus Röntgen und Sonografie pro Patient)
- Stadieneinteilung der NEC nach Walsh und Kliegman
- Therapieregime (operativ versus konservativ)
- Gesamtzahl der Operationen pro Patient
- Zeitpunkt der ersten Operation/ Intervall bis zur ersten Operation in Tagen
- Zeitpunkt der Rückverlagerung des Anus praeter
- Komplikationen (Art und Anzahl pro Patient), darunter
- Perforation, Anzahl der Perforationen pro Patient und Lokalisation der Perforation

Zunächst wurden die genannten Faktoren einzeln auf einen bivariaten Zusammenhang mit der Mortalität untersucht. Die Darstellung erfolgt deskriptiv und verweist an relevanten Stellen auf bivariat durchgeführte Signifikanztests (je nach Skalenniveau binäre Regressionen, ANOVA oder CHI^2 -Test) zur Plausibilisierung der bivariaten Zusammenhänge. Statistisch relevant ist die am Ende des Kapitels durchgeführte multivariate Regressionsanalyse, welche den Einfluss aller Einzelfaktoren simultan testet.

4.4.8.1 Bivariate Analyse

Abhängigkeit vom Geburtsgewicht:

Bei den überlebenden Patienten hatte das Geburtsgewicht im Mittel bei 1575,95 g gelegen (sd=829,43), bei den Verstorbenen im Mittel bei 1562,38 g (sd=985,19).

Diese Unterschiede im Geburtsgewicht bei den Überlebenden und den Verstorbenen waren statistisch nicht signifikant ($F=.005$; $p= .944$).

Abhängigkeit vom Gestationsalter in Tagen:

Die überlebenden Kinder mit nekrotisierender Enterokolitis wiesen im Mittel ein Gestationsalter von 218,85 Tagen auf (sd=31,07), die verstorbenen Kinder ein mittleres Gestationsalter von 217,48 Tagen (sd=41,53).

Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Mortalität und dem Gestationsalter der Kinder in Tagen ($F=.034$; $p= .853$).

Abhängigkeit von der intrauterinen Wachstumsverzögerung:

Von allen Patienten insgesamt wiesen nur 49 (entsprechend 22,9%) eine intrauterine Wachstumsverzögerung auf, welche sich relativ gleichmäßig auf Überlebende und Verstorbene verteilte:

Unter den Überlebenden befanden sich 23,3% Mangelgeborene, unter den Verstorbenen 19,0%.

Es ließ sich kein signifikanter bivariater Zusammenhang zwischen der intrauterinen Entwicklung der NEC-Patienten und der Sterblichkeit wegen NEC nachweisen ($\chi^2=.195$; $p= .658$).

Abhängigkeit vom Entbindungsmodus:

Die Sectio-Rate war unter den NEC-Patienten insgesamt sehr hoch (73,9%).

Von den überlebenden Kindern mit NEC waren 74,6% mittels Sectio caesarea und nur 25,4% spontan entbunden worden.

Ähnlich verhielt es sich bei den verstorbenen Kindern: 68,2% waren mittels Sectio, 31,8% spontan auf die Welt gekommen.

Es konnte kein signifikanter bivariater Zusammenhang zwischen der Mortalität und dem Entbindungsmodus gefunden werden ($\text{Chi}^2=.422$; $p= .516$).

Abhängigkeit vom Geschlecht:

Bei den Überlebenden waren 48,5% weiblichen und 51,5% der Patienten männlichen Geschlechtes.

Unter den verstorbenen Patienten befanden sich etwas mehr Mädchen als Jungen (59,1% versus 40,9%).

Es ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Mortalität und dem Geschlecht der Patienten nachweisen, lediglich tendenziell befanden sich unter den verstorbenen Patienten mehr Mädchen ($\text{Chi}^2=.894$; $p= .344$).

Abhängigkeit vom Mehrlingsstatus:

Bei gut einem Viertel der NEC-Kinder (27,7%) handelte es sich um Mehrlingsschwangerschaften.

Von den überlebenden Patienten waren 71,2% als Einlinge und 28,8% als Mehrlinge geboren worden.

Bei den verstorbenen Kindern handelte es sich in 81,8% um Einlingsschwangerschaften und nur in 18,2% um Mehrlingsschwangerschaften.

Unter den verstorbenen Patienten gab es tendenziell weniger Mehrlinge als bei den überlebenden Patienten; diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant ($\text{Chi}^2=1.110$; $p= .292$).

Abhängigkeit vom Apgar-Score:

Der Apgar-Score 1 Minute post partum lag bei den Überlebenden im Mittel bei 6,27 Punkten ($\text{sd}=2,08$), bei den Verstorbenen im Mittel bei 5,23 Punkten ($\text{sd}=3,21$).

Der Apgar-Score nach 5 Minuten betrug bei den überlebenden Kindern im Mittel 8,11 Punkte ($\text{sd}=1,34$), bei den verstorbenen Kindern im Mittel 8,05 Punkte ($\text{sd}=1,40$).

Der Apgar-Score nach 10 Minuten lag bei den überlebenden Patienten im Mittel bei 8,73 Punkten ($\text{sd}=0,95$), bei den verstorbenen Patienten gemittelt bei 8,81 Punkten ($\text{sd}=1,08$).

Nur für den Apgar-Score nach 1 Minute ergab sich ein signifikanter Zusammenhang mit der Sterblichkeit der NEC-Patienten: der Apgar-1-Score war bei den Verstorbenen signifikant niedriger gewesen ($F=4,331$; $p= .039$).

Abhängigkeit von den Risikofaktoren: Art und Anzahl pro Patient:

Die überlebenden Patienten wiesen im Mittel 2,71 Risikofaktoren ($sd=1,37$) pro Patient auf, die Verstorbenen 3,00 ($sd=1,41$) pro Patient. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($F=.903$; $p= .343$).

Im Folgenden wurde die Abhängigkeit der Mortalität von den einzelnen Risikofaktoren jeweils bivariat untersucht.

Wegen zu geringer Fallzahlen bzw. zu wenig gültiger Werte konnten zu folgenden Risikofaktoren letztlich keine statistischen Aussagen getroffen werden:

- Hypothermie: sie hatte bei keinem einzigen Patienten bestanden.
- Polyzythämie und Polyglobulie: sie kam nur bei insgesamt 4 Patienten vor, von welchen kein einziger verstorben war.
- Indomethacin als medikamentöse Therapie zum Verschluss eines PDA: hierfür gab es nur 18 gültige Werte.
- Trisomie 21: sie hatte nur bei einem Patienten bestanden, welcher auch verstorben war.

Die Analyse der verbleibenden Risikofaktoren

- Frühgeburtlichkeit
- Hypotension
- Perinatale Asphyxie
- ANS
- Hypoglykämie
- Vitium cordis
- PDA
- Missbildung
- Rotavirus-Infektion

wird im folgenden berichtet:

Abhängigkeit von den Risikofaktoren: Frühgeburtlichkeit

Bei den überlebenden Kindern mit NEC handelte es sich in 86,4% der Fälle um Frühgeburten.

Bei den verstorbenen Kindern waren ebenfalls mehr als drei Viertel Frühgeborene (81,0%).

In Bezug auf die Frühgeburtlichkeit gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen ($\text{Chi}^2=.460$; $p= .498$).

Abhängigkeit von den Risikofaktoren: arterielle Hypotension

Eine arterielle Hypotension war bei 15,0% der überlebenden Patienten und bei 36,4% der verstorbenen Kinder aufgetreten.

Eine arterielle Hypotension trat bei den verstorbenen Kindern in der bivariaten Betrachtung somit signifikant häufiger auf ($\text{Chi}^2=6.311$; $p= .012$).

Abhängigkeit von den Risikofaktoren: perinatale Asphyxie

Eine perinatale Asphyxie trat sowohl bei den Überlebenden als auch bei den Verstorbenen sehr selten auf: bei den Überlebenden nur in 3,1%, bei den Verstorbenen in 4,5%.

Diese Unterschiede waren in der bivariaten Analyse nicht signifikant ($\text{Chi}^2=.129$; $p= .719$).

Abhängigkeit von den Risikofaktoren: ANS

Ein akutes Atemnotsyndrom (ANS) hatte bei den überlebenden Patienten in 56,0% der Fälle bestanden.

Von den verstorbenen Patienten hatten 45,5% der Patienten ein ANS erlitten.

Das ANS fand sich etwas häufiger bei den Überlebenden; diese Unterschiede waren in der bivariaten Analyse nicht signifikant ($\text{Chi}^2=.880$, $p= .348$).

Abhängigkeit von den Risikofaktoren: Hypoglykämie

Bei den überlebenden und den verstorbenen Kindern mit nekrotisierender Enterokolitis war eine Hypoglykämie ähnlich selten aufgetreten: bei den Überlebenden in 10,4%, bei den Verstorbenen in 9,1%.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen bezüglich der Häufigkeit einer Hypoglykämie gefunden werden ($\text{Chi}^2=.035$; $p= .852$).

Abhängigkeit von den Risikofaktoren: Vitium cordis

Ein relevantes Vitium cordis hatte bei den überlebenden NEC-Kindern in 22,3% der Fälle bestanden.

Bei den verstorbenen Patienten fand sich ein angeborener Herzfehler mit 36,4% etwas häufiger.

Bei der bivariaten Testung zeigte sich, dass bei den verstorbenen Patienten tendenziell, jedoch nicht signifikant, häufiger ein relevantes Vitium cordis bestanden hatte ($\text{Chi}^2= 2.165$; $p= .141$).

Abhängigkeit von den Risikofaktoren: PDA

Ein persistierender Ductus arteriosus lag ähnlich häufig bei den überlebenden und verstorbenen NEC-Kindern vor: bei den Überlebenden fand er sich in 42,5% der Fälle, unter den Verstorbenen wiesen 50,0% einen PDA auf.

Die Unterschiede bezüglich des Vorhandenseins eines PDA bei den überlebenden und den verstorbenen Patienten waren nicht signifikant ($\text{Chi}^2=.454$; $p= .500$).

Abhängigkeit von den Risikofaktoren: Missbildung

Eine Missbildung oder ein Missbildungssyndrom lag bei 10,9% der überlebenden Kinder mit NEC vor.

Bei den Verstorbenen dagegen fanden sich mit 31,8% eine oder mehrere Missbildungen deutlich häufiger.

Das Vorhandensein von einer oder mehreren Missbildungen lag signifikant häufiger bei den verstorbenen als bei den überlebenden Kindern vor ($\text{Chi}^2=7.643$; $p= .006$).

Abhängigkeit von den Risikofaktoren: Rotavirus-Infektion

Eine Rotavirus-Infektion war bei 14,5% der Überlebenden nachweisbar gewesen.

Bei den Verstorbenen war bei keinem einzigen eine Rotavirus-Infektion nachgewiesen worden.

Es zeigte sich tendenziell, jedoch nicht statistisch signifikant, ein häufigerer Rotavirus-Nachweis bei den Überlebenden als bei den Verstorbenen ($\chi^2=3.670$; $p=.055$).

Abhängigkeit vom Lebensalter bei Krankheitsbeginn:

Die überlebenden Patienten waren zum Zeitpunkt des Beginns der NEC im Mittel 15,49 Tage alt ($sd=12,63$), die verstorbenen Kinder im Mittel 27,59 Tage alt ($sd=63,58$).

Die verstorbenen Patienten waren somit bei Beginn der NEC signifikant älter als die Überlebenden ($F=5.229$; $p=.023$).

Abhängigkeit von der Lokalisation der NEC:

Bei den überlebenden Patienten war am häufigsten nur der Dickdarm befallen (47,7%), dicht gefolgt von einem Befall von sowohl Dünn- als auch Dickdarm (40,4%); nur bei 11,9% fand sich ein alleiniger Dünndarmbefall.

Bei den Verstorbenen dagegen war weit am häufigsten ein Befall von sowohl Dünn- als auch Dickdarm zu finden (57,1%); in 23,8% war nur der Dünndarm betroffen und in 19,0% der Fälle fand sich ein isolierter Dickdarmbefall.

Im bivariaten Test zeigte sich signifikant, dass bei den Verstorbenen im Vergleich zu den Überlebenden häufiger ein kombinierter Dünn- und Dickdarmbefall sowie häufiger ein isolierter Dünndarmbefall zu finden waren, seltener dagegen ein isolierter Dickdarmbefall ($\chi^2=6.303$; $p=.043$).

Abhängigkeit von der Ausdehnung der NEC innerhalb des Darmes:

Bei den überlebenden Patienten war am häufigsten ein diffuses Ausbreitungsmuster innerhalb des Darmes zu finden (49,5%, Befall von sowohl Dünn- als auch Dickdarm oder von unzusammenhängenden Abschnitten innerhalb des Dünn- oder Dickdarmes), gefolgt von einem segmentalen Befall (34,3%, Befall von zusammenhängenden Abschnitten innerhalb des Dünn- oder Dickdarmes); nur in

16,2% trat die NEC lokalisiert auf (d.h. innerhalb eines umschriebenen Darmabschnittes innerhalb des Dün- oder Dickdarmes).

Bei den Verstorbenen wurde mit 63,2% noch häufiger ein diffuser Darmbefall gesehen, ein segmentaler Befall fand sich seltener als bei den Überlebenden (21,1%). Eine lokalisierte NEC trat bei 15,8% der verstorbenen Patienten auf.

Tendenziell war bei den Verstorbenen im Vergleich zu den Überlebenden häufiger ein diffuses und seltener ein segmentales Befallsmuster zu finden, diese Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant ($\text{Chi}^2=1.454$; $p= .483$).

Abhängigkeit von den Laborparametern:

Im Folgenden sollte untersucht werden, ob es Zusammenhänge zwischen einzelnen, bei NEC in typischer Weise pathologisch veränderten Laborwerten und der NEC-Mortalität geben könnte.

Hierbei wurden wiederum folgende Laborveränderungen berücksichtigt:

- Thrombozytopenie
- Metabolische Azidose
- CRP-Erhöhung
- Hyponatriämie

Statistische Aussagen ließen sich jedoch nur für die jeweils erst-erhobenen, nicht jedoch für die im weiteren Krankheitsverlauf erhobenen Werte treffen. Grund hierfür waren die jeweils zu geringen Fallzahlen der zu einem zweiten Messzeitpunkt vorliegenden Laborparameter.

Deshalb werden diese zweiten Messwerte im Folgenden jeweils nur kurz und deskriptiv berichtet.

Abhängigkeit von den Laborparametern – Thrombozytopenie:

Eine Thrombozytopenie bei Diagnosestellung fand sich bei den Überlebenden nur in 9,0% der Fälle.

Bei den Verstorbenen dagegen war in 23,8% der Fälle eine Thrombozytopenie aufgefallen.

Es ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer initialen Thrombozytopenie und der NEC bedingten Mortalität nachweisen ($\text{Chi}^2=4.314$; $p= .038$).

Bei der zweiten Messung der Thrombozyten im weiteren Krankheitsverlauf (insgesamt nur 34 gültige Werte) fand sich eine Thrombozytopenie bei den überlebenden Patienten in etwa einem Viertel der Fälle (27,6%); bei den Verstorbenen hatten alle Patienten im weiteren Krankheitsverlauf eine Thrombozytopenie aufgewiesen (100%).

Abhängigkeit von den Laborparametern – CRP-Erhöhung:

Eine CRP-Erhöhung zeigte sich bei den überlebenden NEC-Kindern in 59,3% der Fälle.

Bei den Verstorbenen fand sich eine CRP-Erhöhung sogar in 90,5%.

Eine CRP-Erhöhung fand sich signifikant häufiger bei den verstorbenen als bei den überlebenden Patienten ($\text{Chi}^2=7.758$, $p= .005$).

Bezüglich der im weiteren Verlauf der NEC erhobenen CRP-Werte zeigten sich für Überlebende und Verstorbene ähnliche Ergebnisse (insgesamt 34 gültige Werte):

Bei den überlebenden Patienten fiel eine CRP-Erhöhung im Verlauf bei 65,5% der Patienten auf; bei den verstorbenen Kindern war zum zweiten Messzeitpunkt in 60,0% der Fälle das CRP erhöht.

Abhängigkeit von den Laborparametern – metabolische Azidose:

Bei den überlebenden Patienten fand sich lediglich in 12,8% der Fälle eine metabolische Azidose zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Bei den verstorbenen Kindern kam eine metabolische Azidose dagegen etwa 6 mal häufiger als bei den Überlebenden vor (in 76,5% der Fälle).

Es zeigte sich ein hoch-signifikanter Zusammenhang zwischen einer bei Diagnosestellung nachgewiesenen metabolischen Azidose und der Sterblichkeit infolge einer NEC, d.h. bei den verstorbenen Patienten fand sich eine metabolische Azidose signifikant häufiger als bei den Überlebenden ($\text{Chi}^2=35.361$; $p= .000$).

Bezüglich der Zweitmessung zeigte sich nur bei etwa einem Viertel (25,9%) der überlebenden NEC-Kinder eine metabolische Azidose (bei insgesamt nur 33 gültigen

Werten). Von den verstorbenen Patienten wiesen dagegen 83,3% im Verlauf der NEC eine metabolische Azidose auf.

Abhängigkeit von den Laborparametern – Hyponatriämie:

Eine Hyponatriämie fiel bei den Überlebenden in 27,3% der Fälle auf, bei den Verstorbenen fand sich eine Hyponatriämie ebenso nur in 26,3%

Es ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Nachweis einer Hyponatriämie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und der NEC-Mortalität herstellen ($\text{Chi}^2=.008$, $p= .930$).

Im weiteren Krankheitsverlauf zeigte sich eine Hyponatriämie (insgesamt 33 gültige Werte) bei den Überlebenden in etwa einem Drittel der Fälle (31,0%) und bei den Verstorbenen zu 25,0%.

Abhängigkeit von radiologischen Zeichen – Meteorismus:

Bei den überlebenden Patienten war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in 59,1% der Fälle im konventionellen Röntgen und/ oder Sonogramm Meteorismus zu sehen, bei den verstorbenen NEC-Kindern in 68,2%.

Tendenziell zeigte sich das radiologische Zeichen „Meteorismus“ bei den Verstorbenen häufiger als bei den Überlebenden, diese Unterschiede waren bei der Chi-Quadrat-Testung jedoch nicht signifikant ($\text{Chi}^2=.674$; $p= .412$).

Abhängigkeit von radiologischen Zeichen – Distension des Darmes:

Eine Distension des Darmes war bei den Überlebenden in der initialen bildgebenden Diagnostik nur in etwa einem Viertel der Fälle (25,8%) zu sehen.

Von den verstorbenen Patienten wiesen nur 13,6% eine Darmdistension auf.

Das radiologische Zeichen „Distension“ war tendenziell häufiger bei den Überlebenden nachweisbar gewesen; diese Unterschiede erwiesen sich bei der Chi-Quadrat-Testung als nicht signifikant ($\text{Chi}^2=1.577$; $p= .209$).

Abhängigkeit von radiologischen Zeichen – Verdickung der Darmwand:

Eine Verdickung der Darmwand als ein weiteres, eher unspezifisches Zeichen der nekrotisierenden Enterokolitis, war bei den Überlebenden nur in 22,3% der Fälle zu sehen.

Bei den verstorbenen NEC-Patienten kam es mit 31,8% etwas häufiger vor.

Tendenziell, jedoch nicht statistisch signifikant, war eine Darmwandverdickung etwas häufiger bei den Verstorbenen zu sehen gewesen ($\text{Chi}^2=.981$; $p= .322$).

Abhängigkeit von radiologischen Zeichen – Pneumatosis intestinalis:

Die Pneumatosis intestinalis als das klassische radiologische Zeichen der NEC war bei den Überlebenden in 65,4% der Fälle zu sehen.

Dieses radiologische Zeichen fand sich bei den Verstorbenen mit 45,5% seltener.

Es zeigte sich, dass die Pneumatosis intestinalis in der Tendenz häufiger bei den überlebenden Patienten zu finden war, diese Unterschiede waren aber nicht signifikant ($\text{Chi}^2=3.338$; $p= .068$).

Abhängigkeit von radiologischen Zeichen – Pneumatosis hepatis:

Die Pneumatosis hepatis als Zeichen einer fortgeschrittenen NEC war bei den Überlebenden nur in 35,2% der Fälle zu finden.

Bei den Verstorbenen war portalvenöses Gas bei 50% der Patienten zu sehen gewesen.

Somit fand sich eine Pneumatosis hepatis tendenziell häufiger bei den verstorbenen Patienten als bei den Überlebenden; diese Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant ($\text{Chi}^2=1.846$; $p= .174$).

Abhängigkeit von radiologischen Zeichen – freie Luft:

Bei den Überlebenden ließ sich nur in 13,7% der Fälle in der initialen Bildgebung freie Luft nachweisen.

Freie Luft fand sich bei den verstorbenen Kindern dagegen mit 36,4% deutlich häufiger.

Das radiologische Zeichen „freie Luft“ fand sich somit fast dreimal so häufig bei den verstorbenen Kindern wie bei den Überlebenden und diese Unterschiede waren statistisch signifikant ($\text{Chi}^2=7.411$; $p= .006$).

Abhängigkeit von radiologischen Zeichen – Aszites:

Aszites als radiologisches Zeichen war bei den überlebenden NEC-Kindern nur in 27,4% der Fälle nachweisbar.

Bei den verstorbenen Kindern hingegen fand sich Aszites im Röntgen und/ oder Sonogramm mit 59,1% mehr als doppelt so häufig wie bei den Überlebenden.

Aszites war signifikant häufiger bei den verstorbenen Patienten als bei den Überlebenden nachweisbar gewesen ($\text{Chi}^2=9.239$; $p= .002$).

Abhängigkeit von radiologischen Zeichen – Ileus:

Ileus-Zeichen fanden sich bei den Überlebenden in etwa einem Drittel der Fälle (33,5%), bei den Verstorbenen in 38,1%.

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den radiologischen Anzeichen für einen Ileus bei Diagnosestellung und der NEC- bedingten Sterblichkeit ($\text{Chi}^2=.175$; $p= .675$).

Abhängigkeit vom Stadium der NEC:

Bei den überlebenden Patienten waren 27,0% der Kinder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung dem Krankheits-Stadium IIIB nach Walsh und Kliegman zuzuordnen (251), 17,6% dem Stadium IIIA, 23,9% dem Stadium IIB, 21,4% dem Stadium IIA, 3,8% dem Stadium IB und 6,3% dem Stadium IA.

Bei den Verstorbenen lag bei keinem einzigen Patienten bei Diagnosestellung das Stadium I oder IIA vor; 63,6% der verstorbenen Kinder befanden sich primär im Stadium IIIB der NEC, 31,8% im Stadium IIIA und lediglich 4,5% im Stadium IIB.

Der Umstand, dass sich die verstorbenen Patienten bei Diagnosestellung häufiger im Krankheits-Stadium IIIB oder IIIA befanden bzw. seltener im Stadium IIB, verglichen mit den Überlebenden, erwies sich als statistisch signifikant ($\text{Chi}^2 =20,513$; $p=.001$).

Abhängigkeit vom Therapieregime:

Von den überlebenden NEC-Patienten waren 54,1% operiert und 45,9% rein konservativ behandelt worden.

Von den Verstorbenen dagegen waren 95,5% operiert worden.

Es zeigte sich, dass die Verstorbenen signifikant häufiger operiert worden waren als die Überlebenden ($\text{Chi}^2=13.887$; $p= .000$).

Von den überlebenden Kindern waren 39,7% rein konservativ behandelt worden, 51,6% dieser Kinder waren frühzeitig operiert worden; nur 2,6% waren verzögert innerhalb der ersten 10 Tage nach NEC-Beginn und 6,2% erst mehr als 10 Tagen nach Krankheitsbeginn operiert worden.

Von den verstorbenen Kindern waren demgegenüber nur 4,6% rein konservativ behandelt worden, 90,9% dieser Kinder mussten frühzeitig operiert werden; nur 4,6% wurden verzögert innerhalb der ersten 10 Tage nach Krankheitsbeginn operiert und kein einziger der verstorbenen Patienten war erst nach mehr als 10 Tagen operiert worden.

Im Vergleich zu den überlebenden Patienten wurden bei den Verstorbenen signifikant weniger Kinder rein konservativ behandelt und signifikant mehr Kinder frühzeitig operiert; des Weiteren wurden bei den Verstorbenen mehr Patienten verzögert innerhalb der ersten 10 Tage nach NEC-Beginn operiert, jedoch auch weniger bzw. kein einziger Patient erst nach mehr als 10 Tagen. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant ($\text{Chi}^2=13.906$; $p= .003$).

Abhängigkeit von der Gesamtzahl der Operationen:

Die überlebenden Patienten waren im Mittel insgesamt 1,57 mal wegen NEC operiert worden ($\text{sd}=1,50$), die Verstorbenen 1,32 mal ($\text{sd}=0,89$).

Die Verstorbenen waren somit nicht signifikant öfter operiert worden als die Überlebenden ($F=.613$; $p= .435$).

Abhängigkeit vom Zeitpunkt der ersten Operation wegen NEC:

Die überlebenden Patienten waren im Mittel 4,72 Tage nach Beginn der NEC erstmals operiert worden ($\text{sd}=11,17$), die Verstorbenen im Mittel 1,50 Tage nach Krankheitsbeginn ($\text{sd}=2,19$).

Die verstorbenen Kinder waren in der Tendenz, jedoch nicht statistisch signifikant, frühzeitiger als die überlebenden Kinder operiert worden ($F=1.640$; $p= .203$).

Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Rückverlagerung des Anus praeter:

Bei den überlebenden Patienten war das Enterostoma nach im Mittel 147,84 Tagen zurückverlegt worden (sd=116,73).

Bei den Verstorbenen war es lediglich bei einem einzigen Patient vor dessen Tod zur Rückverlagerung des Anus praeter gekommen, und zwar nach 94,00 Tagen.

Es zeigten sich bezüglich des Intervalls bis zur Rückverlagerung des Anus praeter keine signifikanten Unterschiede zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen ($F=.211$; $p= .647$); dieses Ergebnis sei allerdings nur unter Vorbehalt genannt angesichts der Tatsache, dass auf der Seite der Verstorbenen nur bei einem einzigen Patient vor dem Tod eine Rückverlagerung durchgeführt worden war, was die Vergleichbarkeit mit der Gruppe der Überlebenden stark eingeschränkt.

Abhängigkeit vom Auftreten von Komplikationen:

Von den überlebenden Patienten hatten 72,4% eine oder mehrere Komplikationen erlitten.

Alle verstorbenen Patienten hatten mindestens eine Komplikation erlitten.

Bei den Verstorbenen waren Komplikationen somit signifikant häufiger aufgetreten ($\chi^2=8.054$; $p= .005$).

Abhängigkeit von der Anzahl der Komplikationen:

Die überlebenden NEC-Kinder hatten im Mittel 1,88 Komplikationen pro Patient (sd=2,01) erlitten, die Verstorbenen im Mittel 2,41 Komplikationen (sd=1,14).

Bei den verstorbenen Patienten fanden sich tendenziell, jedoch nicht statistisch signifikant, mehr Komplikationen pro Patient als bei den Überlebenden ($F=1.481$; $p= .225$).

Bei der Untersuchung der Abhängigkeit der NEC-Sterblichkeit von den einzelnen Komplikationen ergab sich das Problem, dass über das Vorliegen der späteren Komplikationen bei den verstorbenen Patienten wegen der Kürze des Beobachtungszeitraums kaum Informationen vorlagen; statistische Aussagen waren deshalb zu den später im Krankheitsverlauf auftretenden Komplikationen nicht möglich.

Abhängigkeit von einzelnen Komplikationen:

Zu folgenden akuten Komplikationen konnten statistische Aussagen getroffen werden:

- Sepsis
- Nekrose
- Perforation, Anzahl der Perforationen pro Patient und Lokalisation der Perforation

Abhängigkeit von den Komplikationen: Sepsis

Bei den überlebenden Patienten hatte in 46,3% der Fälle eine Sepsis bestanden, bei den Verstorbenen dagegen in 90,9% der Fälle.

Somit bestand ein septisches Krankheitsbild bei den verstorbenen Kindern hochsignifikant häufiger als bei den überlebenden Kindern ($\text{Chi}^2=15.699$; $p= .000$).

Abhängigkeit von den Komplikationen: Nekrose des Darmes

Eine Nekrose des Darmes fand sich bei den Überlebenden in 20,6% der Fälle.

Bei den verstorbenen Patienten war es mehr als doppelt so häufig zu einer Darmnekrose gekommen (52,4%).

Bei den Verstorbenen hatte signifikant häufiger als bei den Überlebenden eine Nekrose des Intestinums bestanden ($\text{Chi}^2=10.500$; $p= .001$).

Abhängigkeit von den Komplikationen: Perforation und Perforationsanzahl

Eine Perforation war bei 22,8% der Überlebenden eingetreten.

Bei den verstorbenen Patienten war es demgegenüber annähernd dreimal so häufig zur Perforation gekommen (66,7%).

Es konnte gezeigt werden, dass die Verstorbenen signifikant häufiger eine Perforation erlitten hatten als die überlebenden Patienten ($\text{Chi}^2=18.448$; $p= .000$).

Von den überlebenden Kindern mit NEC hatten 15,0% genau eine Perforation erlitten, 7,8% mehr als eine Perforation und 77,2% waren von einer Perforation verschont geblieben.

Bei den verstorbenen Patienten war in 57,1% der Fälle genau eine Perforation eingetreten, in 9,5% mehr als eine Perforation; nur 33,3% dieser Patienten hatten keine Perforation erlitten.

Die bivariate Testung zeigte (Chi-Quadrat), dass eine oder mehrere Perforationen bei den Verstorbenen signifikant häufiger eingetreten waren als bei den überlebenden Patienten ($\text{Chi}^2=22.608$; $p= .000$).

Abhängigkeit von der Lokalisation der Perforation:

Eine Angabe über die Lokalisation einer Perforation innerhalb des Darmes lag nur bei insgesamt 57 Patienten vor, von welchen 44 überlebten und 13 verstarben.

Bei den überlebenden NEC-Kindern betraf die Perforation in 68,2% nur den Dickdarm, in 27,3% nur den Dünndarm und nur in 4,5% sowohl Dün- als auch Dickdarm.

Bei den verstorbenen Patienten fand sich dagegen in 61,5% eine isolierte Dünndarm-Perforation und in 38,5% eine isolierte Dickdarm-Perforation; eine Perforation von sowohl Dün- als auch Dickdarm wurde bei den Verstorbenen nicht beobachtet.

Wegen der geringen Fallzahlen war eine Aussage über einen möglichen Zusammenhang zwischen der Lokalisation einer Perforation und der Mortalität wegen NEC in dieser Analyse nur unter Vorbehalt möglich. Bei den Verstorbenen fand sich tendenziell, jedoch nicht signifikant, eine Perforation des Dünndarms häufiger und eine Perforation des Dickdarms seltener als bei den Überlebenden ($\text{Chi}^2=5.393$; $p= .067$).

4.4.8.2 Multivariate Analyse

Anschließend wurde mit den im vorherigen Punkt genannten einzelnen Faktoren eine multivariate Analyse durchgeführt, um herauszufinden, welche von ihnen bei simultaner Testung eigenständige und bedeutsame Prädiktoren für die NEC-Mortalität darstellen könnten.

Die Prädiktoren wurden in Blöcken zusammengefasst und schrittweise in ein multinomiales logistisches Regressionsmodell mit der abhängigen Variablen „Exitus im Beobachtungszeitraum“ eingegeben.

Im ersten Schritt wurden frühe Indikatoren, die perinatal vorlagen (Gestationsalter, Apgar-Score nach 1, 5 und 10 Minuten, IUGR, Entbindungsmodus, Mehrlingsgeburt, Geschlecht), sowie das Alter bei Krankheitsbeginn aufgenommen. Das Geburtsgewicht wurde wegen hoher Korrelation mit dem Gestationsalter nicht in die Analyse miteinbezogen.

Der zweite Block enthält die Risikofaktoren (Frühgeburt, Hypotension, perinatale Asphyxie, ANS, Hypoglykämie, Vitium cordis, PDA, Indomethacin, Missbildung).

Folgende Risikofaktoren wurden von der Analyse ausgeschlossen:

- Hypothermie: sie lag bei keinem einzigen Patienten vor.
- Rotavirus-Infektion: sie hatte bei keinem der verstorbenen Patienten bestanden.
- Trisomie 21: sie kam nur bei einem einzigen Patienten vor und dieser war verstorben.
- Polyzythämie/ Polyglobulie: sie fand sich bei insgesamt 4 Patienten, die alle überlebten.

Im dritten Schritt wurden die Laborparameter einbezogen, im vierten Schritt die radiologische Diagnostik. Die Labor-Verlaufswerte wurden wegen zu geringer Fallzahlen von der Analyse ausgeschlossen.

Die Komplikationen folgten im fünften Schritt, hierbei wurden nur die frühen Komplikationen (Sepsis, Nekrose, Perforation) berücksichtigt.

Schließlich wurde das Therapieregime in Form der dichotomen Variablen operativ vs. konservativ einbezogen. Hier kam es zu Problemen bei der Modellschätzung, da nur einer der 22 verstorbenen Patienten rein konservativ behandelt worden war; es ist naheliegend, dass die Notwendigkeit zu operieren und ein letaler Outcome stark korrelieren.

Weitere Faktoren, die nur die operativ versorgten NEC-Patienten betrafen, mussten von der multivariaten Analyse ausgeschlossen werden, nämlich:

- Intervall bis zur ersten Operation in Tagen
- Gesamtzahl der Operationen pro Patient
- Intervall bis zur Rückverlagerung des Anus praeter
- Lokalisation der NEC innerhalb des Darmes
- Lokalisation einer Perforation innerhalb des Darmes
- Anzahl der Perforationen pro Patient

Der Schweregrad der NEC, gekennzeichnet durch das Stadium nach Walsh und Kliegman (251), muss separat betrachtet werden (vgl. 4.4.8.1). Da dieser Indikator den Informationswert einzelner Prädiktoren enthält (radiologische Zeichen, Perforation, Sepsis etc.) und für sich genommen einen hohen prädiktiven Wert für den Outcome besitzt (von den 22 verstorbenen Patienten wurden 14 dem Walsh-Stadium IIIB, 7 dem Stadium IIIA und nur einer dem Stadium IIB zugeordnet), wurde der Schweregrad der NEC nach Walsh und Kliegman in die multivariate Analyse nicht einbezogen.

Da ein Gesamtmodell mit allen Prädiktoren aufgrund ihrer Vielzahl bei gegebener relativ kleiner Fallzahl und extremer Verteilung der abhängigen Variable nicht mehr stabil zu schätzen war, wurden die letztlich nicht signifikanten Prädiktoren mittels des Verfahrens der „backward elimination“ blockweise entfernt. Als Kriterium für die Entfernung bzw. Beibehaltung eines Prädiktors wurde dabei ein Niveau von $p < .11$ festgelegt. Das Verfahren sei am Beispiel der ersten beiden Schritte erläutert:

In Schritt 1 wurden zunächst die Prädiktoren Gestationsalter, Apgar-Score nach 1, 5 und 10 Minuten, IUGR, Entbindungsmodus, Mehrlingsgeburt, Geschlecht und das Alter bei Krankheitsbeginn eingegeben. Innerhalb dieses Schrittes fand nun eine „backward elimination“ statt, d.h. es wurden der Reihe nach Prädiktoren mit dem schlechtesten Vorhersageeigenschaften entfernt, bis nur noch die Variablen übrigblieben, welche die genannten Ausschlusskriterien nicht erfüllen. Die bedeutsamsten Prädiktoren des ersten Blocks blieben im Folgenden erhalten.

Im zweiten Schritt wurden zusätzlich zu den verbleibenden Prädiktoren des ersten Schrittes die Risikofaktoren (Frühgeburt, Hypotension, perinatale Asphyxie, ANS,

Hypoglykämie, Vitium cordis, PDA, Indomethacin, Missbildung) eingegeben mit anschließender Elimination der schlechtesten Prädiktoren analog zu Schritt 1.

Entsprechend erfolgte unter sukzessiver Hinzunahme weiterer Faktoren (Modell 1 bis 6) schrittweise eine „backward elimination“, bis nur noch wenige Prädiktoren übrigblieben, die unabhängig voneinander den Outcome vorhersagen können. Die schrittweise Elimination der Faktoren zeigt die folgende Tabelle (Tab. 50):

Tab. 50: Blockweise multinomiale logistische Regression für Prädiktoren der NEC-Mortalität. AV: „Exitus im Beobachtungszeitraum“

	Modell1	Modell2	Modell3	Modell4	Modell5	Modell6	
	Exp(B)	Exp(B)	Exp(B)	Exp(B)	Exp(B)	Exp(B)	
Apgar-Score 1Min.	0,83*	0,81*	0,89	0,87	0,93	0,93	
Hypotension		3,73*	2,18	2,01	1,63	2,04	
Missbildung		7,88***	4,51*	4,66*	3,29+	3,97+	
CRP erhöht			4,55*	3,54+	2,89	2,98	
Metabol. Azidose			9,75***	12,87***	7,02**	5,34**	
Pneumatoxis hepatis				2,93+	1,44	1,35	
Freie Luft				5,65**	-	-	
Nekrose					3,83*	2,56	
Perforation					4,61**	2,36	
Operative Therapie						9,21	
Penalized likelihood	log	-63,10	-54,67	-40,87	-34,48	-31,71	-29,77
chi2		.040	.001	.000	.000	.000	.002
n		197	197	197	186	181	181

***p≤.001; **p≤.01; *p≤.05; +p≤.10

Der Apgar-Score 1 Minute post partum ist für sich genommen ein signifikanter Prädiktor für die NEC-Mortalität, verliert diese Eigenschaft jedoch unter Hinzunahme weiterer Faktoren.

Ähnlich verhält es sich mit dem Risikofaktor „arterielle Hypotension“ sowie mit der CRP-Erhöhung.

Das Vorliegen einer oder mehrerer Missbildungen ist zunächst ein hochsignifikanter Prädiktor für einen NEC-bedingten Exitus; die Hinzunahme weiterer Faktoren schwächt diesen Effekt, und letztlich ist das Vorliegen von Missbildungen nur noch tendenziell, jedoch nicht mehr signifikant, mit einem negativen Outcome verbunden.

Die metabolische Azidose ist und bleibt unter Elimination anderer Faktoren ein signifikanter Prädiktor für den NEC-bedingten Exitus.

Eine radiologisch nachgewiesene Pneumatosis hepatis ist nur tendenziell, nicht signifikant, mit einem negativen Outcome verbunden (Modell 4); dieser Zusammenhang schwächt sich unter Hinzunahme weiterer Faktoren ab.

Freie Luft in der Bildgebung bzw. eine Perforation ist in Modell 4 und 5 noch ein signifikanter Prädiktor für den Exitus, in Modell 6 nicht mehr.

Die Darmnekrose ist in Modell 5 mit einem negativen Outcome assoziiert, im Weiteren nicht mehr.

Das Therapieregime bzw. die Notwendigkeit einer operativen Therapie hat in diesem Modell keinen signifikanten Einfluß auf die Mortalität. Hierbei muss allerdings bedacht werden, dass sich unter den verstorbenen Patienten nur ein einziger rein konservativ behandelte Patient befunden hatte; demzufolge ist eine statistische Aussage zum Zusammenhang zwischen Therapieregime und Mortalität nur unter Vorbehalt möglich. Dies trifft in gleicher Weise auf die Interpretation des Modells 6 als Ganzem zu. Die Hinzunahme des Prädiktors Therapieregime wirkt sich dabei insbesondere auf die Schätzer für Nekrose und Perforationen aus, welche mit der Notwendigkeit einer operativen Therapie natürlich stark korrelieren, was Probleme in der Modellschätzung verursacht.

In der multivariaten Analyse erwies sich letztlich nur die metabolische Azidose als signifikanter unabhängiger Prädiktor für die NEC-bedingte Mortalität ($p \leq .01$). Statistisch bedeutsam sind außerdem das Vorliegen einer Nekrose (Modell 5; $p \leq .05$) oder Perforation (Modell 5; $p \leq .01$). Das Vorhandensein einer oder mehrerer Missbildungen erhöht nur in der Tendenz, jedoch nicht signifikant, die Sterblichkeit wegen NEC ($p \leq .10$).

5 Diskussion

Die nekrotisierende Enterokolitis stellt einen der häufigsten chirurgischen Notfälle auf einer Neugeborenen-Intensivstation dar und ist die häufigste Ursache für ein akutes Abdomen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm (89, 114). Die Gesamt-Inzidenz beträgt etwa 1 von 1000 Lebendgeburten, jedoch sind bis zu 7% der Kinder mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (unter 1500 g) betroffen (143, 96, 84, 206). Trotz der Fortschritte in der Neugeborenen-Intensivmedizin ist die Inzidenz der NEC aktuell eher gestiegen und die Mortalität annähernd konstant geblieben (89, 90, 91).

Im Folgenden sollen nun die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den Ergebnissen einer ähnlichen Studie aus den Jahren 1984 bis 1991 (156) sowie mit den Ergebnissen externer neonatologischer Zentren verglichen werden.

5.1 Krankheitsverlauf und Diagnostik

5.1.1 Epidemiologie

Das mittlere Gestationsalter betrug in der vorliegenden Studie 218,81 Tage (sd=32,21), entsprechend 31,26 Schwangerschaftswochen (sd=4,60). Bei 31 Kindern handelte es sich um Reifgeborene ab der 37. SSW entsprechend 14,49% des Gesamtkollektives.

Das mittlere Geburtsgewicht lag in unserem Patientenkollektiv bei 1575,71 g (sd=841,73), wobei 69,6% der Kinder über 1000 g und 30,4% kleiner gleich 1000 g bzw. 60,6% unter 1500 g wogen.

In der Studie von Meusel aus den Jahren 1984 bis 1991 (156) betrug in einem Kollektiv von 49 Patienten das mittlere Gestationsalter 32,7 +/- 4,6 SSW mit einem Anteil von 22,5% reifgeborenen Kindern ab der 37. SSW und einem mittleren

Geburtsgewicht von 1689 g; knapp die Hälfte der Patienten (47%) hatten ein Geburtsgewicht unter 1500 g.

Dementsprechend waren die NEC-Patienten in unserem Patientengut etwas jünger und leichter und der Anteil an Patienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g höher; der Anteil reifgeborener Kinder ab der 37. SSW war bei uns deutlich geringer. Dies ist damit zu erklären, dass heutzutage immer unreifere Frühgeborene dank der Fortschritte in der neonatologischen Intensivmedizin überleben und somit ihr Anteil am Krankengut der NEC-Patienten auch zugenommen hat.

In älteren Studien wurden ähnliche Durchschnittswerte für das Geburtsgewicht (1000 bis 1600 g; 120, 255, 158), das Gestationsalter (31 SSW; 120) und den Anteil reifgeborener Kinder (10-20%; 120, 123, 183, 63) gefunden.

In aktuelleren Arbeiten dagegen sind die NEC-Patienten etwas jünger mit einem Gestationsalter zwischen 28 und 30 SSW und haben ein niedrigeres Geburtsgewicht zwischen 980 und 1500 g (208, S.62; 83). Der Anteil Reifgeborener an den NEC-Patienten ist etwas zurückgegangen (7-13%; 175, 120, 63).

Schon in älteren Studien findet sich ein hoher Anteil (zwischen 50 und 75%) an NEC-Patienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g (255, 9, 158); in einer neueren Studie, welche 58 NEC-Patienten einschloss, hatten sogar 87,9% der Kinder ein Geburtsgewicht unter 1500 g aufgewiesen (208, S. 62).

In der Literatur wird einhellig die Frühgeburtlichkeit als entscheidender, einziger unbestreitbarer Risikofaktor für die NEC-Entstehung propagiert (89, 113, 51, 109, 122, 233, 265); dementsprechend spielen auch das Gestationsalter und das Geburtsgewicht für die Entwicklung einer NEC eine Rolle. Die Inzidenz der NEC verhält sich hierbei „umgekehrt proportional zu Gestationsalter und Geburtsgewicht „ (84, 143).

In unserem Patientenkollektiv lag in 27,9% eine Mehrlingsschwangerschaft vor. Bei Meusel lag der Anteil bei 34,7% (156, S. 69), in einer anderen Studie waren 25% der NEC-Patienten Zwillinge (250).

Hinsichtlich des Entbindungsmodus zeigte sich in der vorliegenden Arbeit ein deutliches Überwiegen der Sectio-Entbindungen über die Spontangeburt: 74,2% versus 25,8%.

Bei Meusel waren 61,2% der NEC-Kinder per Sectio entbunden worden, unter diesen Patienten befanden sich vor allem sehr unreife Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter 30 SSW (156, S. 68). Schon in einer älteren großen Studie von 1987 (109) konnte kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis und dem Entbindungsmodus festgestellt werden. In einer Studie von 1997 (78) dagegen zeigte sich in der Gruppe der Kinder mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht (< 1500 g) eine höhere NEC-Inzidenz bei den vaginal entbundenen als bei den per Sectio entbundenen Frühgeborenen; an anderer Stelle wird die Kaiserschnitt-Entbindung als Risikofaktor für die Entstehung einer NEC diskutiert (244). Insgesamt betrachtet dürfte der Entbindungsmodus für die Entwicklung einer NEC eher insofern eine Rolle spielen, als Frühgeburtlichkeit als klassischer Risikofaktor für die NEC-Entstehung häufig mit einer Sectio-Entbindung vergesellschaftet ist.

Bezüglich der Geschlechtsverteilung zeigte sich in unserem Patientengut ein ausgewogenes Verhältnis: 49,1% Mädchen gegenüber 50,9% Jungen.

Bei Meusel zeigte sich ein leichtes Überwiegen des weiblichen Geschlechtes (53%; 156, S. 68). In der Literatur finden sich hierzu widersprüchliche Auffassungen: teilweise wird ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechtes beschrieben (33, 22), anderenorts wird eine Geschlechtsbevorzugung verneint (106).

Eine intrauterine Wachstumsverzögerung betraf 23,1% unserer NEC-Patienten. In der Arbeit von Meusel (156) wurde dieser Faktor nicht erfasst. In der Literatur sind auch hier die Angaben kontrovers: zum Teil wird die intrauterine Wachstumsverzögerung immer wieder als NEC-begünstigender Faktor genannt (12, 166, 23, 203), an anderer Stelle wird ein direkter Zusammenhang verneint (75).

Der Apgar-Score lag in der vorliegenden Arbeit 1 Minute post partum im Mittel bei 6,14 Punkten (sd=2,25), nach 5 Minuten bei 8,09 Punkten (sd=1,34) und nach 10 Minuten bei 8,73 Punkten (sd=0,96). Der überwiegende Teil der NEC-Patienten hatte also einen pathologischen Apgar-Wert 1 Minute post partum mit Stabilisierung nach 5 bzw. 10 Minuten (Werte über 7 Punkten).

In der Arbeit von Meusel war dieser Faktor nicht berücksichtigt. In einer neueren Studie mit 58 Patienten (208, S. 32) betrug der Apgar-Score im Mittel nach 1 Minute 5,48 Punkte, nach 5 Minuten 7,62 Punkte und nach 10 Minuten 8,21 Punkte. Somit fand sich hier, verglichen mit unserer Arbeit, ein etwas schlechteres Ergebnis für den Apgar-Index, insbesondere für den Wert nach 1 Minute.

In der Literatur wird ein niedriger Apgar-Score als Risikofaktor für die Entwicklung einer NEC gesehen (204, 266, 205, 204), insbesondere ein niedriger Apgar-Score unter 6 Punkten nach 1 Minute (186, 179). Allerdings reichen niedrige Apgar-Werte nicht aus, um von einer Asphyxie im engeren Sinn zu sprechen, welche als etwas breiter akzeptierter NEC-Risikofaktor gilt (115, 114, 12, 134, 203).

5.1.2 Risikofaktoren

Eine ganze Reihe von Faktoren werden mit der NEC-Entstehung ursächlich in Zusammenhang gebracht. Von allen diesen Faktoren gilt allerdings nur die Frühgeburtlichkeit bzw. Unreife der Kinder als unumstrittener Risikofaktor für die Entwicklung einer NEC (89, 113, 51, 109, 122, 193, 233, 265).

85,51% (n= 183) unserer NEC-Patienten waren Frühgeborene bzw. wiesen ein Gestationsalter unter 259 Tagen auf, etwas mehr als bei Meusel (77,5% Frühgeborene). In einer anderen aktuelleren Studie waren sogar über 90% (96,6%) der 58 NEC-Patienten Frühgeborene (208, S. 62). Die Zunahme der Frühgeburtenzahl im Patientengut über die Zeit spiegelt vermutlich den Umstand wider, dass dank der Fortschritte in der Neugeborenen-Intensivmedizin immer unreifere Kinder überleben.

In abnehmender Häufigkeit fanden sich folgende Störungen bzw. Begleiterkrankungen in unserem Patientengut:

- Atemnotsyndrom (ANS) in 54,38%
- Persistierender Ductus arteriosus (PDA) in 43,32%
- Vitium cordis 23,96% (z.B. Aortenisthmusstenose, Shunt-Vitien)
- Arterielle Hypotension in 17,05%
- Missbildungen in 13,36%
- Rotavirus-Infektion in 12,90%
- Hypoglykämie in 10,14%
- Medikamentöse Therapie des PDA mit Indomethacin in 8,33%
- Perinatale Asphyxie in 3,23%
- Polyzythämie/ Polyglobulie in 1,84%
- Trisomie 21 in 0,92%
- Hypothermie trat bei keinem einzigen Patienten auf

Auch bei Meusel fanden sich, vornehmlich bei den reifgeborenen NEC-Patienten, vor Entwicklung der NEC eine perinatale Asphyxie (1 x), Atemstörungen, Hypoglykämie, Polyzythämie, angeborene Herzfehler (3 x), Trisomie 21 (3 x) und weitere Missbildungen wie Meningomyelocele (1 x), Rotavirus-Infektion (4 x), Leukämie (1 x) (156, S. 72-75).

Auch in der Literatur werden Fälle von reifen Neugeborenen mit NEC beschrieben, bei welchen mindestens eine der genannten Störungen vor NEC-Manifestation bestand (120, 238, 262). Demgegenüber kann sich eine nekrotisierende Enterokolitis auch bei termingerecht geborenen Kindern ohne Vorhandensein von Risikofaktoren bzw. Begleiterkrankungen entwickeln (251).

Als weitere potentielle Risikofaktoren werden eine zu rasche Steigerung der enteralen Ernährung (mehr als 20 ml/kg Körpergewicht/ Tag), Formelnahrung statt Muttermilch, hyperosmolare Lösungen in bestimmten Medikamenten, Austauschtransfusionen, Nabelgefäßkatheter, Sectio-Entbindung, intrauterine Wachstumsretardierung, Zugehörigkeit zur schwarzen Rasse, mütterliche Kokain-Einnahme

während der Schwangerschaft, eine Exposition gegenüber HIV oder gegenüber einer antiretroviralen Therapie, eine vorbestehende Sepsis mit Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie etc. an verschiedener Stelle genannt (114, 113, 175, 144, 252, 244, 12, 143, 96). Diese Faktoren, insbesondere die enterale Ernährung bzw. die Ernährungsstrategie, werden in der Literatur sehr kontrovers diskutiert (166, 187, 164, 165, 243, 138). Vermutlich besteht die Bedeutung der genannten Faktoren (mit Ausnahme der Frühgeburtlichkeit) weniger darin, unmittelbare Auslöser einer NEC zu sein; vielmehr sind sie Indikatoren für eine Risikopopulation, welche für eine NEC-Entwicklung sehr anfällig ist (113).

5.1.3 Lebensalter bei Krankheitsbeginn

In der vorliegenden Studie erkrankten die NEC-Patienten durchschnittlich 16,86 Tage post partum mit einer großen Standardabweichung ($sd=23,63$): der früheste Erkrankungsbeginn war der 2. Lebenstag (bei einem Patienten), ein Patient erkrankte dagegen erst im Alter von fast 11 Monaten.

Die Patienten der Gestationsgruppe 1 (Gestationsalter 0 bis 29+6 SSW) erkrankten durchschnittlich 21,7 Tage post partum ($sd=14,5$), die Kinder aus Gestationsgruppe 2 (30+0 bis 35+6 SSW) im Mittel nach 12,6 Tagen ($sd=9,8$) und die reifen Neugeborenen der dritten Gruppe (ab 36+0 SSW) nach 7,7 Tagen ($sd=6,6$).

In der Arbeit von Meusel lag der durchschnittliche Krankheitsbeginn bei 13,5 +/- 11,3 Lebenstagen, wobei der früheste NEC-Beginn bei weniger als 48 Stunden und der späteste bei 42 Lebenstagen lag (156, S. 71). Wie bei uns zeigte sich bei Meusel bei der Differenzierung des NEC-Beginns nach Gestationsalter ein inverses Verhältnis zwischen dem Lebensalter bei Krankheitsbeginn und dem Gestationsalter:

Die Patienten der Gestationsgruppe 1 erkrankten durchschnittlich nach 24,6 +/- 13,4 Lebenstagen, die Patienten der Gruppe 2 im Mittel nach 11,2 +/- 7,4 Tagen und die Reifgeborenen nach 6,8 +/- 4,5 Lebenstagen (156, S. 71).

Dieses inverse Verhältnis zwischen Lebensalter bei NEC-Beginn und dem Gestationsalter (je unreifer, desto später der Beginn der NEC) wird auch in der Literatur beschrieben (8, 233, 63, 175); ein Grund hierfür könnte sein, dass bei den Reifgeborenen die Pathogenese der NEC eher mit NEC-prädisponierenden Erkrankungen (solche, die z.B. eine mesenteriale Ischämie begünstigen, z.B. relevante Vitien) zusammenhängt, welche evtl. schon pränatal zu Veränderungen geführt haben, wohingegen bei den sehr unreifen Frühgeborenen die Unreife des Darmgewebes und der intestinalen Abwehr als pathogenetische Hauptfaktoren für die NEC-Entstehung erst post partum zum Problem werden, insbesondere auch nach Beginn der enteralen Ernährung.

Der Erkrankungsbeginn der NEC liegt meist in den ersten beiden Lebenswochen (114, 22, 193, 8, 123, 250).

5.1.4 Labor und mikrobiologische Befunde

5.1.4.1 Laborveränderungen

In der Literatur werden eine ganze Reihe von Laborveränderungen bei NEC beschrieben (22, 124, 141, 114, 113, 117, 171, 237):

- Leukozytopenie oder Leukozytose
- Anämie
- Thrombozytopenie
- Metabolische Azidose
- Elektrolytverschiebungen, insbesondere eine Hyponatriämie
- Hypo- oder Hyperglykämie
- Erhöhtes CRP
- Positiver Hämocult
- Erhöhte D-Dimere als Zeichen der Gerinnungsstörung
- Erhöhtes Serum-Lactat als Indikator für eine Peritonitis
- Erhöhtes Interleukin IL-6 als Sepsis-Marker
- Erhöhter Komplementfaktor C 5a im Serum (Anaphylatoxin)
- Erhöhtes Serum-Amyloid –A (SAA)

Experimentell wurden ferner PAF (platelet activating factor) und das intestinale Fettsäure-Bindeprotein (intestinal fatty acid binding protein, iFABP) im Serum als sensitive und spezifische Marker für eine nekrotisierende Enterokolitis identifiziert (65).

Als „klassische“ Laborkonstellation bei NEC gilt die Trias aus einer Thrombozytopenie, einer metabolischen Azidose und einer schweren therapierefraktären Hyponatriämie (113).

In der vorliegenden Studie wurden folgende Laborveränderungen für jeden Patienten erhoben:

- Thrombozytopenie < 100 000/ μ l
- CRP-Erhöhung > 0,5 mg/dl
- Hyponatriämie < 135 mmol/l
- Metabolische Azidose in der Blutgasanalyse (pH < 7,30 und BE < -3,3 mmol/l)

Es wurden diese Parameter zum Zeitpunkt der ersten Krankheitssymptome sowie für einen Teil der Patienten zum einem zweiten Zeitpunkt im weiteren Krankheitsverlauf erhoben.

Eine Thrombozytopenie fand sich bei uns zu Beginn der NEC bei 10,5% der Patienten, im weiteren Verlauf der Erkrankung noch deutlich häufiger (38,2%).

Ein Anstieg des CRP zeigte sich anfangs bereits bei 63,2% der Patienten und im weiteren NEC-Verlauf bei 64,7% der Kinder.

Eine metabolische Azidose trat initial bei 21,9% der NEC-Kinder und im Weiteren bei 36,4% auf.

Eine behandlungsbedürftige Hyponatriämie fand sich zunächst bei 28,1% der Kinder und im Verlauf bei 30,3% von ihnen.

In der Arbeit von Meusel aus den Jahren 1984 bis 1991 wurden keine serologischen Parameter ausgewertet, jedoch in einer anderen Münchner Dissertationsschrift, welche sich mit NEC-Erkrankungen an der Universitäts-Kinderklinik bzw. – Kinderchirurgie der LMU im Zeitraum 1995 bis 2000 auseinandersetzte (208).

In letzterer Studie wurden die Laborveränderungen Thrombozytopenie, CRP-Erhöhung, metabolische Azidose und Hyponatriämie 24 Stunden vor der radiologischen Diagnosestellung, behelfsweise bis 48 Stunden vor Diagnosestellung, erhoben; Zweit-Parameter im Verlauf wurden nicht berücksichtigt (208, S. 66, S. 39):

Eine Thrombozytopenie ($< 100\ 000/\mu\text{l}$) fand sich hier vor Diagnosestellung in 19,0% der Fälle (bei 11,11% der konservativ behandelten und bei 22,5% der operativ versorgten Kinder), also etwas häufiger als bei unseren Patienten zu Beginn der NEC.

Eine CRP-Erhöhung ($> 0,5\ \text{mg/dl}$) wiesen hier 41,4% der Patienten auf (11,11% der konservativen und 55% der operativen Patienten), vergleichsweise also weniger Patienten als in unserem Kollektiv.

Eine metabolische Azidose ($\text{pH} < 7,36$ und $\text{BE} < -3,3\ \text{mmol/l}$) fiel bei 39,7% der NEC-Kinder auf (bei 33,33% der konservativ behandelten Patienten und bei 42,5% der Operierten) und fand sich zu NEC-Beginn somit häufiger als in unserem Kollektiv.

Eine Hyponatriämie ($< 135\ \text{mmol/l}$) zeigte sich mit 27,6% ähnlich häufig wie zu Beginn der Erkrankung in unserem Patientengut (22,22 der konservativ versorgten und 30% der operierten Kinder).

Somit war in unserem Kollektiv schon zu NEC-Beginn häufiger eine CRP-Erhöhung aufgefallen, dafür seltener eine Thrombozytopenie und eine metabolische Azidose (wobei die beiden letztgenannten Laborveränderungen bei der Zweitmessung dann häufiger gefunden wurden). Diese Unterschiede könnten durch unterschiedlich gewählte Messzeitpunkte mitbedingt sein.

Auf die prognostische Bedeutung der genannten Laborveränderungen wird weiter unten ausführlich eingegangen.

5.1.4.2 *Mikrobiologie*

Zu den mikrobiologischen Untersuchungen bei Verdacht auf eine nekrotisierende Enterikolitis gehören die Stuhluntersuchung, Blutkulturen (aerob/ anaerob) sowie bei den operierten Patienten die Untersuchung von Peritonealflüssigkeit bzw. eines Peritonealabstriches.

Die Rolle der Mikroorganismen bei der NEC-Entstehung ist bis heute nicht vollständig geklärt (149). Heute geht man davon aus, dass die Unreife des Darmes und der intestinalen Abwehr des Frühgeborenen ein Ungleichgewicht zwischen erwünschten und potentiell pathogenen Keimen in der Darmflora begünstigt; in neueren Arbeiten wurde bei NEC-Patienten ein Überwiegen von Gamma-Proteobakterien beschrieben (256, 253, 149).

In der vorliegenden Studie waren die Informationen zu den mikrobiologischen Befunden sehr lückenhaft, so dass nur wenige gültige Werte vorlagen; dies sollte bei den genannten Ergebnissen bedacht werden.

In unseren intraoperativ gewonnenen Peritonealabstrichen wurden in 45,6% der Fälle Erreger und/ oder ihre Toxine gefunden, wobei einige Patienten eine Mischflora aufwiesen.

In abnehmender Häufigkeit fanden sich folgende Keime:

- Enterokokken (bei 18 Patienten)
- Koagulasenegative Staphylokokken (13 Patienten)
- Enterobacter spp. (12 Patienten)
- Clostridium spp. (6 Patienten), darunter Clostridium botulinum (1x) u. Clostridium perfringens (2x)
- Klebsiella spp. (5 Patienten)
- E. coli (5 Patienten), darunter multiresistente E. coli (1x)

- Staphylokokkus aureus (2 Patienten)
- Pseudomonas aeruginosa (1 Patient)
- Vergrünende Streptokokken (1 Patient)
- Bacterioides spp. (1 Patient)
- Candida albicans (1 Patient)

Bei Meusel (156, S. 90-92) waren nur 37% der Peritonealabstriche positiv, also noch weniger als in unserer Untersuchung. Auch hier fanden sich am häufigsten Enterokokken (61%), gefolgt von Enterobacter (22%) und E. coli (17%). Bei 50% der Patienten fand sich eine Mischflora. Einmal fand sich Clostridium perfringens.

Auch in der Literatur wird das Dominieren von gramnegativen und grampositiven Keimen der normalen Darmflora wie Enterobacteriaceae (E. coli, Enterobacter spp., Klebsiellen spp., Bacterioides spp.) und grampositiven Kokken (Enterokokken, koagulasenegative Staphylokokken, z.B. Staphylokokkus epidermidis) bzw. einer Mischflora in Peritonealkulturen bei NEC beschrieben (13).

Bei den Stuhluntersuchungen wurden bei 61,6% unserer Patienten Keime gefunden. Hierbei fanden sich in abnehmender Häufigkeit:

- Clostridium spp. (27 Patienten), darunter Clostridium difficile ohne Toxin (17x), Clostridium difficile mit Toxin (9x)
- Rotavirus-Antigen (25 Patienten)
- Koagulasenegative Staphylokokken (22 Patienten)
- Enterokokken (15 Patienten)
- Adenovirus-Antigen (10 Patienten)
- Enterobacter spp. (7 Patienten)
- E. coli (5 Patienten)
- Candida spp. (5 Patienten)
- Staphylokokkus aureus (3x)
- Acinetobacter spp. (2x)
- Klebsiella spp. (2x)
- Citrobacter spp. (2x)

- Je einmal *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., vergrünende Streptokokken, Streptokokken der Gruppe B, *Bacillus cereus*

Bei Meusel (156, S. 92-96) waren in den Stuhluntersuchungen folgende Erreger nachweisbar:

- Rotavirus (9x)
- *Staphylokokkus aureus* (2x)
- Dyspepsie-Coli (1x)
- *Clostridium perfringens* (1x)
- *Clostridium difficile* (1x)
- *Staphylokokkus epidermidis*

Auf Clostridien-Toxine wurde der Stuhl bei Meusel noch nicht routinemäßig untersucht (156, S. 95). Somit fand sich in beiden Studien ein ähnliches Keimspektrum mit häufigem Nachweis von Rotavirus. In der Literatur werden als häufig gefundene Stuhlkeime bei NEC neben der üblichen Darmflora (siehe oben) Rotavirus und andere Viren (z.B. Coxsackie-Virus, Corona-Virus) sowie Clostridien spp. und *Staphylokokkus aureus* genannt (201, 104, 200, 210, 127, 131).

Die Blutkulturen waren in unserer Studie nur bei einem Viertel der Patienten positiv. Hierbei fanden sich folgende Keime, darunter vor allem Keime der normalen Darmflora:

- Koagulasenegative *Staphylokokken* (17 Patienten), darunter 1 x multiresistente KNS
- *E. coli* (5 Patienten)
- *Enterobacter cloacae* (3 Patienten)
- *Streptokokkus* spp. (2 Patienten)
- *Staphylokokkus aureus* (2 Patienten)
- *Klebsiellen* spp. (1x)
- *Enterokokken* (1x)
- *Clostridium* spp. (1x)

Bei Meusel waren bei 19% der Patienten Keime in den Blutkulturen nachweisbar, nämlich folgende (156, S. 89-90):

- E. coli (1x)
- Staphylokokkus epidermidis (1x)
- Clostridium difficile (1x)
- Clostridium ramosum (1x)

Bei den Patienten, bei denen die drei zuletzt genannten Keime nachgewiesen worden waren, lag ein protrahierter Krankheitsverlauf mit Perforation vor (156, S.90).

In der Literatur werden 20 bis 45% positive Blutkulturen bei NEC-Patienten angegeben; auch hier dominieren unter den nachgewiesenen Erregern die Keime der normalen Darmflora (207, 13, 8).

5.1.5 Bildgebung

Bei den radiologischen Zeichen der NEC kann man die eher unspezifischen frühen Zeichen von den spezifischeren unterscheiden (114, 113, 22). Sämtliche dieser Zeichen können sowohl im konventionellen Röntgen-Abdomen als auch sonografisch gesehen werden.

Zu den frühen, eher unspezifischen radiologischen Zeichen der NEC zählen:

- Meteorismus
- Distension der Darmschlingen
- Verdickte Darmwände im Sinne einer Entzündung mit Wandödem
- Ileus-Bild (reduzierte oder aufgehobene Peristaltik)

Zu den spezifischen Zeichen gehören:

- Pneumatosis intestinalis
- Pneumatosis hepatis

Radiologische Spät-Zeichen sind:

- Aszites
- Freie Luft

Meteorismus fand sich in der vorliegenden Arbeit im konventionellen Röntgenbild bei 60% der NEC-Patienten und sonografisch bei 31,0% der NEC-Kinder (beide Untersuchungsmethoden kombiniert fand sich Meteorismus bei 60,5% unserer Patienten), eine Distension der Darmschlingen röntgenologisch bei 22,8% und sonografisch bei 9,8% der Kinder (kombiniert bei 24,8%).

Eine Verdickung der Darmwand, entsprechend einem entzündlichen Ödem, zeigte sich röntgenologisch in 17,2% und sonografisch in 12,5% der Fälle (beide Untersuchungsmethoden kombiniert bei 23,2% der Patienten). Ein Ileus-Bild war röntgenologisch bei 13,3%, sonografisch dagegen bei 35,4% der NEC-Kinder zu sehen (kombiniert: 34,2%).

Die z.T. sehr großen Unterschiede in der Nachweisbarkeit der röntgenologischen bzw. sonografischen Zeichen (z.B. bei Meteorismus) sind am ehesten damit zu erklären, dass sich der Untersuchungszeitraum unserer Studie über 18 Jahre erstreckt und die NEC-Patienten der 1990er Jahre nicht alle sonografisch untersucht worden waren, weshalb einzelne radiologische Zeichen im konventionellen Röntgen häufiger als im Sonogramm zu sehen waren; in den späteren Jahren dagegen waren Sonografien bei praktisch allen Patienten durchgeführt worden, Röntgenaufnahmen zunehmend seltener (was z.B. den häufigeren Nachweis eines Ileus im Sonogramm als im Röntgen erklärt).

Für die unspezifischen frühen radiologischen Zeichen wurden in der Studie von Meusel keine Häufigkeiten angegeben.

In der Literatur werden Meteorismus und Darmdistension ebenso als sehr häufige frühe Zeichen beschrieben, welche in bis zu 90% der NEC-Fälle beobachtet werden können (208, S. 41; 207, 267).

In der Studie von Scheidig (208, S. 40-42) fand sich eine Darmwandverdickung sonografisch bei 5,2% der Kinder (bei 5,56% der konservativ behandelten Patienten und bei 5% der operierten NEC-Patienten), d.h. seltener als in unserer Analyse. Anzeichen eines Ileus waren röntgenologisch bei 10% der operierten Patienten, jedoch bei keinem der konservativ behandelten Patienten nachweisbar (bei insgesamt 6,9% der Patienten), d.h. röntgenologisch seltener als in unserem Patientengut. Sonografien waren im Patientengut von Scheidig insgesamt wesentlich seltener als in unserem Kollektiv durchgeführt worden (bei weniger als einem Viertel seiner Patienten; 208, S. 41).

Bei der Pneumatosis intestinalis handelt es sich um Gasbläschen, perlschnurartig aufgereiht entlang der Subserosa und Submukosa der Darmwand, z.T. auch transmural (213). Die Gasbläschen gelangen durch kleine Perforationen des nekrotischen Darmgewebes in die Darmwand bzw. werden von Bakterien gebildet (64, 242, 197, 213). Sie ist das diagnostisch wichtigste Zeichen der NEC und findet sich bei 25-98% der NEC-Patienten (19, 50, 105, 212, 214, 232, 242, 19, 263); sie ist allerdings nicht streng pathognomonisch für die NEC und kann prinzipiell auch bei anderen Darmerkrankungen, z.B. Darmobstruktion, Volvulus oder Morbus Hirschsprung, auftreten (213, 242, 197, 19). Die intramurale Luft kann sich ca. 8 bis 12 Stunden nach Einleitung der konservativen oder operativen Therapie, jedoch auch im Falle einer zunehmenden Darmnekrose, zurückbilden (213).

In der vorliegenden Arbeit war die Pneumatosis intestinalis röntgenologisch in 58,2% und sonografisch in 61,1% (kombiniert: 63,6%) nachweisbar.

Bei Meusel fand sich die intramurale Luft im konventionellen Röntgen mit 84% noch häufiger (156, S. 98); sonografische Befunde lagen für keinen der Patienten vor.

Bei Scheidig (208, S. 42) war dieses radiologische Zeichen im konventionellen Röntgen des Abdomens deutlich seltener, nämlich bei 22,4% der Kinder zu sehen (30% der operierten und 16,7% der konservativ behandelten Patienten); sonografisch wurde es in seiner Studie nicht erfasst.

Die Pneumatosis hepatis (oder „portalvenöses Gas“) entsteht, indem die intramurale Luft Anschluss an die mesenterialen Venen und Portalvenen findet (47). Einer neueren Theorie zufolge befinden sich die Gasbläschen allerdings nicht in den Portalvenen, sondern in den portalen Lymphgefäßen (89). Diese Vermutung lässt sich durch die Sonografie widerlegen, da sich hier die im Blutstrom bewegenden Luftbläschen eindeutig im Portalsystem lokalisieren lassen.

Die Pneumatosis hepatis wird als Zeichen einer ausgeprägten intestinalen Inflammation gewertet (89). Sie wird bei 12-29% der NEC-Patienten gefunden – in der älteren Literatur etwas häufiger mit 30 bis 40% der NEC-Patienten - und ist ein sehr flüchtiges Zeichen, das in der Regel nur für einige Stunden zu sehen ist (46, 263, 19, 238, 267). Die Pneumatosis hepatis ist ebenfalls nicht streng pathognomonisch für die NEC und kann z.B. auch bei fehlpositioniertem Nabelvenenkatheter auftreten (119). Früher galt sie als prognostisch infaustes Zeichen, diese Sichtweise hat sich heute geändert (siehe auch unten; 42, 50, 131).

Bei uns war die Pneumatosis hepatis röntgenologisch in 21, 6% und sonografisch sogar in 37,5% der NEC-Fälle nachweisbar (Röntgen und Sonografie kombiniert in 37,0%).

Bei Meusel fand sich portalvenöses Gas im konventionellen Röntgen mit 18% etwas seltener (156, S. 101) als in unserem Patientenkollektiv. Dies könnte in erster Linie daran liegen, dass seine NEC-Patienten nicht sonografiert worden waren; die Sonografie hat in den letzten Jahren für die NEC-Diagnostik deutlich an Bedeutung gewonnen und wird von einigen Autoren als das im Vergleich zum konventionellen Röntgen sensitivere Diagnostikum, insbesondere für die Detektion einer Pneumatosis hepatis und Pneumatosis intestinalis, propagiert (155, 67, 224, 64, 193).

Dies könnte auch erklären, warum die Pneumatosis intestinalis bei Scheidig, dessen NEC-Patienten nur in einem Viertel der Fälle sonografiert worden waren, wesentlich seltener als in unserem Patientenkollektiv beobachtet worden war (siehe oben); auch die Pneumatosis hepatis war in seiner Studie röntgenologisch viel seltener nachweisbar (insgesamt bei 8,6% der NEC-Kinder bzw. bei 5,6% der konservativ und bei 10% der operativ behandelten Kinder; 208, S. 41).

Aszites kann als ein weiteres, eher unspezifisches Zeichen der NEC sowohl im Sonogramm als auch im konventionellen Röntgen zu sehen sein; er stellt sich im Röntgen indirekt durch „verwaschene“, zunehmend unscharfe Konturen dar (47) und ist häufig Zeichen einer fortgeschrittenen NEC (89) im Sinne einer Peritonitis und möglicherweise bevorstehenden Perforation des Darmes (157).

In der vorliegenden Studie war Aszites röntgenologisch nur in 2,2% der Fälle, sonografisch jedoch in 43,1% der Fälle nachweisbar (kombiniert: 31,0%). Dieses Ergebnis dürfte nicht überraschen; für eine Aszites-Diagnostik ist die Sonografie auf jeden Fall die überlegene Untersuchungsmethode.

Bei Meusel wurde auf Aszites als Zeichen der NEC nicht eingegangen. Auch in der übrigen Literatur fanden sich keine Häufigkeitsangaben über den Nachweis von Aszites bei nekrotisierender Enterokolitis.

Bei Scheidig wurde Aszites sonografisch bei insgesamt 6,9% der NEC-Kinder bzw. bei 5,6% der konservativ behandelten und bei 7,5% der operierten Patienten gefunden, also deutlich seltener als in unserer Studie. Der Grund hierfür ist wiederum am ehesten die bei ihm insgesamt niedrige Rate an sonografierten Patienten (208, S. 41).

Der Nachweis von freier Luft im Röntgen oder Sonogramm (Pneumoperitoneum) als Zeichen der freien Darmperforation stellt eine absolute Indikation zur Operation dar. Allerdings ist auch bei eingetretener Perforation nicht immer freie Luft in der Bildgebung zu sehen (19, 113, 213). Nicht auszuschließen ist in diesem Zusam-

menhang, dass die Perforation erst zwischen letzter Bildgebung und Operation eingetreten ist.

In der vorliegenden Arbeit war freie Luft auf den konventionellen Röntgenbildern in 16,1% der Fälle und sonografisch lediglich bei 5,6% der NEC-Patienten zu sehen (kombiniert: 16,0%). Der niedrigere Anteil in der Sonografie erklärt sich am ehesten damit, dass in den ersten Jahren nicht systematisch nach dem Parameter „freie Luft“ gesucht wurde.

In der Studie von Meusel war ähnlich häufig wie bei uns (bei 20% der NEC-Kinder) im initialen Röntgenbild freie Luft nachweisbar. Die Häufigkeit dieses radiologischen Zeichens war in allen 3 Gestationsgruppen gleich. Nur in der Gruppe der Reifgeborenen, nicht jedoch in den beiden anderen Gestationsgruppen, wurde die Prognose durch die Perforation ungünstig beeinflusst; bei den Reifgeborenen waren nach Meusels Einschätzung jedoch eher andere Faktoren (z.B. die schweren Begleiterkrankungen) als der Perforationsnachweis für einen schlechten Outcome maßgeblich (156, S. 103-104), so dass er einen möglichen Zusammenhang zwischen der Prognose und den radiologischen Befunden offenlässt. Eine ältere Studie (250) beschreibt dagegen eine Verschlechterung der Prognose durch die nachgewiesene Perforation.

Auf mögliche Zusammenhänge zwischen einzelnen Faktoren inklusive der radiologischen Zeichen und der Prognose der Patienten mit nekrotisierender Enterokolitis soll weiter unten eingegangen werden.

Bei Scheidig dagegen (208, S. 42) zeigte sich freie intraabdominelle Luft mit insgesamt 51,7% deutlich häufiger (bei 11,11% der konservativ behandelten und 70% der operierten Kinder).

Ein weiteres unspezifischeres Röntgen-Zeichen der nekrotisierenden Enterokolitis ist die „stehende Schlinge“. Hierbei handelt es sich um eine oder mehrere überblähte Darmschlinge(n), die sich in wiederholten Röntgenaufnahmen innerhalb von 24 bis 36 Stunden unverändert darstellt. Sie wurde in der Vergangenheit als prognostisch

ungünstiges Zeichen bewertet (255, 258, 139, 50). In Anbetracht der heute aus Strahlenschutzgründen deutlich reduzierten Anzahl an Abdomenübersichtsaufnahmen pro Patient wird dieses Röntgen-Zeichen bei NEC-Patienten kaum noch erfasst, so auch nicht in der vorliegenden Arbeit.

Bei Meusel (156, S. 102-103) gab es für 11 Patienten Röntgen-Mehrfachuntersuchungen, die einen Verlauf über mehr als 24 Stunden dokumentierten. Hierbei konnte bei 3 Patienten eine stehende Schlinge gefunden werden, wobei es nur in einem Fall zu Perforation und anschließendem Exitus kam. Eine OP-Indikation wurde im Nachweis dieses Röntgenzeichens nicht gesehen (156, S.103; 139).

In Bezug auf die Anzahl der radiologischen Befunde pro Patient (Kombination der Befunde aus Sonografie und Röntgen) ergab sich für unsere Patienten folgende Verteilung der radiologischen Zeichen:

Bei 23,3% der NEC-Kinder waren zwei radiologische Zeichen im Röntgen und/ oder Sonogramm zu sehen, bei 20,4% vier Zeichen und bei 19,9% ein Zeichen. Drei Zeichen fanden sich bei 16,0%, mehr als vier Merkmale bei 16,5% der Kinder. Nur bei 3,9% wurde kein einziges der genannten radiologischen Zeichen nachgewiesen.

Insgesamt betrachtet hat die Sonografie in den letzten 10 bis 20 Jahren in der NEC-Diagnostik deutlich an Bedeutung gewonnen und wird von zunehmend mehr Autoren als das im Vergleich zum konventionellen Röntgen sensitivere Diagnostikum eingeschätzt, insbesondere in der Detektion von Pneumatosis intestinalis und Pneumatosis hepatis (193, 118, 155, 67, 224, 64, 67, 213), welches eine frühzeitigere Diagnosestellung der NEC erlaubt (64).

Des Weiteren besteht die Möglichkeit, mittels der Sonografie die Darmwanddicke zu messen, die Darmperistaltik zu beurteilen, Aszites und eventuell auch freie Luft besser zu erkennen sowie mit Hilfe der farbkodierten Duplexsonografie die Darmdurchblutung zu bewerten (155, 67, 224, 64, 22, 213).

Das Problem der sonografischen Untersuchung besteht darin, dass die Qualität des Untersuchungsergebnisses etwas stärker untersucherabhängig ist als das

konventionelle Röntgen (239, 22). Vermutlich ist dies einer der Hauptgründe, warum sich das konventionelle Röntgen in der NEC-Diagnostik insbesondere im angloamerikanischen Raum weiterhin einer breiteren Akzeptanz als die Sonografie erfreut (47, 239, 22).

Auf die Sensitivität von Röntgen versus Sonografie wird weiter unten ausführlich eingegangen.

5.1.6 Lokalisation und Ausdehnung der NEC

Die Lokalisation und Ausdehnung der nekrotisierenden Enterokolitis ließ sich nur bei den operierten Kindern sicher bestimmen.

In der vorliegenden Studie trat die NEC vor allem in Dünn- und zugleich Dickdarm auf (43,9%) oder isoliert im Dickdarm (42,4%). Nur bei 13,6% der Patienten war ausschließlich der Dünndarm befallen.

Bei mehr als der Hälfte der Patienten (52,4%) trat die NEC diffus auf, d.h. sie betraf sowohl Dünn- als auch Dickdarm oder unzusammenhängende Abschnitte innerhalb des Dünn- oder Dickdarmes.

Bei 31,7% fand sich ein segmentales Verteilungsmuster der entzündlichen Veränderungen, d.h. die Entzündung war in mehreren aufeinanderfolgenden Abschnitten innerhalb des Dünn- oder Dickdarmes zu sehen. Nur in 15,9% der Fälle war die NEC lokalisiert, d.h. sie beschränkte sich auf einen umschriebenen Abschnitt im Dünn- oder Dickdarm.

Unsere Ergebnisse hinsichtlich der Lokalisation der NEC decken sich mit denen von Meusel (156, S. 76-77), bei dem ein isolierter Dickdarmbefall 43% und ein kombinierter Dünn- und Dickdarmbefall 41% der NEC-Patienten betraf; ähnlich wie bei uns fand sich ein isolierter Dünndarmbefall nur bei 16% der NEC-Kinder. Eine isolierte Dünndarm-NEC trat bei den frühgeborenen Kindern häufiger auf, wohingegen ein isolierter Dickdarmbefall vor allem bei den Reifgeborenen nachweisbar war (vgl. 148); eine Erkrankung sowohl von Dünn- als auch Dickdarm war in allen 3

Gestationsgruppen bei Meusel gleich häufig zu finden (156 , S. 76-77). Ein ähnlicher Zusammenhang zwischen Gestationsalter und Lokalisation der NEC wurde von Ballance (8) beschrieben.

In der Literatur werden als Vorzugslokalisationen der NEC das terminale Ileum und Colon ascendens genannt (113), gefolgt von den übrigen Abschnitten des Colon. Prinzipiell können alle Abschnitte des Gastrointestinaltraktes von einer nekrotisierenden Enterokolitis betroffen sein, auch ein Befall des gesamten Darmes im Sinne einer Pannekrose ist möglich (175, 113). Auch bei anderen Autoren wurde am häufigsten ein gleichzeitiger Befall von Dünn- und Dickdarm beschrieben, gefolgt von einem isolierten Dünn- bzw. Dickdarmbefall (255, 8).

Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Lokalisation der NEC und dem Outcome der Patienten wird weiter unten diskutiert werden.

5.1.7 Häufigkeit, Anzahl und Lokalisation der Perforationen

Die Perforation von nekrotischem Darmgewebe ist eine der möglichen frühen Komplikationen bei nekrotisierender Enterokolitis. Der Verdacht auf eine Perforation stellt eine absolute Indikation zur Operation dar (89, 22). Meist tritt sie innerhalb der ersten beiden Tage nach NEC-Beginn auf, teilweise auch nach wenigen Stunden oder später (121).

Eine Perforation ereignete sich in unserem Patientengut nur bei 19%, wobei 7,9% der Kinder mehr als eine Perforation aufwiesen.

Bei mehr als der Hälfte der Patienten (61,4%) betraf die Perforation ausschließlich den Dickdarm, bei 35,1% nur den Dünndarm; bei lediglich 3,5% der Patienten waren Dünn- und Dickdarm perforiert.

Bei Meusel (156,S. 77-79) dagegen lag bei mehr als der Hälfte der Patienten (61%) mindestens eine Perforation vor. Sein Patientenkollektiv setzte sich jeweils etwa zur Hälfte aus Patienten zusammen, die bereits aus anderen Gründen auf der

Neugeborenenstation lagen und eine NEC entwickelt hatten, sowie aus Patienten, die - meist erst nach bereits eingetretener Perforation – aus anderen Kliniken zur operativen Therapie zuverlegt worden waren (bei 73,3% der Patienten mit Perforation handelte es sich um zuverlegte Kinder). Dementsprechend war die Perforationsrate unter den zuverlegten Patienten mit 84,6% sehr hoch, wohingegen die anderen internen Patienten eine deutlich niedrigere Perforationsrate von 34,8% aufwiesen. Meusels Patienten waren ausnahmslos operativ behandelt worden, kein einziger konservativ.

Diese Unterschiede in der Häufigkeit der Perforation sind am ehesten damit zu erklären, dass heutzutage häufiger bei entsprechender klinischer Symptomatik eine NEC als Ursache in Erwägung gezogen wird; auch wenn die bildgebende Diagnostik ohne Nachweis spezifischer Zeichen für eine nekrotisierende Enterokolitis bleibt, wird heutzutage bei V.a. eine NEC frühzeitig mit einer konservativen Therapie nach NEC-Schema begonnen, begleitet von frühzeitigen und wiederholten kinderchirurgischen Konsilen. Vermutlich werden Patienten, bei denen ein NEC-Verdacht besteht, heute auch frühzeitiger in entsprechende Kliniken mit einer kinderchirurgischen Abteilung verlegt, sofern eine solche Abteilung im eigenen Krankenhaus fehlt.

Ähnlich wie in unserem Kollektiv war bei Meusel (156, S. 78) in mehr als der Hälfte der Fälle der Dickdarm von einer oder mehrerer Perforationen betroffen (65%), hierbei vor allem die linke Colonflexur. Bei 28,6% der Kinder befand sich die Perforation im Dünndarm, hier insbesondere im terminalen Ileum; eine Dünndarmperforation wiesen vor allem die sehr unreifen Frühgeborenen der Gestationsgruppe 1 auf.

Der Dickdarm als Vorzugslokalisation für die Perforation in mehr als 50% der Fälle wird auch von anderen Autoren beschrieben (238, 250); an anderer Stelle wurden häufiger Perforationen des Dünndarmes oder des Dünn- und Dickdarmes beobachtet (223, 183; 208, S. 71).

Auf eventuelle Zusammenhänge zwischen der Häufigkeit bzw. Lokalisation der Perforation und dem Outcome der Patienten wird im Weiteren noch eingegangen werden.

5.1.8 Stadieneinteilung der NEC

1978 definierten Bell et al. (18) drei Stadien der nekrotisierenden Enterokolitis anhand der klinischen und radiologischen Zeichen. Diese Stadieneinteilung wurde 1986 durch Walsh und Kliegman modifiziert (251) und ist in dieser Form bis heute eine Entscheidungsgrundlage für das therapeutische Vorgehen.

Die meisten Patienten der vorliegenden Studie befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Krankheitsstadium IIIB oder I (27,1% bzw. 20,5%). Die übrigen Patienten verteilten sich gleichmäßig auf die verbleibenden Stadien IIA, IIB und IIIA (16,2 bzw. 18,6 bzw. 17,6%). Bei den Patienten des 1. Krankheitsstadiums war nicht immer eine weitere Differenzierung des Stadiums (A bzw. B) möglich, weil nicht immer eruierbar war, ob die klinische Symptomatik blutige Stühle einschloss. Von den 16 Patienten des Stadiums I, bei denen eine Subspezifizierung möglich war, konnten 10 Patienten dem Stadium IA und 6 Patienten dem Stadium IB zugeordnet werden. Wünschenswert, weil genauer, wäre es gewesen, wenn die Stadienzuordnung bereits im Krankheitsverlauf dokumentiert worden wäre und nicht erst retrospektiv.

Eine vergleichbare Zuordnung der Patienten zu den drei Stadien der NEC erfolgte bei Meusel (156) nicht.

In einer anderen neueren Studie (208, S. 68-69) befanden sich 70% der operierten Kinder im Krankheitsstadium III und 30% dieser Kinder in den Stadien I oder II. Von den konservativ behandelten Patienten waren 77,8% dem Stadium I zuzuordnen; zwei Kinder der konservativen Gruppe befanden sich im Krankheitsstadium III, konnten jedoch wegen eines fulminanten Krankheitsverlaufes und extremer Unreife nicht operiert werden und verstarben. Somit waren insgesamt 51,7% der NEC-Patienten dem Stadium III, 17,2% der Kinder dem Stadium I und 10,3% dem Stadium II zuzuordnen (208, S. 42-43).

Verglichen mit der Studie von Scheidig (208) befanden sich in unserem Patientenkollektiv etwas weniger Patienten im Stadium III (44,7% versus 51,7%), dafür jedoch deutlich mehr Kinder im Stadium II der NEC (34,8% versus 10,3%).

5.2 Therapie der NEC

Die Therapie der nekrotisierenden Enterokolitis besteht immer in konservativen Maßnahmen, welche gegebenenfalls um operative Verfahren ergänzt werden. Tatsächlich können die meisten Patienten mittlerweile durch eine frühzeitige rein konservative Therapie (auch schon bei Verdacht auf eine beginnende NEC) erfolgreich behandelt werden. Etwa ein Drittel der NEC-Patienten muss operiert werden (89, 86, 221, 145, 18, 206).

Zu den konservativen Maßnahmen gehören die Nahrungskarenz (umfasst auch orale Medikamente), eine offene Magenablaufsonde, eine parenterale Ernährung mit großzügiger Flüssigkeitssubstitution und eine intravenöse Antibiotika-Therapie mit breitem Wirkungsspektrum (114, 113, 22), letztere möglichst nach Abnahme mikrobiologischen Materials (Blutkulturen, Urinstatus und Urinkultur, Sputum; 89).

Die antibiotische Therapie gemäß den Empfehlungen besteht meist aus einer Kombination von einem Aminopenicillin (z.B. Ampicillin) oder Glykopeptid-Antibiotikum (z.B. Vancomycin) mit einem Aminoglykosid oder Cephalosporin der dritten Generation (z.B. Cefotaxim oder Cefotiam); fakultativ kann zusätzlich noch Metronidazol zur Abdeckung des anaeroben Keimspektrums gegeben werden, wobei ein zusätzlicher Nutzen letzteren Antibiotikums nicht bewiesen ist (114, 113, 239). Alternativ zu den genannten Zweier-Kombinationen kann zur Abdeckung des nosokomialen Erregerspektrums Vancomycin plus Meropenem gewählt werden (114). Die intravenöse Antibiotikatherapie sollte über 7 bis 14 Tage erfolgen (180, 124, 89, 22).

Eine analgetische Therapie erfolgt mittels altersgemäß dosiertem Morphin-Perfusor (z.B. 0,005 bis 0,01 mg/ kg KG/h i.v.; 114).

Darüberhinaus können bei septischem Verlauf der NEC eine assistierte oder invasive Beatmung, eine Vasopressoren/ Katecholamin-Therapie, Transfusionen von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten, die Substitution von Gerinnungsfaktoren (z.B. FFP), ein Elektrolyt-Ausgleich und Ausgleich einer metabolischen Azidose (mittels Volumen und Natriumbicarbonat i.v.) erforderlich werden (114, 113). Auf eine Rachen-CPAP-Beatmung sollte wegen einer möglichen Verstärkung der Darm-Distension mit konsekutiv verschlechterter Darmperfusion eher verzichtet werden (113). Dopamin in niedriger Dosierung (3-5 µg/kg KG/Min. i.v.) kann die Darm- und Nierendurchblutung verbessern (113).

Entscheidend für den Behandlungserfolg sind der frühzeitige Beginn der konservativen Therapie, engmaschige Statuskontrollen der Patienten und frühzeitige und wiederholte kinderchirurgische Konsile (18, 114, 113).

Nach klinischer Besserung unter konservativer Therapie oder nach erfolgter operativer Therapie kann vorsichtig mit dem Nahrungsaufbau begonnen werden (114, 113).

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende 4 Therapie-Regime unterschieden:

- Rein konservative Therapie
- Initial konservativer Therapieversuch mit sekundärer OP mehr als 10 Tagen nach NEC-Beginn
- Initial konservativer Therapieversuch mit sekundärer OP nach spätestens 10 Tagen
- Frühzeitige initiale OP

56% unserer Patienten wurden primär operativ behandelt, 35,8% konnten rein konservativ therapiert werden. Bei 5,5% der NEC-Kinder musste nach initialem konservativem Therapieversuch mehr als 10 Tage nach Krankheitsbeginn doch noch operiert werden; 2,8% der primär konservativ behandelten Kinder mussten nach spätestens 10 Tagen operiert werden (Rate der operierten Patienten: insgesamt 64,3%).

Innerhalb der Gestationsgruppe 1 wurden 54,4% der Patienten frühzeitig operiert und 38,9% rein konservativ behandelt. 6,7% der Kinder mussten nach mehr als 10 Tagen nach initial konservativem Therapieversuch doch noch operiert werden.

Bei den Patienten der Gestationsgruppe 2 fand sich eine ähnliche Verteilung: 53,7% der Kinder wurden primär operiert, 39,0% wurden rein konservativ behandelt; 4,9% bzw. 2,4% wurden mehr als 10 Tage bzw. spätestens 10 Tage nach Krankheitsbeginn operiert.

In Gruppe 3 mussten 63,6% der Patienten frühzeitig operiert werden und deutlich weniger Patienten konnten rein konservativ behandelt werden (25%). 9,1% mussten nach spätestens 10 Tagen operativ versorgt werden; nur 2,3% der Kinder wurden nach mehr als 10 Tagen noch operiert.

Die bivariate Analyse mittels Chi-Quadrat-Test zeigte Folgendes:

Die Patienten der 3. Gestationsgruppe mussten in der Tendenz, jedoch nicht statistisch signifikant, häufiger operiert werden bzw. konnten seltener rein konservativ behandelt werden als die NEC-Patienten der beiden anderen Gestationsgruppen ($p = .053$).

Unterschied man dagegen nur zwischen konservativer und operativer Therapie ergab die binär logistische Regressionsanalyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Gestationsgruppe und dem Therapie-Regime (konservativ vs. operativ):

Patienten der Gestationsgruppe 1 hatten gegenüber den Patienten der Gestationsgruppe 3 eine mehr als doppelt so hohe Chance, erfolgreich rein konservativ behandelt zu werden (Odds Ratio: 2,23; $p \leq .05$).

Bei Meusel waren alle Patienten operiert worden und kein einziger rein konservativ behandelt worden (156).

Andere Autoren kamen dagegen zu folgenden Ergebnissen:

Sehr unreife Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g (mit entsprechend niedrigem Gestationsalter) zeigen einen schwereren NEC-Verlauf, müssen deutlich häufiger operiert werden und weisen eine höhere Sterblichkeit auf als die Kinder mit einem Geburtsgewicht über 1000 g (226).

In der Studie von Scheidig setzte sich das Patientengut sowohl bei den rein konservativ behandelten als auch bei den operierten Kindern überwiegend aus Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht (unter 1000 g) zusammen; unter den operierten Kindern fanden sich jedoch noch deutlich häufiger als bei den konservativen Patienten sehr unreife Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g (75% versus 44,5%; 208, S. 74), woraus man ableiten könnte, dass die sehr unreifen NEC-Patienten zumindest in der Tendenz eher operativ behandelt werden mussten.

5.2.1 Konservative Therapie

Die Patienten unserer Studie erhielten primär meist Kombinationen aus 2 bis 4 verschiedenen Antibiotika, wobei diese Kombination z.T. im weiteren Verlauf – je nach Erregerspektrum - geändert werden bzw. um andere Wirkstoffgruppen ergänzt werden musste.

Am häufigsten fanden sich die folgenden Kombinationen:

- Cefotaxim (Cephalosporin der 3. Generation), Tobramycin (Aminoglykosid), Metronidazol mit oder ohne Ampicillin (Breitbandpenicillin)
- Vancomycin (Glykopeptid) und Imipenem (+/- Cilastatin, z.B. Zienam; Carbapenem), evtl. zusätzlich Metronidazol und/ oder Tobramycin
- Meropenem (Carbapenem), Vancomycin plus evtl. Tobramycin und/ oder Metronidazol
- etwas seltener: Ceftazidim (Cephalosporin der 3. Generation), Gentamicin (Aminoglykosid) und Metronidazol; Imipenem/ Cilastatin oder Ceftazidim plus Metronidazol, evtl. zusätzlich Vancomycin

Bei Scheidig (208, S. 70) fand sich am häufigsten eine Dreifach-Kombination aus Ceftazidim, Vancomycin und Metronidazol.

5.2.2 Operative Therapie

Eine absolute Indikation für eine operative Therapie der nekrotisierenden Enterokolitis besteht bei dem radiologischen Nachweis von freier Luft im Abdomen oder bei einem positiven Parazentesebefund mit Nachweis von Stuhl oder Galle im Bauchhöhlenpunktat als Zeichen einer stattgehabten Darmperforation (89, 22).

Eine relative OP-Indikation besteht bei klinischem Verdacht auf eine Perforation trotz negativer Bildgebung, klinischen Zeichen einer Peritonitis mit Rötung der Bauchhaut und einer Verschlechterung bzw. fehlenden Besserung des Patienten unter den rein konservativen Maßnahmen (126).

In Anlehnung daran erfolgte sowohl in unserem Patientengut als auch im Kollektiv von Meusel (156, S. 17, S. 82) sowie bei Scheidig (208, S. 18, S. 45) entweder eine primär operative Therapie oder eine zunächst rein konservative abwartende Therapie.

Bei Meusel waren letztlich alle Patienten operativ behandelt worden. In unserem Patientengut dagegen waren 56% primär operiert worden, 35,8% konnten rein konservativ behandelt werden; die restlichen Patienten mussten verzögert operiert werden (siehe oben).

Bei Scheidig (208, S. 45) waren die Patienten ähnlich häufig wie in unserem Patientengut operiert worden (69% operativ, 31% konservativ).

Von anderen Autoren, v.a. aus dem angloamerikanischen Raum, werden noch weitere relative OP-Indikationen genannt, die jedoch sehr kontrovers diskutiert werden, u.a. eine ausgedehnte bzw. zunehmende Pneumatosis intestinalis, der Nachweis einer Pneumatosis hepatis oder einer stehenden Schlinge im Röntgen (126, 89, 219). Allerdings sind die Pneumatosis intestinalis und vor allem die

Pneumatosis hepatis flüchtige radiologische Zeichen, die innerhalb von Stunden verschwinden können, und eine stehende Schlinge wird in Anbetracht der heute deutlich reduzierten Röntgenaufnahmen pro Patient zumindest in unserem Sprachraum nicht mehr beobachtet. In Bezug auf die prognostische Bedeutung der Pneumatosis hepatis gehen die Autoren-Meinungen etwas auseinander (47, 126, 89, 219), als alleinige OP-Indikation gilt der Nachweis von portalvenösem Gas (und auch einer Pneumatosis intestinalis) jedoch nicht (242).

Von manchen Autoren wird eine großzügigere, frühzeitigere Indikationsstellung zur OP empfohlen, auch bei den sehr unreifen Frühgeborenen (114, 193), weil ihrer Auffassung nach der Krankheitsverlauf hierdurch verkürzt und die Prognose insgesamt verbessert werden könnte (193, 219); an anderer Stelle wird ein Zusammenhang zwischen Häufigkeit bzw. Zeitpunkt der Operation und der Mortalität der NEC-Patienten verneint (158).

Die prognostische Bedeutung der radiologischen Zeichen und anderer Faktoren (inklusive des Therapieregimes) wird weiter unten ausführlich diskutiert.

5.2.2.1 *Primäre Operation*

Prinzipiell werden primär die folgenden operativen Verfahren bei einer nekrotisierenden Enterokolitis angewandt (106, 113, 22, 239, 99):

- Anlage eines entlastenden Enterostomas (meist doppelläufiges Ileostoma) mit oder ohne Resektion nekrotischer oder perforierter Darmanteile
- Anlage einer Peritonealdrainage ohne weitere operative Schritte
- Resektion nekrotischer bzw. perforierter Darmanteile mit anschließender primärer Anastomosierung ohne Anlage eines Anus praeter

Unter diesen operativen Verfahren ist die primäre Anlage eines entlastenden Enterostomas, möglichst ohne bzw. mit möglichst sparsamer Resektion, die bevorzugte Methode (106, 22, 147, 219). Bei diffuser NEC wird eher zu einer alleinigen proximalen Enterostomie ohne Resektion geraten (99); es hat sich nämlich gezeigt, dass sich auch stark geschädigte Darmanteile wieder erholen können (106).

Demgegenüber bergen ausgedehnte Resektionen des Darmgewebes immer das Risiko, das sich ein Kurzdarmsyndrom mit allen seinen Folgekomplikationen entwickelt (106).

Die Resektion mit primärer Anastomose wird in Deutschland nur selten durchgeführt (106); von anderen Autoren, v.a. aus dem angloamerikanischen Sprachraum, wird ihr gegenüber einer Enterostomie der Vorzug gegeben (88). Von manchen Autoren wird eine höhere Letalität für NEC-Patienten beschrieben, bei denen eine Resektion mit primärer Anastomosierung durchgeführt worden war, verglichen mit Patienten, bei denen nur ein Anus praeter angelegt worden war (219, 229, 250).

Die Peritonealdrainage bei NEC schließlich wurde in den 1970er Jahren erstmals beschrieben (22). Sie ist eine therapeutische Option für extrem unreife Frühgeborene mit NEC bzw. für solche Patienten, die für eine operative Therapie zu instabil sind (106, 22). Gegebenfalls kann im weiteren Verlauf eine sekundäre Laparotomie erfolgen (89, 28, 168). Es konnte allerdings bislang nicht bewiesen werden, dass die Peritonealdrainage als präoperative oder als alleinige therapeutische Maßnahme wirklich effektiv ist, auch nicht bei sehr unreifen Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g (89, 168, 189, 58, 167).

In der vorliegenden Arbeit war bei 89,1% der operativ behandelten NEC-Patienten primär eine Enterostomie ohne Resektion von Darmanteilen erfolgt; nur bei 10,9% war zusätzlich zur Anlage des Anus praeter Darm reseziert worden.

Bei einem einzigen Patienten war primär keine Enterostomie, sondern eine Nekrosektomie mit primärer Anastomosierung durchgeführt worden. Dieser Patient musste 8 Tage später erneut operiert werden, es erfolgte die Anlage eines Anus praeter ohne weitere Resektion.

Innerhalb der Gestationsgruppe 1 erfolgte bei 90,7% der NEC-Kinder eine Enterostomie ohne Resektion und nur bei 9,3% der Patienten musste zusätzlich Darm reseziert werden.

Innerhalb der Gestationsgruppe 2 verhielt es sich ähnlich (90% bzw. 10% der Kinder).

Bei den Patienten der 3. Gestationsgruppe wurde etwas häufiger bei der primären Operation Darmgewebe reseziert (87,1% ohne Resektion, 12,9% mit Resektion); diese Unterschiede bzgl. der Resektionshäufigkeit zwischen den Gestationsgruppen waren nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p = .86$).

Bei Meusel (156, S. 17, S. 82) wurde bei allen seinen Patienten ein Enterostoma angelegt. Auf eine Resektion wurde, ähnlich wie bei unseren Patienten, möglichst verzichtet. Nur bei umschriebener Perforation und unkritischem Zustand des Patienten erfolgte eine Übernähung oder in seltenen Fällen eine Resektion von Darmgewebe; bei sehr unreifen Frühgeborenen und diffusem Darmbefall wurde lediglich ein Enterostoma angelegt. Genaue Zahlen hierzu wurden vom Autor nicht angegeben.

In der Studie von Scheidig (208, S. 71) fand sich eine Resektion von Darmabschnitten im Rahmen der ersten Operation deutlich häufiger als in unserem Patientengut:

Bei 52,5% seiner Patienten erfolgte lediglich die Anlage eines Anus praeter, bei 45% der Patienten wurde zusätzlich zum Enterostoma Darmgewebe reseziert. Nur bei 2,5% der Kinder war eine Resektion mit primärer Anastomose ohne Enterostomie durchgeführt worden.

5.2.2.2 Zeitpunkt der primären Operation

In der vorliegenden Studie wurden die NEC-Kinder durchschnittlich 4,2 Tage ($sd=10,3$) nach Beginn der Erkrankung operiert. Bei 35 Patienten (entsprechend 26,7% der operierten Kinder) erfolgte die Operation bereits am Tag des Krankheitsbeginns, maximal lagen 64 Tage zwischen Beginn der NEC und erster Operation.

Innerhalb der Gestationsgruppe 1 lagen zwischen dem NEC-Beginn und der ersten OP im Mittel 5,3 Tage (sd=12,7), innerhalb der Gestationsgruppe 2 3,8 Tage (sd=9,4) und innerhalb der 3. Gruppe 3,1 Tage (sd=6,5).

Mittels einer univariaten Varianzanalyse konnten hinsichtlich der Mittelwerte für das Intervall zwischen NEC-Beginn und erster Operation zwischen den 3 Gestationsgruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($p = .612$).

In der Studie von Meusel (156, S. 85-86) waren die sehr unreifen Frühgeborenen der Gestationsgruppe 1 nach durchschnittlich 3,3 +/- 2,2 Tagen operiert worden, die Kinder der Gruppe 2 nach 1,8 +/- 1,1 Tagen; innerhalb der Gruppe der reifgeborenen Kinder musste durchschnittlich nach 1,5 +/- 1,0 Tagen operiert werden, wobei 76% der Kinder innerhalb der ersten 24 Stunden nach NEC-Beginn operativ versorgt wurden.

Dementsprechend zeigte sich wie in unserer Studie zumindest in der Tendenz, dass die unreiferen Kinder etwas später operiert worden waren als die reiferen Patienten. Alle Patienten von Meusel waren etwas frühzeitiger als unsere Patienten operiert worden.

Bei Scheidig (208, S. 65, S. 71) erfolgte die primäre OP genau wie in unserer Studie nach durchschnittlich 4,2 Tagen (NEC-Beginn bei den operierten Kindern im Mittel nach 12,83 Lebenstagen, erste OP nach durchschnittlich 17,03 Tagen).

Auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Operationszeitpunkt und der Prognose der Patienten wird weiter unten eingegangen.

5.2.2.3 *Nachbehandlung*

Die Nachbehandlung bei nekrotisierender Enterokolitis umfasst die Rückverlagerung des Anus praeter sowie weitere operative Eingriffe vor, während oder nach dessen Rückverlagerung.

Nach primärer Enterostomie können, z.B. bei fehlender oder unzureichender klinischer Besserung des Patienten, „second look“-Eingriffe erforderlich werden.

Hierbei kann z.B. ein weiteres Enterostoma angelegt werden oder Darmgewebe sekundär reseziert werden (106).

Die Rückverlagerung des Anus praeter sollte erst mindestens 10 Wochen nach Enterostomie erfolgen bzw. erst dann, wenn das Kind adäquat an Gewicht zugenommen hat und adäquat gewachsen ist (3, 2). Vor der Rückverlagerung sollte ein Kolon-Kontrasteinlauf durchgeführt werden, um die Durchgängigkeit des Darmes distal des Stomas zu prüfen und eventuelle postentzündliche Stenosen zu erkennen; stenosierte Areale müssen dann im Zuge der Rückverlagerung des Stomas reseziert werden (99, 36).

In der vorliegenden Studie musste bei 38,5% der operierten NEC-Patienten eine second look-OP vor Rückverlagerung des Enterostomas durchgeführt werden. Unter diesen Patienten wurde bei 70,2% der Kinder im Rahmen des second look eine Resektion von Darmanteilen und bei 44,7% der Patienten die Anlage eines weiteren Enterostomas vorgenommen.

Bei 41,1% musste während der Rückverlagerung des Stomas Darm reseziert werden.

Nur bei 8,6% der Patienten war ein second look nach Rückverlagerung des Anus praeter erforderlich; allerdings musste bei diesen Patienten in 77,8% der Fälle im Rahmen dieses second look Darmgewebe reseziert werden.

Ein second look vor Rückverlagerung fand sich in den 3 Gestationsgruppen ähnlich häufig (Gruppe 1: 38,3%, Gruppe 2: 36,2%, Gruppe 3: 42,9%). Eine Resektion im Rahmen des second look trat allerdings deutlich häufiger in Gestationsgruppe 2 auf (82,4%; Gruppe 1 bzw. 3: 66,7% bzw. 58,3%), wohingegen die Anlage eines weiteren Anus praeter am häufigsten in Gruppe 1 erforderlich wurde (66,7%; Gruppe 2 bzw. 3: 41,2% bzw. 16,7%).

Es zeigte sich in unserer Studie ein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter in Tagen und der Notwendigkeit eines weiteren Anus praeter im Rahmen des second look vor Rückverlagerung: je geringer das Gestationsalter, desto eher wurde ein weiteres Enterostoma erforderlich ($p < .05$).

Eine Resektion bei Rückverlagerung des Enterostomas wurde am häufigsten in Gruppe 3 durchgeführt (50%; Gruppe 1 bzw. 2: 33,3% bzw. 43,9%).

Eine second look-OP nach Rückverlagerung fand insgesamt selten statt, am häufigsten jedoch in Gruppe 3 (13,6%; Gruppe 1 bzw. 2: 4,8% bzw. 9,8%). Wurde ein second look nach Rückverlagerung durchgeführt, wurde oft Darmgewebe reseziert: dies erfolgte bei allen Patienten der Gruppe 3, bei 75% der Kinder aus Gruppe 2 und bei 50% der Kinder aus Gruppe 1.

Die Gesamtzahl an Operationen wegen NEC betrug bezogen auf alle Patienten unseres Kollektives durchschnittlich 1,5 (sd=1,4) pro Patient.

Innerhalb der Gestationsgruppe 1 wurden die Patienten im Mittel 1,4 mal (sd=1,4), innerhalb der Gruppe 2 1,5 mal (sd=1,5) und innerhalb der 3. Gruppe 1,8 mal (sd=1,4) operiert. Die maximale Anzahl pro Patient lag bei 6 Operationen (2 Patienten aus Gruppe 2); innerhalb der Gruppe 1 bzw. 3 fanden sich maximal 5 Operationen pro Kind (jeweils 2 Patienten aus Gruppe 1 bzw. 3).

Zwischen der Gesamtzahl an Operationen pro Patient und der Gestationsgruppe bzw. dem Gestationsalter in Tagen existiert kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = .391$ bzw. $p = 3.18$).

In der Studie von Meusel (156) wurden die sekundären Eingriffe und die Rückverlagerung des Enterostomas nicht erfasst.

Bei Scheidig (208, S. 72, S. 48-50) erfolgte bei 22,5% seiner operierten NEC-Patienten eine second look-OP vor Stoma-Rückverlagerung, also etwas seltener als bei unseren Patienten (38,5%). Dies geschah durchschnittlich 40,9 Tage nach der ersten Operation wegen erneuter NEC-Symptomatik oder postentzündlicher Stenosierung (S.48). Im Rahmen dieses second look erfolgte bei ihm sehr viel seltener als in unserem Patientengut eine Resektion, nämlich eine Dünndarmresektion bei 10% der Kinder und eine Dickdarmresektion bei 5% der Kinder (in

unserer Studie dagegen bei 70,2% der Patienten mit second look vor Rückverlagerung). Auch die Anlage eines weiteren Enterostomas bei second look war bei uns (44,7%) häufiger als in der Studie von Scheidig (10%).

Eine Resektion von Darmgewebe während der Rückverlagerung des Stomas fand sich bei Scheidig in folgender Verteilung, relativ ähnlich unserem Ergebnis (bei uns bei 41,1% aller operierten Patienten): eine Resektion von Anteilen des Anus praeter in 35%, eine Resektion von Dünndarm in 30% und eine Resektion von Dickdarm in 17,5% (208, S.49).

Eine second look-Operation nach Rückverlagerung des Stomas war bei Scheidig ähnlich häufig wie in unserem Patientenkollektiv notwendig, nämlich in 5% der Fälle (bei uns 8,6% der Fälle) wegen postentzündlicher Stenosen bzw. mechanischem Ileus; allerdings musste in unserer Studie wesentlich häufiger als bei Scheidig eine Resektion von Darmanteilen im Rahmen dieser OP durchgeführt werden: 77,8% versus 5% der Fälle (208, S.49).

5.2.2.4 Zeitpunkt der Rückverlagerung des Anus praeter

Die Rückverlagerung des Anus praeter sollte nicht zu früh vorgenommen werden, siehe oben (2, 3). Allerdings hat sich gezeigt, dass der Zeitpunkt der Stoma-Rückverlagerung bzw. das Alter und Gewicht der Patienten zum Zeitpunkt dieses Eingriffes eher keinen Einfluss auf die Morbidität, Mortalität und Rate an Komplikationen nach Rückverlagerung haben (172, 3).

Bei den NEC-Patienten der vorliegenden Studie wurde der Anus praeter nach durchschnittlich 151,6 Tagen mit großer Standardabweichung (sd=116,1) zurückverlegt (entsprechend ca. 21,7 Wochen).

In den einzelnen Gestationsgruppen erfolgte die Rückverlagerung zu relativ ähnlichen Zeitpunkten, nämlich in Gestationsgruppe 1 im Mittel nach 148,7 Tagen (sd=94,6), in Gruppe 2 nach 155,0 Tagen (sd=153,3) und in der 3. Gruppe nach durchschnittlich 150,9 Tagen (sd=68,2).

Maximal betrug das Intervall bis zur Rückverlagerung 771 Tage (1 Patient aus Gestationsgruppe 2), minimal 56 Tage (1 Patient aus Gruppe 1).

Bei Meusel (156) wurden die sekundären Operationen inklusive Stoma-Rückverlagerung nicht erfasst.

In der Studie von Scheidig (208, S. 49-50, S. 72) wurde das Enterostoma bei 74,4% der Patienten nach durchschnittlich 167,5 Tagen zurückverlegt, also nach einem ähnlich langen Zeitraum wie in unserer Studie (nach ca. 23,9 Wochen).

In einer anderen deutschen Studie von 1992, die nur 11 Patienten mit nekrotisierender Enterokolitis der Uni-Klinik Münster während des Zeitraums 1988-1990 einschloss, erfolgte die Rückverlagerung des Anus prater nach durchschnittlich 67,5 Tagen (entsprechend ca. 9,6 Wochen); Spätkomplikationen wie behandlungsbedürftige Stenosen oder ein Kurzdarmsyndrom waren nicht aufgetreten (193).

5.3 Outcome der Patienten

Trotz großer Fortschritte im kinderchirurgischen Management und in der Neugeborenen-Intensivmedizin hat sich die Gesamt-Mortalität wegen NEC in den letzten 30 Jahren nicht wesentlich verändert und liegt trotz frühzeitiger Diagnosestellung und optimaler Therapie zwischen 15 und 30% (22, 89, 38, 86, 146, 141, 96, 84, 143, 91, 141). Die nekrotisierende Enterokolitis ist in bis zu 10% Todesursache bei Patienten auf einer Neugeborenen-Intensivstation (86, 191). Die Überlebensraten sind deutlich niedriger für Kinder mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (56% versus 72%; 226, 96). Da die Kinder mit operationspflichtiger NEC in der Regel schwerer krank sind als die rein konservativ behandelbaren NEC-Patienten, ist die Mortalitätsrate für operierte Patienten wesentlich höher und wird mit 30-50% angegeben (89, 22, 72, 242). Auch entwickeln die operierten Patienten häufiger Langzeit-Komplikationen im Sinne von neurologischen und gastrointestinalen Langzeitschäden (89, 22). Liegt eine Panknekrose des Darmes vor, beträgt die Mortalität sogar über 90% (2, 92).

Ein Grund für die eher gestiegene Inzidenz und gleichbleibend hohe Gesamtmortalität der nekrotisierenden Enterokolitis könnte sein, dass dank der Errungenschaften der modernen Medizin, insbesondere auf dem Gebiet der neonatalen Intensivmedizin, immer unreifere Frühgeborene überleben können, welche sowohl anfällig für die Entwicklung einer NEC sind als auch in Anbetracht ihrer multiplen Begleitprobleme insgesamt eine Hochrisikopopulation darstellen.

5.3.1 Mortalität wegen NEC

Eine Schätzung nach Kaplan-Meier ergab für die Patienten der vorliegenden Studie insgesamt eine 30-Tages-Mortalität von 8,5%.

Für die NEC-Kinder der Gestationsgruppe 1 lag die 30-Tages-Mortalität bei 10,1%, für die Gruppe 2 bei 4,9% und für die 3. Gruppe bei 12,5%.

Mittels einer Cox-Regression konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der 30-Tages-Mortalität zwischen den 3 Gestationsgruppen festgestellt werden, wenn auch die Gestationsgruppe 2 in der Tendenz eine niedrigere Mortalität als die beiden anderen Gruppen aufwies.

Die Mortalitätsrate für das Gesamtkollektiv der NEC-Patienten betrug 3 Monate nach Krankheitsbeginn 10,3%, nach 6 und 12 Monaten 11,2%; somit waren zwischen dem zweiten und vollendeten sechsten Monat nach NEC-Beginn noch weitere Patienten verstorben.

Innerhalb der Gestationsgruppe 1 lag die Mortalitätsrate 3, 6 und 12 Monate nach NEC-Beginn bei 11,4%, d.h. zwischen dem 2. und 3. Monat nach Krankheitsbeginn waren weitere Kinder verstorben.

In Gruppe 2 stieg die primär niedrige Mortalitätsrate zwischen dem 2. und vollendeten 3. Monat nach NEC-Beginn von 4,9% auf 8,1% und bis zum vollendeten 6. Monat auf sogar 10,7% an.

In der 3. Gruppe betrug die Mortalität bis zum vollendeten 12. Monat nach Erkrankungsbeginn unverändert 12,5%, d.h. in dieser Gruppe war nach den ersten 30 Krankheitstagen kein Patient mehr verstorben.

Mittels Cox-Regression konnten keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität zwischen den 3 Gestationsgruppen festgestellt werden.

Meusel (156, S. 79-80) beschreibt in seinem Patientengut eine Gesamt-Mortalität von 24,5%. Innerhalb der Gestationsgruppe 1 starben die meisten Patienten (Mortalität 35,7%), innerhalb der Gruppe 2 die wenigsten (Mortalität 11%); in Gruppe 3 war die Mortalitätsrate mit 29,4% wiederum deutlich höher.

Dementsprechend fanden sich in unserer Studie verglichen mit den Ergebnissen von Meusel deutlich niedrigere Sterblichkeitsraten für das Gesamtkollektiv der Patienten und für die Kinder der Gestationsgruppe 1 und 3. In der 2. Gruppe wiesen unsere Patienten primär eine sehr niedrige Mortalität auf (4,9%); bis zum vollendeten 6. Monat nach NEC-Beginn waren jedoch weitere Kinder verstorben, so dass sich die Sterblichkeit in dieser Gruppe letztlich verdoppelte und sich der von Meusel beschriebenen annäherte (10,7 bzw. 11%).

Auch in der Studie von Scheidig (208, S. 72-74) fand sich eine deutlich höhere Mortalität als in unserem Patientengut:

Er beschrieb sogar eine Gesamtmortalität von 29,3%. Bei den konservativ behandelten Patienten betrug die Mortalitätsrate 22,2%, bei den operierten 32,5%.

Bei den Neugeborenen der vorliegenden Studie handelte sich um Patienten des Klinikums Schwabing bzw. des Universitätsklinikums der TU München, operiert wurden die Patienten allesamt von den Kinderchirurgen des Klinikums Schwabing. Bei Meusel (156) wurden etliche Patienten aus externen Krankenhäusern zuverlegt, letztlich jedoch auch von den Pädiatern konservativ intensivmedizinisch betreut und von den Kinderchirurgen des Klinikums Schwabing operiert. Dementsprechend könnte die deutlich niedrigere Mortalität in unserem Patientenkollektiv verglichen mit dem von Meusel am ehesten mit den medizinischen Fortschritten im kinderchirur-

gischen Management und der Neugeborenen-Intensivmedizin zu erklären sein; da die Patienten von Meusel alle frühzeitiger nach NEC-Beginn als unsere Patienten operiert worden waren, scheint der Zeitpunkt der primären OP hierbei keine Rolle gespielt zu haben.

Bei Scheidig (208, S. 74) waren das mittlere Gestationsalter und Geburtsgewicht niedriger als in unserem Patientenkollektiv (und als bei Meusel). Sowohl in der konservativ als auch in der operativ behandelten Gruppe fand sich ein hoher Anteil an sehr unreifen Kindern mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (44,5 bzw. 75%); unter den verstorbenen Patienten hatten 88,2% der Kinder ein Geburtsgewicht unter 1000 g aufgewiesen. Dementsprechend könnte die – verglichen mit uns – deutlich höhere Sterblichkeitsrate bei Scheidig damit zu erklären sein, dass sich unter seinen Patienten ein höherer Anteil an extrem unreifen Frühgeborenen mit entsprechend schlechterer Prognose befunden hatte.

Die genannten Mortalitätsraten stimmen dennoch alle mit den in der Literatur beschriebenen Sterblichkeitsraten von 15 bis 30% überein (22, 89, 86, 146, 141, 96, 84, 143, 38, 91, 141).

5.3.2 Komplikationen der NEC

Bei den Komplikationen der nekrotisierenden Enterokolitis kann zwischen akuten und späteren Komplikationen unterschieden werden. Alle diese Komplikationen treten prinzipiell sowohl bei den konservativ behandelten als auch bei den operativ versorgten NEC-Patienten auf (89, 211, 36, 22, 18, 10, 36, 195, 217, 211, 128).

Zu den akuten Komplikationen zählen (99; 208, S. 19-20):

- Sepsis mit Thrombozytopenie und disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC)
- Ausgedehnte intestinale Nekrosen
- Darmperforation

Zu den später im Krankheitsverlauf auftretenden Komplikationen gehören (18, 22, 235, 181, 228, 192, 99, 89, 28, 211, 27, 93, 36, 63, 10, 128; 208, S. 19; 98, 192, 37):

- Sekundäre Darmperforationen
- NEC-Rezidiv
- Adhäsionen und Briden
- Mechanischer Ileus
- Stenose/ Atresie des Darmes
- Pericolische Abszesse
- Fistelbildung
- Kurzdarmsyndrom mit Malabsorption
- Intrahepatische Cholestase bis hin zur Entwicklung einer cholestatischen Hepatopathie durch eine Langzeit-parenterale Ernährung
- Neurologische Fehlentwicklung
- Stoma-Komplikationen (Striktur, Prolaps, Retraktion)

In dem Patientengut der vorliegenden Studie trat bei 66,7% der NEC-Kinder mindestens eine der genannten Komplikationen auf. Innerhalb der Gestationsgruppe 1 waren 63,3%, in Gruppe 2 62,2% und in der 3. Gruppe sogar 81,8% der Patienten von Komplikationen betroffen.

Innerhalb des Gesamtkollektives der Patienten traten pro Patient durchschnittlich 1,9 Komplikationen auf (sd=1,9). Innerhalb der Gestationsgruppe 1 lag die Anzahl an Komplikationen pro Patient im Mittel bei ebenfalls 1,9 (sd=2,1), für die Gruppe 2 bei 1,7 (sd=1,9) und für die Gruppe 3 bei 2,3 (sd=1,7).

Nach einer univariaten Varianzanalyse (ANOVA) ergaben sich bezüglich der Gesamtzahl der Komplikationen pro Patient keine signifikanten Unterschiede zwischen den 3 Gestationsgruppen ($p = .35$). Auch das Gestationsalter in Tagen korrelierte nicht mit der Anzahl der Komplikationen pro Patient ($p = .48$).

Eine Sepsis im Rahmen der NEC hatte sich bei 51% unserer Patienten entwickelt. Sie fand sich bei 56,3% der Kinder aus Gruppe 1 und bei 40,7% der Patienten aus Gruppe 2. Am häufigsten trat sie bei den Kindern aus Gruppe 3 auf (59,5%).

Eine Perforation ereignete sich bei etwa einem Viertel der NEC-Patienten (26,2%). Sie zeigte sich bei ca. einem Viertel der Kinder aus den Gruppen 1 und 2 (25,8 bzw. 23,2%) und bei 32,6% der Patienten aus Gruppe 3.

Eine Nekrose der Darmwand fand sich ebenfalls bei einem Viertel aller Patienten (24,3%). Innerhalb der 3. Gestationsgruppe wurde sie häufiger (33,3%) gesehen als in den Gruppen 1 und 2 (21,6 bzw. 22,5%).

Eine postentzündliche Stenose nach NEC betraf insgesamt 34% der Patienten, innerhalb der 3. Gestationsgruppe jedoch mehr als die Hälfte der NEC-Kinder (53,6%). In den Gruppen 1 bzw. 2 fand sich in 26,8 bzw. 33,3%.

Eine Atresie war bei 22,8% der NEC-Kinder nachweisbar, es waren davon v.a. die Patienten der 2. Gestationsgruppe betroffen (32,3%; Gruppe 1: 15,9%; Gruppe 3: 18,5%).

Ein mechanischer Ileus ereignete sich bei 19,1% der Kinder und war am häufigsten in Gruppe 3 aufgetreten (25,9%; Gruppe 1: 16,9%; Gruppe 2: 18,8%).

Ein Abszeß in Zusammenhang mit der nekrotisierenden Enterokolitis fand sich nur bei 10% aller NEC-Patienten. Weit am häufigsten trat auch er in der Gruppe der Reifgeborenen auf (23,3%; Gruppe 1: 9,7%; Gruppe 2: 4,8%).

Eine sekundäre Darmperforation war insgesamt nur bei 7,3% aller Patienten nachweisbar und war am häufigsten innerhalb der Gruppe 1 aufgetreten (9,7%; Gruppe 2: 4,8%; Gruppe 3: 6,9%).

Ein NEC-Rezidiv fand sich bei nur bei 3,7% aller Patienten mit deutlicher Häufung in der 3. Gruppe (7,1%; Gruppe 1: 2,8%, Gruppe 2: 3,2%).

Eine Fistel entwickelte sich nur bei insgesamt 6,3% der Patienten und etwas häufiger innerhalb der 3. Gestationsgruppe (11,5% vs. 7,1% in Gruppe 1 bzw. 3,2% in Gruppe 2).

Das mit insgesamt 7% selten auftretende Kurzdarmsyndrom fand sich am häufigsten bei den sehr unreifen Frühgeborenen (10%; Gruppe 2: 4,8%, Gruppe 3: 3,8%).

Eine intrahepatische Cholestase infolge einer Langzeit-parenteralen Ernährung bei Kurzdarmsyndrom bzw. Malabsorption betraf 8,7% der NEC-Kinder. Am häufigsten trat sie in den Gruppen 3 und 1 auf (14,8% bzw. 11,3%; Gruppe 2: 3,2%).

Die cholestatische Hepatopathie war innerhalb unseres Patientenkollektives die seltenste Komplikation (nur bei insgesamt 3,1% aller Patienten). Sie fand sich am häufigsten bei den Patienten der Gestationsgruppe 2 (6,3%) und bei keinem Patienten der Gruppe 3 (Gruppe 1: 1,4%).

Dementsprechend wiesen die reifgeborenen NEC-Kinder der 3. Gestationsgruppe die höchste Komplikationsrate auf. Alle frühen Komplikationen der NEC und auch der größte Teil der später auftretenden Komplikationen waren am häufigsten innerhalb dieser Subpopulation der NEC-Patienten aufgetreten.

Innerhalb des Gesamtkollektives der Patienten traten am häufigsten folgende Komplikationen auf: Sepsis (51%) und postentzündliche Stenose (34%), gefolgt von Perforation (26,2%), Nekrose (24,3%) und Atresie (22,8%).

In Gruppe 1 fand sich am häufigsten die Komplikation „Sepsis“ (56,3%), gefolgt von Stenose (26,8%), Perforation (25,8%) und Nekrose (21,6%).

In Gestationsgruppe 2 trat zusätzlich zu den Komplikationen der Gruppe 1 relativ häufig eine Atresie auf (32,3%; Sepsis 40,7%, Stenose 33,3%, Perforation 23,2%, Nekrose 22,5%).

Innerhalb der Gestationsgruppe 3 traten die Komplikationen Sepsis (59,5%), Stenose (53,6%), Nekrose (33,3%) und Perforation (32,6%) am häufigsten auf. Zusätzlich fanden sich hier bei etwa einem Viertel der Patienten ein mechanischer Ileus bzw. eine Abszeßbildung (25,9% bzw. 23,3%).

Mittels einer multinomialen logistischen Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass in der vorliegenden Studie eine postentzündliche Atresie signifikant häufiger in der Gestationsgruppe 2 als in einer der beiden anderen Gestationsgruppen nachweisbar war (siehe S. 36-37).

Mittels einer multiplen linearen Regressionsanalyse wurden anschließend mögliche Zusammenhänge zwischen dem Gestationsalter in Tagen und den einzelnen Komplikationen untersucht (unter Ausschluß der „cholestatischen Hepatopathie“ wegen zu geringer Fallzahlen). Hierbei zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem Gestationsalter der Patienten und den Komplikationen Perforation, Nekrose, postentzündliche Stenose, sekundäre Perforation und Kurzdarmsyndrom: Eine Perforation trat umso eher ein, je höher das Gestationsalter der Kinder war ($p = .023$); die Patienten, bei denen eine Perforation eingetreten war, waren nach Schätzungen des Modells ca. 15 Tage älter als die Kinder ohne erfolgte Perforation.

Auch eine Nekrose des Darmes bzw. eine postentzündliche Stenose fanden sich umso eher, je älter die NEC-Patienten waren ($p = .020$ bzw. $p = .037$). Die Patienten mit Nekrose bzw. Stenose waren geschätzt etwa 15,2 bzw. 12,7 Tage älter als die Kinder ohne derartige Komplikationen.

Demgegenüber kam es zu einer sekundären Perforation bzw. einem Kurzdarmsyndrom umso eher, je unreifer die Kinder waren ($p = .004$ bzw. $p = .028$). Die Patienten mit sekundär perforiertem Darm waren geschätzt ca. 30 Tage jünger an Gestationstagen als die Kinder ohne sekundäre Perforation. Die Kinder, die ein Kurzdarmsyndrom entwickelten, waren geschätzt ca. 25,2 Tage jünger als diejenigen ohne diese Komplikation.

Bei Meusel (156) wurde an Komplikationen im Wesentlichen nur die primäre Perforation besprochen.

Im Patientengut von Meusel (156, S. 23) war es mehr als doppelt so häufig zu einer primären Perforation gekommen (61,2% der Patienten) verglichen mit unserem Kollektiv, und es war im Unterschied zu uns vor allem die Gruppe der sehr unreifen

Frühgeborenen betroffen (71,4%), gefolgt von der Gruppe der Reifgeborenen (58,8%). In Gestationsgruppe 2 war bei 55,5% der NEC-Kinder eine Perforation eingetreten. Differenzierte man allerdings zwischen zuverlegten Patienten mit NEC und bereits intern liegenden Neugeborenen, die eine NEC entwickelt hatten, so zeigte sich, dass v.a. unter den Zuverlegten und weniger unter den internen Patienten eine Perforation eingetreten war (156, S. 77-78): unter den zuverlegten Kindern war bei 84,6% bereits eine Perforation eingetreten, unter den internen Patienten betrug die Perforationsrate dagegen 34,8%. Dementsprechend ist die wesentlich höhere Perforationsrate bei Meusel am ehesten auf den hohen Anteil an zuverlegten Patienten zurückzuführen (Anteil der zuverlegten Patienten an den Patienten insgesamt mit perforierter NEC: 73,3%; 156, S. 78).

In der älteren Literatur werden ähnlich hohe Perforationsraten wie bei Meusel angegeben (63-68% der NEC-Patienten; 223, 238).

Die Komplikationsrate insgesamt ist nach Meinung anderer Autoren für sehr unreife Frühgeborene (Geburtsgewicht < 1000 g) und reifere Kinder (GG \geq 1000 g) ähnlich (98, 203).

Auch bei Scheidig (208, S. 45-50) war eine Perforation bei 55% seiner Patienten eingetreten, d.h. auch fast doppelt so häufig wie in unserem Patientengut. Eine Darmnekrose wiesen, ähnlich häufig wie in unserer Studie, 31% seiner 58 NEC-Patienten auf (S.47). Auch der Literatur zufolge treten sowohl Darmnekrosen als auch -perforationen bei bis zu einem Drittel der NEC-Patienten auf (99).

Nur 7% von Scheidigs Patienten hatten ein septisches Krankheitsbild entwickelt, bei uns dagegen mehr als fünfmal so viele Patienten (51%). Ein NEC-Rezidiv ereignete sich fast fünfmal so häufig wie in unserer Studie (19% vs. 3,7%), wobei in der Literatur auch eher niedrige Rezidiv-Raten um 5% angegeben werden (235). Eine Stenosierung fand sich nur bei 8,6% der Patienten im weiteren Verlauf, d.h. wesentlich seltener als in unserem Patientengut (34%); allgemein entwickeln sich Stenosen bei bis zu einem Drittel der NEC-Patienten (211, 36, 128).

Auch ein Ileus trat unter Scheidigs Patienten seltener als in unserem Patientenkollektiv auf (7,6% vs. 19%), die Entwicklung eines Kurzdarmsyndroms fand sich

dagegen ähnlich selten (5,2% bzw. 7%); in der Literatur wird die Häufigkeit eines Kurzdarmsyndroms bei operierten NEC-Patienten mit 10 bis 42% angegeben (98, 22).

Unter den konservativen Patienten von Scheidig waren keine Komplikationen - insbesondere keine Sepsis, keine Stenosierung, kein NEC-Rezidiv und kein Ileus eingetreten (208, S. 45).

Komplikationen in Zusammenhang mit dem Enterostoma, z.B. ein Prolaps, wurden in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt.

Auch die weitere gastroenterologische und neurologische Langzeit-Entwicklung der NEC-Patienten konnten im Rahmen dieser retrospektiven Studie nicht erfasst werden.

Zusammenhang zwischen den Komplikationen und dem Therapieregime:

Interessant war die Frage, ob das Auftreten von Spätkomplikationen der NEC vom Therapieregime abhängig sein könnte.

In der vorliegenden Studie wurde versucht, auf diese Frage eine Antwort zu finden, obgleich ein Vergleich der konservativen und der operativen Gruppe aus den obengenannten Gründen nicht unproblematisch ist, siehe oben.

Eine bivariate Testung zeigte folgende Ergebnisse:

Die Komplikationen postentzündliche Stenose, Atresie, Abszeß, Fistel, Kurzdarmsyndrom und intrahepatische Cholestase traten signifikant häufiger bei den operierten als bei den konservativ behandelten NEC-Patienten auf.

Eine multivariate Testung ergab Folgendes:

Eine Stenose bzw. Atresie entwickelten sich signifikant häufiger bei den operierten Patienten als bei den konservativ Behandelten ($p = .001$ bzw. $p = .000$).

Ein NEC-Rezidiv dagegen trat bei den operierten Kindern signifikant seltener auf als bei den konservativ versorgten Patienten ($p = .046$).

Unter zusätzlicher Berücksichtigung des jeweiligen Schweregrades der NEC (Stadium nach Walsh und Kliegman; 251) ergab die multivariate Analyse Folgendes:

Eine postentzündliche Stenosierung trat signifikant häufiger bei den operierten als bei den konservativ behandelten Patienten auf ($p = .006$).

Eine sekundäre Perforation dagegen fand sich signifikant seltener bei operativer Therapie ($p = .016$).

Bei Meusel (156) wurden die später eintretenden Komplikationen nicht erfasst.

In der Studie von Scheidig (208, S. 45, 47-50) waren die Komplikationen NEC-Rezidiv, postentzündliche Stenosen und Ileus innerhalb der Gruppe der konservativ behandelten Patienten bei keinem einzigen eingetreten; in der Gruppe der operierten Patienten war es dagegen im postoperativen Verlauf durchaus zu Komplikationen gekommen (u.a. NEC-Rezidiv, Prolaps des Enterostomas, Bridenbildung, Ileus, Stenose, Kurzdarmsyndrom).

Ob die geringere Rate an später eintretenden Komplikationen, insbesondere einer Stenosenbildung, unter den konservativ versorgten Patienten in unserer Studie sowie in der Arbeit von Scheidig (208) mit dem Therapieregime oder eher damit zu erklären ist, dass die operierten Kinder einen schwereren Krankheitsverlauf aufwiesen, hat eine gewisse Wahrscheinlichkeit, kann letztlich aber nicht endgültig beantwortet werden.

In der Literatur wird angegeben, dass Stenosen bzw. Atresien bei nahezu einem Drittel der NEC-Patienten auftreten, und zwar unabhängig davon, ob die Patienten rein konservativ behandelt wurden, laparotomiert wurden oder mit einer Peritonealdrainage versorgt wurden (22, 211, 27, 36, 28, 98).

In einer kanadischen Studie, die NEC-Patienten im Zeitraum von 1990 bis 1999 untersuchte, wurde sogar ein Anstieg der Inzidenz an Darmstrikturen bei rein konservativ behandelten Patienten beobachtet, wohingegen die Rate an postentzündlichen Strikturen bei operierten Patienten über die Zeit annähernd gleich geblieben war. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die Resektion von erkranktem Darmgewebe eventuell den Darm vor weiterer Inflammation bzw. reparativen Prozessen am ischämischen Darm mit konsekutiver Stenosenbildung schützen könnte (36, 218, 198, 195, 217, 211). Auch an anderer Stelle wird angegeben, dass intestinale Stenosen nach NEC häufiger bei konservativ versorgten Kindern als bei operierten Kindern auftreten würden (169).

Auch ein Kurzdarmsyndrom, das bei bis zu 42% der operierten Patienten auftritt, kann sich auch bei rein konservativ behandelten NEC-Patienten durch eine postentzündliche Beeinträchtigung der resorptiven Eigenschaften des Darmes entwickeln (funktionelles Kurzdarmsyndrom; 89, 22, 36).

Zum neurologischen Outcome der NEC-Patienten, welches in unserer Studie nicht analysiert wurde, sei Folgendes bemerkt:

Ein ungünstiger neurologischer Outcome wird für mehr als 50% der überlebenden NEC-Patienten beschrieben, wobei das Risiko neurologischer Defizite für operierte Patienten fast doppelt so hoch wie für konservativ versorgte Patienten eingeschätzt wird, insbesondere wenn die NEC mit einer Sepsis einhergegangen war (99, 28, 181, 228, 192, 150, 22, 89, 231). Die neurologische Fehlentwicklung umfasst leichte kognitive Einschränkungen bis hin zur Entwicklung einer Zerebralparese oder einer Hör- oder Sehbehinderung (192, 93, 181, 228, 192). Eine neurologische Fehlentwicklung wird vor allem bei den operierten NEC-Patienten beobachtet, wohingegen sich die rein konservativ behandelten Patienten überwiegend wie gleichaltrige Frühgeborene ohne NEC entwickeln (89). Vermutlich hat das deutlich höhere Risiko der operierten Patienten für die neurologische Fehlentwicklung jedoch weniger mit dem Therapie-regime als vielmehr damit zu tun, dass die operationspflichtigen NEC-Patienten einen schwereren Krankheitsverlauf als die rein konservativ behandelbaren Patienten aufweisen.

Zusammenhang zwischen Zeitpunkt der ersten OP und den Komplikationen:

Das Intervall zwischen den ersten NEC-Symptomen und der ersten Operation betrug bei unseren operierten NEC-Patienten im Mittel 4,2 Tage (sd=10,3), innerhalb der Gestationsgruppe 1 betrug es 5,3 Tage (sd=12,7), innerhalb der 2. Gruppe 3,8 Tage (sd=9,4) und innerhalb der 3. Gruppe 3,1 Tage (sd=6,5).

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der ersten Operation wegen NEC einerseits und der Zugehörigkeit zu einer der 3 Gestationsgruppen bzw. dem Gestationsalter in Tagen andererseits ($p = .26$).

Eine lineare Regression zur Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen dem OP-Zeitpunkt und dem Auftreten von Spätkomplikationen der NEC unter Berücksichtigung des jeweiligen Schweregrades der NEC ergab Folgendes:

Es ließ sich ein signifikanter Zusammenhang nur zwischen dem Zeitpunkt der ersten Operation und der Entwicklung eines mechanischen Ileus ($p = .003$) feststellen: Kinder, die einen mechanischen Ileus entwickelten, waren nach Schätzungen des Modells 6,5 Tage später operiert worden als die Patienten, die keinen Ileus entwickelten .

In der Tendenz, jedoch nicht signifikant, zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Intervall bis zur ersten OP und dem Eintreten einer sekundären Perforation ($p = .061$): Patienten mit einer sekundären Perforation waren nach Schätzungen des Modells 5,4 Tage später operiert worden als diejenigen ohne sekundäre Perforation. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass diese Patienten primär rein konservativ behandelt worden waren, jedoch im weiteren eine sekundäre Perforation erlitten und deshalb letztlich doch operiert worden waren.

Zwischen dem Zeitpunkt der ersten Operation und dem jeweiligen Schweregrad der NEC existiert ein negativer Zusammenhang: je schwerer die NEC-Ausprägung bzw. je kränker der Patient, desto frühzeitiger erfolgte die Operation.

Bei Meusel und Scheidig (156, 208) wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der ersten Operation und dem Auftreten von Komplikationen nicht analysiert.

An anderer Stelle in der Literatur wird eine frühzeitigere Indikationsstellung zur Operation im Sinne einer Enterostomie, möglichst ohne Resektion, empfohlen, auch bei sehr unreifen Frühgeborenen, weil man hierdurch eventuell den Krankheitsverlauf verkürzen könnte und z.B. eine sekundäre Perforation nach primär konservativem Behandlungsversuch vermeiden könnte (193, 219, 68). Demgegenüber sollte man sich jedoch in Gedächtnis rufen, dass ca. zwei Drittel aller NEC-Patienten erfolgreich rein konservativ behandelt werden können, dass eine Operation auf jeden Fall einen erheblichen zusätzlichen Streßfaktor gerade für die extrem unreifen Frühgeborenen darstellt, und dass nach Meinung anderer Autoren bei den operierten NEC-Patienten öfter Langzeitkomplikationen auftreten (22, 86); letzteres könnte jedoch eher darauf zurückzuführen sein, dass diejenigen Patienten, die letztlich operiert werden müssen, auch schwerer erkrankt sind.

5.3.3 Letzte Gewichtserhebung

Als einfacher möglicher Parameter für den gastroenterologischen Outcome der Patienten mit nekrotisierender Enterokolitis wurde in der vorliegenden Studie das Körpergewicht der Kinder vor Entlassung oder Verlegung der Patienten bzw. das zuletzt gemessene Gewicht der verstorbenen Patienten erhoben, bezogen auf das jeweils korrigierte Lebensalter zum Messzeitpunkt.

Für das Gesamtkollektiv der Patienten ergab sich ein mittleres Entlassgewicht von 4906 g mit sehr großer Standardabweichung ($sd= 3517,4$); das minimale Gewicht betrug 600 g (1 Patient aus Gruppe 1), das maximale bei 24,5 kg (1 Patient aus Gruppe 2).

Die Patienten der Gestationsgruppe 1 wogen durchschnittlich 4238,9 g (sd=2691,3), die NEC-Kinder der 2. Gruppe 5385,1 g (sd=4546,6) und die Kinder aus der 3. Gruppe durchschnittlich 5379,6 g (sd=2612,6).

Bei Meusel (156) wurden diese Gewichtsgrößen nicht erfasst.

In der Studie von Scheidig (208, S.50-52) wurde auch das letzte Gewicht vor Entlassung bzw. Exitus der Patienten erhoben, allerdings nicht in Bezug auf das korrigierte Lebensalter. Hier betrug das mittlere Gewicht innerhalb der Gruppe der überlebenden, konservativ behandelten Kinder 2460,3 g, innerhalb der Gruppe der überlebenden, operierten Patienten 4822,59 g; die verstorbenen Patienten der konservativen Gruppe hatten im Mittel nur 708,8 g gewogen, die verstorbenen Kinder der operativen Gruppe 3158,5 g. Das höhere Entlassungsgewicht der überlebenden Patienten der operativen Gruppe im Vergleich zur konservativen Gruppe ist am ehesten mit dem bei operierten Patienten in der Regel längeren Krankenhausaufenthalt (postoperativer Verlauf, Nachbehandlung etc..) zu erklären (siehe auch 208, S. 73).

Der Umstand, dass unsere Patienten bei Entlassung deutlich schwerer waren als in der Studie von Scheidig, könnte zum einen damit zusammenhängen, dass unsere Studie zeitlich weiter zurückreicht und dementsprechend insgesamt betrachtet einen geringeren Anteil an extrem Frühgeborenen bzw. einen höheren Anteil an reiferen Neugeborenen aufweist; zum anderen werden die NEC-Patienten, auch die operativ versorgten, heute frühzeitiger entlassen, zum Teil vor Rückverlagerung des Anus prater (die operierten bei Scheidig nach durchschnittlich 30 Wochen; 208, S. 73), wohingegen in unserem Patientenkollektiv unter den zeitlich später zurückliegenden NEC-Fällen der frühen 1990er Jahre die stationären Aufenthalte wegen NEC z.T. mehrere Monate andauerten. Die exakte Therapiedauer pro Patient wurde in unserer Studie nicht erfasst.

5.4 Spezielle Fragestellungen

5.4.1 Prognostischer Wert der Laborparameter für die Therapieentscheidung, den 30-Tages-Outcome sowie den längerfristigen Outcome

Die Analyse, ob die pathologische Veränderung eines oder mehrerer Laborparameter (CRP-Erhöhung, Hyponatriämie, Thrombozytopenie, metabolische Azidose) als Prädiktor für die Notwendigkeit einer operativen Therapie bei NEC dienen könnte, ergab Folgendes (multinomiale logistische Regressionsanalyse):

Als signifikante Prädiktoren für eine operative Therapie der nekrotisierenden Enterokolitis erwiesen sich in der vorliegenden Studie eine CRP-Erhöhung über 0,5 mg/dl und eine Hyponatriämie unter 135 mmol/l ($p = .002$ bzw. $p = .02$); eine CRP-Erhöhung macht eine operative Therapie um das 4,4 fache wahrscheinlicher, eine Hyponatriämie um das 3,6 fache.

Unter den NEC-Patienten mit erhöhtem CRP in der ersten Messung waren 66,7% operativ und 33,3% konservativ versorgt worden. Ähnlich verhielt es sich zum zweiten Messzeitpunkt (68,2 % operierte und 31,8% konservativ behandelte Patienten).

Unter den Kindern mit einer primären Hyponatriämie waren 69,6% operiert und 30,4% rein konservativ versorgt worden. Bei einer Hyponatriämie zum zweiten Messzeitpunkt im weiteren Krankheitsverlauf fanden sich sogar 80,8% operierte und 20% konservativ therapierte Kinder.

Von denjenigen Patienten, die initial bei Diagnosestellung eine Thrombozytopenie aufgewiesen hatten, waren 75% operativ und 25% konservativ behandelt worden. Unter den Patienten mit Nachweis einer Thrombozytopenie im weiteren Krankheitsverlauf (2. Messzeitpunkt) waren 76,9% operiert und 23,1% der Kinder rein konservativ therapiert worden.

Von den NEC-Patienten mit metabolischer Azidose bei der ersten Messung waren mussten sogar 85,7% primär operiert werden und nur 14,3% konnten konservativ

versorgt werden. Bei metabolischer Azidose im weiteren Krankheitsverlauf waren dagegen 58,3% operativ und 41,7% konservativ versorgt worden.

Auch Scheidig untersuchte den Zusammenhang zwischen einer metabolischen Azidose, Thrombozytopenie und CRP-Erhöpfung einerseits und der OP-Prognosewahrscheinlichkeit andererseits (bivariate und multivariate Analyse; 208, S. 59-62, S. 78-81). Die Serumnatriumwerte wurden bei ihm nicht erfasst. Auch in seiner Studie erwies sich eine CRP-Erhöpfung über 0,5 mg/dl als signifikanter Prädiktor für eine operative Therapie bei NEC ($p = .01$).

Bei Scheidig waren von den Patienten mit einer CRP-Erhöpfung 24 bis 48 Stunden vor Diagnosestellung der NEC sogar 91,7% der Kinder operiert worden, also deutlich mehr als in unserer Studie.

Kinder mit einer primären metabolischen Azidose waren etwas seltener als in unserer Analyse operiert worden (73,9%); Patienten mit einer initialen Thrombozytopenie waren ähnlich häufig wie unsere Patienten operativ versorgt worden (81,8%).

Eine CRP-Erhöpfung erwies sich also in beiden Studien als signifikanter Prädiktor für eine Operationspflichtigkeit. Die Unterschiede in der Häufigkeit einer primär operativen Therapie bei den NEC-Patienten mit einer initialen CRP-Erhöpfung könnte die Vermutung nahelegen, dass im Patientenkollektiv von Scheidig eine großzügigere Indikation zur operativen Therapie gestellt worden war; allerdings unterscheiden sich die Operationsraten in den beiden Studien nur geringfügig (bei uns: 64,3%; bei Scheidig: 69%). Eine Ursache für diese etwas widersprüchlichen Ergebnisse könnten die geringen Fallzahlen in seiner Studie sein (insgesamt 58 Patienten).

Darüberhinaus wurde in der vorliegenden Studie mittels multivariater Testung untersucht, ob einzelne oder mehrere pathologisch veränderte Laborwerte eine Aussage über den 30-Tages-Outcome bzw. den längerfristigen Outcome der NEC-Patienten erlauben könnten. Mittels einer Cox-Regression konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen einer metabolischen Azidose zum Zeitpunkt der Diagnose-

stellung sowohl das Mortalitätsrisiko 30 Tage nach NEC-Beginn als auch das längerfristige Mortalitätsrisiko signifikant erhöht ($\text{Exp}(B) = .086$; $p = .000$ bzw. $\text{Exp}(B) = .068$; $p = .000$).

Eine denkbare Konsequenz dieser Ergebnisse wäre, dass deutlich erhöhte CRP-Werte und/ oder das Vorhandensein einer metabolischen Azidose in Zusammenschau mit einer ausgeprägten klinischen Symptomatik und ggf. entsprechenden radiologischen Befunden eine großzügigere Indikationsstellung zur operativen Therapie rechtfertigen könnten (vgl. auch 208, S. 80); auch in der Literatur wird teilweise eine frühzeitigere Entscheidung für eine operative Therapie (auch schon im Stadium IIB und IIIA der NEC) in Hinblick auf einen besseren Outcome propagiert (68, 193). Allerdings sollten hochpathologisch veränderte Laborparameter nicht als eigenständiger Faktor für eine Therapieentscheidung gewertet werden, sondern als - neben einer ausgeprägten klinischen Symptomatik - zusätzliches Indiz für einen potentiell schweren Krankheitsverlauf, welcher eine operative Therapie unter Umständen unumgänglich machen könnte.

Auch von anderen Autoren wurde untersucht, ob Laborveränderungen eine Entscheidungshilfe bezüglich des Therapieregimes bei NEC bieten könnten bzw. eine Prognose über den individuellen Krankheitsverlauf zulassen.

Von mehreren Autoren wird ein rascher Abfall der Thrombozyten mit oder ohne begleitende Veränderung der Leukozytenzahl als prognostisch ungünstiges Zeichen gewertet (22, 108, 247, 219, 101). Ähnliches gilt für das Vorhandensein einer metabolischen Azidose (34, 198).

An anderer Stelle wird eine Kombination aus einer Hyponatriämie, einer schweren metabolischen Azidose und einer ausgeprägten Thrombozytopenie unter $100\,000/\mu\text{l}$ als Indikator für eine operationspflichtige NEC gewertet (7).

Ein erhöhtes CRP gilt ebenso wie eine Erhöhung des Serumlactat als Zeichen einer bereits fortgeschrittenen nekrotisierenden Enterokolitis (184, 1, 74, 230).

In einer grösseren Studie, welche NEC-Patienten in der Schweiz, Thailand sowie des United Kingdom im Zeitraum 1980 bis 2002 einschloss (117), wurden die Zusammenhänge zwischen initial pathologisch veränderten Laborparametern, dem Schweregrad der NEC, dem Therapieregime sowie dem Outcome der Patienten untersucht. An Laborwerten wurden die Leukozytenzahl, die Thrombozytenzahl, das Hämoglobin, das Serum-Lactat sowie das CRP erhoben.

Eine Leukozytopenie fand sich in Übereinstimmung mit anderen Autoren häufiger bei NEC-Patienten im Krankheitsstadium III nach Bell bzw. in der Gruppe der operierten Kinder (117, 101, 125, 216).

Eine Thrombozytopenie war hier - im Unterschied zu den Ergebnissen anderer Autoren – zwar in der Tendenz, jedoch nicht statistisch signifikant, mit einem schwereren Verlauf der NEC und einer höheren Mortalität verbunden (117, 112, 247).

Eine CRP-Erhöhung fand sich zwar häufiger in den NEC-Stadien II und III; es wurde jedoch weder ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer primären CRP-Erhöhung und der Wahl des Therapieregimes noch ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer CRP-Erhöhung und dem Überleben der Patienten festgestellt.

Eine Erhöhung des Serum-Lactates trat zwar bei operierten bzw. konservativ behandelten Patienten ähnlich häufig auf, war jedoch bei den verstorbenen NEC-Patienten signifikant häufiger als bei den Überlebenden nachgewiesen worden.

Die pathologisch veränderten genannten Laborparameter hatten nur einen geringen Einfluss auf die Wahl des Therapieregimes. Von den Autoren wurde als aussagekräftigster Prädiktor für das Überleben der NEC-Patienten eine Kombination aus Geburtsgewicht, Bell-Stadium der NEC, Lactaterhöhung sowie Thrombozytopenie propagiert (117).

In einer neueren Studie von 2011 wurde der Komplementfaktor C5a als im Vergleich mit Serum-Amyloid A, CRP und Interleukin 6 bester Prädiktor bezüglich OP-Pflichtigkeit und Überleben der Patienten mit NEC beschrieben (237).

5.4.2 Prognostischer Wert der radiologischen Zeichen für die Therapieentscheidung, für den 30-Tages-Outcome und das längerfristige Überleben

Zunächst wurde untersucht, ob der Nachweis einzelner oder mehrerer radiologischer Zeichen der NEC einen prognostischen Wert bezüglich der Notwendigkeit einer operativen Therapie besitzen könnte.

Unter den NEC-Kindern mit Nachweis einer Pneumatosis intestinalis im Röntgen und/ oder Sonogramm waren 69,8% operiert und 30,2% konservativ versorgt worden.

Bei nachgewiesener freier Luft in der Bildgebung bestand absolute OP-Indikation.

Von den Patienten mit Aszites waren 74,6% operiert und 25,4% rein konservativ behandelt worden.

Eine multivariate Testung ergab Folgendes:

Sowohl der Nachweis von freier Luft als auch einer Pneumatosis intestinalis in der Bildgebung erhöhte signifikant die Wahrscheinlichkeit, dass bei den NEC-Patienten eine operative Therapie erforderlich wurde ($p = .001$ bzw. $p < .001$). Der Nachweis von Aszites erhöhte nur in der Tendenz, jedoch nicht statistisch signifikant, die OP-Wahrscheinlichkeit ($p > .050$). Somit stellen unserer Analyse zufolge in der radiologischen Diagnostik nur die Pneumatosis intestinalis und freie Luft voneinander unabhängige signifikante Prädiktoren für die Operations-Wahrscheinlichkeit dar.

Die Untersuchung des prognostischen Wertes der radiologischen Zeichen für den 30-Tages-Outcome der NEC-Patienten ergab Folgendes (multivariate Testung):

Der radiologische Nachweis einer Pneumatosis intestinalis erhöhte signifikant die Überlebenschance (p= .003), wohingegen das Vorhandensein von Aszites die Überlebenschance signifikant verringerte (p= .001). Der Nachweis

einer Pneumatosis hepatis bzw. einer Perforation war in der vorliegenden Arbeit dagegen nur in der Tendenz, jedoch nicht signifikant, mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden (für beide $p > .050$).

Hinsichtlich des prognostischen Wertes der radiologischen Zeichen für das längerfristige Überleben zeigte sich (multivariate Testung):

Auch bezüglich des längerfristigen Überlebens erhöhte der Nachweis einer Pneumatosis intestinalis signifikant die Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = .002$); sowohl Aszites als auch freie Luft verringerten signifikant die Überlebenschance ($p = .001$ bzw. $p = .023$). Der Nachweis einer Pneumatosis hepatis war tendenziell, jedoch nicht signifikant, mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden ($p = .051$).

Bei Meusel (156, S. 98-104) war eine Pneumatosis intestinalis bei 84% seiner Patienten zu sehen gewesen, alle Patienten waren operativ versorgt worden. In seinem Patientengut war eine Pneumatosis hepatis häufiger bei den reiferen Kindern nachweisbar; fast alle dieser Kinder wurden frühzeitig innerhalb der ersten 24 Stunden operiert, zwei Drittel jedoch überlebten, d.h. das Vorhandensein einer Pneumatosis hepatis war nicht unbedingt mit einer schlechten Prognose verknüpft. Freie Luft im Röntgen verschlechterte nur in Gestationsgruppe 3, nicht jedoch in den beiden anderen Gestationsgruppen, die Prognose (Letalität 75%); die hohe Letalität innerhalb der Gruppe der Reifgeborenen mag auch z.T. mit den schweren Begleiterkrankungen innerhalb dieser Gestationsgruppe zu erklären sein. Eine abschließende Aussage über einen Zusammenhang zwischen den radiologischen Befunden und der Prognose wurde bei Meusel nicht getroffen.

In der Arbeit von Scheidig (208, S. 40-42) waren wie bei uns 75% der Patienten mit Aszites im Sonogramm operiert worden, 25% konservativ behandelt worden. Von den Patienten mit einer Pneumatosis intestinalis im konventionellen Röntgen waren noch mehr Kinder als in unserer Studie operativ versorgt worden (80% operativ, 20% konservativ). Unter den Patienten mit nachgewiesener freier Luft in der Abdomenübersicht waren 93,3% operiert worden.

Eine Analyse auf mögliche Zusammenhänge zwischen einzelnen radiologischen Zeichen und dem Outcome der Patienten erfolgte hier nicht.

In älteren Arbeiten war eine Pneumatosis intestinalis insgesamt bei 33 bis 90% der NEC-Patienten nachweisbar gewesen, allerdings gleich häufig bei überlebenden und verstorbenen NEC-Kindern (103, 154, 255).

Einer neueren Studie aus den USA zufolge korreliert das Vorhandensein einer Pneumatosis intestinalis oder einer Pneumatosis hepatis stark mit der Notwendigkeit einer chirurgischen Therapie der NEC (47), auch wenn beide radiologischen Zeichen per se keine OP-Indikation darstellen.

Eine Pneumatosis hepatis wurde in der Vergangenheit (und wird vereinzelt bis heute) als Zeichen einer fulminanten NEC mit ungünstiger Prognose angesehen (133, 219, 195, 42, 126, 152). Schon seit einiger Zeit wird die Pneumatosis hepatis allerdings nicht mehr uneingeschränkt als prognostisch ungünstiges Zeichen gewertet (42, 131, 50, 52). Von manchen Autoren wurde empfohlen, bei Nachweis einer Pneumatosis hepatis dann zu operieren, wenn innerhalb von 4 Stunden nach Einleitung einer konservativen Therapie keine Besserung eintritt (214, 34).

Der radiologische Nachweis eines Pneumoperitoneums kann die Mortalität wegen NEC erhöhen (130, 250), wie auch unsere Studie gezeigt hat; es dominiert jedoch die Auffassung, dass freie Luft in der Bildgebung die Prognose der NEC nicht prinzipiell verschlechtert (195, 126, 98). In einer Studie, welche NEC-Patienten zwischen 1991 und 1998 in Brasilien einschloss, konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem röntgenologischen Nachweis einer Pneumatosis hepatis bzw. von freier Luft einerseits und der Mortalität andererseits festgestellt werden (52).

Aszites im Rahmen einer NEC kann Zeichen einer Peritonitis und somit bevorstehenden Perforation des Darmes darstellen (157), was den obengenannten Zusammenhang zwischen dessen Nachweis in der Bildgebung und der NEC-Mortalität in unserem Patientengut erklärt.

5.4.3 Sensitivität und Spezifität von Sonografie versus Röntgen

Aus den obengenannten Gründen konnten die Sensitivität und Spezifität von konventionellem Röntgen versus Abdomensonografie nur für das radiologische Zeichen „freie Luft“ berechnet werden, nicht jedoch für die übrigen radiologischen Zeichen der NEC.

Während eine Pneumatosis intestinalis und Pneumatiosis hepatis im Röntgen bzw. Sonogramm ähnlich häufig zu sehen waren, ergaben sich deutliche Unterschiede für die folgenden radiologischen Zeichen:

Freie Luft als Zeichen einer intraabdominellen Perforation wurde im konventionellen Röntgen bei 11,3% und sonografisch nur bei 5,6% der NEC-Kinder festgestellt.

Aszites war erwartungsgemäß wesentlich häufiger im Sonogramm als im Röntgen sichtbar (44,6% bzw. 2,5%).

Anzeichen eines Ileus fanden sich ebenfalls sonografisch deutlich häufiger (38,8% bzw. 14%).

Im konventionellen Röntgen war die Perforation bei 43,3% der Patienten richtig erkannt worden, bei 56,7% der NEC-Kinder hatte das Röntgen falsch negative Befunde geliefert. Bei 97,7% der Kinder waren die Röntgen-Befunde richtig negativ und nur bei 2,3% der Patienten falsch positiv gewesen.

Rechnerisch ergab sich für den Nachweis von freier Luft im konventionellen Röntgen eine Sensitivität= .433 und eine Spezifität= .977.

Bei der abdominellen Sonografie war die Perforation nur bei 20% der Patienten richtig erkannt worden, bei 80% der NEC-Kinder hatte sie falsch negative Befunde geliefert. Bei 97,7% der Kinder waren die sonografischen Befunde bzgl. freier Luft richtig negativ und bei 2,3% der Patienten falsch positiv gewesen. Dies ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass bei der Sonografie der NEC-Patienten früherer Jahre nicht systematisch nach freier Luft gesucht worden war.

Rechnerisch ergab sich für den Nachweis von freier Luft in der abdominellen Sonografie eine im Vergleich zum Röntgen deutlich geringere Sensitivität (.200) jedoch eine ebenso hohe Spezifität (.977).

Demzufolge war in unserer Studie das konventionelle Röntgen hinsichtlich der Detektion von freier Luft die sensitivere Untersuchungsmethode verglichen mit der Sonografie (43,3% bzw. 20%); die Spezifität bzw. Richtig-Negativ-Rate beider Untersuchungsmethoden bezüglich des radiologischen Zeichens „freie Luft“ war jedoch identisch (97,7%).

Eine vergleichbare Analyse fand sich weder bei Meusel noch bei Scheidig (156, 208).

In der Literatur wird die Sonografie, verglichen mit dem Röntgen, mittlerweile als das – insbesondere in der Detektion von Pneumatoxis hepatis und auch Pneumatoxis intestinalis – sensitivere Diagnostikum eingeschätzt, welches eventuell auch eine frühzeitigere Diagnosestellung der NEC als das konventionelle Röntgen erlauben könnte (193, 118, 239, 155, 67, 224, 64, 213). Auch hinsichtlich des Nachweises von Aszites, freier Luft, Beurteilung der Darmperistaltik und Bestimmung der Darmwanddicke wird sie von manchen Autoren für die bessere diagnostische Methode gehalten; darüberhinaus ermöglicht die Duplexsonografie eine Beurteilung der Darmdurchblutung (155, 67, 224, 64, 22, 213, 57). Durch die bessere Darstellbarkeit von portalvenösem Gas und Aszites könnte eine bevorstehende Perforation frühzeitiger erkannt werden, was eine großzügigere Indikation zur operativen Therapie mit ggf. Verbesserung des Outcome nach sich ziehen könnte (57).

Die insgesamt nach wie vor breitere Akzeptanz des konventionellen Röntgens in der bildgebenden Diagnostik der NEC mag vor allem damit zusammenhängen, dass die abdominelle Sonografie gute Vorkenntnisse erfordert und die Untersuchungsqualität sehr stark vom jeweiligen Untersucher abhängt (239, 22, 47).

Ein Pneumoperitoneum war auch bei anderen Autoren trotz intraoperativ nachgewiesener Perforation röntgenologisch nicht immer zu sehen gewesen (nachgewiesen

bei 50 bis 75% der Patienten mit perforierter NEC; 73, 50, 47), jedoch häufiger als in unserer Studie.

In einer US-Studie von 2009 (47) hatte das konventionelle Röntgen hinsichtlich einer Perforation 36,4% falsch negative Befunde geliefert, bei Bell (19) fanden sich ähnlich häufig wie bei uns in 60% falsch negative Röntgenbefunde bezüglich eines Perforationsnachweises.

Bei Tam et al (236) ergaben sich bezüglich des Nachweises von freier Luft im konventionellen Röntgen eine etwas höhere Sensitivität (52%) und eine ähnlich hohe Spezifität (92%) verglichen mit unseren Ergebnissen.

Eine mögliche Erklärung für die diskrepanten Ergebnisse könnte ein unterschiedliches Zeitintervall zwischen letzter Bildgebung und der OP sein.

In einer deutschen Studie von 2011 (29) ergab sich für den Nachweis von portalvenösem Gas im Sonogramm eine hohe Sensitivität von 82% und eine hohe Spezifität von 96%; für den Nachweis einer Pneumatosis intestinalis dagegen war das konventionelle Röntgen eine hoch-sensitive (75%) und hoch-spezifische (91%) Methode. Bei der Kombination aus portalvenösem Gas im Sonogramm und der Pneumatosis intestinalis im Röntgen ließ sich in der Detektion einer nekrotisierenden Enterokolitis eine Gesamt-Sensitivität von 89% erreichen.

5.4.4 Outcome

Als letzte Fragestellung der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, von welchen einzelnen Faktoren der Outcome der Patienten mit nekrotisierender Enterokolitis (30-Tages-Mortalität und längerfristige Mortalität) abhängig sein könnte.

Es wurde zunächst eine bivariate Analyse (ANOVA bzw. Chi-Quadrat-Test) und anschließend eine multivariate Analyse (multinomiales logistisches Regressionsmodell) durchgeführt.

Untersucht wurde die Abhängigkeit der Gesamtmortalität von den folgenden Faktoren:

- Geburtsgewicht und Zugehörigkeit zu Gewichtsgruppe 1 bzw. 2 (Gruppe 1: GG \leq 1000 g, Gruppe 2: GG $>$ 1000 g)
- Gestationsalter in Tagen und Zugehörigkeit zu Gestationsgruppe 1-3
- Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR)
- Entbindungsmodus (Sectio versus Spontangeburt)
- Geschlecht
- Mehrlingsschwangerschaft
- Apgar-Score nach 1, 5 und 10 Minuten post partum
- Risikofaktoren/ Begleiterkrankungen (Art und Anzahl pro Patient)
- Lebensalter in Tagen bei Krankheitsbeginn
- Lokalisation und Ausdehnung der NEC im Darm
- Laborveränderungen
- Radiologische Zeichen
- Stadieneinteilung der NEC nach Walsh und Kliegman
- Therapieregime
- Gesamtzahl der Operationen pro Patient
- Zeitpunkt der ersten Operation
- Zeitpunkt der Rückverlagerung des Anus praeter
- Komplikationen der NEC (Anzahl und Art), darunter
- Perforation (Häufigkeit, Anzahl der Perforationen pro Patient und Lokalisation der Perforation im Darm)

5.4.4.1 *Bivariate Analyse*

Hinsichtlich der epidemiologischen Daten der NEC-Patienten kam die vorliegende Studie zu diesen Ergebnissen:

Keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität hatten

- Geburtsgewicht
- Gestationsalter in Tagen
- Zugehörigkeit zu einer der 3 Gestationsgruppen
- Vorliegen einer intrauterinen Wachstumsverzögerung
- Entbindungsmodus

- Apgar-Score nach 5 und 10 Minuten
- Anzahl der Risikofaktoren pro Patient

Im Gegensatz dazu fand sich bei Meusel (156, S. 80) die höchste Mortalitätsrate in der Gestationsgruppe 1 bzw. bei den sehr unreifen Frühgeborenen (35,7%), gefolgt von Gestationsgruppe 3 (29,4%), deren reifgeborene Kinder z.T. sehr schwere begleitende Erkrankungen aufgewiesen hatten.

Die Literatur beschreibt höhere Mortalitätsraten für NEC-Patienten mit niedrigem bis sehr niedrigem Geburtsgewicht (13, 202, 226, 178) bzw. für Patienten mit sehr niedrigem Gestationsalter (143, 41, 44, 86), von anderen Autoren wird kein Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der NEC-bedingten Mortalität gesehen (223, 8).

Bei Scheidig hatten innerhalb der Gruppe der rein konservativ behandelten Patienten alle verstorbenen Kinder ein Geburtsgewicht unter 1000 Gramm aufgewiesen, innerhalb der operativen Gruppe galt dies für 84,62% der verstorbenen Patienten; insgesamt betrachtet hatten in seiner Arbeit 88,24% aller verstorbenen NEC-Patienten ein Geburtsgewicht unter 1000 Gramm (208, S. 52, S. 74). Eine statistische Aussage konnte wegen zu geringer Fallzahlen jedoch nicht getroffen werden (208, S. 77).

Auch bei uns hatten sich in der Tendenz, jedoch nicht statistisch signifikant, unter den verstorbenen Patienten mehr Kinder mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht als unter den Überlebenden ($p = .070$) befunden. Die Tatsache, dass die NEC eine steigende Inzidenz bzw. gleichbleibend hohe Mortalität trotz aller Fortschritte der neonatologischen Intensivmedizin und Kinderchirurgie aufweist, könnte damit zusammenhängen, dass heutzutage immer unreifere Frühgeborene mit sehr niedrigem Gestationsalter bzw. Geburtsgewicht - als Hauptrisikogruppe für die Entwicklung einer NEC - dank der medizinischen Errungenschaften überlebensfähig sind, jedoch wegen ihrer extremen Unreife schwere NEC-Verläufe und eine höhere NEC-bedingte Sterblichkeit aufweisen (90, 89, 226, 202).

Tendenziell, jedoch statistisch nicht signifikant, befanden sich unter unseren verstorbenen NEC-Kindern mehr Mädchen ($p = .344$). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Studie aus den 1980er Jahren (178), an anderer Stelle in der Literatur wurde dagegen die höchste NEC-bedingte Mortalität bei männlichen Frühgeborenen schwarzer Rasse mit sehr niedrigem Geburtsgewicht gefunden (96, 44). Ein sicherer Zusammenhang zwischen der Geschlechtszugehörigkeit und der NEC-bedingten Mortalität wurde bisher nicht sicher festgestellt (82, 43, 195).

Unter den verstorbenen Patienten gab es in der Tendenz, jedoch nicht signifikant, weniger Mehrlinge als unter den überlebenden Kindern ($p = .292$).

Nur für den Apgar-Score 1 Minute post partum ergab sich ein signifikanter Einfluss auf die NEC-bedingte Mortalität ($p = .039$): bei den Überlebenden lag er im Mittel bei 6,27 Punkten ($sd = 2,08$), bei den Verstorbenen im Mittel bei 5,23 Punkten ($sd = 3,21$), d.h. der Apgar-1-Score war bei den verstorbenen Patienten signifikant niedriger gewesen.

In der Literatur wird dem Apgar-Score eine „sehr beschränkte prognostische Bedeutung“ beigemessen (116), insbesondere weil er nicht mit einer peripartalen Asphyxie gleichzusetzen ist (115). Von einigen Autoren wurde dagegen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der NEC-bedingten Sterblichkeit und einem niedrigen Apgar-Score nach 5 Minuten beschrieben (158, 89).

Anders als in unserer Arbeit kam eine Studie, welche NEC-Patienten des Zeitraumes 1991 bis 1998 einschloss, zu dem Ergebnis, dass das Vorhandensein einer intrauterinen Wachstumsverzögerung einen Prädiktor bezüglich der NEC-bedingten Mortalität darstelle (52).

Insgesamt betrachtet dürften sowohl niedrige Apgar-Werte sowie das Vorliegen einer intrauterinen Wachstumsverzögerung eher als Risikofaktoren für die Entwicklung einer NEC als für den Outcome der NEC-Kinder eine Rolle spielen (179, 186).

Die folgenden Risikofaktoren/ Begleiterkrankungen der NEC-Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt:

- Frühgeburtlichkeit
- Arterielle Hypotension
- Perinatale Asphyxie
- ANS
- Hypoglykämie
- Vitium cordis
- PDA
- Missbildungen
- Rotavirus-Infektion

Die Anzahl der Risikofaktoren pro Patient hatte keinen Einfluß auf die NEC-Sterblichkeit ($p = .343$).

Von den genannten Risikofaktoren hatten nur das Vorliegen einer arteriellen Hypotension bzw. von einer oder mehreren Missbildungen einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität:

Eine arterielle Hypotension war bei den verstorbenen Kindern signifikant häufiger aufgetreten ($p = .012$); eine oder mehrere Missbildungen fanden sich signifikant häufiger bei den verstorbenen Kindern als bei den Überlebenden ($p = .006$), dieser Zusammenhang wird auch in der Literatur beschrieben (60, 44).

Ein relevantes Vitium cordis fand sich nur tendenziell, jedoch nicht signifikant häufiger bei den Verstorbenen als bei den Überlebenden ($p = .141$).

Eine Rotavirus-Infektion war in der Tendenz (jedoch nicht statistisch signifikant) häufiger bei den überlebenden Patienten als bei den verstorbenen Kindern nachweisbar gewesen ($p = .055$). In der Literatur wurde ein Zusammenhang zwischen Rotavirus-Nachweis und eher leichteren NEC-Verläufen beschrieben (54, 212).

Eine ältere Studie aus den USA ergab eine signifikant erhöhte Mortalität bei NEC-Patienten, die die Risikofaktoren arterielle Hypotension, akutes Atemnotsyndrom und persistierender Ductus arteriosus aufgewiesen hatten (158).

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Mortalität der NEC-Patienten und dem jeweiligen Lebensalter bei Krankheitsbeginn:

Die überlebenden Patienten waren zum Zeitpunkt des Beginns der nekrotisierenden Enterokolitis im Mittel 15,49 Tage alt (sd=12,63) und die verstorbenen Kinder durchschnittlich 27,59 Tage (sd=63,58); die verstorbenen Patienten waren zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginns signifikant älter gewesen als die Überlebenden (p=.023).

Bei Meusel dagegen verhielt es sich bzgl. des Krankheitsbeginns bei Überlebenden und Verstorbenen genau umgekehrt (156, S.83-84): die überlebenden Patienten waren durchschnittlich am 29,4. Lebenstag erkrankt, die verstorbenen NEC-Kinder hingegen bereits am 16. Lebenstag. In seiner Studie wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des NEC-Beginns und der Sterblichkeit festgestellt (156, S. 106).

In der Literatur finden sich hierzu kontroverse Ansichten: manche Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass ein Krankheitsbeginn in der ersten Lebenswoche mit einer erhöhten Mortalität verbunden sei (223, 158, 178), andere Autoren bestreiten einen Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des NEC-Beginns und dem Outcome (238, 60, 44, 110).

Des Weiteren fand sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Lokalisation der NEC innerhalb des Darmes und der NEC-bedingten Sterblichkeit:

Bei den überlebenden Kindern war am häufigsten nur der Dickdarm befallen (47,7%), dicht gefolgt von einem kombinierten Dünn- und Dickdarbefall (40,4%) und nur bei 11,9% fand sich ein alleiniger Dünndarbefall.

Bei den verstorbenen Patienten dagegen war weit am häufigsten ein kombinierter Befall von Dün- und Dickdarm (57,1%); in 23,8% war nur der Dünndarm betroffen und in 19% fand sich ein isolierter Dickdarmbefall.

Die bivariate Analyse mittels Chi-Quadrat-Test zeigte, dass bei den Verstorbenen im Vergleich zu den Überlebenden signifikant häufiger ein kombinierter Dün- und Dickdarmbefall sowie signifikant häufiger ein isolierter Dünndarmbefall zu finden waren, seltener dagegen ein isolierter Dickdarmbefall ($p = .043$).

Bei Meusel dagegen (156, S. 82), wie auch bei anderen Autoren (158, 53), hatte die Lokalisation der NEC keinen Einfluss auf die Sterblichkeit.

Bei Sigge, Horwitz und Fasching (223, 52, 98) fand sich ähnlich wie bei uns eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit einer NEC, die überwiegend den Dünndarm betraf.

Hinsichtlich der Ausdehnung der entzündlichen Veränderungen der nekrotisierenden Enterokolitis innerhalb des Darmes ergab sich Folgendes:

Tendenziell, jedoch nicht statistisch signifikant, bestand bei den Verstorbenen im Vergleich zu den Überlebenden häufiger ein diffuses und seltener ein segmentales Befallsmuster der NEC ($p = .483$). In anderen Studien erwies sich ein diffuses Befallsmuster sogar als signifikanter Prädiktor für die Sterblichkeit wegen NEC (52, 43, 194, 110, 202). Insbesondere bei einer Pannekrose wird erwartungsgemäß eine Mortalität über 90% beschrieben (2, 92, 249).

Des Weiteren wurden die Zusammenhänge zwischen der NEC-bedingten Mortalität und der pathologischen Veränderung einzelner Laborparameter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung untersucht. Berücksichtigt wurden hierbei folgende Laborveränderungen:

- Thrombozytopenie
- CRP-Erhöhung
- Metabolische Azidose
- Hyponatriämie

Für alle der genannten Laborveränderungen mit Ausnahme der Hyponatriämie ergaben sich statistisch signifikante Zusammenhänge mit der Mortalität der NEC-Patienten:

Bei den überlebenden Patienten hatte eine initiale Thrombozytopenie nur in 9% der Fälle bestanden, bei 91% dieser Patienten fehlte sie.

Bei den Verstorbenen dagegen fand sich eine frühe Thrombozytopenie in 23,8% der Fälle, bei 76,2% dieser Patienten fehlte sie.

Die bivariate Analyse ergab, dass die verstorbenen NEC-Patienten signifikant häufiger eine initiale Thrombozytopenie aufgewiesen hatten ($p = .038$).

Auch in der Literatur wird ein Zusammenhang zwischen einer Thrombozytopenie und einer ungünstigen Prognose beschrieben (108, 112, 247, 60, 178).

Eine frühe CRP-Erhöhung hatte sich bei den überlebenden Patienten in 59,3% der Fälle gezeigt, bei den Verstorbenen dagegen sogar in 90,5% der Fälle.

Eine CRP-Erhöhung bei Krankheitsbeginn fand sich signifikant häufiger bei den verstorbenen Patienten als bei den Überlebenden ($p = .005$).

Eine metabolische Azidose zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der NEC bestand bei den Überlebenden nur in 12,8% der Fälle, bei den verstorbenen Patienten dagegen in 76,5% der Fälle.

Es zeigte sich ein hoch-signifikanter Zusammenhang zwischen einer initialen metabolischen Azidose und der NEC-bedingten Sterblichkeit: bei den Verstorbenen hatte signifikant häufiger eine frühe metabolische Azidose als bei den Überlebenden bestanden ($p = .000$). Dies findet sich in der Literatur bestätigt (60, 254, 152, 43).

Für die Hyponatriämie ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zur NEC-Mortalität ($p = .930$). Bei den Überlebenden war sie initial in 27,3% der Fälle und bei den Verstorbenen ähnlich häufig (26,3%) nachweisbar gewesen.

In der Literatur gelten die vier genannten Laborveränderungen zwar nicht allesamt als Prädiktoren für einen NEC-bedingten Exitus, zumindest aber als Zeichen einer *progredienten* NEC (85, 34, 198, 126, 216).

In einer großangelegten Studie von 2006 (117) wurde vor allem einem erhöhten präoperativen Serum-Lactat ein prädiktiver Stellenwert beigemessen: ein erhöhtes Serumlactat korrelierte stark mit einer erhöhten NEC-Sterblichkeit und sei besser als z.B. Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl oder CRP geeignet, die Überlebenswahrscheinlichkeit vorherzusagen. Eine Thrombozytopenie war in der genannten Studie nur in der Tendenz, nicht signifikant, häufiger bei den Verstorbenen nachweisbar gewesen; zwischen einer CRP-Erhöhung und dem Outcome wurde keinerlei Zusammenhang festgestellt. Die Studie erstellte ein Score-System für die Vorhersage des Outcome bei NEC-Patienten; den höchsten prädiktiven Wert ergab hierbei eine Kombination der Parameter Geburtsgewicht, Bell-Stadium der NEC, Lactatkonzentration im Serum und Thrombozytenzahl.

In einer anderen aktuelleren Studie wurden dagegen CRP und Lactat als Prädiktoren für einen Krankheitsprogress bzw. für die NEC-bedingte Sterblichkeit benannt (230).

Einer weiteren Studie (237) zufolge könnte der Komplementfaktor C5a im Serum einen Prädiktor für das Überleben bei NEC darstellen; Laborwerten wie CRP, IL-6 und Serum-Amyloid-A sei er diesbezüglich überlegen.

Anschließend wurde der Zusammenhang zwischen den einzelnen radiologischen Zeichen im konventionellen Röntgen und/ oder Sonogramm und der Sterblichkeit wegen NEC untersucht. Die folgenden radiologischen Zeichen wurden berücksichtigt:

- Meteorismus
- Distension des Darmes
- Verdickung der Darmwand
- Pneumatosis intestinalis
- Pneumatosis hepatis
- Freie Luft
- Aszites
- Ileus

Statistisch signifikante Zusammenhänge ergaben sich nur für die radiologischen Zeichen freie Luft und Aszites:

Bei den überlebenden Patienten war nur in 13,7% der Fälle in der initialen Bildgebung freie Luft als Zeichen der intraabdominellen Perforation zu sehen gewesen. Bei den verstorbenen Kindern dagegen fand sich freie Luft deutlich häufiger (36,4%). Freie Luft in der bildgebenden Diagnostik fand sich fast dreimal so häufig bei den verstorbenen Kindern wie bei den Überlebenden und diese Unterschiede waren statistisch signifikant ($p = .006$).

In der Gruppe der überlebenden Patienten war Aszites radiologisch nur in 27,4% der Fälle nachweisbar, bei den verstorbenen Kindern jedoch in 59,1% der Fälle.

Aszites war der statistischen Analyse zufolge signifikant häufiger bei den verstorbenen als bei den überlebenden Patienten nachweisbar gewesen ($p = .002$). Dieses Ergebnis verwundert nicht, ist doch Aszites in Zusammenhang mit einer NEC Zeichen einer Peritonitis bzw. einer möglicherweise bevorstehenden Perforation (157).

Meteorismus war tendenziell, jedoch nicht signifikant, häufiger bei den Verstorbenen als bei den Überlebenden nachweisbar gewesen ($p = .412$).

Eine Distension des Darmes war demgegenüber in der Tendenz (nicht signifikant) häufiger bei den Überlebenden als bei den Verstorbenen beobachtet worden ($p = .209$).

Eine Verdickung der Darmwand als ein weiteres unspezifisches Zeichen der NEC fand sich tendenziell etwas häufiger bei den verstorbenen Patienten ($p = .322$).

Die Pneumatosis intestinalis wurde tendenziell häufiger bei den überlebenden Kindern als bei den Verstorbenen gesehen, diese Unterschiede waren ebenfalls nicht statistisch signifikant ($p = .068$).

Die Pneumatosis hepatis dagegen fand sich tendenziell (nicht signifikant) häufiger bei den verstorbenen NEC-Patienten ($p = .174$).

Für das radiologische Zeichen „Ileus“ ergab sich keinerlei Zusammenhang zur NEC-Mortalität, auch nicht in der Tendenz ($p = .675$).

Meusel fand in seiner Arbeit keinen Zusammenhang zwischen den radiologischen Zeichen der NEC und der Mortalität (156, S. 97-104, S. 108). Eine Pneumatosis intestinalis fehlte bei allen denjenigen Patienten, bei denen bereits eine Perforation eingetreten war, wobei auch die Perforation keine dramatische Verschlechterung der Prognose der Patienten bedeutete (156, S. 97-99, S. 104, S. 106-107).

Ähnlich unseren Ergebnissen war auch bei Meusel der Nachweis einer Pneumatosis hepatis nicht zwingend mit einem ungünstigen Outcome verbunden; ein Drittel der Patienten mit diesem radiologischen Zeichen war verstorben (156, S. 101), wobei diese Patienten alle der 3. Gestationsgruppe angehörten (d.h. Reifgeborene mit z.T. schweren Begleiterkrankungen).

Anders als in unserer Studie hatte freie Luft in der Bildgebung in Gestationsgruppe 1 und 2 keinen Einfluss auf die Prognose der NEC-Kinder; in der 3. Gruppe ging die Perforation mit einer hohen Mortalität einher, wobei hierfür nach Meusels Einschätzung eher die begleitenden Erkrankungen der Patienten eine Rolle gespielt haben dürften (156, S. 103-104).

Auch von anderen Autoren konnte kein Zusammenhang zwischen dem radiologischen Nachweis einer Pneumatosis intestinalis und dem Outcome der NEC-Patienten gesehen werden (103, 154). Insbesondere die Pneumatosis hepatis galt früher als prognostisch ungünstiges Zeichen (43, 195, 42, 126), diese Sichtweise hat sich in den letzten 20 Jahren deutlich relativiert (42, 219, 52, 50, 131); bei uns war sie allerdings zumindest tendenziell mit einem ungünstigen Outcome verbunden. Die Perforation wird in der Literatur von manchen Autoren als prognostisch ungünstiges Ereignis eingeschätzt, welches die Mortalität nahezu verdoppelt (250, 130), an anderer Stelle wird ein Einfluss auf die Mortalität verneint (69, 98, 126, 195); auch in unserer Studie war sie signifikant mit einer erhöhten NEC-bedingten Mortalität verknüpft, bei Meusel dagegen nicht.

Wie zu erwarten, ergab sich ein hoch-signifikanter statistischer Zusammenhang zwischen dem Krankheitsstadium der NEC gemäß der Einteilung nach Walsh und Kliegman (251) und der Sterblichkeit wegen NEC.

Unter den überlebenden Patienten waren 27% der Kinder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung dem Krankheitsstadium IIIB nach Walsh und Kliegman zuzuordnen, 17,6% dem Stadium IIIA, 23,9% dem Stadium IIB, 21,4% dem Stadium IIA, 3,8% dem Stadium IB und 6,3% dem Stadium IA.

In der Gruppe der verstorbenen Patienten lag bei keinem einzigen Patienten bei Diagnosestellung das Stadium I oder IIA vor; 63,6% der verstorbenen Kinder befanden sich primär im Stadium IIIB der NEC, 31,8% im Stadium IIIA und nur 4,5% im Stadium IIB.

Die bivariate Analyse zeigte, dass sich die verstorbenen Patienten bei Diagnosestellung signifikant häufiger als die Überlebenden im Krankheitsstadium IIIB oder IIIA befunden hatten bzw. signifikant seltener im Stadium IIB ($p = .001$).

Analog hierzu beschrieb bereits Bell 1978 eine stadienabhängige Abnahme der Überlebendenswahrscheinlichkeit bei NEC (18, 124, 99, 117): die Patienten des NEC-Stadiums I überlebten alle, die des Stadiums II in 85% der Fälle und die Kinder des Stadiums III in 60%.

Hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen der NEC-Sterblichkeit und dem Therapieregime kam die vorliegende Studie zu den folgenden Ergebnissen:

Von den überlebenden NEC-Patienten waren 54,1% operiert und 45,9% rein konservativ behandelt worden.

In der Gruppe der verstorbenen Kinder waren dagegen 95,5% operiert worden. Die Verstorbenen waren hoch-signifikant häufiger operativ behandelt worden als die Überlebenden ($p = .000$).

Von den überlebenden Kindern waren 39,7% rein konservativ therapiert worden und 51,6% frühzeitig operiert worden; nur 2,6% waren verzögert innerhalb der ersten 10 Tage nach NEC-Beginn operiert worden und 6,2% waren erst mehr als 10 Tage nach Krankheitsbeginn operativ versorgt worden.

Bei den verstorbenen Patienten dagegen waren nur 4,6% rein konservativ behandelt worden und 90,9% dieser Kinder mussten frühzeitig operativ versorgt werden; nur 4,6% wurden verzögert innerhalb der ersten 10 Tage nach NEC-Beginn operiert und kein einziger Patient war erst nach mehr als 10 Tagen operiert worden.

Im Vergleich zu den überlebenden Kindern waren die Verstorbenen signifikant seltener rein konservativ und signifikant häufiger frühzeitig operativ behandelt worden; des Weiteren waren in der Gruppe der Verstorbenen signifikant mehr Patienten verzögert innerhalb der ersten 10 Tage nach NEC-Beginn, jedoch auch signifikant weniger Patienten (bzw. kein einziger) erst mehr als 10 Tage nach Krankheitsbeginn operiert worden ($p = .003$).

In der vorliegenden Studie waren die verstorbenen Patienten signifikant häufiger operativ als rein konservativ versorgt worden bzw. die Mortalitätsrate hatte bei den konservativ behandelten Kindern nur 1,2% gegenüber einer Sterblichkeit von 15,2% bei den operierten Kindern betragen. Dieses Ergebnis findet sich in der Literatur bestätigt, wo eine deutlich erhöhte Mortalität von 30 bis 50% sowie ein häufigeres Auftreten von neurologischen und gastroenterologischen Langzeit-Komplikationen bei operativ versorgten Patienten angegeben wird (22, 63, 89, 178). Der Grund hierfür dürfte weniger mit dem Therapieregime für sich genommen zusammenhängen, als vielmehr mit dem Umstand, dass die Patienten, welche operiert werden müssen, schwerere NEC-Verläufe bieten und eine entsprechend schlechtere Prognose aufweisen.

Sowohl bei Meusel (156) als auch bei uns bestand die NEC-Therapie aus konservativen, intensivmedizinischen und gegebenenfalls operativen Maßnahmen in Form einer entlastenden Enterostomie möglichst weit distal im Darm und möglichst ohne Resektion von Darmabschnitten; bei Meusel waren alle Patienten operiert worden.

An alternativen operativen Verfahren existieren die Resektion der nekrotischen bzw. perforierten Darmabschnitte mit anschließender primärer Anastomosierung sowie die Anlage einer Peritonealdrainage mit oder ohne anschließender sekundärer Laparotomie (106). Bezüglich der Peritonealdrainage konnte bisher nicht gezeigt werden, dass sie als definitive NEC-Therapie noch als präoperativ-stabilisierende Maßnahme wirklich effektiv ist bzw. den Outcome der Patienten verbessert, auch nicht bei extrem leichtgewichtigen Frühgeborenen (189, 58, 167, 190, 168). Man geht davon aus, dass die Auswahl des chirurgischen Verfahrens alleine den Outcome der NEC-Patienten weniger beeinflusst als andere Faktoren, wie z.B. Geburtsgewicht, Begleiterkrankungen/ Komorbiditäten, Planung des OP-Zeitpunktes und eine rasche intravenöse Substitution von Flüssigkeit (99, 60, 62).

Von einigen Autoren (v.a. im nicht-deutschsprachigen Raum) wird einer Laparotomie mit Resektion und primärer Anastomose gegenüber einer alleinigen Anus prater-Anlage der Vorzug gegeben (88, 81, 68, 95), von anderen Autoren wird zumindest bei diffuser NEC eine proximale Enterostomie ohne Resektion als beste operative Maßnahme propagiert (99).

In unserem Sprachraum hat sich die Enterostomie ohne bzw. mit allenfalls sparsamer Resektion von Darmgewebe gegenüber der Resektion mit Anastomosierung weitgehend durchgesetzt (106, 193, 219), auch wurde für die erstgenannte operative Methode eine geringere Mortalität als für die Resektion mit Anastomose beschrieben (219). Kontrovers wird eher der Zeitpunkt der Laparotomie diskutiert, wobei manche Autoren die Ansicht vertreten, dass eine frühzeitigere Entscheidung für eine operative Therapie den Outcome der NEC-Kinder – insbesondere der sehr unreifen Frühgeborenen – eventuell verbessern und die Krankheitsdauer verkürzen könnte (193, 219, 68).

Es wurde auch die Abhängigkeit der Mortalität vom Zeitpunkt der ersten Operation wegen NEC untersucht:

Die überlebenden Kinder waren im Mittel 4,72 Tage (sd=11,17) nach Beginn der nekrotisierenden Enterokolitis erstmals operiert worden, die Verstorbenen durchschnittlich 1,50 Tage (sd=2,19) nach Krankheitsbeginn.

Die verstorbenen Kinder waren in der Tendenz (nicht signifikant) frühzeitiger als die Überlebenden operiert worden ($p = .203$).

Innerhalb der Gestationsgruppe 1 waren die überlebenden Patienten nach durchschnittlich 6,20 Tagen (sd=13,744), die verstorbenen Kinder dagegen nach 0,63 Tagen (sd=0,744) operiert worden, innerhalb der Gruppe 2 die überlebenden Patienten nach durchschnittlich 4,10 Tagen (sd=10,051) und die Verstorbenen bereits nach 1,86 Tagen (sd=2,795). In der 3. Gestationsgruppe erfolgte die Operation bei den überlebenden Kindern im Mittel nach 3,22 Tagen (sd=7,192) und bei den verstorbenen Patienten nach 2,40 Tagen (sd=2,702).

Man könnte aus diesen Ergebnissen schließen, dass innerhalb unseres Patientenkollektives weniger ein zu spät gewählter OP-Zeitpunkt, als vielmehr die Schwere der NEC und – insbesondere innerhalb der Gruppe der extremen Frühgeborenen – die begleitenden Probleme für den schlechten Outcome eine Rolle gespielt haben dürften.

Meusel hingegen kam in seiner Arbeit (156, S. 84-87) zu folgenden Ergebnissen:

Innerhalb der Gruppe der reifgeborenen NEC-Patienten waren die verstorbenen Patienten wesentlich frühzeitiger als die überlebenden Patienten operiert worden. 76% der Kinder dieser Gestationsgruppe mussten innerhalb der ersten 24 Stunden nach NEC-Beginn operiert werden, hierunter befanden sich auch die verstorbenen Reifgeborenen; die überlebenden Reifgeborenen dagegen waren nach durchschnittlich 1,5 +/- 1,0 Tagen operiert worden.

Innerhalb der 2. Gestationsgruppe waren im Unterschied zu unseren Ergebnissen die verstorbenen Kinder etwas später als die überlebenden einer operativen Therapie zugeführt worden, nämlich die Überlebenden nach 1,7 Tagen und die Verstorbenen nach 2,0 Tagen.

Ebenso war im Gegensatz zu unseren Ergebnissen innerhalb der 1. Gestationsgruppe das Intervall zwischen NEC-Beginn und operativer Therapie bei

den Verstorbenen fast doppelt so lang wie bei den Überlebenden (4,6 +/- 2,9 bzw. 2,5 +/- 1,3 Tage); hieraus schloss er, dass gerade die sehr unreifen Frühgeborenen von einer großzügigeren Indikationsstellung zur entlastenden Enterostomie profitieren könnten (vergleiche auch Bell;13).

In der Literatur wird von einigen Autoren in Übereinstimmung mit den Ergebnissen unserer Studie eine erhöhte Mortalität bei denjenigen Patienten beschrieben, die innerhalb der ersten 24-48 Stunden nach Krankheitsbeginn wegen einer fulminanten NEC operiert werden mussten (250, 223). Andere Autoren dagegen beschrieben höhere Mortalitätsraten bei verzögerter Entscheidung zur operativen Therapie (13, 103, 68). An anderer Stelle wird ein Zusammenhang zwischen dem Outcome und dem Zeitpunkt der ersten OP verneint (158).

Hinsichtlich der Abhängigkeit der Mortalität vom Zeitpunkt der Rückverlagerung des Enterostomas kam die vorliegende Arbeit unter Vorbehalt zu folgendem Ergebnis:

Bei den überlebenden Patienten war der Anus praeter nach im Mittel 147,84 Tagen zurückverlegt worden (sd=116,73).

In der Gruppe der verstorbenen Kinder war es lediglich bei einem einzigen Patienten vor seinem Tod zur Rückverlagerung des Enterostomas gekommen, und zwar nach 94 Tagen.

Die bivariate Analyse zeigte bezüglich des Intervalls bis zur Rückverlagerung des Anus praeter keine signifikanten Unterschiede zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen ($p = .647$). Angesichts des Umstandes, dass es in der Gruppe der Verstorbenen nur bei einem einzigen Patienten vor seinem Tod zur Rückverlagerung des Enterostomas gekommen war, ist die Vergleichbarkeit zwischen Überlebenden und Verstorbenen hier stark eingeschränkt; das statistische Ergebnis ist somit nur eingeschränkt aussagekräftig. In der Literatur fand sich kein sicherer Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Rückverlagerung und der Mortalität der NEC-Kinder (3).

Bei den verstorbenen NEC-Patienten waren signifikant häufiger als bei den Überlebenden Komplikationen in Zusammenhang mit der NEC aufgetreten ($p = .005$). Von den überlebenden Kindern hatten 72,4% eine oder mehrere Komplikationen entwickelt (27,6% nicht); alle Verstorbenen hatten mindestens eine Komplikation entwickelt.

Hinsichtlich der Anzahl der NEC-bedingten Komplikationen pro Patient kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

Die überlebenden Kinder hatten im Mittel 1,88 ($sd=2,01$) Komplikationen pro Patient erlitten, die Verstorbenen im Mittel 2,41 ($sd=1,149$).

Die Verstorbenen hatten in der Tendenz (nicht signifikant) mehr Komplikationen pro Patient entwickelt als die Überlebenden ($p = .225$).

Anschließend interessierte uns die Abhängigkeit der Mortalität von den einzelnen möglichen Komplikationen der nekrotisierenden Enterokolitis.

Zu den folgenden akuten Komplikationen konnten statistische Aussagen getroffen werden:

- Sepsis
- Nekrose
- Perforation, Anzahl der Perforationen pro Patient und Lokalisation der Perforation innerhalb des Darmes

Zu den folgenden, eher später im Krankheitsverlauf auftretenden Komplikationen konnten wegen zu geringer Fallzahlen keine statistischen Aussagen getroffen werden:

- Mechanischer Ileus
- Postentzündliche Stenose und ihre Lokalisation innerhalb des Darmes
- Postentzündliche Atresie und ihre Lokalisation innerhalb des Darmes
- Sekundäre Perforation

- NEC-Rezidiv
- Abszess
- Fistelbildung
- Kurzdarmsyndrom
- Intrahepatische Cholestase durch Langzeit-parenterale Ernährung
- Cholestatistische Hepatopathie

Statistisch signifikante Zusammenhänge ergaben sich für die Komplikationen Sepsis, Nekrose des Darmes, Perforation und Perforationsanzahl pro Patient:

Bei den überlebenden NEC-Patienten hatte sich in 46,3% der Fälle ein septisches Krankheitsbild entwickelt , bei den Verstorbenen sogar in 90,9% der Fälle.

Somit waren die verstorbenen Patienten hoch-signifikant häufiger septisch gewesen als die überlebenden Kinder (p= .000). Ein entsprechender Zusammenhang wird auch in der Literatur beschrieben (158).

Eine Nekrose des Darmes war bei den Überlebenden in 20,6% nachweisbar gewesen. Bei den verstorbenen Kindern war es mehr als doppelt so häufig zu einer Darmnekrose gekommen (52,4%).

Bei den Verstorbenen hatte sich signifikant häufiger als bei den Überlebenden eine Darmnekrose entwickelt (p= .001).

Speziell für eine Pannekrose bei NEC wird eine extrem hohe Mortalität über 90% beschrieben (2, 92, 249).

Eine Perforation war bei 22,8% der überlebenden Kinder und etwa dreimal so häufig (66,7%) bei den Verstorbenen eingetreten.

Die verstorbenen Patienten hatten signifikant häufiger eine Perforation erlitten als die Überlebenden (p= .000).

Bei Meusel (156, S. 81) hatten von den Verstorbenen sogar 10 von 12 Patienten (entsprechend 83,3%) eine Perforation aufgewiesen. Demgegenüber hatten bei den Überlebenden 54% eine Perforation erlitten. Der Anteil der Patienten mit Perforation war in der Gruppe der verstorbenen Patienten bei Meusel somit nur etwa anderthalb mal höher als in der Gruppe der Überlebenden.

Von unseren überlebenden Kindern wiesen 15% genau eine Perforation, 7,8% mehr als eine Perforation und 77,2% keine Perforation auf.

In der Gruppe der verstorbenen Patienten war in 57,1% genau eine Perforation und in 9,5% mehr als eine Perforation eingetreten; nur 33,3% hatten keine Perforation erlitten.

Die bivariate Analyse zeigte, dass sowohl genau eine als auch mehrere Perforationen bei den Verstorbenen signifikant häufiger als bei den Überlebenden eingetreten waren ($p = .000$).

Die Mortalitätsrate bei perforierter NEC war bei uns (24,1%) niedriger als bei Meusel (33%; 156, S. 81). Innerhalb der Gestationsgruppe 1 waren in unserem Kollektiv 30,4% der Patienten mit perforierter NEC verstorben, bei Meusel dagegen sogar 50%. Dennoch ergab sich insgesamt bei ihm durch die Perforation keine wesentliche Verschlechterung der Gesamtprognose (siehe oben).

In der Literatur werden noch höhere Mortalitätsraten zwischen 40 und 48% bei perforierter NEC angegeben (250, 238, 223, 176, 63, 219).

Die geringere Gesamtmortalität bei perforierter NEC innerhalb unseres Gesamtkollektivs bzw. innerhalb unserer Gruppe der sehr unreifen Frühgeborenen verglichen mit Meusel könnte mit dem verbesserten neonatologisch-intensivmedizinischen Management der nekrotisierenden Enterokolitis heutzutage zu erklären sein.

Hinsichtlich der Abhängigkeit der Mortalität von der Lokalisation der Perforation kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

Bei den Überlebenden betraf die Perforation in 68,2% nur den Dickdarm, in 27,3% nur den Dünndarm und nur in 4,5% sowohl Dün- als auch Dickdarm.

In der Gruppe der verstorbenen Patienten dagegen fand sich in 61,5% eine isolierte Dünndarm-Perforation und in 38,5% eine alleinige Dickdarm-Perforation; eine Perforation von sowohl Dün- als auch Dickdarm wurde bei den Verstorbenen nicht beobachtet.

Wegen der geringen Fallzahlen in Bezug auf die Perforations-Lokalisation war uns eine Aussage über einen möglichen Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Perforation und der Mortalität wegen NEC nur unter Vorbehalt möglich:

Bei den Verstorbenen fand sich tendenziell (nicht signifikant) eine Perforation des Dünndarmes häufiger und eine Perforation des Dickdarmes seltener als bei den Überlebenden ($p = .067$).

In der Arbeit von Meusel wurde kein Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Perforation und der Mortalität festgestellt (156, S. 82).

5.4.4.2 *Multivariate Analyse*

In der abschließenden multivariaten Analyse zeigte sich die metabolische Azidose als bedeutsamster unabhängiger Prädiktor für die NEC-bedingte Mortalität ($p \leq .01$). Daneben sind außerdem das Vorliegen einer Nekrose ($p \leq .05$) oder Perforation ($p \leq .01$) gewichtige Einflussfaktoren. Das Vorhandensein einer oder mehrerer Missbildungen erhöhte nur in der Tendenz, nicht jedoch signifikant, die Sterblichkeit wegen NEC ($p \leq .10$).

Weitere Einflussfaktoren bzw. Indikatoren verloren ihre Bedeutung bei simultaner Testung aller Faktoren. Da sie jedoch z.T. zeitlich vorgeschaltet sind, sind sie für die Prognose des Verlaufes von Bedeutung:

Der Apgar-Score 1 Minute post partum war für sich genommen ein signifikanter Prädiktor für die NEC-bedingte Sterblichkeit, verlor diese Eigenschaft jedoch unter Hinzunahme weiterer Faktoren.

Ähnlich verhielt es sich mit dem Risikofaktor „arterielle Hypotension“, sowie mit der CRP-Erhöhung.

Der radiologische Nachweis einer Pneumatoxis hepatis war nur tendenziell, jedoch nicht signifikant, mit einem negativen Outcome verbunden; dieser Zusammenhang schwächte sich unter Hinzunahme weiterer Faktoren ab.

Freie Luft in der bildgebenden Diagnostik war letztlich kein unabhängiger Prädiktor für den Outcome, ebensowenig die Darmnekrose.

Ein statistischer Zusammenhang zwischen der Mortalität und dem Therapieregime ließ sich nach Einbezug aller Einzelfaktoren nicht mehr feststellen. Einschränkend muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die (rechnerische) Schätzung eines Modells zu dieser Fragestellung problematisch war, weil sich unter den verstorbenen Patienten unseres Kollektives nur ein einziges rein konservativ behandeltes Kind befunden hatte.

6 Zusammenfassung

Bei der nekrotisierenden Enterokolitis handelt es sich um eine akute intestinale Darmnekrose, die sich bis hin zu einer Durchwanderungsperitonitis und einem septischen Krankheitsbild entwickeln kann und von der in erster Linie Frühgeborene betroffen sind (113, 114, 175). Die nekrotisierende Enterokolitis ist die häufigste Ursache für ein akutes Abdomen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm (114).

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Daten von 220 früh- und neugeborenen Kindern untersucht, welche in dem Zeitraum von 1992 bis 2010 wegen einer nekrotisierenden Enterokolitis in der kinderchirurgischen Abteilung des Klinikums München-Schwabing und in der Kinderklinik der Technischen Universität München (Früh- und Neugeborenen-Intensivstation des Klinikums München-Schwabing und Neugeborenen-Intensivstation des Klinikums Rechts der Isar) behandelt worden waren. Unsere Ergebnisse bezüglich Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Outcome verglichen wir mit einer älteren Studie der kinderchirurgischen Abteilung des Klinikums Schwabing des Zeitraumes 1984 bis 1991 (Meusel, 156) sowie mit anderen externen Studienergebnissen zur nekrotisierenden Enterokolitis.

Epidemiologie und Krankheitsverlauf:

Bei den Patienten der vorliegenden Studie handelte es sich in 85,51% der Fälle um Frühgeborene mit einem durchschnittlichen Gestationsalter von 31,26 +/- 4,60 Schwangerschaftswochen und einem mittleren Geburtsgewicht von 1575,71 +/- 841,73 g. In 27,9% der Fälle lag eine Mehrlingsschwangerschaft vor; in 74,2% waren unsere Patienten per Sectio caesarea entbunden worden. Eine Geschlechtsbevorzugung zeichnete sich nicht ab. Bei 23,1% der NEC-Kinder hatte eine intrauterine Wachstumsverzögerung bestanden und der überwiegende Teil der Patienten hatte 1 Minute post partum einen pathologischen Apgar-Score aufgewiesen (im Mittel 6,14 +/- 2,25 Punkte).

Die Patienten hatten durchschnittlich 16,86 +/- 23,63 Tage post partum die ersten Krankheitszeichen der NEC geboten.

Diese Untersuchungsergebnisse stimmen im Wesentlichen mit der übrigen Literatur überein. Allerdings finden sich in aktuelleren Studien niedrigere Durchschnittswerte für das Gestationsalter und das Geburtsgewicht, passend zu dem Umstand, dass immer unreifere Frühgeborene überlebensfähig sind.

Diagnostik:

An pathologischen Laborveränderungen wurden eine Thrombozytopenie ($< 100\ 000/\mu\text{l}$), eine CRP-Erhöhung ($> 0,5\ \text{mg/dl}$), eine Hyponatriämie ($< 135\ \text{mmol/l}$) sowie eine metabolische Azidose ($\text{pH} < 7,30$ und $\text{BE} < - 3,3\ \text{mmol/l}$) erfasst.

In der vorliegenden Arbeit erwiesen sich in einer multinomialen logistischen Regressionsanalyse eine CRP-Erhöhung über $0,5\ \text{mg/dl}$ und eine Hyponatriämie unter $135\ \text{mmol/l}$ zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der NEC als signifikante Prädiktoren für die Notwendigkeit einer operativen Therapie ($p = .002$ bzw. $p = .02$).

Das Vorliegen einer metabolischen Azidose bei Krankheitsbeginn erhöhte signifikant sowohl das Mortalitätsrisiko 30 Tage nach NEC-Beginn als auch das längerfristige Mortalitätsrisiko (Cox-Regression; $p = .000$).

In der Literatur finden sich bezüglich des Zusammenhanges zwischen den genannten Laborveränderungen und der Therapieentscheidung bzw. Mortalität widersprüchliche Ergebnisse.

An radiologischen Zeichen der NEC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurden Meteorismus, eine Distension der Darmschlingen, verdickte Darmwände, Zeichen eines Ileus (= frühe unspezifische Zeichen), die Pneumatosis intestinalis und hepatis (= spezifische Zeichen) sowie Aszites und freie intraabdominelle Luft (=Spät-Zeichen) erfasst.

Meteorismus fand sich im konventionellen Röntgen bei 60% und sonografisch bei 31% unserer Patienten (kombiniert: 60,5%), eine Darmdistension röntgenologisch bei 22,8% und sonografisch bei 9,8% (kombiniert: 24,8%). Eine Verdickung der Darmwand war im Röntgen bei 17,2% und im Sonogramm bei 12,5% der NEC-Kinder nachweisbar (kombiniert: 23,2%); Zeichen eines Ileus stellten sich röntgenologisch in 13,3% und sonografisch in 35,4% der Fälle dar (kombiniert: 34,2%).

Die Pneumatosis intestinalis als klassisches radiologisches Zeichen der NEC (232, 242, 19, 263) ließ sich in über 50% der Fälle nachweisen (röntgenologisch: 58,2%, sonografisch: 61,1%; kombiniert: 63,6%).

Eine Pneumatosis hepatis, welche als sehr flüchtiges Zeichen einer fortgeschrittenen NEC gewertet wird (89, 46, 19, 263), wiesen röntgenologisch 21,6% und sonografisch 37,5% unserer NEC-Patienten bei Diagnosestellung auf (kombiniert: 37%).

Aszites wurde erwartungsgemäß vor allem sonografisch gesehen (röntgenologisch: 2,2%; sonografisch: 43,1%; kombiniert: 31%). Freie Luft als dramatischstes Zeichen der NEC im Sinne einer intraabdominellen Perforation zeigte sich röntgenologisch bei 16,1% der Patienten und sonografisch deutlich seltener bei 5,6% (kombiniert: 16%).

Für alle der genannten radiologischen Zeichen mit Ausnahme der Pneumatosis hepatis und des Aszites fanden sich in der Literatur ähnliche Häufigkeitsangaben; eine Pneumatosis hepatis und Aszites wurden in unserem Patientengut wesentlich häufiger als bei anderen Autoren detektiert. Ursache hierfür ist vermutlich die hohe Sonografie-Rate in unserem Patientengut verglichen mit anderen Studien; die Sonografie wird zunehmend als das im Vergleich zum konventionellen Röntgen sensitivere Diagnostikum – insbesondere für die Detektion einer Pneumatosis intestinalis und hepatis - eingeschätzt (155, 67, 224, 193, 64).

Sowohl der Nachweis von freier Luft als auch einer Pneumatosis intestinalis in der Bildgebung zu Beginn der NEC erwiesen sich in der vorliegenden Arbeit als signifikante Prädiktoren für die Notwendigkeit einer operativen Therapie der NEC (multivariate Testung; $p = .001$ bzw. $p < .001$); der Nachweis von Aszites erhöhte nur

in der Tendenz, jedoch nicht statistisch signifikant, die OP-Wahrscheinlichkeit ($p > .050$).

Diese Ergebnisse finden sich im Wesentlichen in der Literatur bestätigt.

Bezüglich des prognostischen Wertes der radiologischen Zeichen für den 30-Tages-Outcome der NEC-Patienten ergab die multivariate Testung Folgendes:

Der radiologische Nachweis einer Pneumosis intestinalis erhöhte erstaunlicherweise signifikant die Überlebenschance ($p = .003$), wohingegen das Vorhandensein von Aszites die Überlebenschance signifikant verringerte ($p = .001$). Der Nachweis einer Pneumosis hepatis bzw. einer Perforation war dagegen nur in der Tendenz mit einer geringeren Überlebenschance verbunden ($p > .050$).

Auch bezüglich des längerfristigen Überlebens erhöhte der Nachweis einer Pneumosis intestinalis signifikant die Überlebenschance, wohingegen sowohl der Nachweis von Aszites als auch von freier Luft diese signifikant verringerten ($p = .001$ bzw. $p = .023$); die Pneumosis hepatis war auch hier tendenziell mit einer geringeren Überlebenschance verbunden ($p = .051$).

In der Literatur wurde bisher kein sicherer Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Pneumosis intestinalis bzw. von Aszites und der Mortalität beschrieben; bezüglich des Zusammenhanges zwischen dem Nachweis einer Pneumosis hepatis bzw. freier Luft und der NEC-bedingten Mortalität existieren kontroverse Ansichten, allerdings scheint mittlerweile die Ansicht zu dominieren, dass weder die Pneumosis hepatis noch freie intraabdominelle Luft prinzipiell eine Prognoseverschlechterung bedeuten (69, 98, 195, 126, 52, 42, 131, 50).

Hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität von konventionellem Röntgen versus Sonografie kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

Im konventionellen Röntgen-Abdomen war die Perforation bei 43,3% der Patienten richtig erkannt worden; bei 97,7% der Kinder waren die Röntgenbilder richtig negativ

gewesen, d.h. es hatte bei diesen Kindern auch tatsächlich keine Perforation stattgefunden.

Bei der abdominellen Sonografie war die Perforation dagegen nur bei 20% der NEC-Patienten richtig erkannt worden; bei 97,7% der Kinder waren die sonografischen Befunde bezüglich freier Luft richtigerweise negativ gewesen.

Hinsichtlich der Detektion von freier intraabdomineller Luft war in der vorliegenden Studie somit das konventionelle Röntgen die sensitivere Untersuchungsmethode verglichen mit der Sonografie (43,3% bzw. 20% Sensitivität); die Spezifität oder Richtig-Negativ-Rate beider Untersuchungsmethoden bezüglich des radiologischen Zeichens „freie Luft“ war jedoch identisch und sehr hoch (97,7%).

Die Regressionsanalyse zeigte darüberhinaus, dass der Nachweis von freier Luft im konventionellen Röntgen, nicht jedoch im Sonogramm, einen signifikanten Prädiktor für die tatsächlich eingetretene Perforation darstellt ($p = .003$ vs. $p = .331$).

Im Gegensatz dazu geht man in der neueren Literatur eher davon aus, dass freie Luft – und ebenso portalvenöses Gas und Aszites als mögliche Vorboten einer Perforation sowie eine Pneumatosis intestinalis – sonografisch besser als röntgenologisch darstellbar seien (155, 67, 224, 64, 22).

Therapie:

Die Therapie der nekrotisierenden Enterokolitis umfasst immer konservative Maßnahmen, welche ggf. um operative Verfahren ergänzt werden. Während bei Meusel (156) noch *alle* NEC-Patienten operativ versorgt worden waren, konnten in unserem Patientenkollektiv 35,8% der NEC-Kinder erfolgreich rein konservativ behandelt werden. Der Literatur zufolge müssen sogar nur noch ca. ein Drittel der NEC-Patienten operiert werden; weit die meisten Patienten können mittlerweile durch eine frühzeitige – schon auf Verdacht hin eingeleitete – rein konservative Therapie erfolgreich behandelt werden (89, 86, 221, 145, 206, 18). Ermöglicht wird dies vermutlich in erster Linie durch die Fortschritte der Neugeborenen-Intensivmedizin mit

verbessertem Monitoring und einem differenzierten Wissen um die Besonderheiten in der Behandlung der immer unreiferen Frühgeborenen.

Sowohl bei Meusel als auch in unserem Patientenkollektiv war die operative Methode der Wahl eine Enterostomie ohne bzw. mit allenfalls sparsamer Resektion von Darmanteilen. Dieses operative Verfahren ist zumindest im deutschsprachigen Raum die bevorzugte Methode (106). Von anderen Autoren – insbesondere im angloamerikanischen Raum – wird dagegen eher die Resektion und primäre Anastomosierung propagiert (88).

Eine enge Zusammenarbeit zwischen Pädiatern und Kinderchirurgen mit frühzeitigen und wiederholten kinderchirurgischen Konsilen verringert das Risiko, den richtigen Zeitpunkt für die Entscheidung zur operativen Therapie zu versäumen (18, 114, 113). In unserem Patientenkollektiv waren die Kinder durchschnittlich 4,2 +/- 10,3 Tage nach Beginn der NEC operiert worden, bei Meusel dagegen früher. Der Grund hierfür könnte sein, dass ein verbessertes neonatologisch-intensivmedizinisches Management manche Patienten rein konservativ zu stabilisieren vermag, die man früher großzügiger operiert hätte.

Eine absolute Indikation zur operativen Therapie der NEC besteht heute wie früher bei Nachweis von freier Luft in der bildgebenden Diagnostik oder bei Nachweis von Stuhl oder Galle im Bauchhöhlenpunktat als Zeichen einer intraabdominellen Perforation (89, 22). Eine relative OP-Indikation war und ist gegeben bei klinischem Verdacht auf eine Perforation trotz negativer bildgebender Diagnostik, klinischen Zeichen einer Peritonitis sowie einer Verschlechterung bzw. fehlenden Besserung der NEC-Patienten unter rein konservativen Maßnahmen (126). Daneben gibt es noch weitere, kontrovers diskutierte relative OP-Indikationen (z.B. progrediente Pneumatosis intestinalis, Nachweis einer Pneumatosis hepatis), die jedoch zumindest in unserem Sprachraum für die Therapieentscheidung keine Rolle spielen (126, 89, 219). Von manchen Autoren wird allerdings eine großzügigere und frühzeitigere Entscheidung zur operativen Therapie empfohlen, weil sich hierdurch u.U. der Krankheitsverlauf verkürzen und die Prognose verbessern lasse, insbesondere bei den sehr unreifen Frühgeborenen (114, 193, 219).

Outcome:

Die Gesamtmortalität wegen NEC in unserem Patientenkollektiv war deutlich niedriger als bei Meusel (156) und als in der übrigen Literatur:

Innerhalb der ersten 30 Tage nach Beginn der NEC betrug die Mortalität 8,5%, 3 Monate nach Krankheitsbeginn 10,3% und 6 bzw. 12 Monate nach Krankheitsbeginn 11,2%. Mittels Cox-Regression konnten keine Unterschiede in der Mortalität zwischen den 3 Gestationsgruppen festgestellt werden.

Bei Meusel (156, S. 79-80) dagegen fand sich eine Gesamt-Mortalität von 24,5%; innerhalb der 1. Gestationsgruppe war die Sterblichkeitsrate am höchsten (35,7%).

Die deutlich niedrigere Mortalität unserer Patienten verglichen mit denen von Meusel könnte mit den medizinischen Fortschritten in der kinderchirurgischen Versorgung und der neonatalen Intensivmedizin zu erklären sein.

Der Umstand, dass die Mortalität der vorliegenden Studie niedriger ist, als in der übrigen Literatur beschrieben, könnte dafür sprechen, dass die NEC-Kinder von einem Therapieregime wie in unserem Patientengut – frühzeitige konservative Maßnahmen, eine enge Zusammenarbeit zwischen Pädiatern und Kinderchirurgen und ggf. eine Enterostomie möglichst ohne Resektion – deutlich profitieren.

Insgesamt betrachtet hat sich die Gesamtmortalität der nekrotisierenden Enterokolitis in den letzten 30 Jahren nicht wesentlich verändert und liegt trotz frühzeitiger Diagnose und optimierter Therapie zwischen 15 und 30% (22, 89, 146, 141, 96, 84, 143, 38, 91). Die Ursache für die im Vergleich zu früher eher gestiegene Inzidenz der NEC und unverändert hohe Mortalität könnte sein, dass dank der Fortschritte in der neonatologischen Intensivmedizin immer unreifere Frühgeborene überlebensfähig sind, welche einerseits ein hohes Risiko für die Entwicklung einer NEC und andererseits durch ihre vielen begleitenden Probleme ein insgesamt hohes Sterblichkeitsrisiko aufweisen.

In der vorliegenden Studie zeigte eine bivariate Analyse statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der Gesamt-Mortalität der NEC und den folgenden Faktoren:

- Apgar-Score 1 Minute post partum
- Vorliegen einer arteriellen Hypotension vor Beginn der NEC
- Vorhandensein einer oder mehrerer Missbildungen
- Lebensalter bei Beginn der NEC
- Lokalisation der NEC innerhalb des Darmes
- Nachweis einer Thrombozytopenie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Nachweis einer CRP-Erhöhung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Nachweis einer metabolischen Azidose zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Radiologischer Nachweis freier Luft bei Diagnosestellung
- Radiologischer Nachweis von Aszites bei Diagnosestellung
- Krankheitsstadium der NEC nach Walsh und Kliegman (251)
- Therapieregime (konservativ versus operativ)
- Entwicklung eines septischen Krankheitsbildes
- Entwicklung einer Darmnekrose
- Entwicklung einer Perforation
- Anzahl der Perforationen im Rahmen der NEC

Eine multivariate Analyse, welche Faktoren eigenständige und unabhängige Prädiktoren für die NEC-Mortalität darstellen könnten, ergab Folgendes:

In der vorliegenden Studie erwies sich letztlich nur die metabolische Azidose als signifikanter unabhängiger Prädiktor für die NEC-bedingte Mortalität ($p \leq .01$).

Das Vorhandensein einer oder mehrerer Missbildungen erhöhte nur in der Tendenz, jedoch nicht signifikant, die Sterblichkeit der NEC-Patienten ($p \leq .10$).

Zusammenhang zwischen späten Komplikationen und dem Therapieregime:

Die Spätkomplikationen postentzündliche Stenose, Atresie, Abszess, Fistelbildung, Kurzdarmsyndrom und intrahepatische Cholestase waren bei bivariater Testung

signifikant häufiger bei den operierten als bei den konservativ behandelten NEC-Patienten aufgetreten.

Bei der simultanen Testung aller Spätkomplikationen mittels multivariater Verfahren erwies sich insbesondere das Risiko für eine Stenose bzw. Atresie bei den operierten Patienten gegenüber den konservativ versorgten Kindern als erhöht ($p = .001$ bzw. $p = .000$).

Ein NEC-Rezidiv dagegen trat bei den operierten Patienten signifikant seltener auf als bei den konservativ versorgten Kindern ($p = .046$).

Auch unter zusätzlicher Kontrolle des Schweregrades der NEC nach Walsh und Kliegman (251) blieb das Risiko einer Stenosierung für die Gruppe der Operierten erhöht ($p = .006$); dagegen fand sich eine sekundäre Perforation signifikant seltener bei operativ versorgten Patienten im Vergleich zu den konservativ behandelten Kindern ($p = .016$).

Bei Meusel (156) waren die Spätkomplikationen der NEC nicht erfasst worden.

Bezüglich des Zusammenhanges zwischen dem Therapieregime und der Entwicklung einer postentzündlichen Stenose herrscht in der Fachliteratur Uneinigkeit: einerseits wird ein Zusammenhang mit dem Therapieregime (konservativ vs. operativ) verneint (22, 211, 27, 28, 36, 98); von anderen Autoren wurde ein häufigeres Auftreten von Stenosen unter rein konservativer Therapie beschrieben (36, 218, 195, 217, 198, 211, 169).

Prinzipiell können alle Spätkomplikationen - inklusive ein Kurzdarmsyndrom – sowohl bei operierten als auch bei konservativ versorgten Patienten auftreten (89, 211, 36, 22, 218, 195, 217, 198, 18, 10, 128).

Prognose:

Bei der nekrotisierenden Enterokolitis handelt es sich nach wie vor um eine bedeutsame Erkrankung, welche in erster Linie Frühgeborene betrifft und nach wie

vor mit einer hohen Mortalität zwischen 15 und 30% einhergeht (22, 89, 86, 96, 84, 143, 146, 141, 38, 91).

In der vorliegenden Arbeit erwies sich von allen untersuchten Faktoren einzig und allein das Vorliegen einer metabolischen Azidose als unabhängiger signifikanter Prädiktor für die NEC-bedingte Mortalität.

Neben der immer noch hohen Sterblichkeit birgt die Erkrankung das Risiko für gastroenterologische und neurologische Langzeitschäden, welche vor allem operativ versorgte Kinder betreffen (89, 22).

Dementsprechend hat die *Prävention* einer nekrotisierenden Enterokolitis in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen und viele aktuellere Studien konzentrieren sich auf die Erforschung präventiver Faktoren und Strategien. Erschwert wird die Suche nach einer wirksamen Prophylaxe jedoch durch den Umstand, dass die genaue Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankung trotz intensiver Forschung bis heute nicht vollständig geklärt ist (175).

7 Literaturverzeichnis

1. Abubacker, M; Yoxall, CW; Lamont, G. Peri-operative blood lactate concentrations in pre-term babies with necrotising enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg* (2003) 13: 35-39
2. Albanese, CT; Rowe, MI. Necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* (1995) 4: 200-206
3. Al-Hudhaif, J; Phillips, S; Gholum, S; Puligandla, PP; Flageole, H. The timing of enterostomy reversal after necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* (2009) 44: 924-927
4. Allen, A; Bell, A; Mantle, M; Pearson, JP. The structure and physiology of gastrointestinal mucus. *Adv Exp Med Biol* (1982) 144: 115-133
5. Anand, RJ; Leaphart, CL; Mollen, KP; Hackam, DJ. The role of the intestinal barrier in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Shock* (2007) 27: 124-133
6. Apgar, V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* (1953) 32: 260-267
7. Badowicz, B. [NEC--neonatal necrotising enterocolitis--methods of treatment and outcome: a comparative analysis of Scottish (Glasgow) and Polish (Western Pomerania) cases]. *Ann Acad Med Stetin* (2000) 46: 137-149
8. Balance, WA; Dahms, BB; Shenker, N; Kliegman, RM. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a ten-year experience. *J Pediatr* (1990) 117: 6-13
9. Barnard, JA; Cotton, RB; Lutin, W. Necrotizing enterocolitis. Variables associated with the severity of disease. *Am J Dis Child* (1985) 139: 375-377
10. Baudon, JJ; Josset, P; Audry, G; Benlagha, N; Fresco, O. Stenoses intestinales au cours des enterocolites ulceronecrosantes. *Arch Pediatr* (1997) 4: 305-310
11. Bednar, A. Die Krankheiten der Neugeborenen und Säuglinge vom klinischen und pathologisch-anatomischen Standpunkte bearbeitet. 1850: 101-103.
12. Beeby, PJ; Jeffery, H. Risk factors for necrotising enterocolitis: the influence of gestational age. *Arch Dis Child* (1992) 67: 432-435
13. Bell, MJ. Perforation of the gastrointestinal tract and peritonitis in the neonate. *Surg Gynecol Obstet* (1985) 160: 20-26
14. Bell, MJ; Shackelford, P; Feigin, RD; Ternberg, JL; Brotherton, T. Epidemiologic and bacteriologic evaluation of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* (1979) 14: 1-4

15. Bell, MJ; Shackelford, PG; Feigin, RD; Ternberg, JL; Brotherton, T. Alterations in gastrointestinal microflora during antimicrobial therapy for necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* (1979) 63: 425-428
16. Bell, MJ; Ternberg, JL; Askin, FB; McAlister, W; Shackelford, G. Intestinal stricture in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* (1976) 11: 319-327
17. Bell, MJ; Ternberg, JL; Bower, RJ. The microbial flora and antimicrobial therapy of neonatal peritonitis. *J Pediatr Surg* (1980) 15: 569-573
18. Bell, MJ; Ternberg, JL; Feigin, RD; Keating, JP; Marshall, R; Barton, L; Brotherton, T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* (1978) 187:1-7
19. Bell, RS; Graham, B; Stevenson, JK. Roentgenologic and clinical manifestations of neonatal necrotizing enterocolitis. Experience with 43 cases. *Am J Roentgenol* (1971) 112: 123-134
20. Benirschke, K. Pathology of neonatal enterocolitis. In: *Necrotizing enterocolitis in the newborn infant: report of the 68th Ross Conference on Pediatric Research*. Columbus, Ohio: Ross Laboratories (1974): 29-30
21. Berdon, WE; Grossman, H; Baker, DH; Mizrahi, A; Barlow, O; Blanc, WA. Necrotizing enterocolitis in premature infants. *Radiology* (1964) 83: 879-887
22. Berman, L; Moss, RL. Necrotizing enterocolitis: An update. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* (2011) 16: 145-150
23. Bernstein, IM; Horbar, JD; Badger, GJ; Ohlsson, A; Golan, A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* (2000) 182: 198-206
24. Berseth, CL. Gestational evolution of small intestine motility in preterm and term infants. *J Pediatr* (1989) 115: 646-651
25. Berseth, CL; Bisquera, JA; Paje, VU. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* (2003) 111: 529-534
26. Billard, CM. *Traite des maladies des enfants nouveau-nes et a' la mamelle*. Paris, Bailliere, 1928, Obs.50
27. Blakely, ML; Lally, KP; McDonald, S; Brown, RL; Barnhart, DC; Ricketts, RR; Thompson, WR; Scherer, LR; Klein, MD; Letton, RW; Chwals, WJ; Touloukian, RJ; Kurkchubasche, AG; Skinner, MA; Moss, RL; Hilfiker, ML. Postoperative outcomes of extremely low birth-weight infants with necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation: a prospective cohort study by the NICHD Neonatal Research Network. *Ann Surg* (2005) 241: 984-989

28. Blakely, ML; Tyson, JE; Lally, KP; McDonald, S; Stoll, BJ; Stevenson, DK; Poole, WK; Jobe, AH; Wright, LL; Higgins, RD. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation in extremely low birth weight infants: outcomes through 18 months adjusted age. *Pediatrics* (2006) 117: 680-687
29. Bohnhorst, B; Kuebler, JF; Rau, G; Gluer, S; Ure, B; Doerdelmann, M. Portal venous gas detected by ultrasound differentiates surgical NEC from other acquired neonatal intestinal diseases. *Eur J Pediatr Surg* (2011) 21: 12-17
30. Boyd, CA; Quigley, MA; Brocklehurst, P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2007) 92: 169-75
31. Brandt, I; Sticker, EJ . Significance of age correction in premature infants. *Monatsschr Kinderheilkd* (1991) 139: 16-21
32. Brandt, I; Sticker, EJ . *Griffiths-Entwicklungsskalen (GES) zur Beurteilung der Entwicklung in den ersten Lebensjahren*. 2001
33. Bunton, GL; Durbin, GM; McIntosh, N; Shaw, DG; Taghizadeh, A; Reynolds, EO; Rivers, RP; Urman, G. Necrotizing enterocolitis. Controlled study of 3 years' experience in a neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child* (1977) 52: 772-777
34. Buras, R; Guzzetta, P; Avery, G; Naulty, C. Acidosis and hepatic portal venous gas: indications for surgery in necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* (1986) 78: 273-277
35. Bury, RG; Tudehope, D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1): CD000405
36. Bütter, A; Flageole, H; Laberge, JM. The changing face of surgical indications for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* (2002) 37: 496-499
37. Caniano, DA; Starr, J; Ginn-Pease, ME. Extensive short-bowel syndrome in neonates: outcome in the 1980s. *Surgery* (1989) 105: 119-124
38. Caplan, MS; Jilling, T. New concepts in necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr* (2001) 13: 111-115
39. Caplan, MS; Simon, D; Jilling, T. The role of PAF, TLR, and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* (2005) 14: 145-151
40. Caplan, MS; Sun, XM; Hseuh, W; Hageman, JR. Role of the platelet activating factor and tumor necrosis factor-alpha in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* (1990) 116: 960-964

41. Christensen, RD; Gordon, PV; Besner, GE. Can we cut the incidence of necrotizing enterocolitis in half--today? *Fetal Pediatr Pathol* (2010) 29: 185-198
42. Cikrit, D; Mastandrea, J; Grosfeld, JL; West, KW; Schreiner, RL. Significance of portal vein air in necrotizing enterocolitis: analysis of 53 cases. *J Pediatr Surg* (1985) 20: 425-430
43. Cikrit, D; Mastandrea, J; West, KW; Schreiner, RL; Grosfeld, JL. Necrotizing enterocolitis: factors affecting mortality in 101 surgical cases. *Surgery* (1984) 96: 648-655
44. Clark, RH; Gordon, P; Walker, WM; Laughon, M; Smith, PB; Spitzer AR. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* (2012) 32: 199-204
45. Coates, EW; Karlowicz, MG; Croitoru, DP; Buescher, ES. Distinctive distribution of pathogens associated with peritonitis in neonates with focal intestinal perforation compared with necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* (2005) 116: 241-246
46. Coursey, CA; Hollingsworth, CL; Gaca, AM; Maxfield, C; DeLong, D; Bisset, G 3rd. III. Radiologists' agreement when using a 10-point scale to report abdominal radiographic findings of necrotizing enterocolitis in neonates and infants. *AJR Am J Roentgenol* (2008) 191: 190-197
47. Coursey, CA; Hollingsworth, CL; Wriston, C; Beam, C; Rice, H; Bisset, G 3rd. Radiographic predictors of disease severity in neonates and infants with necrotizing enterocolitis. *AJR Am J Roentgenol* (2009) 193: 1408-1413.
48. Craigo, SD; Beach, ML; Harvey-Wilkes, KB; D' Alton, ME. Ultrasound predictors of neonatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol* (1996) 13: 465-471
49. Cushing, AH. Necrotizing enterocolitis with *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin. *Pediatrics* (1983) 71: 626-630
50. Danemann, A; Woodward, S; de Silva, M. The radiology of neonatal necrotizing enterocolitis (NEC). A review of 47 cases and the literature. *Pediatr Radiol* (1978) 7: 70-77
51. De Curtis, M; Paone, C; Vetrano, G; Romano, G; Paludetto, R; Ciccimarra, F. A case control study of necrotizing enterocolitis occurring over 8 years in a neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr* (1987) 146: 398-400
52. de Souza, JC; da Motta, UI; Ketzer, CR. Prognostic factors of mortality in newborns with necrotizing enterocolitis submitted to exploratory laparotomy. *J Pediatr Surg* (2001) 36: 482-486
53. de Souza, JC; Fraga, JC. Is mortality rate influenced by the site of involvement in neonates undergoing laparotomy for necrotizing enterocolitis? *J Pediatr Surg* (2009) 44: 1534-1539

54. Dearlove, J; Latham, P; Dearlove, B; Pearl, K; Thomson, A; Lewis, IG. Clinical range of neonatal rotavirus gastroenteritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* (1983) 286: 1473-1475
55. DeSa, DJ. The spectrum of ischemic bowel disease in the newborn. *Perspect Pediatr Pathol* (1976) 3: 273-309
56. Deshpande, G; Rao, S; Patole, S; Bulsara, M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* (2010) 125: 921-930
57. Dilli, D; Suna Oğuz, S; Erol, R; Ozkan-Ulu, H; Dumanlı, H; Dilmen, U. Does abdominal sonography provide additional information over abdominal plain radiography for diagnosis of necrotizing enterocolitis in neonates? *Pediatr Surg Int* (2011) 27: 321-327
58. Dimmitt, RA; Meier, AH; Skarsgard, ED; Halamek, LP; Smith, BM; Moss, RL. Salvage laparotomy for failure of peritoneal drainage in necrotizing enterocolitis in infants with extremely low birth weight. *J Pediatr Surg* (2000) 35: 856-859
59. Donta, ST; Stuppy, MS; Myers, MG. Neonatal antibiotic-associated colitis. *Am J Dis Child* (1981) 135: 181-182
60. Dykes, EH; Gilmour, WH; Azmy, AF. Prediction of outcome following necrotizing enterocolitis in a neonatal surgical unit. *J Pediatr Surg* (1985) 20: 3-5
61. Edelson, MB; Bagwell, CE; Rozycki, HJ. Circulating pro- and counterinflammatory cytokine levels and severity in necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* (1999) 103: 766-771
62. Ehrlich, PF; Sato, TT; Short, BL; Hartman, GE. Outcome of perforated necrotizing enterocolitis in the very low-birth weight neonate may be independent of the type of surgical treatment. *Am Surg* (2001) 67: 752-756
63. Engum, SA; Grosfeld, JL. Necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr* (1998) 10: 123-130
64. Epelman, M; Daneman, A; Navarro, OM; Morag, I; Moore, AM; Kim, JH; Faingold, R; Taylor, G; Gerstle, JT. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* (2007) 27: 285-305
65. Evennett, N; Alexander, N; Petrov, M; Pierro, A; Eaton, S. A systematic review of serologic tests in the diagnosis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* (2009) 44: 2192-2201
66. Exner, H; Renner, D. *GK2 Medizinische Biometrie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 11. Auflage, 1999: S. 43-44
67. Faingold, R; Daneman, A; Tomlinson, G; Babyn, PS; Manson, DE; Mohanta, A; Moore, AM; Hellmann, J; Smith, C; Gerstle, T; Kim, JH. Necrotizing entero-

- colitis: assessment of bowel viability with color Doppler ultrasound. *Radiology* (2005) 235: 587-594
68. Farkash, U; Freud, E; Merlov, P; Davidson, S; Wilonsky, E; Zer, M. Necrotizing enterocolitis: the impact of the establishment of a Department of Pediatric Surgery on the Beilinson Medical Campus. *Isr J Med Sci* (1996) 32: 1265-1270
 69. Fasching, G; Höllwarth, ME; Schmidt, B; Mayr, J.. Surgical strategies in very-low-birthweight neonates with necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* (1994) 396: 62-64
 70. Feng, J; El-Assal, ON; Besner, GE. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in neonatal rats. *J Pediatr Surg* (2006) 41: 144-149
 71. Foster, J; Cole, M. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth-weight neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1): CD001816
 72. Freeman, RB; Lloyd, DJ; Miller, SS; Duffty, P. Surgical treatment of necrotizing enterocolitis: a population-based study in the Grampian region, Scotland. *J Pediatr Surg* (1988) 23: 942-944
 73. Frey, EE; Smith, W; Franken, EA Jr; Wintermeyer, KA. Analysis of bowel perforation in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol* (1987) 17: 380-382
 74. Garcia, J; Smith, FR; Cucinell, SA. Urinary D-lactate excretion in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* (1984) 104: 268-270
 75. Giapros, V; Drougia, A; Krallis, N; Theocharis, P; Andronikou, S. Morbidity and mortality patterns in small-for-gestational age infants born preterm. *J Matern Fetal Neonatal Med* (2012) 25: 153-157
 76. Goerke, K; Valet, A. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 2. Auflage, 1998: S.93
 77. Gonzalez-Crussi, F; Hsueh, W. Experimental model of ischemic bowel necrosis: the role of platelet-activating factor and endotoxin. *Am J Pathol* (1983) 112: 127-135
 78. Görbe, E; Chasen, S; Harmath, A; Patkós, P; Papp, Z. Very-low-birthweight breech infants: short-term outcome by method of delivery. *J Matern Fetal Med* (1997) 6: 155-158
 79. Goulet, O; Sauvat, F. Short bowel syndrome and intestinal transplantation in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* (2006) 9: 304-313
 80. Gregersen, N; Van Nierop, W; Von Gottberg, A; Duse, A; Davies, V; Cooper, P. *Klebsiella pneumoniae* with extended spectrum beta-lactamase activity associated with a necrotizing enterocolitis outbreak. *Pediatr Infect Dis J* (1999) 18: 963-967

81. Griffiths, DM; Forbes, DA; Pemberton, PJ; Penn, IA. Primary anastomosis for necrotising enterocolitis: a 12-year experience. *J Pediatr Surg* (1989) 24: 515-518
82. Grosfeld, JL; Cheu, H; Schlatter, M; West, KW; Rescorla, FJ. Changing trends in necrotizing enterocolitis. Experience with 302 cases in two decades. *Ann Surg* (1991) 214: 300-306
83. Grosfeld, JL; Molinari, F; Chaet, M; Engum, SA; West, KW; Rescorla, FJ; Scherer, LR 3rd. Gastrointestinal perforation and peritonitis in infants and children: experience with 179 cases over ten years. *Surgery* (1996) 120: 650-655
84. Guillet, R; Stoll, BJ; Cotton, CM; Gantz, M; Mc Donald, S; Poole, WK; Phelps, DL. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* (2006) 117: 137-142
85. Gupta, SK; Burke, G; Herson, VC. Necrotizing enterocolitis: laboratory indicators of surgical disease. *J Pediatr Surg* (1994) 29: 1472-1475
86. Guthrie, SO; Gordon, PV; Thomas, V; Thorp, JA; Peabody, J; Clark, RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol* (2003) 23: 278-285
87. Hadders-Algra, M; Huisjes, HJ; Touwen, BCL. Perinatal risk factors and minor neurological dysfunction: Significance for behavior and school achievement at nine years. *Dev Med Child Neurol* (1988) 30: 482-491
88. Hall, NJ; Curry, J; Drake, DP; Spitz, L; Kiely, EM; Pierro, A. Resection and primary anastomosis is a valid surgical option for infants with necrotizing enterocolitis who weight less than 1000 g. *Arch Surg* (2005) 140: 1149-1151
89. Henry, MC; Moss, RL. Necrotizing enterocolitis. *Annu Rev Med* (2009) 60: 111-124
90. Henry, MC; Moss, RL. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* (2008) 17: 98-109
91. Henry, MC; Moss, RL. Current issues in the management of necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* (2004) 28: 221-233
92. Henry, MC; Moss, RL. Surgical therapy for necrotizing enterocolitis: bringing evidence to the bedside. *Semin Pediatr Surg* (2005) 14: 181-190
93. Hintz, SR; Kendrick, DE; Stoll, BJ; Vohr, BR; Fanaroff, AA; Donovan, EF; Poole, WK; Blakely, ML; Wright, L; Higgins, R. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* (2005) 115: 696-703
94. Hoffman-LaRoche AG; Urban & Schwarzenberg. *Roche Lexikon Medizin*. Urban & Schwarzenberg, München, 4. Auflage, 1998: S. 1264

95. Hofman, FN; Bax, NM; van der Zee, DC; Kramer, WL. Surgery for necrotising enterocolitis: primary anastomosis or enterostomy? *Pediatr Surg Int* (2004) 20: 481-483
96. Holman, RC; Stoll, BJ; Curns, AT; Yorita, KL; Steiner, CA; Schonberger, LB. Necrotising enterocolitis hospitalizations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol* (2006) 20: 498-506
97. Hooper, LV; Wong, MH; Thelin, A; Hansson, L; Falk, PG; Gordon, JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* (2001) 291: 881-884
98. Horwitz, JR; Lally, KP; Cheu, HW; Vazquez, WD; Grosfeld, JL; Ziegler, MM. Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: a multicenter review. *J Pediatr Surg* (1995) 30: 994-998
99. Hunter, CJ; Chokshi, N; Ford, HR. Evidence vs experience in the surgical management of necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation. *J Perinatol* (2008) 28: 14-17
100. Hunter, CJ; Upperman, JS; Ford, HR; Camerini, V. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis (NEC). *Pediatr Res* (2008) 63: 117-123
101. Hutter, JJ Jr; Hathaway, WE; Wayne, ER. Hematologic abnormalities in severe neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* (1976) 88: 1026-1031
102. Israel, EJ; Walker, WA . Host defense development in gut and related disorders. *Pediatr Clin North Am* (1988) 35: 1-15
103. Janneck, C. Nekrotisierende Gastroenterokolitis. *Kinderarzt* (1983) 14: 939-948
104. Johnson, FE; Crnic, DM; Simmons, MA; Lilly, JR. Association of fatal Coxsackie B2 viral infection and necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child* (1977) 52: 802-804
105. Johnson, JF; Robinson, LH. Localized bowel distension in the newborn. A review of the plain film analysis and differential diagnosis. *Pediatrics* (1984) 73: 206-215
106. Joppich, I. Nekrotisierende Enterokolitis (NEC). *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie* (2002)
107. Juul, SE; Joyce, AE; Zhao, Y; Ledbetter, DJ. Why is erythropoietin present in human milk? Studies of erythropoietin receptors on enterocytes of human and rat neonates. *Pediatr Res* (1999) 46: 263-268
108. Kafetzis, DA; Skevaki, C; Costalos, C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Curr Opin Infect Dis* (2003) 16: 349-355

109. Kanto, WP Jr; Wilson, R; Breart, GL; Zierler, S; Purohit, DM; Peckham, GJ; Ellison, RC. Perinatal events and necrotizing enterocolitis in premature infants. *Am J Dis Child* (1987) 141: 167-169
110. Kanto, WP Jr; Wilson, R; Ricketts, RR. Management and outcome of necrotizing enterocolitis. *Clin Pediatr (Phila)* (1985) 24: 79-82
111. Kennedy, KA; Tyson, JE; Chamnanvanakij, S. Rapid versus slow rate of advancement of feedings for promoting growth and preventing necrotizing enterocolitis in parenterally fed low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2): CD001241
112. Kenton, AB; O'Donovan, D; Cass, DL; Helmrath, MA; Smith, EO; Fernandes, CJ; Washburn, K; Weihe, EK; Brandt, ML. Severe thrombocytopenia predicts outcome in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* (2005) 25: 14-20
113. Kurz, R; Roos, R. Nekrotisierende Enterokolitis. *Checkliste Pädiatrie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auflage, 2000: S. 221
114. Kerbl, R; Kurz, R; Roos, R; Wessel, L. Nekrotisierende Enterokolitis. *Checkliste Pädiatrie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Auflage, 2007: 307-308
115. Kerbl, R; Kurz, R; Roos, R; Wessel, L. Peripartale Asphyxie und hypoxämisch ischämische Enzephalopathie. *Checkliste Pädiatrie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Auflage, 2007: 269-270
116. Kerbl, R; Kurz, R; Roos, R; Wessel, L. Versorgung des gesunden Neugeborenen. *Checkliste Pädiatrie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Auflage, 2007: 236
117. Kessler, U; Mungnirandr, A; Nelle, M; Nimmo, AF; Zachariou, Z; Berger, S. A simple presurgical necrotizing enterocolitis-mortality scoring system. *J Perinatol* (2006) 26: 764-768
118. Kim, WY; Kim, WS; Kim, IO; Kwon, TH; Chang, W; Lee, EK. Sonographic evaluation of neonates with early-stage necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol* (2005) 35: 1056-1061
119. Kirks, DR; O'Byrne, S. The value of the lateral abdominal roentgenogram in the diagnosis of neonatal hepatic portal venous gas. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* (1974) 122: 153-158
120. Kliegman, RM; Fanaroff, AA. Neonatal necrotizing enterocolitis: a nine-year experience. *Am J Dis Child* (1981) 135: 603-607
121. Kliegman, RM; Fanaroff, AA. Neonatal necrotizing enterocolitis in the absence of pneumatosis intestinalis. *Am J Dis Child* (1982) 136: 618-620
122. Kliegman, RM; Hack, M; Jones, P; Fanaroff, AA. Epidemiologic study of necrotizing enterocolitis among low-birth-weight infants. Absence of identifiable risk factors. *J Pediatr* (1982) 100: 440-444

123. Kliegman, RM; Pittard, WB; Fanaroff, AA. Necrotizing enterocolitis in neonates fed human milk. *J Pediatr* (1979) 95: 450-453
124. Kliegman, RM; Walsh, MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of disease. *Curr Prob Pediatr* (1987) 17: 213-288
125. Kling, PJ; Hutter, JJ. Hematologic abnormalities in severe neonatal necrotizing enterocolitis: 25 years later. *J Perinatol* (2003) 23: 523-530
126. Kosloske, AM. Indications for operation in necrotizing enterocolitis revisited. *J Pediatr Surg* (1994) 29: 663-666
127. Kosloske, AM; Ball, WS Jr; Umland, E; Skipper, B. Clostridial necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* (1985) 20: 155-159
128. Kosloske, AM; Burstein, J; Bartow, SA. Intestinal obstruction due to colonic stricture following neonatal necrotizing enterocolitis. *Ann Surg* (1980) 192: 202-207
129. Kosloske, AM; Musemeche, CA. Necrotizing enterocolitis of the neonate. *Clin Perinatol* (1989) 16: 97-111
130. Kosloske, AM; Papile, LA; Burstein, J. Indications for operation in acute necrotizing enterocolitis of the neonate. *Surgery* (1980) 87: 502-508
131. Kosloske, AM; Ulrich, JA. A bacteriologic basis for the clinical presentations of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* (1980) 15: 558-564
132. Kuschel, CA; Harding, JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1): CD000343
133. Lambert, DK; Christensen, RD; Baer, VL; Henry, E; Gordon, PV; Besner, GE; Wilkes, J; Wiedmeier, SE; Gerday, E. Fulminant necrotizing enterocolitis in a multihospital healthcare system. *J Perinatol* (2012) 32: 194-198
134. Lambert, DK; Christensen, RD; Henry, E; Besner, GE; Baer, VL; Wiedmeier, SE; Stoddard, RA; Miner, CA; Burnett, J. Necrotizing enterocolitis in term neonates: data from a multihospital health-care system. *J Perinatol* (2007) 27: 437-443
135. Lawrence, G; Bates, J; Gaul, A. Pathogenesis of neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet* (1982) 1: 137-139
136. Lawrence, G; Tudehope, D; Baumann, K; Jeffery, H; Gill, A; Cole, M; Drew, J; McPhee, A; Ratcliffe, J; Reynolds, G; Simes, J; Swanson, C; Cartwright, D; Davis, P; Humphrey, I; Berry, A. Enteral human IgG for prevention of necrotising enterocolitis: a placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* (2001) 357: 2090-2094
137. Lawrence, G; Walker, PD. Pathogenesis of enteritis necroticans in Papua New Guinea. *Lancet* (1976) 1: 125-126

138. Lee, JS; Polin, RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* (2003) 8: 449-459
139. Leonard, T Jr; Johnson, FJ; Pettett, PG. Critical evaluation of the persistent loop sign in necrotizing enterocolitis. *Radiology* (1982) 142: 385-386
140. Lin, PW; Nasr, TR; Stoll, BJ. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol* (2008) 32: 70-82
141. Lin, PW; Stoll, BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet* (2006) 368: 1271-1283
142. Lindahl, E; Michelson, K; Helenius, M; Parre, M. Neonatal risk factors and later neurodevelopmental disturbances. *Dev Med Child Neurol* (1988) 30: 571-589
143. Llanos, AR; Moss, ME; Pinzon, MC; Dye, T; Sinkin, RA; Kendig, JW. Epidemiology of neonatal necrotising enterocolitis: a population based study. *Paediatr Perinat Epidemiol* (2002) 16: 342-349
144. Lucas, A; Cole, TJ . Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet* (1990) 336: 1519-1523
145. Luig, M; Lui, K; NSW & ACT NICUS Group. Epidemiology of necrotizing enterocolitis--Part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: a regional study. *J Paediatr Child Health* (2005) 41: 174-179
146. Luig, M; Lui, K. Epidemiology of necrotizing enterocolitis--Part I: Changing regional trends in extremely preterm infants over 14 years. *J Paediatr Child Health* (2005) 41: 169-173
147. Luzzatto, C; Previtiera, C; Boscolo, R; Katende, M; Orzali, A; Guglielmi, M. Necrotizing enterocolitis: late surgical results after enterostomy without resection. *Eur J Pediatr Surg* (1996) 6: 92-94
148. Maayan-Metzger, A; Itzchak, A; Mazkereth, R; Kuint, J. Necrotizing enterocolitis in full-term infants: case-control study and review of the literature. *J Perinatol* (2004) 24: 494-499
149. Mai, V; Young, CM; Ukhanova, M; Wang, X; Sun, Y; Casella, G; Theriaque, D; Li, N; Sharma, R; Hudak, M; Neu, J. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One* (2011) 6: e20647. doi:10.1371/journal.pone.0020647
150. Martin, CR; Dammann, O; Allred, EN; Patel, S; O'Shea, TM; Kuban, KC; Leviton, A. Neurodevelopment of extremely preterm infants who had necrotizing enterocolitis with or without late bacteremia. *J Pediatr* (2010) 157: 751-756
151. Martin, CR; Walker, WA. Probiotics: role in pathophysiology and prevention in necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* (2008) 32: 127-137
152. McCormack, CJ; Emmens, RW; Putnam, TC. Evaluation of factors in high risk neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* (1987) 22: 488-491

153. McGuire, W; Anthony, MY. Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2003) 88: F11-14
154. Meradji, M. Nekrotisierende Enterokolitis: ein analytisches Studium der Röntgenzeichen von 50 Fällen. *Milupa Wissenschaftliche Information* (1980) 6: 109-116
155. Merritt, CR; Goldsmith, JP; Sharp, MJ. Sonographic detection of portal venous gas in infants with necrotizing enterocolitis. *Am J Roentgenol* (1984) 143: 1059-1062
156. Meusel, E. *Nekrotisierende Enterokolitis. Epidemiologie, Ätiologie, Mortalität und radiologische Befunde. Untersuchung bei 49 operierten Früh- und Neugeborenen aus den Jahren 1984 bis 1991.* Dissertation Technische Universität München (1993)
157. Miller, SF; Seibert, JJ; Kinder, DL; Wilson, AR. Use of ultrasound in the detection of occult perforation in neonates. *J Ultrasound Med* (1993) 12: 531-535
158. Milner, ME; de la Monte, SM; Moore, GW; Hutchins, GM. Risk factors for developing and dying from necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* (1986) 5: 359-364
159. Mitchell, TJ; Ketley, JM; Haslam, SC; Stephen, J; Burdon, DW; Candy, DC; Daniel, R. Effect of toxin A and B of *Clostridium difficile* on rabbit ileum and colon. *Gut* (1986) 27: 78-85
160. Mizrahi, A; Barlow, O; Berdon, WE; Blanc, WA; Silverman, WA. Necrotizing enterocolitis in premature infants. *J Pediatr* (1965) 66: 697-705
161. Mogilner, BM; Shanon, A. Necrotizing enterocolitis – a 5-year experience. *Isr J Med Sci* (1983) 19: 982-983
162. Mollitt, DL; Tepas, JJ; Talbert, JL. The role of coagulase-negative *Staphylococcus* in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* (1988) 23: 60-63
163. Montravers, P; Dupont, H; Gauzit, R; Veber, B; Auboyer, C; Blin, P; Hennequin, C; Martin C. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* (2006) 34: 646-652
164. Morgan, J; Young, L; McGuire, W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16;(3): CD001970
165. Morgan, J; Young, L; McGuire, W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16;(3): CD001241

166. Morgan, JA; Young, L; McGuire, W. Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Infect Dis* (2011) 24: 183-189
167. Morgan, LJ; Shochat, SJ; Hartman, GE. Peritoneal drainage as primary management of perforated NEC in the very low birth weight infant. *J Pediatr Surg* (1994) 29: 310-314
168. Moss, RL; Dimmitt, RA; Barnhart, DC; Sylvester, KG; Brown, RL; Powell, DM; Islam, S; Langer, JC; Sato, TT; Brandt, ML; Lee, H; Blakely, ML; Lazar, EL; Hirschl, RB; Kenney, BD; Hackam, DJ Zelterman D, Silverman BL.. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med* (2006) 354: 2225-2234
169. Motil, KJ. Necrotizing enterocolitis. Oski's Pediatric Principle and Practice (1999) 325-335
170. Muresan, Z; Paul, DL; Goodenough, DA. Occludin 1B, a variant of the tight junction protein occludin. *Molec Biol Cell* (2000) 11: 627-634
171. Murray, MJ; Gonze, MD; Nowak, LR; Cobb, CF. Serum D(-)-lactate levels as an aid to diagnosing acute intestinal ischemia. *Am J Surg* (1994) 167: 575-578
172. Musemeche, CA; Kosloske, AM; Ricketts, RR. Enterostomy in necrotizing enterocolitis: an analysis of techniques and timing of closure. *J Pediatr Surg* (1987) 22: 479-83
173. Norris, HT. Reexamination of the spectrum of ischemic bowel disease. In: Norris, HT (ed.), *Pathology of the colon, small intestine and anus*. New York: Churchill-Livingstone (1983): 109-120
174. Nowicki, PT. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when, and how. *Semin Pediatr Surg* (2005) 14: 152-158
175. Obladen, M. Necrotizing enterocolitis – 150 years of fruitless search for the cause. *Neonatology* (2009) 96: 203-210
176. Obladen, M. Nekrotisierende Enterokolitis. Pathogenese und iatrogene Faktoren. *Monatsschr Kinderheilkd* (1986) 134: 515-519
177. O'Connor, A; Sawin, RS. High morbidity of enterostomy and its closure in premature infants with necrotizing enterocolitis. *Arch Surg* (1998) 133: 875-880
178. Palmer, SR; Biffin, A; Gamsu, HR. Outcome of neonatal necrotising enterocolitis: results of the BAPM/ CDSC surveillance study, 1981- 1984. *Arch Dis Child* (1989) 64: 388-394
179. Palmer, SR; Thomas, SJ; Cooke, RW; Low, DC; Fysh, WJ; Murphy, JF; Gandy, GM; Gamsu, HR. Birthweight-specific risk factors for necrotising enterocolitis. *J Epidemiol Community Health* (1987) 41: 210-214
180. Panigrahi, P. Necrotizing enterocolitis: a practical guide to its prevention and management. *Pediatr Drugs* (2006) 8: 151-165

181. Patel, JC; Tepas, JJ 3rd; Huffman, SD; Evans, JS. Neonatal necrotizing enterocolitis: the long-term perspective. *Am Surg* (1998) 64: 575-579
182. Poindexter, BB; Ehrenkranz, RA; Stoll, BJ; Wright, LL; Poole, WK; Oh, W; Bauer, CR; Papile, LA; Tyson, JE; Carlo, WA; Laptook AR; Narendran, V; Stevenson, DK; Fanaroff, AA; Korones, SB; Shankaran, S; Finer, NN; Lemons, JA. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* (2004) 113: 1209-1215
183. Polin, RA; Pollack, PF; Barlow, B; Wigger, HJ; Slovis, TL; Santulli, TV; Heird, WC. Necrotizing enterocolitis in term infants. *J Pediatr* (1976) 89: 460-462
184. Pourcyrous, M; Korones, SB; Yang, W; Boulden, TF; Bada, HS. C-reactive protein in the diagnosis, management, and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* (2005) 116: 1064-1069
185. Powell, J; Bureau, MA; Pare, C; Gaidry, ML; Cabana, D; Patriquin, H. Necrotizing enterocolitis. Epidemic following an outbreak of *Enterobacter cloacae* type 3305573 in a neonatal intensive care unit. *Am J Dis Child* (1980) 134: 1152-1154
186. Powell, RW; Dyess, DL; Luterman, A; Simon, NP; Ramenofsky, ML. Necrotizing enterocolitis in multiple-birth infants. *J Pediatr Surg* (1990) 25: 319-321
187. Puiman, PJ; Jensen, M; Stoll, B; Renes, IB; de Bruijn, AC; Dorst, K; Schierbeek, H; Schmidt, M; Boehm, G; Burrin, DG; Sangild, PT; van Goudoever, JB. Intestinal threonine utilization for protein and mucin synthesis is decreased in formula-fed preterm pigs. *J Nutr* (2011) 141: 1306-1311
188. Quaiser, K. Über eine besonders schwer verlaufende Form von Enteritis beim Säugling, „Enterocolitis ulcerosa necroticans“. II. Klinische Studien. *Oesterr Z Kinderheilkd* (1952) 8: 136-152
189. Rees, CM; Eaton, S; Khoo, AK; Kiely, EM; Pierro, A. Peritoneal drainage does not stabilize extremely low birth weight infants with perforated bowel: data from the NET Trial. *J Pediatr Surg* (2010) 45: 324-328
190. Rees, CM; Eaton, S; Kiely, EM; Wade, AM; McHugh, K; Pierro, A. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial. *Ann Surg* (2008) 248: 44-51
191. Rees, CM; Eaton, S; Pierro, A. National prospective surveillance study of necrotizing enterocolitis in neonatal intensive care units. *J Pediatr Surg* (2010) 45: 1391-1397
192. Rees, CM; Pierro, A; Eaton, S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2007) 92: 193-198

193. Reppen, R; Harms, E; Jorch, G; Willital, GH. Die nekrotisierende Enterocolitis – Analyse einer Erkrankungsserie. *Klin Pädiatr* (1992) 204: 10-15
194. Ricketts, RR. Surgical treatment of necrotizing enterocolitis and the short bowel syndrome. *Clin Perinatol* (1994) 21: 365-387
195. Ricketts, RR; Jerles, ML. Neonatal necrotizing enterocolitis: experience with 100 consecutive surgical patients. *World J Surg* (1990) 14: 600-605
196. Roberts, D; Dalziel, S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;(3): CD004454
197. Robinson, AE; Grossman, H; Brumley, GW. Pneumatosis intestinalis in the neonate. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* (1974) 120: 333-341
198. Ross, MN; Wayne, ER; Janik, JS; Hanson, JB; Burrington, JD; Chang, JH. A standard of comparison for acute surgical necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* (1989) 24: 998-1002
199. Rotbart, HA; Levin, MJ; Yolken, RH; Manchester, DK; Jantzen, J. An outbreak of rotavirus-associated neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* (1983) 103: 454-459
200. Rotbart, HA; Nelson, WL; Glode, MP; Triffon, TC; Kogut, SJ; Yolken, RH; Hernandez, JA; Levin, MJ. Neonatal rotavirus-associated necrotizing enterocolitis: case control study and prospective surveillance during an outbreak. *J Pediatr* (1988) 112: 87-93
201. Rousset, S; Moscovici, O; Lebon, P; Barbet, JP; Helardot, P; Macé, B; Bargy, F, Le Tan, Vinh; Chany, C. Intestinal lesions containing coronavirus-like particles in neonatal necrotizing enterocolitis: an ultrastructural analysis. *Pediatric*.(1984) 73: 218-224
202. Rowe, MI; Reblock, KK; Kurkchubasche, AG; Healey, PJ. Necrotizing enterocolitis in the extremely low birth weight infant. *J Pediatr Surg* (1994) 29: 987-990
203. Ruangtrakool, R; Laohapensang, M; Sathornkich, C; Talalak, P. Necrotizing enterocolitis: a comparison between full-term and pre-term neonates. *J Med Assoc Thai* (2001) 84: 323-331
204. Ryder, RW; Shelton, JD; Guinan, ME. Necrotizing enterocolitis: a prospective multicenter investigation. *Am J Epidemiol* (1980) 112: 113-123
205. Ryder, RW; Shelton, JD; Guinan, ME. Necrotizing enterocolitis: a prospective multicenter investigation. *Am J Epidemiol* (1980) 112: 113-123
206. Sankaran, K; Puckett, B; Lee, DS; Seshia, M; Boulton, J; Qiu, Z; Lee, SK. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* (2004) 39: 366-372

207. Santulli, TV; Schullinger, JN; Heird, WC; Gongaware, RD; Wigger, J; Barlow, B; Blanc, WA; Berdon, WE. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. *Pediatrics* (1975) 55: 376-387
208. Scheidig, E. *Nekrotisierende Enterokolitis – Retrospektive Vergleichsstudie zur konservativen und operativen Therapie in den Jahren 1995 – 2000*. Dissertation der Ludwig-Maximilians-Universität München (2004)
209. Scheifele, DW . Role of bacterial toxins in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* (1990) 117: 44-46
210. Scheifele, DW; Bjornson, GL; Dyer, RA; Dimmick, JE. Delta-like toxin produced by coagulase-negative staphylococci is associated with neonatal necrotizing enterocolitis. *Infect Immun* (1987) 55: 2268-2273
211. Schimpl, G; Höllwarth, ME; Fötter, R; Becker, H. Late intestinal strictures following successful treatment of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* (1994) 396: 80-83
212. Schmidt, H; Keller, KM; Schuhmacher, R. Aussagefähigkeit der Abdomenübersichtsaufnahme in der Differenzierung der Rotavirus-negativen und Rotavirus-positiven nekrotisierenden Enterokolitis. *Fortschr Röntgenstr* (1991) 155: 32-37
213. Schmidt, H; Kirchner, J. Nekrotisierende Enterokolitis (NEC). *Radiologe* (1997) 37: 426-431
214. Schmidt, H; Schramm, A . Aussagefähigkeit und Stellenwert von bildgebender Diagnostik und Duplexsonographie bei Neugeborenen mit nekrotisierender Enterokolitis. *Fortschr Röntgenstr* (1994) 160: 524-530
215. Schmidt, K. Über eine besonders schwer verlaufende Form von Enteritis beim Säugling, „Enterocolitis ulcerosa necroticans „. I. Pathologisch-anatomische Studien. *Oesterr Z Kinderheilkd* (1952) 8: 114-136
216. Schober, PH; Nassiri, J. Risk factors and severity indices in necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* (1994) 396: 49-52
217. Schwartz, MZ; Hayden, CK; Richardson, CJ; Tyson, KR; Lobe, TE. A prospective evaluation of intestinal stenosis following necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* (1982) 17: 764-770
218. Schwartz, MZ; Richardson, CJ; Hayden, CK; Swischuk, LE; Tyson, KR. Intestinal stenosis following successful medical management of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* (1980) 15: 890-899
219. Schweizer, P. Die nekrotisierende Enterokolitis aus der Sicht der Kinderchirurgen – Therapeutische Überlegungen. *Z Kinderchir* (1990) 45: 273-277

220. Shah, P; Shah, V. Arginine supplementation for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3): CD004339
221. Sharma, R; Hudak, ML; Tepas, JJ 3 rd; Wludyka PS; Marvin, WJ; Bradshaw, JA; Pieper, P. Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* (2006) 26: 342-347
222. Siebold, AEv. Brand in der kleinen Curvatur des Magens eines atrophischen Kindes. *J Geburtsh Frauenzimmer Kinderkrankh* (1825) 5: 3-4
223. Sigge, W. Die nekrotisierende Enterocolitis des Neugeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd* (1984) 132: 278-285
224. Silva, CT; Daneman, A; Navarro, OM; Moore, AM; Moineddin, R; Gerstle, JT; Mittal, A; Brindle, M; Epelman, M . Correlation of sonographic findings and outcome in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol* (2007) 37: 274-282
225. Smith, B; Bode, S; Petersen, BL; Jensen, TK; Pipper, C; Kloppenborg, J; Boye, M; Krogfeld, KA; Molbak, L. Community analysis of bacteria colonization intestinal tissue of neonates with necrotizing enterocolitis. *BMC Microbiol* (2011) 12,11: 73
226. Snyder, CL; Gittes, GK; Murphy, JP; Sharp, RJ; Ashcraft, KW; Amoury, RA. Survival after necrotizing enterocolitis in infants weighing less than 1,000 g: 25 years' experience at a single institution. *J Pediatr Surg* (1997) 32: 434-437
227. Soll, RF. Probiotics: are we ready for routine use? *Pediatrics* (2010) 125: 1071-1072
228. Sonntag, J; Grimmer, I; Scholz, T; Metze, B; Wit, J; Obladen, M. Growth and neurodevelopmental outcome of very low birthweight infants with necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr* (2000) 89: 528-532
229. Spier, J; Höpner, F. Therapie und Ergebnisse bei der nekrotisierenden Enterokolitis im Säuglingsalter. *Klin Padiatr* (1975) 187: 134-141
230. Srinivasjois, R; Nathan, E; Doherty, D; Patole, S. Prediction of progression of definite necrotising enterocolitis to need for surgery or death in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* (2010) 23: 695-700
231. Stevenson, DK; Kerner, JA; Malachowski, N; Sunshine, P. Late morbidity among survivors of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* (1980) 66: 925-927
232. Stevenson, JK; Oliver, TK; Graham, CB; Bell, RS; Gould, VE. Aggressive treatment of neonatal necrotizing enterocolitis: 38 patients with 25 survivors. *J Pediatr Surg* (1971) 6: 28-35
233. Stoll, BJ; Kanto, WP Jr; Glass, RI; Nahmias, AJ; Brann, AW Jr. Epidemiology of necrotizing enterocolitis: a case control study. *J Pediatr* (1980) 96: 447-451

234. Stone, HH; Kolb, LD; Geheber, CE. Bacteriologic considerations in perforated necrotizing enterocolitis. *South Med J* (1979) 72: 1540-1544
235. Stringer, MD; Brereton, RJ; Drake, DP; Kiely, EM; Capps, SN; Spitz, L. Recurrent necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* (1993) 28: 979-981
236. Tam, AL; Camberos, A; Applebaum, H. Surgical decision making in necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation: predictive value of radiologic findings. *J Pediatr Surg* (2002) 37: 1688-1691
237. Tayman, C; Tonbul, A; Kahveci, H; Uysal, S; Koseoglu, B; Tatli, MM; Dilmen, U. C5a, a complement activation product, is a useful marker in predicting the severity of necrotizing enterocolitis. *Tohoku J Exp Med* (2011) 224:143-150
238. Thilo, EH; Lazarte, RA; Hernandez, JA. Necrotizing enterocolitis in the first 24 hours of life. *Pediatrics* (1984) 73: 476-480
239. Thompson, AM; Bizzarro, MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention, and management. *Drugs* (2008) 68: 1227-1238
240. Tickell, D; Duke, T. Evidence behind the WHO guidelines: hospital care for children: for young infants with suspected necrotizing enterocolitis (NEC), what is the effectiveness of different parenteral antibiotic regimens in preventing progression and sequelae ? *J Trop Pediatr* (2010) 56: 373-378
241. Touloukian, R; Posch, J; Spencer, R. The pathogenesis of ischemic gastroenterocolitis of the neonate: selective gut mucosal ischemia in asphyxiated neonatal piglets. *J Pediatr Surg* (1972) 7: 194-205
242. Touloukian, RJ; Berdon, WE; Amoury, RA; Santulli, TV. Surgical experience with necrotizing enterocolitis in the infant. *J Pediatr Surg* (1967) 2: 389-401
243. Tyson, JE; Kennedy, KA. Trophic feedings for parenterally fed infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3): CD000504
244. Uauy, RD; Fanaroff, AA; Korones, SB; Phillips, EA; Phillips, JB; Wright, LL. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. *J Pediatr* (1991) 119: 630-638
245. Upperman, JS; Potoka, D; Grishin, A; Hackam, D; Zamora, R; Ford, HR. Mechanism of nitric oxide-mediated intestinal barrier failure in necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* (2005) 14: 159-166
246. Vaughn, P; Thomas, P; Clark, R; Neu, J. Enteral glutamine supplementation and morbidity in low birth weight infants. *J Pediatr* (2003) 142: 662-668
247. Ververidis, M; Kiely, EM; Spitz, L; Drake, DP; Eaton, S; Pierro, A. The clinical significance of thrombocytopenia in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* (2001) 36: 799-803
248. Vohr, BR; Wright, LL; Dusick, AM; Mele, L; Verter, J; Steichen, JJ; Simon, NP; Wilson, DC; Broyles, S; Bauer, CR; Delaney-Black, V; Yolton, KA; Fleisher, BE;

- Papile, LA; Kaplan, MD. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics* (2000) 105: 1216-1226
249. Voss, M; Moore, SW; van der Merwe, I; Pieper, C. Fulminating necrotising enterocolitis: outcome and prognostic factors. *Pediatr Surg Int* (1998) 13: 576-580
250. Waidmann, B; Efremidis, G; Vitalyos, P; Pompino, HJ. Operative Therapie und Verlauf bei nekrotisierender Enterokolitis. *Chir Gastroenterol* (1991) 1: 69-73
251. Walsh, MC; Kliegman, RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* (1986) 33: 179-201
252. Walther, FJ; Verloove-Vanhorick, SP; Brand, R; Ruys, JH. A prospective survey of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Paediatr Perinat Epidemiol* (1989) 3: 53-61
253. Wang, Y; Hoenig, JD; Malin, KJ; Qamar, S; Petrof, EO; Sun, J; Antonopoulos, DA; Chang, EB; Claud, EC. 16S rRNA gene-based analysis of fecal microbiota from preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *ISME J* (2009) 3: 944-954
254. Wang, YJ; Shian, WJ; Chang, WT; Chen, HC; Chi, CS. Clinical observation of neonatal gastrointestinal perforation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* (1994) 53: 215-219
255. Wayne, ER; Burrington, JD; Hutter, J. Neonatal necrotizing enterocolitis. Evolution of new principles in management. *Arch Surg* (1975) 110: 476-480
256. Westerbeek, EA; van den Berg, A; Lafeber, HN; Knol, J; Fetter, WP; van Elburg, RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr* (2006) 25: 361-368
257. Westra-Meijer, CM; Degener, JE; Dzoljic-Danilovic, G; Michel, MF; Mettau, JW. Quantitative study of the aerobic and anaerobic faecal flora in neonatal necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child* (1983) 58: 523-528
258. Wexler, HA. The persistent loop sign in neonatal necrotizing enterocolitis: a new indication for surgical intervention? *Radiology* (1978) 126: 201-204
259. Whitehouse, JS; Riggle, KM; Purpi, DP; Mayer, AN; Pritchard, KA Jr; Oldham, KT; Gourlay, DM. The protective role of intestinal alkaline phosphatase in necrotizing enterocolitis. *J Surg Res* (2010) 163: 79-85
260. Willi, H. Über eine bösartige Enteritis bei Säuglingen des ersten Trimenons. *Ann Pediatr* (1944) 162: 87-112
261. Wilson, R. Epidemiologic characteristics of necrotizing enterocolitis: a population-based study. *Am J Epidemiol* (1981) 114: 880-887

262. Wilson, R; del Portillo, M; Schmidt, E; Feldman, RA; Kanto, WP Jr. Risk factors for necrotizing enterocolitis in infants weighing more than 2,000 grams at birth: a case-control study. *Pediatrics* (1983) 71: 19-22
263. Wilson, SE; Woolley, MM. Primary necrotizing enterocolitis in infants. *AMA Arch Surg* (1969) 99: 563-566
264. Ylppö, A. Pathologie der Frühgeborenen einschliesslich der „debilen“ und „lebensschwachen“ Kinder. In: Pfaundler, M; Schlossmann, A (Hrsg.), *Handbuch der Kinderheilkunde*, FCW Vogel, Berlin, 1931, 4. Auflage, Band 1, 598
265. Yu, VY; Joseph, R; Bajuk, B; Orgill, A; Astbury, J. Perinatal risk factors for necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child* (1984) 59: 430-434
266. Yu, VY; Tudehope, DI. Neonatal necrotizing enterocolitis: 2. Perinatal risk factors. *Med J Aust* (1977) 1: 688-693
267. Yu, VY; Tudehope, DI; Gill, GJ. Neonatal necrotizing enterocolitis: radiological manifestations. *Aust Paediatr J* (1977) 13: 200-207

8 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Häufigkeit von IUGR und Mehrlingsschwangerschaft	38
Tab. 2:	Verteilung des Apgar-Score nach 1, 5 und 10 Minuten	39
Tab. 3:	Häufigkeit der Risikofaktoren.....	40
Tab. 4:	Mittleres Lebensalter bei Krankheitsbeginn nach Gestationsgruppe.....	42
Tab. 5:	Häufigkeit der Laborveränderungen	44
Tab. 6:	Häufigkeit des Erregernachweises in Peritonealabstrich, Stuhlkultur und Blutkultur.....	45
Tab. 7:	Häufigkeit der Zeichen im konventionellen Röntgen	46
Tab. 8:	Summe der Röntgenzeichen	46
Tab. 9:	Häufigkeit der Zeichen in der Sonografie	47
Tab. 10:	Summe der sonografischen Zeichen.....	47
Tab. 11:	Zeichen im Röntgen und/ oder Sonogramm.....	48
Tab. 12:	Summe der radiologischen Zeichen pro Patient.....	49
Tab. 13:	Lokalisation der NEC im Darm	49
Tab. 14:	Ausdehnung der NEC im Darm	50
Tab. 15:	Häufigkeit und Anzahl der Perforationen.....	50
Tab. 16:	Lokalisation der Perforation.....	51
Tab. 17:	Häufigkeit der einzelnen NEC-Stadien	51
Tab. 18:	Therapie in Abhängigkeit von der Gestationsgruppe.....	53
Tab. 19:	Enterostomie mit oder ohne Resektion in Abhängigkeit von der Gestationsgruppe	55
Tab. 20:	Zeitpunkt der primären OP in Abhängigkeit von der Gestationsgruppe.....	55
Tab. 21:	Nachbehandlungsregime in Abhängigkeit von der Gestationsgruppe	57
Tab. 22:	Gesamtzahl der Operationen in Abhängigkeit von der Gestationsgruppe..	58
Tab. 23:	Zeitpunkt der A.p.- Rückverlagerung in Abhängigkeit von der Gestationsgruppe	58
Tab. 24:	30-Tages-Überleben in Abhängigkeit von der Gestationsgruppe	59
Tab. 25:	Cox-Regression zum Ereignis „Exitus“ für die ersten 30 Tage nach KHB..	60
Tab. 26:	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Gestationsgruppe nach Kaplan-Meier	62
Tab. 27:	Cox-Regression zum Ereignis Exitus (gesamter Beobachtungszeitraum) .	63
Tab. 28:	Komplikationen in Abhängigkeit von der Gestationsgruppe	65

Tab. 29: Logistische Regression AV: Gestationsgruppe	66
Tab. 30: Lineare Regression zum Kriterium Gestationsalter	67
Tab. 31: Abhängigkeit der Lokalisation von Stenose und Atresie von der Gestationsgruppe	69
Tab. 32: Anzahl der Komplikationen in Abhängigkeit von der Gestationsgruppe	70
Tab. 33: Abhängigkeit der Spätkomplikationen vom Therapieregime.....	71
Tab. 34: Logistische Regression zum Zusammenhang von Komplikationen und Therapieregime	72
Tab. 35: Abhängigkeit des Therapieregimes vom Walsh-Stadium	72
Tab. 36: Logistische Regression zum Zusammenhang von Komplikationen und Therapieregime	73
Tab. 37: Abhängigkeit des Intervalls Krankheitsbeginn (KHB) bis 1.OP (in Tagen) von der Gestationsgruppe	73
Tab. 38: Lineare Regression AV: Intervall bis OP in Tagen	74
Tab. 39: Prozentuale Verteilung des Therapieregimes in Abhängigkeit von pathologischen Laborparametern.....	78
Tab. 40: Multinomiale logistische Regression zur Vorhersage des Therapieregimes	79
Tab. 41: Cox-Regression zum Ereignis Exitus für die ersten 30 Tage nach KHB in Abhängigkeit von Laborparametern	80
Tab. 42: Cox-Regression zum Ereignis Exitus für die ersten 12 Monate nach KHB in Abhängigkeit von Laborparametern	80
Tab. 43: Prozentuale Verteilung des Therapieregimes in Abhängigkeit von radiologischen Zeichen.....	81
Tab. 44: Binäre logistische Regression zum Zusammenhang radiologische Zeichen (Röntgen und Sonografie) und Therapieregime.....	82
Tab. 45: Cox-Regression zum Ereignis Exitus für die ersten 30 Tage nach KHB in Abhängigkeit der Zeichen (Röntgen und Sonografie).....	83
Tab. 46: Cox-Regression zum Ereignis Exitus für die ersten 12 Monate nach KHB in Abhängigkeit der Zeichen (Röntgen und Sonografie).....	84
Tab. 47: Häufigkeit der Zeichen im Röntgen bzw. Sonogramm	85
Tab. 48: Zusammenhang zwischen Perforation und röntgenologischem Zeichen „freie Luft“	87
Tab. 49: Zusammenhang zwischen Perforation und sonografischem Zeichen „freie Luft“	88
Tab. 50: Blockweise multinomiale logistische Regression für Prädiktoren der NEC-Mortalität. AV:„Exitus im Beobachtungszeitraum“	107

9 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1:	Gestationsalter in Tagen	37
Abb. 2:	Geburtsgewicht in Gramm.....	38
Abb. 3:	Lebensalter bei Krankheitbeginn	41
Abb. 4:	Zusammenhang zwischen Gestationsalter und dem Lebensalter bei Krankheitsbeginn	42
Abb. 5:	Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der Gestationsgruppe für die ersten 30 Tage	60
Abb. 6:	Längerfristiges Überleben in Abhängigkeit von der Gestationsgruppe nach Kaplan-Meier	62
Abb. 7:	Bivariate Verteilung: Alter zum Zeitpunkt des letzten Outcome und Gewicht in Gramm.....	75
Abb. 8:	Gewicht und korrigiertes Alter bei Outcome getrennt für die 3 Gestationsgruppen	76

10 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Geier, geb. Grill
Vorname: Anne-Sophie
Geburtsdatum/-ort: 29.08.1978, München
Anschrift: Nadistr. 20, 80809 München
Familienstand: verheiratet, 1 Kind

Schulbildung:

1985 – 1989 Grundschule in Germering
1989 – 1998 Theresia-Gerhardinger-Gymnasium am Anger in München
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung:

1998 – 2005 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
08/ 2000 Physikumsprüfung
08/ 2001 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/ 2004 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/ 2004 – 09/ 2005 Praktisches Jahr in der Medizinischen Poliklinik der LMU Innenstadt, in der Anästhesiologie der LMU Innenstadt und Chirurgie des Krankenhauses Dritter Orden München
11/ 2005 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12/ 2005 Approbation als Ärztin

Beruflicher Werdegang:

- 09/ 2006 – 01/ 2010 Assistenzärztin in den Abteilungen für Gastroenterologie und Kardiologie des Ostalb-Klinikums Aalen
- 01/ 2010 – 05/ 2011 Assistenzärztin in der Abteilung für Kardiologie und Pneumologie des Klinikums Dachau
- 08/ 2011 – 11/ 2011 Assistenzärztin Allgemeinmedizin in der Praxis Dr. med. Knut Pfeiffer, München
- seit 12/ 2011 Assistenzärztin Allgemeinmedizin in der Praxis Dr. med. Christoph Grassl und Kollegen, München

11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Helmut Hahn für die Überlassung des Themas der Dissertation und für die freundliche und geduldige Unterstützung bei der Fertigstellung derselben.

Herrn Prof. Dr. med. Stuart Hosie danke ich herzlich für die Mitbetreuung der Arbeit und die Überlassung der kinderchirurgischen Akten.

Ich danke meinem Ehemann Dr. phil. Boris Geier für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse und für die fürsorgliche und liebevolle Unterstützung zu jeder Zeit.