

Kinderklinik und Poliklinik München-Schwabing
der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. St. Burdach)

NEKROTISIERENDE ENTEROKOLITIS

Symptome, Befunde, Risikofaktoren, Outcome und Mortalität.

Untersuchung an Früh- und Neugeborenen

aus den Jahren 1994 bis 1998

Alexandra Kristina Gensch

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. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. J. K. Peters
2. Univ.-Prof. Dr. St. Burdach

Die Dissertation wurde am 07.02.2005 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.09.2005 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

I EINLEITUNG	5
I.1 Allgemein.....	5
I.2 Epidemiologie.....	5
I.3 Risikofaktoren und Pathogenese.....	6
I.4 Klinik und Stadieneinteilung	8
I.5 Diagnose	11
I.6 Therapie	11
I.7 Komplikationen und Prognose.....	12
II FRAGESTELLUNG.....	14
III PATIENTEN UND METHODIK	15
III.1 Patientenkollektiv.....	15
III.2 Gruppeneinteilung	15
III.3 Vorgehensweise	16
III.4 Statistische Analyse	18
IV ERGEBNISSE	19
IV.1 Anzahl und Zusammensetzung der Patienten in den einzelnen Gruppen..	19
IV.2 Gestationsalter, Geburtsgewicht und SGA.....	19
IV.3 Geschlechterverteilung	20
IV.4 Entbindungsmodus	20
IV.5 Geburtsverlauf und Geburtsparameter.....	20
IV.6 Erkrankungen der Mutter vor und während der Schwangerschaft	23
IV.7 Erkrankungen/Fehlbildungen der Neugeborenen vor V.a. NEC.....	24
IV.8 Behandlung vor NEC	26
IV.9 Symptome der NEC	27
IV.10 Konservative Therapie der NEC.....	32
IV.11 Operative Therapie der NEC.....	33
IV.12 Enterostomarückverlagerung	38
IV.13 Darmresektionslänge bei allen Operationen	39
IV.14 Histologische Sicherung der NEC	39
IV.15 Mortalität (Gruppe A).....	39
IV.16 Dauer der stationären Behandlung	39
IV.17 Konservative/operative Therapie.....	40
IV.18 Mortalität (Gruppe B).....	40

IV.19 Alter, Gewicht und Größe der Kinder zum Zeitpunkt der Befragung	40
IV.20 Gewichtszunahme und Wachstum.....	41
IV.21 Operationen seit der Enterostomarückverlagerung.....	42
IV.22 Stuhlverhalten der Patienten.....	43
IV.23 Kurzdarm-Syndrom	43
IV.24 Intoleranz- und allergische Reaktionen	43
IV.25 motorische und mentale Entwicklung.....	43
IV.26 Mortalität (Gruppe C)	44
IV.27 Statistische Analyse/Prüfung ausgewählter Variablen auf Signifikanzen .	44
V DISKUSSION	48
V.1 Gestationsalter, Geburtsgewicht und SGA.....	48
V.2 Geschlechterverteilung	49
V.3 Entbindungsmodus und Mehrlinge.....	49
V.4 präpartale und perinatale Risikofaktoren.....	50
V.5 Antibiotikaphylaxe	58
V.6 Alter bei Verdacht auf NEC	59
V.7 Symptome bei Verdacht auf NEC	61
V.8 Radiologische und sonographische Befunde	63
V.9 Hämatologische und mikrobiologische Laborbefunde.....	64
V.10 Konservative Therapie	69
V.11 Operative Therapie	70
V.12 Lokalisation der NEC, der Perforation und des Enterostomas	75
V.13 Komplikationen.....	77
V.14 Enterostomarückverlagerung	80
V.15 Darmresektion.....	80
V.16 Mortalität	81
V.17 Langzeitergebnisse	84
V.18 Gewichtszunahme und Wachstum.....	84
V.19 Operationen seit dem ersten Krankenhausaufenthalt	84
V.20 Stuhlverhalten der Patienten.....	85
V.21 Kurzdarm-Syndrom	85
V.22 Intoleranz- und allergische Reaktionen	86
V.23 Motorische und mentale Entwicklung.....	86
VI ZUSAMMENFASSUNG	88

VII LITERATURVERZEICHNIS	91
VIII Tabellen- und Graphikenverzeichnis	100
IX Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	101
X Anhang	103
X.1 Informationsbrief an die Eltern	103
X.2 Telefonischer Fragebogen	104
XI Danksagung:	105
XII Lebenslauf	106

EINLEITUNG

I.1 Allgemein

Die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) wurde 1944 das erste Mal von H. Willi beschrieben und bekam 1952 durch die Studien von Schmid und Quaiser ihren Namen (62, 70).

Es handelt sich hierbei um eine fulminante Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, die alle Abschnitte des Darmes befallen kann (37, 40). Sie ist die häufigste und schwerste Darmerkrankung bei Kindern mit einem sehr geringen Geburtsgewicht (2, 34, 41, 51). Seit der fortgeschrittenen Entwicklung in der Neugeborenenintensivmedizin in den sechziger und siebziger Jahren überleben auch Frühgeborene mit einem sehr geringen Geburtsgewicht, deshalb stellt die NEC ein sehr großes Problem auf den Neugeborenenintensivstationen dar (24, 37, 40, 41, 42, 56).

Makroskopisch zeigt sich eine akut oder chronisch entzündete Darmschleimhaut mit diffusen Ulzerationen und Nekrosen (12). In der histologischen Untersuchung findet man eine ödematös verdickte und ulzerierte Mucosa, Hämorrhagien und Koagulationsnekrosen neben fibrinösem Exsudat, Leukozyten und Mikrothromben. Diese Veränderungen können alle Wandschichten betreffen (16, 21, 42, 56, 61, 67). Durch Fortschreiten der Entzündung des Darmes und durch die dadurch hervorgerufene Nekrosebildung kann es zu Darmperforationen kommen, die zu einer lebensbedrohlichen Situation mit Sepsis und Schock führen können (16, 37, 40, 42, 75).

I.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der NEC wird in der Literatur von 1% bis 5% angegeben (21, 34, 40, 75, 50, 51, 61, 73, 80, 78). Sie zeigt einen deutlichen Anstieg auf 12% bis 15% in der Gruppe der Neugeborenen mit einem niedrigen Gestationsalter und einem niedrigen Gestationsgewicht (18, 40, 41, 42, 51, 75). Der Anteil der Reifgeborenen beträgt bei den an NEC Erkrankten ca. 10% (2, 40, 42, 56).

Die Mortalität der NEC ist mit 20 % bis über 50% sehr hoch (40, 41, 60, 61, 75).

Sie nimmt allerdings deutlich bei steigendem Geburtsgewicht und Geburtsalter ab (34, 40, 41, 47, 60, 72).

Zusätzlich fällt auf, dass sich selbst in der Gruppe der an NEC erkrankten Neugeborenen unter 2500g Geburtsgewicht, die Überlebenschancen allein in den Fünfziger bis in den Siebziger Jahren verdreifacht haben (24, 41, 46, 72). Diese Verbesserung der Überlebensrate ist in erster Linie durch den Fortschritt der modernen neonatalen Intensivmedizin und deren Technologie zu erklären (21).

I.3 Risikofaktoren und Pathogenese

Obwohl bereits viele Hypothesen aufgestellt wurden ist die Ursache der NEC immer noch ungeklärt. Aufgrund fehlender einzelner Kausalzusammenhänge geht man von einer multifaktoriellen Genese aus (8, 18, 40, 75, 78). Besondere Aufmerksamkeit wird in der Literatur auf die perinatalen Ereignisse gerichtet, die als mitwirkende Faktoren bei der Entwicklung einer NEC in Frage kommen könnten (8, 13, 18, 40, 51, 60, 61, 80).

Zum momentanen Zeitpunkt gibt es keine nachweislich erfolgreiche Präventivmaßnahme, um die Erkrankung am Ausbruch zu hindern. Somit richten sich die Bemühungen der derzeitigen Praxis auf eine frühe Erkennung und den Versuch die Erscheinungen der NEC zu minimieren (8).

Die bisherigen Versuche die Genese der NEC detaillierter zu ergründen, erbrachten einige Risikofaktoren, die bei den erkrankten Neugeborenen häufiger als bei Nichterkrankten auftraten.

Zu diesen zählen hauptsächlich die perinatale Asphyxie, Nabelgefäßkatheterisierung, Blutaustauschtransfusionen, das Atemnotsyndrom (RDS), ein persistierender Ductus arteriosus Botalli oder kongenitale Herzfehler, Polyzytämie oder Anämie, ein vorzeitiger Blasensprung, Hyperalimentation und Ernährung mit hyperosmolarer Nahrung bzw. Einnahme von Medikamenten (2, 18, 21, 37, 40, 41, 42, 56, 61, 75, 79, 78, 80, 84). Durch die meisten der oben genannten Risikofaktoren kann es zu einer Minderperfusion des mesenterialen Gebietes und somit zu einer Sauerstoffschuld des Magen-Darm-Traktes kommen (40, 42, 61). Die dadurch entstandene hypoxisch-ischämische Schädigung der Darmschleimhaut ist eine günstige Voraussetzung für die Invasion von intestinalen Bakterien und ihren Toxinen (40, 42, 52, 67, 75, 80). Die Theorie der Ischämie wird durch den histopathologischen Befund der NEC gestützt, in dem Mikrothromben und Koagulationsnekrosen sichtbar sind (16, 21, 52, 56, 61, 67).

Obwohl diese weit verbreitete Hypothese der Gastrointestinaltraktischämie schon in vielen Studien untersucht und bestätigt wurde, bleibt weiterhin eine Unsicherheit, da andere Neugeborene und Frühgeborene auch ohne das Auftreten eines einzigen dieser Risikofaktoren an NEC erkrankten (40, 50).

Als weiterer auslösender Faktor neben der lokalen Ischämie wird das Vorliegen einer Infektion in Betracht gezogen (8, 41, 42, 43, 61, 67).

Die mikrobiellen Befunde aus Blutkultur, Stuhlkultur, Peritonealabstrich und Nasenrachenabstrich zeigen ein vorherrschendes Auftreten von Escherichia coli, Klebsiella, Proteus und verschiedenen Staphylokokkenarten (8, 41, 42, 72, 80). Ein einzelner Erreger, der für die Entwicklung einer NEC verantwortlich ist, wurde nicht isoliert (42). Einige Autoren befürworten, aufgrund der teilweise nachgewiesenen Infektion, eine prophylaktische Antibiotikagabe (8, 20, 28, 41), deren Schutzwirkung aber nicht erwiesen ist. Hierüber liegen unterschiedliche Studienergebnisse vor (32, 40, 41, 42). Somit wird eine generelle Antibiotikaphylaxe bei Frühgeborenen nicht empfohlen (32, 37, 41).

Auch virale Infektionen (Enteroviren, Rotaviren) wurden in verschiedenen Studien im Zusammenhang mit der NEC nachgewiesen (42, 65, 66). Sie scheinen sogar in manchen Fällen bei einer gesunden, nicht vorgeschädigten Schleimhaut eine NEC hervorrufen zu können (65, 66).

Insgesamt ist in Bezug auf das Infektionsrisiko bei den an NEC erkrankten Neugeborenen festzuhalten, dass sowohl die nachweislich noch unreife intestinale Barriere (37, 42, 56), sowie die eventuell durch ischämische Situationen vorgeschädigte Schleimhaut (40, 42), dieses erhöhen.

Die enterale Ernährung an sich und insbesondere mit hyperosmolarer Nahrung anstatt mit Muttermilch, ein zu früher Beginn oder eine zu hohe Steigerungsrate der enteralen Ernährung wird ebenfalls als Auslöser für die NEC diskutiert, da die Erkrankung intrauterin nicht auftritt (11, 37, 42, 56, 61, 67). Die Hypothese in diesem Fall ist eine durch die Hyperosmolarität bedingte Schädigung der Darmschleimhaut der meist noch unreifen Neugeborenen. Des Weiteren geht man von einem mangelnden Schutz und einer schlechteren und verlangsamten Reifung der Intestinalmukosa, durch das Fehlen von immunoprotektiven Faktoren, die das Neugeborene über die Muttermilch erhalten würde, aus (37, 42, 56, 61). Nachweislich scheint die Inzidenz der NEC bei Kindern, die mit Muttermilch gefüttert

wurden oder bei denen eine langsame Steigerung der Ernährung stattgefunden hat, niedriger zu sein (11, 37, 42, 61).

Nicht zu vergessen ist in diesem Zusammenhang auch die Gabe von Medikamenten, welche eine hohe Osmolarität besitzen.

Auch bezüglich der Ernährung, als Ursache für eine NEC, darf man die Unreife der Darmmukosa bei den Patienten als prädisponierenden Faktor nicht außer Acht lassen. So könnte sich bei reifen Neugeborenen eine deutlich geringere Gefahr an NEC zu erkranken zeigen, auch wenn sie mit hyperosmolarer Nahrung gefüttert würden (37).

Allerdings zeigte sich dagegen in anderen Studien beim Versuch die Ernährung den Risikofaktoren entsprechend zu ändern, nicht der gewünschten Erfolg (40, 56, 77). Sogar Neugeborene die noch keine enterale Ernährung erhalten hatten entwickelten eine NEC (40).

Die enterale Ernährung scheint also kein notwendiger Faktor in der Genese der NEC zu sein.

Abschließend zeigt sich, dass die genannten Faktoren die Entstehung einer NEC begünstigen, vor allem wenn sie zusammentreffen, aber als einzelne kausale Auslöser fraglich sind. 10-15% der Patienten erkranken an einer NEC, ohne dass bei ihnen einer der bekannten Risikofaktoren aufgefallen wäre (2, 40, 42, 79). In der Praxis sollten diese bekannten begünstigenden Faktoren trotzdem vermieden werden (79).

I.4 Klinik und Stadieneinteilung

Die Nekrotisierende Enterokolitis manifestiert sich meist zwischen dem 3. und dem 10. Lebenstag. Allerdings zeigt sich insgesamt eine große Spanne von weniger als 24 Stunden bis hin zu 3 Monaten bis die ersten Symptome auftreten können (40, 42, 84). Je unreifer die Neugeborenen sind, desto später scheinen sie zu erkranken, was eventuell mit dem späteren Beginn der enteralen Ernährung zusammenhängt (75, 78). Man unterscheidet eine schleichende und eine fulminante Verlaufsform (8, 43).

Die ersten Symptome sind abdominelle Überblähung und Nahrungsretention. Zusätzlich kann es zu einer Berührungsempfindlichkeit des Abdomens, galligem Erbrechen und blutig schleimigen Stühlen kommen. Das Blut kann sowohl okkult vorkommen, als auch makroskopisch sichtbar sein. Im Verlauf entwickelt sich ein Erythem und Ödem der Bauchhaut mit zum Teil durchscheinenden prall mit Luft

gefüllten Darmschlingen. Klinische Merkmale eines Ileus und einer verzögerten Magenentleerung sind nicht selten. Das Hautkolorit ist blaß-grau-marmoriert, das Neugeborene ist lethargisch. Systemische Anzeichen einer NEC sind Tachypnoe oder Apnoe, Bradykardien, sowie Temperaturinstabilität. Im Blutbild bzw. in der Blutgasanalyse können Zeichen einer disseminierten intravasalen Gerinnung und auch einer Azidose auftreten. Die Entzündungszeichen (CRP, Leukozyten) sind häufig erhöht. Bei der fulminanten Form kann es innerhalb weniger Stunden zu einer lebensbedrohlichen Darmperforation mit Peritonitis und Sepsis kommen (8, 36, 40, 42, 43, 56, 72, 78, 80).

Die klinischen Symptome wurden 1978 von Bell et al. in drei Stadien unterteilt.

Diese Stadien sollen bei der Entscheidung über die Art und Weise des therapeutischen Vorgehens helfen (8).

Stadium 1:

- a) Ein oder mehrere anamnestische Faktoren, die auf perinatalen Stress hinweisen
- b) Systemische Manifestation (z.B. Temperaturinstabilität, Tachypnoe, Apnoe, Bradykardie)
- c) Gastrointestinale Manifestation (z.B. schlechtes Ernährungsverhalten, Erbrechen, sichtbares oder okkultes Blut im Stuhl)
- d) Radiologische Hinweise (z.B. Überblähung des Darmes und beginnende Ileuszeichen)

Stadium 2:

- a) Die anamnestischen Faktoren werden mehr und eindeutiger.
- b) Neben den Symptomen aus Stadium 1 findet man makroskopisch sichtbares frisches Blut dem Stuhl aufgelagert. Zusätzlich zeigt sich ein deutlich geblähtes Abdomen.
- c) Radiologisch ist nun eine signifikante intestinale Überblähung (Pneumosis intestinalis) sichtbar mit deutlicher Spiegelbildung. Eventuell erkennt man Gas in der Portalvene.

Stadium 3:

- a) Die Anamnese und der Verlauf sind eindeutig.

b) Die Symptome aus Stadium 1 und 2 mit einer zusätzlichen Verschlechterung der Vitalzeichen, den deutlichen Zeichen eines septischen Schocks oder einer gastrointestinalen Blutung.

c) Im Röntgenbild des Abdomen zeigt sich ein deutliches Pneumoperitoneum neben den bereits in den anderen Stadien aufgezählten Symptomen.

Im Stadium 1 stellt sich aufgrund der Klinik der Verdacht auf eine NEC. Der Symptomenkomplex ist aber keinesfalls beweisend. Im Mittelpunkt des Vorgehens stehen hier die weitere intensive Diagnostik und unterstützende Allgemeinmaßnahmen.

Wird das 2. Stadium erreicht besteht definitiv eine NEC. Die Patienten werden medikamentös u. a. mit Antibiotika behandelt und erhalten eine parenterale Ernährung.

Das von Bell et al. klassifizierte Stadium 3 ist ein fortgeschrittenes Stadium der NEC. In dieser Phase der Erkrankung werden die Patienten in der Regel operiert (8).

Die Stadieneinteilung von Bell et al. wird modifiziert noch heute verwendet (56).

I.5 Diagnose

Die Diagnose der NEC wird zum einen aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes und anhand der Untersuchungsergebnisse von Röntgen und Sonographie des Abdomens gestellt (18, 21, 40, 41, 50, 56, 75,78, 80). Erhöhung der Entzündungszeichen im Blut (CRP, Leukozyten und BSG) und positive aerobe oder anaerobe Blutkulturen können die Diagnose noch untermauern (8, 21, 41). Wird eine Operation durchgeführt, kann die Histologie eines entfernten Darmabschnittes oder eines Probebiopsates letzte Sicherheit geben (21, 40, 41, 42).

Röntgenologische Zeichen sind abhängig von dem Stadium der NEC (75). Typisch ist eine deutliche Überblähung des Darmes. Außerdem können intramurale Gasbläschen oder auch portalvenöses Gas (Pneumatis intestinalis oder Pneumatis venae portae) zur Darstellung kommen (18, 40, 41, 42, 56, 75, 78, 80). Ist es bereits durch die schwere Entzündung zu einer Perforation des Darmes gekommen, kann im Röntgenbild ein Pneumoperitoneum sichtbar sein (18, 56).

Neben der Abbildung durch das Röntgenbild kann in der Hand eines erfahrenen Diagnostikers die Gasansammlung in den verschiedenen Bereichen auch mit Hilfe der Sonographie nachgewiesen und somit die beim Neugeborenen nicht zu unterschätzende Strahlenbelastung gesenkt werden (78).

I.6 Therapie

Im Falle der NEC existiert keine spezifische Therapie, somit ist es wichtig die Mechanismen der Ätiologie genauer zu ergründen, um dem Ausbruch der Erkrankung vorbeugen zu können (37).

Die Therapie der Patienten bei denen eine NEC diagnostiziert ist, beschränkt sich demgemäß auf eine symptombezogene Therapie.

Es wird mit einer sofortigen Nahrungskarenz, einer begleitenden parenteralen Ernährung und einer Volumensubstitution begonnen. Die Patienten erhalten eine offene Magenablaufsonde (21, 40, 56, 61, 72, 75, 78). Des Weiteren wird eine intravenöse Antibiotikatherapie, die auch das anaerobe Keimspektrum abdeckt, eingeleitet (20, 46). In der Regel wird Ampicillin und Gentamicin eventuell auch Vancomycin angesetzt, sobald die Blutkultur abgenommen wurde. Liegt nachweislich eine Perforation vor, so wird z.B. Clindamycin oder Metronidazol bevorzugt verwendet (8, 41, 42, 56).

Im Fall der Perforation muss neben der antibiotischen Therapie auch eine operative Intervention erfolgen (8, 15, 17, 42, 75, 64, 72, 78). Dieses therapeutische Vorgehen wird auch dann gewählt, wenn sich unter konservativer Therapie der Allgemeinzustand weiterhin verschlechtert (8, 77) oder ein deutlich zunehmendes Bauchdeckenerythem auftritt, da dieses auf einen Bauchhöhlenabszeß hinweisen kann (72, 78). Auch wenn die radiologischen Zeichen für eine Perforation fehlen, sollte man die operative Therapie von Fall zu Fall in Betracht ziehen. Die Möglichkeit eine Darmnekrose schon vor eingetretener Perforation zu erkennen, besteht durch die 1978 von Koloske et al. beschriebene Parazentese und die anschließende Untersuchung des dadurch gewonnenen Aszites (43).

Bei der operativen Therapie gibt es verschiedene Ansätze. Die meisten Zentren führen eine Resektion des erkrankten Darmabschnittes durch und legen während desselben Eingriffs ein Enterostoma an (17, 21, 42, 64, 72). Die zweite Variante ist das sofortige Vernähen der beiden Darmenden nach der Resektion durch eine End-zu-End-Anastomose (1, 15, 42, 59, 64). In neueren Studien wird noch eine weitere Methode der operativen Therapie beschrieben; die Anlage eines Enterostomas ohne primäre Resektion (17, 42, 50, 58). In diesem Fall wird der erkrankte Darm entlastet und es kann in den entzündeten Bereichen zu einer Restitutio kommen. Die sekundäre Darmresektion fällt dann wesentlich geringer aus oder ist nicht nötig.

Die Rückverlagerung des Enterostomas findet nach ca. drei Monaten statt (29, 59, 60).

1.7 Komplikationen und Prognose

Nicht selten kommt es nach Ablauf der NEC durch Vernarbung der zuvor schwer entzündeten Darmabschnitte zu Stenosen und Strikturen, die die Darmpassage behindern können. Werden diese mit Hilfe eines wasserlöslichen Kontrastmittels radiologisch nachgewiesen, so ist auch hier eine kurative chirurgische Intervention angezeigt (35, 58, 75, 78). Die Engstellen können auch schon während der NEC auftreten, u. a. auch innerhalb des Enterostomas. Andere Enterostomakomplikationen, wie die Entstehung eines Enterostomaprolaps oder einer parastomalen Hernie werden beschrieben (6, 29, 58, 60). Auch die Ernährung kann bei hoher Enterostomaanlage problematisch sein. Kommt es zu einer starken Gewichtsabnahme so kann eine zusätzlich parenterale Ernährung nötig werden.

Zusätzlich können typische postoperative Komplikationen, wie zum Beispiel Wundinfektionen, Entwicklung einer Narbenhernie, Abzeß- und Fistelbildung auftreten (21, 58). In der akuten Phase ist die Entwicklung einer Sepsis, einer intravasalen DIC und eines intraabdominalen Abszesses möglich (42).

Nach Durchführung massiver Resektionen kann sich ein Kurz-Darm-Syndrom entwickeln, welches durch, Malabsorbtion, Malnutrition und Wachstumsverzögerung gekennzeichnet ist (35, 57, 60, 78). In schweren Fällen ist nach monate- bis jahrelanger Adaption in 80% der Fälle wieder eine orale Nahrungsaufnahme möglich (57).

Insgesamt zeigt sich bei den Patienten, die eine NEC überleben, dass der Großteil ein gesundes Leben mit einer normalen Lebensqualität führen kann (42, 47, 60, 72). Die motorische und mentale Entwicklung ist bei den meisten Kindern nicht eingeschränkt, in einigen Fällen eventuell verzögert (60). Teilweise werden in den Jahren nach der Entlassung noch auftretende gastrointestinale Beschwerden, wie zum Beispiel Durchfälle, Nahrungstoleranzen und dadurch bedingte Untergewichtigkeit beschrieben (46, 60, 72, 76).

Die Prognose der Neugeborenen, die an NEC erkrankten Neugeborenen ist umso besser, je älter und je größer sie bei Geburt sind (34, 40, 41, 47, 60, 72).

II FRAGESTELLUNG

Bei der NEC handelt es sich um die schwerste Erkrankung des Darmes bei Früh- und Neugeborenen. Sie führt häufig zu einer Darmperforation und dadurch zu einer Peritonitis, die für die meist unreifen Patienten lebensbedrohlich ist.

Diese retrospektiven Studie untersucht die Häufigkeit, die klinischen Symptome, die radiologischen und sonografischen Befunde, das Auftreten von möglichen Risikofaktoren, das Outcome der Patienten und die Mortalität der Kinder, die im Krankenhaus München Schwabing (KMS) von 1994-1998 wegen NEC oder einer isolierten Darmperforation laparotomiert wurden.

Ein besonderes Interesse galt der Mortalität im Vergleich zu den Angaben in den bereits veröffentlichten Studien, da im KMS wenn möglich alle Patienten ohne primäre Resektion operativ versorgt wurden und somit noch einer weiteren Operation unterlagen, bei der das Enterostoma zurückverlegt wurde und die weitere operative Risiken mit sich bringt.

Auch auf die Frage, ob diese Kinder, bei denen durch diese Operationstechnik verstärkt auf Darmerhaltung geachtet wurde, im weiteren Entwicklungsverlauf seltener Ernährungs- und Verdauungsproblematiken vorwiesen, wurde in der vorliegenden Untersuchung eingegangen.

III PATIENTEN UND METHODIK

III.1 Patientenkollektiv

Bei den Patienten der Hauptgruppe, deren Daten in dieser retrospektiven Studie untersucht wurden, handelt es sich um Früh- und Neugeborene, die in den fünf Jahren (1994-1998) an einer Nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) erkrankten oder bei denen es zu einer isolierten Darmperforation bei Verdacht auf NEC kam. Alle Kinder aus der Hauptgruppe wurden in der Klinik der Technischen Universität München radiologisch untersucht und in der Kinderchirurgie des KMS operiert. Dieses Patientenkollektiv wurde aus den Operationsbüchern und der NEC-Datei der Kinderradiologie erstellt. Zusätzlich konnten durch die Intensivstationsstatistik und die Datei der Radiologie noch weitere Patienten erfasst werden, die ausschließlich konservativ behandelt wurden. Auch diese Patienten wurden alle im Krankenhaus München Schwabing radiologisch untersucht.

Die in der kinderchirurgischen Abteilung behandelten Patienten wurden ausnahmslos mit einem temporären Enterostoma versorgt. Sofern der Befund, der sich den Operateuren während des Eingriffes zeigte, es erlaubte, wurde dabei keine Primärresektion durchgeführt.

Die in dieser Studie erfassten Patienten wurden teilweise aus anderen Krankenhäusern verlegt oder befanden sich aufgrund anderer Probleme, wie z.B. Frühgeburtlichkeit und Anpassungsstörungen oder Ähnlichem, bereits auf den Intensivstationen der Kinderklinik der TU-München.

III.2 Gruppeneinteilung

Für die Auswertung wurden die Patienten in unterschiedliche Gruppen eingeteilt.

Die Hauptgruppe (Gruppe A) dieser Untersuchungen betrachtet die Patienten, die operativ im KMS bei V.a. NEC behandelt wurden.

Bei speziellen Fragestellungen wurden zwei weitere Gruppen hinzugezogen, zum einen die Patienten, die bei V.a. NEC im KMS behandelt wurden unabhängig ob konservativ oder operativ (Gruppe B), zum anderen die Gruppe Patienten, bei denen die NEC zuletzt histologisch bestätigt werden konnte (Gruppe C).

Gruppe A: Patienten, die bei V.a. NEC im KMS operativ behandelt wurden

Gruppe B: Patienten, die bei V.a. NEC im KMS behandelt wurden

Gruppe C: Patienten, bei denen die Diagnose NEC histologisch bestätigt wurde

III.3 Vorgehensweise

Alle in diese Studie eingegangenen Daten stammen aus den jeweiligen Patientenakten des KMS, des Klinikums rechts der Isar und, wenn die Kinder nicht in einem der beiden Krankenhäuser zur Welt kamen, aus den Arztbriefen der anderen Geburtskliniken.

Es wurden von jedem Kind das Gestationsalter, das Geburtsgewicht, der Geburtsmodus und das Geschlecht aufgenommen. Um eventuell durch die Mutter übertragenes Erkrankungsrisiko zu erfassen, wurden sowohl akute und chronische Erkrankungen der Mutter als auch Komplikationen während der Schwangerschaft festgehalten. Den Geburtsverlauf betreffend wurde notiert, ob ein vorzeitiger Blasensprung vorlag und ob eine Lungenreifeinduktion mit z.B. Celestan veranlasst wurde. Das CTG wurde als pathologisch oder normal eingestuft und Maßnahmen nach der Geburt, wie Intubation oder Wiederbelebung wurden aufgenommen.

Der Reife- und Gesundheitszustand des Kindes nach der Geburt wurde durch die APGAR-Werte nach einer, fünf und zehn Minuten, den SGA-Index, den Nabelarterien-pH, den Hämatokrit und den ersten postnatalen Lactatwert in die Studie integriert. Zusätzlich wurden Erkrankungen der Neugeborenen, die neben der NEC bestanden und deren Therapie protokolliert. Die in der Literatur erwähnten Risikofaktoren, wie ein persistierender Ductus arteriosus, ein Nabelarterien/-venenkatheter und die Frühgeburtlichkeit wurden ebenso wie die Atmungs- und Kreislaufsituation der Patienten aufgenommen.

Um den Verlauf der NEC zu beurteilen, wurden die klinisch bei NEC manifesten Symptome sowohl am ersten Tag als auch am Tag der Operation aufgenommen. Es wurde festgehalten welche Symptome als Op-Indikation galten und wie groß die Zeitspanne zwischen Auftreten der ersten Symptome und der Operation war.

Als klinische Symptome galten:

- Abdomenblähung
- stehende Darmschlingen

- Erythem/livide Verfärbung der Bauchdecke
- Temperaturinstabilität
- Refluxe (Erbrechen)
- blutiger Stuhl
- Venenzeichnung
- Atmungsinsuffizienz mit Intubation wegen NEC (40, 80)

Die Op-Indikation wurde immer in Zusammenarbeit zwischen den Neonatologen der Intensivstation und den Kinderchirurgen des KMS gestellt. Folgende Befunde führten zu einer Operation:

- Radiologische Nachweis einer Darmperforation
- V.a. einen Bauchhöhlenabszeß aufgrund eines deutlichen Bauchdeckenerythems und
eines sich verschlechternden Allgemeinzustandes, trotz maximaler konservativer Therapie
- Klinische Zeichen einer NEC mit sich ständig verschlechterndem Allgemeinzustand, trotz
maximaler konservativer Therapie

Klinische Befunde, wie Röntgenbilder, sonographische Beurteilungen, Blutwerte und bakteriologischen Erregernachweise wurden in die Studie aufgenommen.

Als radiologische und sonographische Zeichen einer NEC galten (18, 40, 41, 42, 56, 75, 78, 80):

- Pneumatosis intestinalis
- Luft in der Portalvene
- Pneumoperitoneum/Perforation

Die bakteriologischen Erregernachweise wurden an folgenden Materialien erbracht:

- Peritonealabstrich während der Op
- Blutkultur
- Stuhlkultur
- Liquorkultur
- Abstrich des Nasenrachenraums
- Kultur der Muttermilch

Die Therapieformen wurden in konservativ und operativ unterteilt. Es wurde die antibiotische Ersttherapie und das operative Vorgehen neben dem postoperativen Verlauf notiert. Die Lokalisation der NEC, der Perforation und des Enterostomas

wurden dokumentiert, sowie die Zeitspanne zwischen Enterostomaanlage und –resektion. Darmresektionen bei allen durchgeführten Operationen wurden mitberücksichtigt.

Die Mortalität wurde in Abhängigkeit zum Lebensalter bei Auftreten von NEC, in Abhängigkeit zum Operationszeitpunkt, im Vergleich mit den ausschließlich konservativ behandelten Patienten und im Vergleich mit den in der Literatur angegebenen Zahlen bei Operation mit Primärresektion untersucht.

Nach Aufnahme dieser Daten fanden bei den überlebenden Patienten telefonische Interviews mit den Eltern statt, um das mittelfristige Outcome bewerten zu können.

Diese Interviews beinhalteten Fragen zu Größe, Gewicht und Kopfumfang bei U1-U8, zusätzlichen Operationen seit der Enterostomaresektion und Spätfolgen der NEC, sowie häufige Durchfälle, Kurz-Darm-Syndrom, Lactoseintoleranz und verschiedene Allergien außerdem Angaben zum heutigen Entwicklungsstand. Alle Eltern, die telefonisch erreichbar waren haben sich ohne zu zögern an dieser Studie beteiligt und Auskunft gegeben.

III.4 Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung wurden neben der Basisstatistik, wie Häufigkeiten, Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung, der Mann-Whitney-Test für kontinuierliche Variablen und der Chi-Quadrat-Test für kategorische Variablen angewandt.

IV ERGEBNISSE

IV.1 Anzahl und Zusammensetzung der Patienten in den einzelnen Gruppen

- Gruppe A: 48 Patienten, die bei V.a. NEC operativ behandelt wurden, davon*
- 4 Neugeborene aus dem KMS,
 - 14 Neugeborene aus dem Klinikum rechts der Isar (KrdI) (zusammen 18 Neugeborene aus der Kinderklinik der TU-München) und
 - 30 Neugeborene aus anderen Krankenhäusern
- Gruppe B: 62 Patienten, die bei V.a. NEC behandelt wurden, davon*
- 48 kombiniert kons. und operativ behandelte Patienten
 - 14 nur konservativ behandelte Patienten
- Gruppe C: 45 Patienten, bei denen die Diagnose NEC histologisch bestätigt wurde*

GRUPPE A:

IV.2 Gestationsalter, Geburtsgewicht und SGA

Es wurde insgesamt in 50 Patientenakten des KMS Einsicht genommen. Bei 2 Patienten waren die Angaben aus den Akten so lückenhaft, dass sie nicht in die Auswertung integriert werden konnten. Damit entsprechen 48 Patienten 100%. Diese Patienten wurden alle zwischen Januar 1994 und Dezember 1998 wegen einer NEC oder einer isolierten Darmperforation im KMS operiert.

Bei 41 Neugeborenen handelte es sich um Frühgeborene, das entspricht 85,4% aller Studienpatienten. Die Frühgeburtenrate lag im Jahr 1997 in allen Kliniken Münchens im Vergleich dazu nur bei 41,1%. Der Anteil an Frühgeborenen ist in der Studiengruppe signifikant erhöht. Das Gestationsalter lag zwischen der 25. und 41. Woche, dies entspricht einem Durchschnitt bei 31,4 Wochen ($\pm 4,94$). Die Kinder wogen bei Geburt durchschnittlich 1596,7g $\pm 856,63$ g (620-4215g).

Insgesamt waren 9 Neugeborene zu klein für ihr Gestationsalter (SGA) also 18,8% der 48 Neugeborenen. Der Prozentsatz an Mangelgeborenen in München im Jahr 1997 lag bei 18,4%. Diesbezüglich ist also kein Unterschied zu vermerken.

Tabelle Nr. 1

	Gestationsalter			Geburtsgewicht		
	n	MW	SD	n	MW	SD
Grup. A	48	31,4	4,94	48	1596,7	856,63

IV.3 Geschlechterverteilung

Von den hier untersuchten Patienten waren 18 (37,5%) weiblich und 30 (62,5%) männlich. Es wird ergänzt, dass die Geschlechterverteilung aller Geburten in den Jahren 1995-1997 in München ebenfalls zugunsten der Jungen ausfiel (w:44,7%, m:55,2%).

IV.4 Entbindungsmodus

Von den 48 Patienten wurden 17 (35,4%) spontan und 31 (64,6%) durch eine Sectio caesarea entbunden. Insgesamt waren 13 (26%) Mehrlingsschwangerschaften darunter. Davon wurden 2 (15,3%) spontan und 11 (84,7%) durch eine Sectio caesarea beendet. Bei einer Spontangeburt eines Einlings handelte es sich um eine Hausgeburt, alle anderen Kinder wurden im Krankenhaus geboren.

IV.5 Geburtsverlauf und Geburtsparameter

IV5.a PROM (= premature rupture of membranes)

Bei 12 von 48 Geburten (25%) kam es zu einem vorzeitigen Blasensprung, d.h. die Fruchtblase rupturierte bei den termingerechten Geburten mehr als 48 Stunden und bei den Frühgeburten mehr als 24 Stunden vor der Entbindung.

IV5.b Lungenreifeinduktion

Eine Lungenreifeinduktion wegen drohender Frühgeburtlichkeit wurde mit Betamethason bei 14 von 48 Patienten (29,9%) notwendig.

IV5.c CTG

Die Aufzeichnungen des Cardiotocogramms zeigten bei 10 der 48 Patienten (20,8%) ein pathologisches Bild.

IV5.d APGAR

Der APGAR (Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe) entspricht einem Punktescore, welcher den Zustand des Neugeborenen direkt nach der Geburt bewertet. Er wird nach einer, fünf und zehn Minuten erhoben und kann Werte zwischen 0 (= keine Lebenszeichen) und 10 (= optimaler Zustand des Neugeborenen) annehmen.

Der APGAR nach einer Minute wurde bei 45 Patienten erhoben und lag zwischen 2 und 8. Der Mittelwert war $6 \pm 2,44$, d.h. es lag ein Depressionszustand der Neugeborenen vor, wobei man nicht vergessen darf, dass es sich bei 85,4% der Studienpatienten um Frühgeborene handelt, deren Allgemeinzustand nicht dem eines reifen Neugeborenen entspricht. Bei 3 Patienten fehlten die Werte in den Unterlagen.

Der APGAR nach fünf Minuten konnte nur noch bei 44 Patienten erhoben werden, da eines der Neugeborenen innerhalb der ersten fünf Minuten bereits intubiert werden musste. Der Mittelwert betrug $8,5 \pm 1,19$. Es zeigt sich, dass die meisten Kinder nach fünf Minuten in einem zufrieden stellenden Zustand waren. Nur drei Kinder lagen mit ihrem APGAR unter 7.

Der APGAR nach zehn Minuten liegt nur noch bei 42 Patienten vor. Es mussten noch 2 weitere Kinder in den ersten zehn Minuten aufgrund einer insuffizienten Atmungssituation intubiert werden. Es kamen Werte zwischen 7 und 10 vor bei einem Mittelwert von $9,1 \pm 0,85$. Keines der nicht intubierten Kinder hatte einen APGAR unter 7.

Tabelle Nr.2

	MW	SD	Min.	Max.	N
Apgar 1	6	2,4	2	9	45
Apgar 5	8,5	1,2	5	10	44
Apgar 10	9.1	9,1	7	10	42

*Apgar 1, 5, 10 = hier ist der APGAR nach 1, 5 und 10 Minuten gemeint.

IV5.e Nabelarterien-ph

Direkt nach der Geburt wird der pH-Wert des arteriellen Nabelschnurblutes bestimmt. Es lagen bei 38 Patienten die Ergebnisse dieser Untersuchung vor, der maximale pH-Wert war 7,43 und der minimale 7,01. Der Mittelwert betrug $7,27 \pm 0,11$. Bei einem pH-Wert von unter 7,10 zeigt sich eine Asphyxie, dies war bei drei Patienten (6%) der Fall.

Tabelle Nr.3

	MW	SD	Min.	Max.	N
Nabel-ph	7,27	0,11	7,01	7,43	38

IV5.f Hämatokrit-Wert

Bei den Studienpatienten (Hämatokrit vorliegend bei 47 Patienten) lag der Hämatokrit zwischen 24,7% und 84%. Insgesamt war der Hämatokrit bei 7 Patienten unter 35% und nur bei 2 Patienten über 65%. Es ergibt sich ein Mittelwert von 47,5% ($\pm 10,5\%$).

IV5.g Intubation im Kreissaal

16 von 48 Patienten (33%) mussten noch im Kreissaal intubiert werden. Davon 8 in den ersten 10 Minuten (siehe IV 5.d) und 8 anschließend.

IV5.h CPR im Kreissaal

(Cardio Pulmonal Rescue = Herz-Kreislauf-Reanimation)

Bei 3 der 48 Kinder (6,3%) kam es zu einem Herz-Kreislauf-Zusammenbruch. Sie mussten reanimiert werden. Eines dieser Kinder verstarb am 69. Lebenstag 3 Tage nach der Enterostomaanlage, aufgrund einer nicht mehr zu beherrschenden Kreislaufinstabilität und einer sich stündlich verschlechternden abdominalen Symptomatik.

IV5.i Lactat-Wert nach der Geburt

Der postpartale Lactatwert gibt indirekt Auskunft über die Oxygenierung und die Kreislaufsituation der Neugeborenen.

Er konnte in 17 der 48 Fälle erhoben werden und befand sich im Mittel bei 4,46. Die Standardabweichung lag bei 5,77. Der Normwert liegt bei $< 2,5$ mol/l. Elf der 17 erhobenen Lactatwerte lagen oberhalb des Grenzwertes, sechs im Normbereich. Der

höchste erreichte Lactatwert bei den Studienpatienten wurde mit 26,0 mmol/l gemessen und der geringste mit 0,6 mmol/l.

IV.6 Erkrankungen der Mutter vor und während der Schwangerschaft

IV6.a Diabetes mellitus

Eine (2,1%) der 48 Mütter war an Diabetes mellitus Typ I erkrankt und bereits seit 21 Jahren insulinpflichtig. Sie litt unter einer schweren Retinopathie und Adipositas. Ihr Kind wurde in der 35. SSW mit einer Lippenkiefergaumenspalte, einer Wirbelkörperanomalie und einem Ventrikelseptumdefekt geboren.

IV6.b Eklampsie

3 der Mütter litten unter Eklampsie während der Schwangerschaft. Das entspricht 6,3%.

IV6.c HELLP-Syndrom

(Hämolyse, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count)

Das HELLP-Syndrom ist bei den 48 Müttern nur einmal (2,1%) aufgetreten.

IV6.d Infektionen während der Schwangerschaft

Infektionen traten während den Schwangerschaften in 18,8%, das entspricht 9 Fällen, auf. Die Mütter wurden daraufhin antibiotisch behandelt.

IV6.e Hormonbehandlung und IVF (In Vitro Fertilisation)

4 (8,4%) der Schwangerschaften kamen mit Hilfe einer Hormonbehandlung oder einer IVF zustande. 2 der Mütter erhielten eine Hormonbehandlung und zweimal wurde die Befruchtung künstlich erreicht.

IV6.f Andere Erkrankungen der Mutter

10 Mütter (20.8%) litten unter den oben aufgeführten Erkrankungen zusätzlich unter den folgenden.

- Intrauteriner Fruchttod in der 17. SSW eines Zwillinges der 2.überlebte
- Hypertonus bei zwei Müttern
- Adipositas bei drei Müttern
- Bettruhe seit 7.Schwangerschaftsmonat und Tocolyse bei 2 Müttern

- Asthma bronchiale unter Dauertherapie bei einer Mutter
- eine Mutter litt unter einer konnatalen Hyperthyreose
- Amnioninfektions-Syndrom bei 8 (17%) Schwangerschaften
- die Eltern eines Patienten waren entfernt blutsverwandt

Die jüngste Mutter war 17, die älteste 36 Jahre.

IV.7 Erkrankungen/Fehlbildungen der Neugeborenen vor V.a. NEC

IV7.a Intrauterine Retardierung

Bei 4 von 48 Kindern (8,3%) konnte bereits während der Schwangerschaft eine Retardierung diagnostiziert werden.

IV7.b Chromosomenanomalien

In 2 von 48 Fällen (4,3%) traten Chromosomenanomalien auf. Ein Kind litt unter Trisomie 21 und ein anderes unter einer numerischen Chromosomenaberration (Polyploidie - Mosaik), welche zu einem komplexen Fehlbildungssyndrom führte. Beide Patienten verstarben innerhalb der ersten 2 Lebensmonate.

IV7.c Gehirn

Bei 11 von 48 Neugeborenen (22,9%) kam es zur Ausbildung einer Hirnblutung.

Tabelle Nr.4

	Anzahl	Prozent
Grad I	1	9%
Grad II	4	36%
Grad III	4	36%
Grad IV	2	18%

n=11

5 Kinder (10,4%) zeigten das Bild eines Hydrocephalus und 5 Kinder (10,4%) entwickelten während ihres Krankenhausaufenthaltes Krampfanfälle.

IV7.d Lunge

16 von 48 Kindern (33,3%) litten unter einem Atemnotsyndrom.

3 Kinder (6,3%) zeigten eine bronchopulmonale Dysplasie.

IV7.e Herz

Insgesamt konnte bei 22 von 48 Kindern ein Herzfehler diagnostiziert werden. Das entspricht 45,8%. Die Häufigkeit der Herzfehler in dieser Patientengruppe ist damit im Vergleich zur allgemeinen Häufigkeit bei Neugeborenen deutlich erhöht.

Tabelle Nr.5

Häufigkeiten der verschiedenen Herzfehler:

Cave: Einige der Kinder hatten mehr als einen Herzfehler.

persist. Ductus arteriosus	14	29.2%
Aortenisthmusstenose	3	6,3%
Ventrikelseptumdefekt	3	6,3%
Irreg. Erregungsausbreitung (davon ein WPW-Syndrom)	2	4,3%
Komb. Ventrikuloatrialer SD	1	2,1%
TGA	1	2,1%
Truncus arteriosus communis	1	2,1%
persist. Foramen ovale	1	2,1%
Pulmonalatresie	1	2,1%
Pulmonalstenose	1	2,1%
Sing AV-Klappe	1	2,1%
Sing. Atrium	1	2,1%
Aortenklappenstenose	1	2,1%

IV7.f Hyperbilirubinämie

Bei 22 von 48 Kindern (45,8%) war in den ersten Lebenstagen ein Neugeborenenikterus zu sehen. Er wurde mit Hilfe der Phototherapie behandelt.

IV7.g Magen-Darm-Transportstörungen

Nur 3 Kinder (6,3%) zeigten bereits vor dem akuten Verdacht auf NEC Zeichen einer Magen-Darm-Transportstörung.

IV.8 **Behandlung vor NEC**

IV8.a Medikation fünf Tage vor NEC

Nystatin wurde 20 von 48 Kindern (41,7%) verabreicht.

Eine Steroidtherapie erhielten zu diesem Zeitpunkt 3 von 48 Patienten (6,3%).

Indometacin wurde aufgrund eines offenen Ductus arteriosus ebenfalls 3 Kindern (6,3%) gegeben. Ein weiteres Kind erhielt Indometacin noch früher als fünf Tage vor NEC.

Katecholamine waren bei 11 Neugeborenen (22,9%) in dieser Lebensphase nötig. Insgesamt bekamen 14 Neugeborene (29,2%) Katecholamine bevor NEC ausbrach. 3 davon außerhalb dieses Fünf-Tage-Zeitraums.

Eine Antibiotikatherapie vor Verdacht auf NEC wurde bei 22 Kindern (45,8%) durchgeführt.

IV8.b Medikation bei Auftreten des Verdachts auf NEC

Als die ersten Symptome der NEC auftraten, bekamen 12 Kinder (25%) Nystatin und 14 (29,2) standen bereits bei Ausbruch der Krankheit unter Antibiose.

Cortison und auch Indometacin wurde zu diesem Zeitpunkt nur bei je einem Patienten (2,1%) verabreicht.

Katecholamine waren bei 6 Patienten (12,5%) nötig.

IV8.c Beatmung

Bei 23 der Neugeborenen (47,9%) fielen Sauerstoffschwankungen bis unter 60 Vol% in der Phase vor NEC auf.

Eine Intubation und Beatmung war bei 20 Patienten (41,7%) in der Periode von Geburt bis zur Entwicklung der NEC notwendig (vergl. S.21, bei 16 von den 20 Patienten bereits im Kreissaal). Bei 11 Kindern (22,9%) wurde die Atmung in dieser Zeit mit Hilfe eines Rachen-CPAPs unterstützt.

In den 5 Tagen bevor es zu den ersten Anzeichen der NEC kam waren 21 Kinder (43,8%) intubiert und beatmet und 5 Kinder (10,4%) hatten einen Rachen-CPAP.

IV8.d Ernährung

Die meisten Neugeborenen insgesamt 26 (54,2%) wurden mit Formelnahrung ernährt. 43,1% der Kinder (21) bekamen eine Kombination aus Muttermilch und Formelnahrung. Nur eines der Kinder (2,1%) bekam ausschließlich Muttermilch.

Die orale Ernährung musste in 17 Fällen (35,4%) noch durch eine teilparenterale unterstützt werden, d.h. 31 Kinder (64,6%) wurden voll oral ernährt.

Die Steigerungsrate der Nahrung konnte bei 26 Kindern ermittelt werden, diese lag pro Tag und pro Kilogramm bei 6 von 26 Kindern (23,1%) über 5ml. Bei 24 Patienten fehlten die Angaben zur Steigerung der Nahrung.

IV8.e Bradykardien

Bei 24 Kindern (50%) traten stimulationsbedürftige Bradykardien in der Zeit vor NEC auf.

IV8.f Nabelgefäßkatheter/Blutaustausch vor NEC

3 Patienten (6,3%) benötigten einen Nabelvenenkatheter.

4 Patienten (8,3%) bekamen einen Nabelarterienkatheter gelegt.

Bei einem (2,1%) der Neugeborenen wurde ein Blutaustausch durchgeführt.

IV.9 **Symptome der NEC**

IV9.a Alter bei Verdacht auf NEC

Das jüngste Kind bekam die nekrotisierende Enterokolitis bereits am ersten Lebenstag. Beim ältesten Kind brach die Erkrankung am 65. Lebenstag aus. Im Mittel waren die Kinder 12,8 +/-13,35 Tage alt als die ersten Symptome einen Verdacht auf NEC begründeten.

IV9.b Symptome am ersten Tag des Verdachtes auf NEC

Tabelle Nr. 6

	Häufigkeit	Prozent
Abdomenbläh.	44	91,7
Steh. Darmschl.*	9	18,8
Erythem**	19	39,6
Refluxe gesamt	25	52,1
Gallige Refluxe	12	25,0
Blutiger Stuhl	24	50,0
Venenzeichnung	17	35,4
Temp. Instabil.***	12	25,0

n=48

*Stehende Darmschlingen = die luftgefüllten Darmabschnitte sind durch die dünne Bauchdecke zu erkennen

**Erythem = Rötung oder livide Verfärbung der Bauchdecke z.B. durch eine Entzündung im Peritonealraum

***Temperaturinstabilität

IV9.c Symptome am Tag der OP

Tabelle Nr. 7

	Häufigkeit	Prozent
Abdomenblähung	43	89,6
Steh.Darmschl.	24	50
Erythem	30	62,5
Refluxe gesamt	19	39,6
Gallige Refluxe	13	27,1
Blutiger Stuhl	15	31,3
Venenzeichnung	21	43,8
Temp. Instabil.	10	20,8

n=48

Im Verlauf zeigt sich, dass sowohl die Refluxe als auch der blutige Stuhl etwas seltener auftraten, während die Überblähung des Darmes (stehende Darmschlingen) und auch das Bauchdeckenerythrem am Tag der OP häufiger zu sehen waren.

IV9.d Radiologische und sonographische Befunde

Erster Tag der NEC-Symptome:

Tabelle Nr. 8

	Sonographie		Radiologie	
	Häufigk.	%	Häufigk.	%
Pneumatosis intestinalis	20	41,7	21	43,8
Luft in der Portalvene	12	25	6	12,5
Pneumoperitoneum/Perf.	4	8,3	16	33,3

n=48

Tag der OP:

Tabelle Nr. 9

	Sonographie		Radiologie	
	Häufigk.	%	Häufigk.	%
Pneumatosis intestinalis	27	56,3	31	64,6
Luft in der Portalvene	13	27,1	10	20,8
Pneumoperitoneum/Perf.	7	14,6	18	37,5

n=48

IV9.e Beatmung

Bei 17 Studienpatienten (35,4%) wurde eine Intubation mit dem Auftreten der ersten Symptome der NEC notwendig. 10 Patienten (20,8%) mussten zusätzlich am Tag der OP aufgrund des sich stetig verschlechternden Allgemeinzustandes und der dadurch insuffizienten Atmungssituation intubiert werden.

IV9.f Sepsis

Bei der Sepsis handelt es sich um eine lebensbedrohliche Infektion, bei der von einem lokalen Infektionsherd ausgehend Bakterien in die Blutbahn gelangen (Bakteriämie).

Aufgrund der schwerwiegenden Entzündung im Bauchraum entwickelte sich in 12 von 48 Fällen (25%) eine Sepsis, bei der in 5 Fällen (10,6%) zusätzlich die problematischen Symptome einer disseminierten intravasalen Koagulation (DIC) auftraten.

Bei 5 (10,6%) der Neugeborenen kam es im Rahmen der Sepsis, zum akuten Nierenversagen ohne Dialysepflichtigkeit.

IV9.g ausgewählte Blutwerte

Tabelle Nr 10

	Erster Tag der NEC-Symptome		
	N	MW	SD
Thrombozyten (/µl)	46	253282	150963
Leukozyten (/µl)	46	12370	9400
CRP (mg/dl)	40	72,47	43,98
pH	34	7,35	0,09
BE	33	-0,98	6,29

Tabelle Nr 11

	Tag der OP		
	N	MW	SD
Thrombozyten (/µl)	48	205341	125020
Leukozyten (/µl)	48	13733	12348
CRP (mg/dl)	39	70,75	62,0
pH	38	7,40	0,15
BE	37	-2,52	6,60

21 Kinder (43,75%) hatten bei Auftreten der NEC einen erhöhten CRP-Wert, 30 Patienten (62,5%) waren es am Tag der Operation. Bei 5 Kindern (10,4%) waren die Leukozyten am Tag der ersten Symptome >20000/µl und bei 11 Kindern am Tag der Operation (22,9%). Keines der Kinder war mit der Leukozytenzahl jemals <1500/µl. Ein Thrombozytenwert <50000/µ war am Tag der ersten Symptome bei keinem Patienten und am Tag der Operation bei einem Patienten I (2,1%) nachweisbar.

IV9.h Erregerkulturen

Bei Verdacht auf eine Infektion, wurden verschiedene Materialien kultiviert. Bei Positivität der Kultur waren teilweise mehr als ein Erreger nachweisbar.

Blutkultur: Bei 40 von 48 Fällen (83,3%) zeigte sich kein Erregernachweis.

positive Blutkultur: Staph. epidermidis.:5x (10,4%)
 Enterobacter: 3x (6,25%)
 E. coli: 1x (2,1%)

Clostridien sp.: 1x (2,1%)

Stuhlkultur: Stuhlkulturen war in 29 von 39 Fällen (74,4%) steril.

positive Stuhlkultur:

Clostridien sp.:	6x (15,4%)
Enterokokken:	2x (5,1%)
Enterobacter:	2x (5,1%)
Adenoviren:	2x (5,1%)
Staph. aureus:	1x (2,6%)
Rotaviren:	1x (2,6%)

Abstrich des Nasenrachenraumes (bei intubierten Pat.wurde das Trachealsekret untersucht): Diese Untersuchung lag in 48 Fällen vor und war davon 32 mal (66,6%) steril.

positive Kultur:

Enterobacter:	6x (12,5%)
KNS:	4x (8,3%)
E. coli:	3x (6,25%)
Enterokokken:	2x (4,2%)
Klebsiellen:	2x (4,2%)
Staph. epi:	1x (2,1%)
Staph. aureus:	1x (2,1%)

Liquorkultur: Liquor wurde in 3 Fällen (6,25%) abgenommen und zeigte sich in allen drei Fällen steril.

Kultur der Muttermilch: Die Muttermilch wurde bei 20 Müttern auf Erreger untersucht und war in acht Fällen (40%) steril.

positive Kultur:

KNS:	11x (55%)
Staph. aureus:	2x (10%)
Enterokokken:	2x (10%)
Klebsiellen:	1x (5%)

Peritonealabstrich (intraoperativ): Bei 44 der 48 (91,7%) operierten Patienten lag ein Befund des Peritonealabstriches vor, der in 28 Fällen (63,3%) steril war.

positive Kultur:

Enterobacter:	6x (13,6%)
Enterokokken:	6x (13,6%)
KNS:	3x (6,8%)
Staph. epi:	1x (2,3%)
E. coli:	1x (2,3%)
Aspergillen:	1x (2,3%)

IV.10 Konservative Therapie der NEC

IV10.a Ernährung

Sobald die ersten Symptome auftraten, die den Verdacht auf NEC begründeten, wurde mit einer Nahrungskarenz begonnen.

IV10.b Medikation

52,1% der Patienten wurde eine Kombination aus vier Antibiotika gegeben. 35,4% der Patienten erhielten eine Dreierkombination.

Metronidazol gehörte bei 41 der 48 Patienten (85,4%) zu der Kombinationstherapie.

Das Aminoglycosid Tobramycin wurde 29 Kindern (60,4%) verabreicht.

Cefotaxim, ein Cephalosporin der 3. Generation, erhielten 27 der Erkrankten (56,3%).

Ampicillin wurde in 45,8% der Fälle (22) gegeben.

Vancomycin, eines der Glycopeptidantibiotika, gilt als Reserveantibiotikum gegen grampositive Bakterien. Es wurde bei 21 Kindern (43,8%) in die Kombinationstherapie aufgenommen.

Mit dem Breitspektrumantibiotikum Meropenem therapierte man in 17 Fällen (35,4%).

19 Kinder (39,6%) erhielten neben den oben genannten Antibiotika noch andere Präparate, wie zum Beispiel Ceftazidim (n=6) und Imipenem (n=6).

IV.11 Operative Therapie der NEC

IV11.a Zeitspanne vom Tag der ersten Symptome bis zur OP

14 der Patienten (29,2%) wurden bereits am Tag des Auftretens der Symptome operiert, zwei Kinder am 9. Tag (Maximalwert). Im Mittel wurden die Erkrankten $1,64 \pm 2,07$ Tage nach den ersten abdominalen Beschwerden operiert.

IV11.b Operation

Alle 48 Studienpatienten wurden operativ versorgt. Der Darm wurde dabei auf Perforationen untersucht, die sofern dies möglich war durch Übernähung verschlossen wurden. Es wurde möglichst keine primäre Resektion durchgeführt, sondern ein doppeläufiges Enterostoma an der am weitesten distal liegenden, nicht entzündlich veränderten Darmschlinge angelegt.

Als *Indikation* zur operativen Therapie galten:

- Verschlechterung des Allgemeinzustandes
und radiolog. gesicherte Perforation 21 Pat (43,75%)
- schnelle Verschlechterung des Allgemeinzustandes
mit der dazugehörigen auf NEC verdächtigen Klinik 18 Pat. (37,5%)
- deutliches Bauchdeckenerythem und dadurch Verdacht
auf Bauchhöhlenabszeß 9 Pat. (18,75%)
(n= 48 Patienten)

Makroskopisch wurden die betroffenen Darmabschnitte identifiziert:

Der Dünndarm war bei 34 von 48 Kindern (70,8%) betroffen.

Der Dickdarm war bei ebenfalls 34 von 48 Kindern (70,8%) entzündlich verändert, und in 20 Fällen (41,6%%) betraf die NEC sowohl den Dünndarm als auch den Dickdarm.

Eine primäre Darmresektion bei der Enterostomaanlage war in 9 Fällen (18,8%) nötig.

IV11.c Perforation

Bei 26 der Neugeborenen (54,2%) lag bei der Operation bereits eine Perforation des Darmes vor. Diese waren wie folgt lokalisiert:

Tabelle Nr. 12

	Anzahl	Prozent
Terminales Ileum	9	34,6
Ileum	5	19,2
Colon transversum	5	19,2
Colon ascendens	2	7,7
Linke Colonflexur	2	7,7
Sigmoid	2	7,7
Colon descendens	2	7,7
Rechte Colonflexur	1	3,8
Jejunum	1	3,8
Coecum	1	3,8

n=26

Insgesamt lagen die meisten Perforationen im terminalen Ileum vor. Es kamen auch Mehrfachperforationen vor. Doppelperforationen hatten drei Patienten (6,3%) und eine Dreifachperforation kam einmal (2,1%) vor.

Die Verteilung der Perforationen lag mit 50% im Dünndarm und mit 50% im Dickdarm.

IV11.d Lokalisation des Enterostomas

Ein Enterostoma wurde bei allen 48 Kindern (100%) angelegt. Die am weitesten distal vor der Entzündung gelegene Darmschlinge wurde doppelläufig nach außen geführt und dort an der Bauchdecke fixiert.

Die Enterostomata wurden in folgenden Darmabschnitten angelegt:

Tabelle Nr. 13

	Anzahl	Prozent
Terminales Ileum	20	41,7
Ileum	19	39,6
Jejunum	6	12,5
Ileojejunaler Übergang	2	4,2
Coecum	1	2,1

n=48

IV11.e Postoperativer Verlauf

Beatmung: Alle Kinder wurden in Intubationsnarkose operiert. Einer von 48 Patienten konnte direkt am Op-Tag extubiert werden.

Die anderen Kinder blieben zwischen einem und 28 Tagen beatmet und 2 der Erkrankten wurden bis zum Tod beatmet. 1 Kind davon verstarb am 6. Lebenstag und eines am 52. Lebenstag. Der Mittelwert der Anzahl der beatmeten Tage nach OP lag bei 7,5 Tagen. Die Standardabweichung beträgt 7,04 Tage.

Katecholamine: Am Op-Tag waren bei 32 Kindern (66,7%) Katecholamine notwendig. 24 von diesen Patienten erhielten noch zwischen 1 und 15 Tagen Katecholamine zur Kreislaufstabilisierung. Der Mittelwert war bei $4,38 \pm 3,35$.

Ernährung: Nach der Operation wurden die Kinder parenteral ernährt. Im Mittel bekamen die Patienten nach $5,44 \pm 2,65$ Tagen (1-14 Tage) das erste Mal orale Nahrung. Die Angaben dazu lagen bei 43 Studienpatienten vor. Nach durchschnittlich $20 \pm 22,21$ Tagen wurden die Kinder voll oral ernährt. Sieben Kinder wurden verlegt, bevor sie voll oral ernährt werden konnten, so dass hierzu nur von 36 Patienten die Angaben vorliegen.

IV11.f Histologie

Untersucht wurden die Materialien der 9 Darmteilresektionen und die bei 4 weiteren Patienten entnommenen Gewebeproben.

Sowohl akute als auch chronische Entzündungszeichen lagen bei 2 Patienten (15,4%) in der Histologie vor. Eine ausschließlich akute Entzündung zeigte sich in 2 von 13 Fällen (15,4%). Eine rein chronische Entzündung lag bei 7 Proben (53,9%) vor und keine Entzündungszeichen zeigten sich bei zwei Darmbiopsien (15,4%).

IV11.g Komplikationen

Folgende Komplikationen traten postoperativ auf:

Tabelle Nr. 14

	Anzahl	Prozent
Infektionen*	23	47,9
davon Wundinfektionen	2	4,2
Ödembildung	18	37,5
Hypotension	14	29,2
Stenosen	13	27,1
Briden	8	16,7
Katheter Komplikationen	5	10,4
Atresie	4	8,3
Fisteln	2	4,2
Abszess	1	2,1

n=48

*Infektionszeichen, die behandlungsbedürftig waren

Aufgrund der Komplikationen oder zusätzlichen Erkrankungen kam es bei 19 von 48 Patienten (39,6%) zu einer weiteren Operation. Die Indikationen sind in der folgenden Tabelle aufgelistet:

Tabelle Nr. 15

	Anzahl	Prozent
Abszess im Bauchraum	1	5,3
Bridenlösung	7	36,8
Teilresektion Dickdarm*	2	10,5
Teilresektion Dünndarm*	2	10,5
V.a. Perforation	2	10,5
V.a. Stenose **	1	5,3
Keine Darm-Operation	4	21,1

n=19

*Die Teilresektionen wurden aufgrund von Stenosen durch nach der Entzündung aufgetretenen Verwachsungen durchgeführt.

****Dieser Patient litt unter rezidivierendem Erbrechen, wofür keine Ursache gefunden werden konnte. Somit entschied man sich für eine Operation zur Diagnostik.**

IV11.h Histologie von Biopsien der zweiten Operation

Es wurden in den 19 Operationen 8 Gewebeproben entnommen und histologisch befundet. Keine Entzündungszeichen, sowie akute Entzündungszeichen lagen in je einem Fall (12,5%) vor, chronische Entzündungszeichen in den anderen 6 Biopsien (75%).

IV11.i Komplikationen nach der zweiten Operation

In 15 von 19 Fällen (78,9%) kam es postoperativ zu Komplikationen. Bei manchen Patienten zu mehreren. Folgende traten auf:

Tabelle Nr. 16

	Anzahl	Prozent
Ödembildung	8	53,3
Infektionen	7	46,6
Stenosen	6	40
Briden	5	33,3
Hypotension	4	26,7
Atresie	2	13,3
Abszess	2	13,3
Katheter-Komplikationen	2	13,3

n=15

IV11.j Weitere Operationen

6 Patienten (12,5%) mussten noch ein drittes Mal operiert werden. Die Ursachen dafür waren folgende:

Tabelle Nr. 17

	Anzahl	Prozent
Bridenlösung	1	16,7
Teilresektion d. Darmes*	3	50
Keine Darm-Operation	2	33,3

n=6

Da Stenosen vorlagen, wurden bei diesem 3. Eingriff sowohl Dick- als auch Dünndarmabschnitte reseziert

Bei einem Kind kam es danach zu einer behandlungsbedürftigen Infektion und bei einem anderen traten Stenosen auf, die dann in einer vierten Operation entfernt wurden.

IV.12 **Enterostomarückverlagerung**

Das Enterostoma wurde im Durchschnitt nach 132 \pm 46,65 Tagen (Min.-Max.: 56-259 Tage) zurückverlegt. Insgesamt wurde bei 38 Patienten die Rückverlagerung durchgeführt, bei 10 Patienten konnte die Rückverlegung nicht mehr stattfinden, da die Kinder zuvor verstarben.

IV12.a Radiologische Befunde der Colonkontrastaufnahmen

Vor jeder der 38 Enterostomarückverlegungen wurde eine Colonkontrastaufnahme durchgeführt. Diese zeigten folgende Befunde:

Durchgängigkeit nachgewiesen	18	47,3%
Aboraler Schenkel zeigt Lumenänderung/Stenose	15	39,5%
Aboraler Schenkel nicht komplett darstellbar	3	7,9%
Oraler Schenkel zeigt Lumenänderung	2	5,3%
	n = 38	

IV12.b Darmresektion bei der Rückverlagerung

Bei 34 Patienten (89,5%) wurden während der Enterostomarückverlagerung einer oder mehrere Darmabschnitte reseziert, dabei wurden im Durchschnitt 6,29 cm entfernt bei einer Standardabweichung von 6,19 cm. Die maximale Resektionslänge lag bei 27,4 cm, bei 4 Kindern (10,5%) war keine Resektion nötig.

Bei 18 Kindern (52,9%) handelte es sich bei dem entfernten Darmabschnitt um ein Enterostomaresektat (<4 cm) und nicht um eine weitere Darmresektion. Bei 16 Kindern (47,1%) war eine Darmresektion von >4 cm notwendig.

IV12.c Histologie

In der Histologie der 38 resezierten Darmabschnitte von insgesamt 34 Patienten bei denen eine Resektion stattfand, zeigte sich bei 18 Kindern (47,3%) eine Vernarbung

zusammen mit einer chronischen Entzündung. In 12 Fällen (31,5%) lag eine abgeschlossene Vernarbung vor und in 8 Fällen (2,1%) waren nur Anzeichen einer chronischen Entzündung zu sehen. Bei 2 Patienten (5,3%) zeigte die Darmschleimhaut eine akute Entzündung.

IV12.d Komplikationen

Postoperativ kam es bei 10 Patienten (36,3%) zu einer Infektion die eine antibiotische Behandlung nötig machte. 5 Kinder (13,2%) entwickelten Briden nach der Enterostomarückverlagerung und 2 Kinder (5,3%) zeigten Stenosen, sowohl die Briden als auch die Stenosen wurden operativ entfernt.

IV.13 **Darmresektionslänge bei allen Operationen**

Bei den hier beschriebenen Darmresektionslängen handelt es sich um die Gesamtresektionslänge, die bei allen Operationen zusammen entfernt wurde.

Insgesamt wurden bei 39 Patienten Darmanteile während mindestens einer der durchgeführten Operationen reseziert. Der Mittelwert der Gesamtlänge lag bei 7,21 cm und die Standardabweichung bei 7,53 cm. Der maximale resezierte Anteil betrug 28 cm. Bei 9 Kindern wurde keine Resektion durchgeführt.

IV.14 **Histologische Sicherung der NEC**

Bei den 48 Kindern, die operiert wurden, konnte in 45 Fällen die NEC histologisch gesichert werden. 3 Kinder präsentierten zwar erst einige Symptome der NEC, hatten aber, wie sich später herausstellte, eine isolierte Darmperforation.

IV.15 **Mortalität (Gruppe A)**

Von den 48 operierten Kindern mit V.a. NEC sind 10 Kinder (20,8%) verstorben. Im Durchschnitt starben die Kinder nach 41,9 Tagen (SD $\pm 37,75$ Tage). Die maximale Überlebenszeit bei den Verstorbenen lag bei 128 Tagen, die minimale bei 6 Tagen.

IV.16 **Dauer der stationären Behandlung**

Wie lange die Kinder aufgrund der NEC im Krankenhaus lagen konnte bei 45 Patienten ermittelt werden. Die kürzeste stationäre Zeit betrug 6 Tage, da dieses Kind dann verstarb und die längste lag bei 217 Tagen. Im Mittel waren die Patienten

96,98 Tage stationär aufgenommen bei einer Standardabweichung von $\pm 49,97$ Tagen.

GRUPPE B:

IV.17 Konservative/operative Therapie

Insgesamt wurden 62 Patienten in den Jahren 1994-1998 mit Verdacht auf NEC im Krankenhaus München Schwabing behandelt. Bei 48 Patienten (77,4%) wurden eine operative und eine konservative Therapie angewandt, ausschließlich konservativ wurden 14 der Neugeborenen (22,6%) behandelt.

IV.18 Mortalität (Gruppe B)

Von den nur konservativ therapierten Patienten (14) verstarben 2 Kinder. Das entspricht 14,3%. In der Gruppe der kombiniert behandelten Patienten starben 10 (20,8%) Patienten, daraus ergibt sich eine Gesamtmortalität von 19,4% (12 von 62).

GRUPPE C:

Ergebnisse der telefonischen Befragung

Von den insgesamt 45 operierten Patienten mit einer histologisch gesicherten NEC haben 36 (80,1%) überlebt. Es konnten telefonisch 22 Eltern von ehemals an NEC Erkrankten zu dem heutigen Befinden ihrer Kinder befragt werden.

IV.19 Alter, Gewicht und Größe der Kinder zum Zeitpunkt der Befragung

Die Kinder, deren Eltern befragt wurden, waren mittlerweile zwischen 1 und 6 Jahren alt. Das mittlere Alter lag bei 4,13 Jahren (SD $\pm 1,83$ Jahre). Das Gewicht lag im Mittel bei 14800g ± 4045 g (7000-26000g). Das größte Kind war 120cm groß und das kleinste 48,5 cm. Der Mittelwert der Größe bei den Kindern der befragten Eltern lag bei 97,3 cm $\pm 16,7$ cm.

IV.20 **Gewichtszunahme und Wachstum**

Um die körperliche Entwicklung der von NEC betroffenen Kinder zu beurteilen wurden die Körpergröße, das Gewicht und der Kopfumfang der ersten acht Routineuntersuchungen (U1-U8) erfasst. Diese Messungen wurden sowohl in den Geburtskrankenhäusern als auch ambulant bei verschiedenen Kinderärzten erhoben und unterliegen dadurch Schwankungen, die durch unterschiedliche Messbedingungen entstehen. Es waren nicht immer alle Untersuchungen durchgeführt und dokumentiert worden.

Die Untersuchungen sollen jeweils in einem bestimmten Lebensalter durchgeführt werden, folgende Tabelle gibt Aufschluss über den Zeitpunkt zudem die Messungen stattgefunden haben sollen.

U1 : sofort nach Geburt, einschließlich Apgar-Index

U2 : 3.-10. Lebenstag

U3 : 3.-4. Lebenswoche

U4 : 3.-4. Lebensmonat

U5 : 6.-7. Lebensmonat

U6 : 10.-12. Lebensmonat

U7 : 21.-24. Lebensmonat

U8 : zwischen 3 ½ und 4 Jahren

Die Ergebnisse der Messungen sind in den folgenden Tabellen aufgeführt:

IV20.a Gewicht (in Gramm)

Tabelle Nr. 18

	Max.	Min.	MW	SD	N
U1	4215	620	1663,77	866,19	22
U2	4260	640	1990,28	1068,20	18
U3	4980	900	2345,67	1133,88	15
U4	7540	1890	4200,67	1706,83	15
U5	8920	2650	5868,89	1941,71	18
U6	11300	5000	7904,00	1553,54	20
U7	1500	7240	10597,1	2084,20	17
U8	19500	11400	14518,2	2259,12	11

IV20.b Körperlänge (in cm)

Tabelle Nr. 19

	Max.	Min.	MW	SD	n
U1	53	32	40,9	6,1	21
U2	54	32	45,5	15,4	17
U3	56	39	47,8	4,7	12
U4	63	44	54,6	6,1	14
U5	70	52	62,6	5,2	17
U6	78	62	70,2	4,1	20
U7	92	76	83,5	4,2	17
U8	108	96,2	99,5	3,2	11

IV20.c Kopfumfang (in cm)

Tabelle Nr. 20

	Max.	Min.	MW	SD	n
U1	36	22	28,8	4,1	14
U2	36	23,5	30,8	5,1	14
U3	37,5	24,7	32,3	4,3	14
U4	43	30	37,7	3,8	15
U5	50	35	41,9	3,3	18
U6	53	39	44,9	2,8	20
U7	51,5	41	47,5	2,4	17
U8	51,8	43,5	48,8	2,4	11

IV.21 Operationen seit der Enterostomarückverlagerung

Von den 22 Kindern wurden 3 Kinder (13,6%) aufgrund von Komplikationen am Darm operiert und bei 6 Kindern (27,3%) kam es durch andere Indikationen zu einem chirurgischen Eingriff.

IV.22 Stuhlverhalten der Patienten

Bei den von NEC betroffenen Kindern, deren Eltern befragt wurden, wurde der Stuhlgang nach der Enterostomarückverlagerung bei 13 Kindern (59,1%) über 2-mal am Tag abgesetzt und bei 4 Kindern (18,2%) über 5-mal am Tag, d.h. insgesamt litten 17 Kinder (77,3%) unter Durchfällen. 2 Kinder (9,1%) hatten Probleme mit Verstopfungen (Stuhlgang 2-3-mal/Woche), bei 3 Patienten (13,6%) lag die Stuhlgangfrequenz bei einem Mal am Tag.

Mittlerweile hat sich das Stuhlverhalten bei 77,3% (17 Pat.) der Befragten normalisiert, d.h. es liegt bei einem Mal am Tag. 3 Kinder (13,6%) leiden immer noch unter Durchfällen (>2x/Tag) und 2 der Patienten (9,1%) haben nur 2-3-mal pro Woche Stuhlgang.

3 Kinder (13,6%) mussten aufgrund von Durchfällen noch einmal stationär aufgenommen werden und zwei von ihnen (9,1%) benötigten dort eine parenterale Ernährung.

4 Kinder (18,2%) leiden, wie die Eltern berichtet haben, häufig unter Bauchschmerzen, eines bis zu 15-mal im Monat. Der Mittelwert lag bei 1,6-mal im Monat bei einer Standardabweichung von 3,6-mal.

IV.23 Kurzdarm-Syndrom

Ein Kurzdarmsyndrom entwickelten 3 von den Operierten (7,5%), die überlebt haben (40 Pat.). Von den 22 überlebenden Kindern, die im Follow-up erfasst werden konnten, leiden 2 Kinder (9%) unter den Problemen des Kurzdarm-Syndroms.

IV.24 Intoleranz- und allergische Reaktionen

Eines der Kinder (4,5%) leidet heute unter einer Lactoseintoleranz. Nahrungsmittelallergien wurden bei 2 ehemaligen Patienten (9,1%) nachgewiesen. Es wurde berichtet, dass eins davon auf Huhn, Ei, Milch und Fisch mit starken Durchfällen reagiert und eins bei der enteralen Aufnahme von Schokolade mit Hauterscheinungen reagiert.

IV.25 motorische und mentale Entwicklung

Nur 3 der Patienten (13,6%) lernten im Alter von sechs Monaten zu sitzen, die anderen 19 Kinder beherrschten dies durchschnittlich im Alter von 10,2 Monaten (SD:±4,3 Monate). Eines der Kinder benötigte 18 Monate, um diese Fähigkeit zu

erlernen. Mit dem Erlernen des Laufens verhielt es sich ähnlich. Ein Kind (4,5%) lief mit dem Abschluss des ersten Lebensjahres, die anderen 21 Patienten (95,5%) lernten das Laufen im Durchschnitt mit 17,2 Monaten (SD: $\pm 6,5$ Monate), der Maximalwert lag hier bei 30 Monaten.

Dieses eine Kind, welches sich auffällig langsam entwickelt, leidet zusätzlich unter einer schweren geistigen Retardierung.

Trotz des langen stationären Aufenthaltes und der schweren, lebensbedrohlichen Erkrankung, die eine lange intensivmedizinische Therapie erforderlich machte, gehen 15 der Patienten (68,2%) bereits in einen normalen Kindergarten und 3 weitere werden nächstes Jahr folgen, wenn sie das Alter von 3 Jahren erreicht haben (insgesamt 86,4%). 4 Kinder (13,6%) benötigen heute eine besondere Betreuung in einem heilpädagogischen Kindergarten.

IV.26 Mortalität (Gruppe C)

Bei den 45 Patienten, die eine histologisch gesicherte NEC erlitten, überlebten 9 Kinder nicht. Die Mortalität der an NEC Erkrankten lag in dieser Studie bei 20%.

Von den 3 Kindern mit der isolierten Darmperforation überlebten 2 (66,6%).

IV.27 Statistische Analyse/Prüfung ausgewählter Variablen auf Signifikanzen

GRUPPE A:

(alle Patienten, die mit V. a. NEC im KMS operativ behandelt wurden)

Folgende Merkmale wurden in der Gruppe A auf ihre Signifikanz geprüft:

a) Zusammenhang zwischen dem Geburtskrankenhaus und der Zeitspanne zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Operation

Hier zeigte sich, dass die Kinder, die im KMS oder der Kinderklinik der TU-München geboren wurden im Mittel 4,4 Tage nach Auftreten der Symptome operiert wurden (SD: 9 Tage, Min.: 0, Max.: 33). Bei den Kindern, die in anderen Krankenhäusern der Umgebung geboren wurden, lag der Mittelwert bei 2,3 Tagen (SD: $\pm 4,28$, Min.: 0, Max.: 22). Der Mann-Whitney-Test ergibt einen p-Wert von 0,76 und widerlegt damit

eine Signifikanz zwischen den beiden Merkmalen. Die Verlegung der Patienten führte nicht zu einer Verzögerung der operativen Therapie.

b) Zusammenhang zwischen dem Geburtskrankenhaus und dem Vorhandensein einer Perforation

Insgesamt hatten 25 der 48 Patienten im Rahmen der NEC eine Darmperforation (52,1%), davon waren 8 der Patienten aus dem KMS und der Kinderklinik der TU-München und 17 aus anderen Krankenhäusern zuverlegt worden. Der Anteil der Patienten aus anderen Krankenhäusern mit Perforation war mit 68% also mehr als doppelt so groß, als der Anteil der Patienten, die innerhalb desselben Krankenhauses geboren wurden und an NEC mit begleitender Perforation erkrankten (32%). Nach dem Chi-Quadrat-Test ergibt sich allerdings ein p-Wert von 0,41, so dass zuverlegte Patienten nicht signifikant häufiger eine Darmperforation erlitten.

c) Zusammenhang zwischen dem Geburtskrankenhaus und der Mortalität

In dieser Untersuchung starben 10 von 48 an NEC erkrankten Patienten. Prozentual zeigte sich eine höhere Sterberate bei den Patienten, die aus anderen Krankenhäusern bei V. a. NEC zur weiteren Therapie ins KMS verlegt wurden (70% vs. 30%). Nach Anwendung des Chi-Quadrat-Tests liegt aber keine Signifikanz zwischen diesen beiden Merkmalen vor (p-Wert: 0,58).

GRUPPE B:

(alle Patienten mit V. a. NEC, die im KMS behandelt wurden)

Folgende Merkmale wurden in der Gruppe B auf ihre Signifikanz geprüft:

a) Zusammenhang zwischen Art der Therapie (konservativ/operativ) und der Mortalität

nach Anwendung des Chi-Quadrat-Tests ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Art der Behandlung und dem Versterben der Patienten, obwohl prozentual weniger allein konservativ therapierte Patienten verstarben als operierte (p-Wert: 0,59). Zu beachten bleibt allerdings, dass bei den Patienten, die operiert wurden ein deutlich schwerwiegenderer Verlauf der NEC vorlag (z.B. Perforation).

GRUPPE C:

(alle Patienten bei denen nach der Operation eine NEC histologisch gesichert wurde)

Folgende Merkmale wurden in Gruppe C auf ihre Signifikanz geprüft:

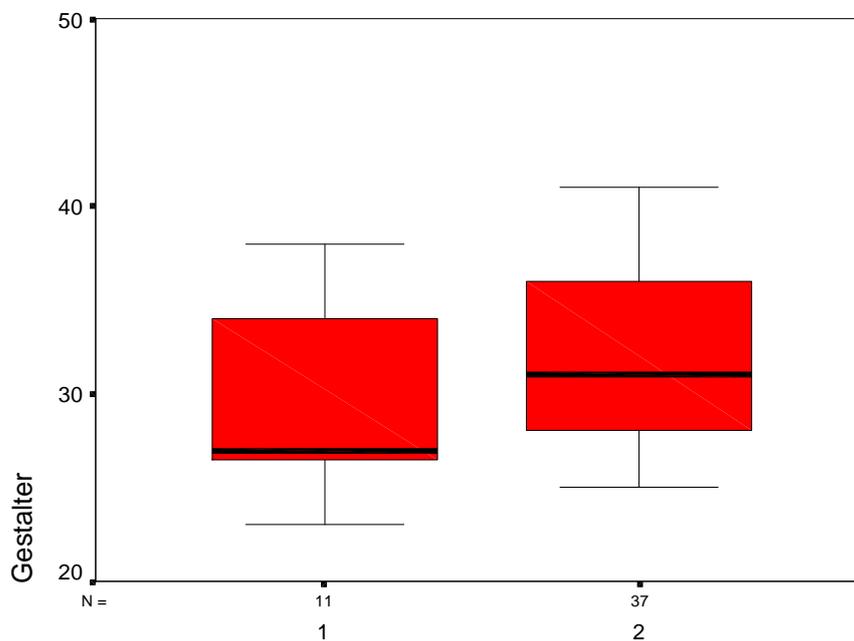
(da die Gruppe der verstorbenen Patienten sehr klein war, wurde auf das Testen der kontinuierlichen Variablen auf Normalverteilung verzichtet):

a) Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und der Mortalität

Mittels des Mann-Whitney-Tests für kontinuierliche Variablen konnte bezüglich dieses Zusammenhangs kein signifikantes Ergebnis ermittelt werden (p-Wert: 0,26.)

Trotzdem kann man an der Graphik Nr.1 sehen, dass die verstorbenen Kinder im Mittel in der 27. Woche geboren wurden, während die Überlebenden im Mittel in der 31. Woche geboren wurden. Medizinisch ist dieses Ergebnis relevant, aber aufgrund der kleinen Gruppe (9 Verstorbene) kann man hier den Zufall nicht ausschließen.

Graphik Nr.1



K_TOD

Gestalter = Gestationsalter

K_TOD: Anzahl der verstorbenen Patienten

b) Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Mortalität

Statistisch ergibt sich auch hier kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der Sterberate (Mann-Whitney-Test; p-Wert von 0,19). Rechnerisch zeigt sich aber, dass die verstorbenen Patienten im Mittel ein Geburtsgewicht von 1100g hatten, während die überlebenden Patienten im Mittel 1500g bei Geburt wogen. Beide Werte zeigen jedoch hauptsächlich, dass es sich bei den NEC-Patienten in erster Linie um Frühgeburten handelt.

c) Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall `Auftreten der ersten Symptome bis zur OP` und der Mortalität

Das Zeitintervall betrug zwischen 0 und 33 Tagen. Ein signifikanter Zusammenhang bezüglich des tödlichen Verlaufes und der Dauer bis zur Operation wurde, konnte mittels Mann-Whitney-Test nicht nachgewiesen werden (p-Wert: 0,99).

Allerdings lag der Mittelwert der Zeitspanne zwischen dem 1. Tag der Symptome und der Operation bei den Überlebenden bei 1,6 Tagen und bei den Verstorbenen bei 2 Tagen und damit etwas höher.

d) Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Perforation und der Mortalität

66,7% der verstorbenen NEC-Patienten entwickelten im Verlauf der Erkrankung eine Darmperforation. Bei den Überlebenden waren es im Vergleich dazu 44,4%. Eine statistische Abhängigkeit der beiden Merkmale konnte durch den Chi-Quadrat-Test nicht nachgewiesen werden (p-Wert: 0,23).

V DISKUSSION

Akute Phase der NEC

V.1 Gestationsalter, Geburtsgewicht und SGA

Die 48 Studienpatienten wurden im Durchschnitt in der 31. (SD:±5) Schwangerschaftswoche geboren und wogen im Mittel 1596,7g. Die Angaben in der Literatur dazu liegen ebenfalls zwischen 29-34 Schwangerschaftswochen und das Geburtsgewicht schwankt zwischen 1300g und 1600g (2, 4, 8,17, 18, 21, 34, 35, 36, 40, 47, 50, 60, 64, 80).

Der Anteil an Frühgeburten lag bei den Studienpatienten bei 85,4% (41 Patienten), d.h. es handelte sich immerhin bei 7 Kindern (14,6%) um Reifgeborene. Die Frühgeborenenrate lag im Jahr 1997 in allen Kliniken Münchens im Vergleich dazu bei 41,1%. In der Literatur ist die Frühgeburtenrate, der an NEC erkrankten Patienten ebenfalls wie bei diesen Studienpatienten mit Werten über 80% beschrieben (2, 36, 40, 80). Die Aussage von Josef Neu (56), dass das Risiko für NEC bei Frühgeborenen hoch ist, entspricht auch unseren Erhebungen.

Den oben erwähnten Studien gemeinsam ist die Erkenntnis, dass die Kinder, die an NEC erkrankten, durch ihre Frühgeburtslichkeit erst einen geringen Reifegrad erreicht hatten. Reifgeborene scheinen ein geringeres diesbezügliches Erkrankungsrisiko zu haben (56).

Die Rate der Kinder, die zu klein für ihr Geburtsalter (SGA) waren, liegt bei den im KMS behandelten Patienten bei 18,8%, das entspricht in etwa dem Prozentsatz an Mangelgeborenen in München im Jahr 1997 (18,4%). In der Studie von R.M. Kliegman et al. (40) waren es von 123 Patienten nur 13 (10,5%), die zu klein für ihr Gestationsalter waren, während in den Arbeiten von Kurscheid et al. (46) eine Rate von 30% in denen von Thomas et al. (80) eine Rate von 35,3% und in dem Bericht von Bell et al. (8) sogar bis zu 40% angegeben wurden. Es zeigten sich also größere Unterschiede bei den verschiedenen Patientenkollektiven. Nach den Ergebnissen unserer Studie ist das Risiko für Mangelgeborene an einer NEC zu erkranken nicht erhöht.

In der Studie von M. De Curtis et al. (18) werden auch Hinweise einer *intrauterinen Retardierung* dokumentiert. Laut seinen Angaben lag diese bei der Patientengruppe mit NEC bei 5 von 27 Patienten (19%) vor, bei der Patientenvergleichsgruppe ohne NEC sogar bei 12 von 54 Patienten (22%). Der höhere prozentuale Anteil in der nicht

an NEC erkrankten Gruppe schließt einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung von NEC und einer bereits intrauterinen Unterversorgung des Fötus nicht aus, macht ihn aber doch fraglich. Auch im Patientenkollektiv des KMS war der Anteil an Ungeborenen, bei denen sonographisch bereits eine intrauterine Retardierung diagnostiziert wurde, mit 8,3% nicht auffällig groß.

V.2 Geschlechterverteilung

Die hier untersuchten Kinder zeigten eine deutliches Überwiegen der Jungen unter den Erkrankten (62,5% vs. 37,5%). Diese Mehrheit ist möglicherweise durch die erhöhte Jungengeburtenrate zu erklären. (In München lag die Rate der männlichen Neugeborenen in dem Jahren 1995-1997 bei 55,2%.) Hingegen liegt auch in der Literatur immer ein leichtes Übergewicht der männlichen Erkrankten vor (8, 18, 25, 34, 40, 51, 60, 73).

V.3 Entbindungsmodus und Mehrlinge

In 31 (64,6%) der 48 Fälle dieser Studie wurde die Schwangerschaft durch eine Sectio caesarea beendet. Mehrlingsgeburten traten mit einer Rate von 26% (13 Fälle) auf. In der Geburtenstatistik von 1997 (55) lag die Mehrlingsgeburtenrate bei 23,9%. Im Gegensatz zu den Angaben in der Literatur (83) fiel bei den Studienpatienten kein hoher Mehrlingsanteil auf.

Die Schnittentbindungsrate bei Mehrlingsschwangerschaften lag in dieser Studie mit 84,7% deutlich höher als bei den Einzelgeburten.

Die 64,6% an Schnittentbindungen entsprechen in etwa den Angaben der retrospektiven Studie von E. Meusel (52) aus den Jahren 1984 -91.

In seiner Studie lag die Sectiorate bei 61,2% von 49 an NEC erkrankten Kindern, die im KMS operativ behandelt wurden.

Die Zahl der Schnittentbindungen liegt im Vergleich dazu in ganz Bayern nur bei 16,2% (55), es zeigt sich also ein deutlich erhöhter Anteil an Entbindungen durch Sectio caesarea bei den an NEC erkrankten Kindern. In der Literatur wird dieser Entbindungsmodus und sein Zusammenhang mit dem Auftreten von NEC kontrovers diskutiert. A. Pierro (61) beschreibt die Schnittentbindung als Risikofaktor für NEC, während W. Kanto et al. (38) diese These durch seine Studie nicht bestätigen konnte.

Da eine Schnittentbindung meist bei Gefahr für Kind oder Mutter durchgeführt wird, ist anhand der vorliegenden Untersuchung die Annahme erlaubt, dass es sich bei den Geburten, der später an NEC erkrankten Kinder, in fast allen Fällen um Risikogeburten mit perinataler Stresssituation handelte. Diese Situation könnte ein Durchblutungsdefizit des Gastrointestinaltraktes der meist ohnehin noch unreifen Neugeborenen zur Folge haben und damit zu einer erhöhten NEC-Inzidenz führen.

V.4 präpartale und perinatale Risikofaktoren

Die in der Literatur (2, 18, 21, 25, 34, 40, 42, 51, 56, 61, 79, 80) beschriebenen maternalen bzw. präpartalen und perinatalen Risikofaktoren wurden in dieser Studie auf ihr Vorhandensein untersucht. Als maternale Risikofaktoren werden *Diabetes mellitus* mit einer Häufigkeit von 12% (3/24) und *Eklampsie* mit einer Häufigkeit von 21% (5/24) von E. Martinez-Tallo (51) angegeben.

Diese Werte sind im Vergleich zu den in dieser Studie ermittelten Häufigkeiten wesentlich höher. An Diabetes mellitus litt eine Mutter von 48 (2,1%) und unter Eklampsie litten 3 der 48 Mütter (6,3%). Unter Beachtung der relativ kleinen Gesamtfallzahl und der eher geringen Häufigkeiten des Diabetes und der Eklampsie bleibt die Relevanz als Risikofaktor fraglich und bedarf weiterer Beobachtungen. Als weiterer maternaler Risikofaktor wird von J. Neu (56) die *Steroidgabe* vor Geburt zur Lungenreifeinduktion beschrieben. Diese Maßnahme wurde in dieser Patientengruppe 14 Mal (29,9%) durchgeführt, d.h. die Mehrheit der Ungeborenen wurde diesem fraglichen Risiko nicht ausgesetzt und entwickelte später trotzdem eine NEC.

Zusätzlich wurden in der Studie des KMS das HELLP-Syndrom, Infektionen während der Schwangerschaft, Hormonbehandlung und IVF, ein pathologisches CTG und andere Erkrankungen bzw. Komplikationen der Mütter auf ihr Auftreten erfasst, um sie als maternale bzw. präpartale Risikofaktoren auszuschließen oder zu erkennen. Das *HELLP-Syndrom* trat bei einer einzigen Mutter auf, die *Hormonbehandlung* und die *IVF* je zweimal, so dass diese Einflüsse auf die Schwangerschaft als Risikofaktoren eher unwahrscheinlich sind. Auch ein *pathologisches CTG* und andere Erkrankungen/ Komplikationen (genaue Auflistung im Ergebnisteil) traten selten (je 10/48, 20,8 %) auf und sind als Risikofaktoren damit eher unwahrscheinlich. In der Literatur fehlten Angaben zu diesen Punkten.

Als perinatale Risikofaktoren für die Entstehung einer NEC werden bestimmte Geburtsparameter, Geburtskomplikationen und nach der Geburt durchgeführte teilweise invasive Maßnahmen in der Literatur beschrieben (2, 8, 18, 21, 25, 34, 40, 42, 51, 56, 60, 61, 79, 80).

In der Studie über neun Jahre von Kliegman et al. (38) werden folgende perinatale Risikofaktoren genannt: Asphyxie, Apgar nach einer Minute und nach fünf Minuten, Nabelarterien/-venenkatheter, Atemnotsyndrom, offener Ductus arteriosus und andere angeborene Herzfehler, Austauschtransfusion, Polycytämie (HKT >65%) oder Anämie (HKT <35%) und ein vorzeitiger Blasensprung (>12 Std.).

Eine *Asphyxie*, gekennzeichnet durch einen Nabelarterien-ph <7,1, trat bei den Studienpatienten des KMS in drei Fällen (6%) auf. Dieser Wert ist im Vergleich zu den Angaben in der Literatur (18, 40, 51) sehr niedrig, dort waren Werte bis zu 33% zu lesen. Die bayerische Neonatalstatistik (55) gibt einen ph-Wert unter 7,1 bei 1,3% aller Neugeborenen an. Die Studienpatienten zeigen deutlich häufiger eine Asphyxie, wobei nicht außer Acht zu lassen ist, dass diese zu einem Großteil Frühgeborene sind.

Die *Apgar-Werte* wurden in der Literatur immer nach einer Minute und nach fünf Minuten angegeben und je nach Autor ab unterschiedlichen Grenzwerten als auffällig gewertet (18, 40, 51, 73).

Bei Kliegman et al. wurden nach einer Minute Werte unter fünf und nach fünf Minuten Werte unter sieben dokumentiert. Von den 123 Fällen war der Apgar in der ersten Minute bei 41 Neugeborenen unter fünf. Das entspricht 33%. In der Patientengruppe des KMS waren es vergleichbare 27 % der Kinder (13/48) die einen so geringen Apgarscore aufwiesen. Nach fünf Minuten lag bei Kliegman et al. (40) bei 38 Patienten (31%) der Apgarwert unter 7. In diesem Fall waren die Neugeborenen unserer Studie in einem suffizienteren Zustand. Einen Apgarwert unter 7 hatten nur noch 3 Kinder (6,25%) nach fünf Minuten.

M. De Curtis et al. (18) setzt die Grenze bei einem Apgarwert von 6 in der ersten Lebensminute fest. In der von ihm untersuchten Patientengruppe lag ein Wert unter 6 bei 33% der Kinder vor, dieser Wert entspricht exakt dem aus der Studiengruppe des KMS (16/48) ermittelten. Nach fünf Minuten lag bei den Neugeborenen des KMS, die später an NEC erkrankten, der Apgar immerhin noch bei 2 Patienten unter sechs, während De Curtis in seiner Patientengruppe keinen Patienten angibt.

E. Martinez-Tallo et al. (51) legte in der Studie von 1997 einen Apgar von <7 als kritisch fest. Nach einer bzw. fünf Minuten lag der Apgarwert bei 46% bzw. 21% der Neugeborenen unter 7. Damit liegen seine Angaben nach einer Minute dicht an dem von uns ermittelten Wert von 41,7%, die nach fünf Minuten allerdings deutlich höher, da wie bereits zuvor beschrieben nur 6,25% der Neugeborenen im KMS einen Wert unter 7 nach fünf Minuten aufwiesen.

Zusätzlich zu den Apgarwerten nach einer und fünf Minuten wurden in der Studie des KMS auch noch die Werte nach zehn Minuten aufgenommen. Bei den 48 Patienten hatte keines der Neugeborenen nach zehn Minuten noch einen Wert unter 7.

Insgesamt lässt sich also ein Depressionszustand der Neugeborenen nach der ersten Lebensminute feststellen. Weiterhin zeigt sich aber, dass die Kinder bereits nach fünf Minuten zum größten Teil einen zufrieden stellenden Zustand erreicht haben. Da der Anteil an Neugeborenen mit einem niedrigen Apgarscore aber im Vergleich zu Kontrollgruppen, die später keine NEC entwickelten, größer ist (51), kann man einen Apgar <7 als Risikofaktor annehmen.

Nabelarterien/-venenkatheter werden in der Literatur mehrfach als mögliche Risikofaktoren genannt (21, 40, 42, 61). Man nimmt an, dass durch die Katheteranlage Thrombembolien entstehen oder es zu direkten Interferenzen mit dem intestinalen Blutfluss durch den Katheter kommt, die dann zu ischämischen Darmnekrosen führen können (42). Kliegman et al. (40) gibt einen Anteil von 65% (80/123) der an NEC erkrankten Kinder an, bei denen diese Maßnahme durchgeführt wurde. Tapia-Rombo et al. (79) dagegen, die in ihrer Studie 50 Neugeborene, die an NEC erkrankten mit einer Kontrollgruppe von Neugeborenen, die nicht an NEC erkrankten vergleichen, fanden keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der katheterisierten Kinder in den beiden Gruppen. Diese Feststellung deckt sich auch mit den Angaben von J. Neu (56) und denen von De Curtis (19), bei dem sogar in der Kontrollgruppe ohne NEC ein erhöhter Anteil an Katheterisierungen der Nabelgefäße auffiel (7% vs.16%).

Die Untersuchungsergebnisse aus dem KMS zeigen auch keine auffällig häufig durchgeführte Umbilicalkatheterisierung bei den an NEC erkrankten Patienten. Insgesamt benötigten 7 Kinder einen Nabelarterien/-venenkatheter (14,6%). Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse stehen somit im Einklang der Angaben von Tapia-Rombo und J. Neu und De Curtis (18, 56, 79).

Auch die *Blutaustauschtransfusion*, die in der Literatur häufig als Risikofaktor angegeben wird, wurde bei den Patienten dieser Studie nur ein einziges Mal (2,1%) durchgeführt. Kliegman (38) gibt in diesem Fall wieder einen höheren Wert von 9,7% (10/123) an und auch E. Martinez-Tallo (51) dokumentiert mit 8% (2/24) einen fast 4-mal so hohen Anteil.

Des Weiteren gehören respiratorische Probleme zu den perinatalen Situationen, die eine Hypoxämie des neonatalen Darmes herbeiführen können und damit eine NEC eventuell prädisponieren. Eine Potenzierung einer insuffizienten Atemsituation stellt das *respiratorische Atemnotsyndrom* (Respiratory Distress Syndrom = RDS) dar (8, 42). Die respiratorische Situation vor dem Ausbruch von NEC stellte sich bei den Studienpatienten des KMS folgendermaßen dar: Sauerstoffschwankungen bis unter 60 Vol% fielen bei 23 Kindern (47,9%) auf, von diesen Patienten wurden 20 (41,7%) daraufhin intubiert und beatmet. Zusätzlich benötigten 11 Neugeborene eine Unterstützung der Atmung durch einen Rachen-CPAP. Insgesamt litten immerhin 34 von 48 Kindern (70,8%) unter einer temporären Ateminsuffizienz bevor sie die NEC entwickelten. 16 (33,3%) Patienten davon hatten ein Atemnotsyndrom (RDS), die RDS-Häufigkeit deckt sich hier mit den Ergebnissen von M. De Curtis (18), der diese mit 37% angibt

Auch E. Martinez-Tallo beschreibt bei 29% (7/24) seiner Studienpatienten respiratorische Probleme, die allerdings nicht genauer definiert sind. Interessant ist die bei ihm im Vergleich dazu geringe Anzahl von respiratorischen Komplikationen in seiner Kontrollgruppe ohne NEC (2%, 1/48). Dagegen stehen allerdings die Ergebnisse von M. De Curtis, der eine erhöhte RDS Häufigkeit in seiner gesunden Kontrollgruppe vorliegen hatte (50%). Tapia-Rombo und auch J. Neu beschreiben ihrerseits, dass ihre Untersuchungen keine signifikante Erhöhung der Häufigkeit einer insuffizienten Atemsituation bei dem Vergleich ihrer beiden Gruppen (56, 79) ergab. Man sieht hier deutlich, dass in der Literatur der Zusammenhang zwischen respiratorischen Komplikationen und der Entwicklung einer NEC kontrovers diskutiert wird, wodurch Anlass zu weiteren Nachforschungen gegeben wird.

Neben der Gefahr der intestinalen Hypoxämie durch respiratorisch kritische Situationen werden in der Literatur auch immer wieder die eventuell durch *angeborenen Herzfehler* und dabei vor allem durch den offenen Ductus arteriosus (PDA) entstehende Sauerstoffminderversorgung des Darmes erwähnt (21, 40, 51, 61).

In dieser Studie lagen bei 22 Kindern (45,8%) angeborene Herzfehler vor, der PDA war mit 63,6% der deutlich am häufigsten vorkommende. Bernstein (9) beschreibt im Nelson-Textbook of Pediatrics die Häufigkeit der angeborenen Herzfehler bei allen Lebendgeborenen nur mit 0,5-0,8%. In ihren Ausführungen ist der PDA mit 6-8% der angeborenen Herzfehler an dritter Stelle. Der Kammerseptumdefekt ist mit 25-30% am häufigsten beschrieben (9) und trat aber in der Studie des KMS nur einmal (4,5%) als kombinierter ventrikuloarterialer Septumdefekt auf.

Die zweithäufigsten Herzfehler in den Untersuchungen des KMS waren die Aortenisthmusstenose und der Ventrikelseptumdefekt mit je 13,6% (je 3 der 22 Patienten mit einem angeborenen Herzfehler). Auch hier liegen unsere Ergebnisse deutlich über der normalen Inzidenz. Bei allen Lebendgeburten mit einem Herzfehler ist es in 5-7% der Fälle eine Aortenisthmusstenose und in 6-8% der Fälle ein Vorhofseptumdefekt. Die NEC scheint sich also bei Kindern, die einen angeborenen Herzfehler haben häufiger zu entwickeln. Dies bestätigen auch die Untersuchungen von J.C. Patel (60), der eine Herzfehler-Rate von 42% der an NEC Erkrankten angibt und die von Kliegman et al. (40), bei dessen Studiengruppe 23,6% der Patienten einem Herzfehler vorwiesen.

Besonders groß scheint das Risiko bei einem offenen Ductus arteriosus zu sein, der unter den NEC erkrankten Kindern in dieser Studie und in den oben genannten immer der häufigste Herzfehler ist (25, 40, 60). Eine besondere Stellung als Risikofaktor scheint der PDA aufgrund der häufig durchgeführten Therapie mit Indometacin einzunehmen (42, 79). Indometacin ist ein Vasokonstriktor, der zu einer Reduktion des mesenterialen Blutflusses führt (21, 61). In den Untersuchungen von J.L. Grosfeld et al. (25) zeigt sich eine Zunahme der Inzidenz der NEC bei Kindern, die aufgrund eines offenen Ductus arteriosus mit Indometacin behandelt wurden. In dem Patientenkollektiv des KMS zeigte sich bei 14 Fällen (29,2%) ein PDA, allerdings nur in einem Fall (7,1%) wurde dieser mit Indometacin behandelt. Es ist anzunehmen, dass diese Schwankung in den Ergebnissen an den unterschiedlichen Patientenzahlen liegt. Grosfeld (25) untersuchte 252 Kinder mit PDA und Indometacintherapie im Vergleich zu 764 Kindern ohne PDA und ohne Indometacintherapie. Die Inzidenz der NEC lag hier in der Gruppe der Indometacinbehandelten bei 35% (90 von 252 Patienten) und in der Gruppe ohne PDA bei 13,7% (105 von 764 Patienten).

Außer den bisher genannten gehören die *Polyzytämie* und auch die *Anämie* zu den für die NEC verdächtigen Risikofaktoren (2, 18, 21, 40, 79, 51).

Kliegman et al. (40) gehen von einer Polyzytämie ab einem Hämatokrit von >65% und von einer Anämie ab einem Hämatokrit von <35% aus. Ihren Untersuchungen zufolge trat eine Polyglobulie in 8,1% (10/123) und eine Anämie in 8,9% der Fälle mit NEC auf. E. Martinez-Tallo et al. (51) stellten einen Hämatokrit von >65% in 4% ihrer Fälle fest. Diese Ergebnisse entsprechen in etwa auch denen aus dem KMS. Hier lag ein hoher Hämatokrit (>65%) in 4,2% der Fälle vor und ein niedriger HKT (<35%) in 14,6% der Fälle. Der Mittelwert des Hämatokrits lag bei 47,5% (+/-10%). Insgesamt ist also der mit Abstand größere Teil der NEC-Patienten weder anämisch noch zeigen sich Polyglobuliezeichen.

Ein vorzeitiger Blasensprung, der in der Literatur auch als prädisponierender Faktor zur Entwicklung einer NEC angegeben wird, trat in unserer Studie bei einem Viertel der Patienten auf. Kliegman et al. (40) beschreiben eine Häufigkeit des PROM von 28% (27/123), Thomas und Krishnan (80) sogar von 60,8%. Bei den Letztgenannten zeigte sich allerdings im Vergleich zur Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied (60,8% vs. 63%). In den Untersuchungen von Martinez-Tallo (51) dagegen wird die PROM-Häufigkeit mit, im Vergleich zu den vorher genannten Ergebnissen, niedrigeren 17% beschrieben. Der Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe war hier deutlich signifikant (17% vs. 2%). Auch in Bezug auf die allgemeine PROM-Häufigkeit von 5% (55) zeigt sich bei den Kindern, die später an NEC erkrankten, in allen oben genannten Studien ein auffällig höherer Anteil. Die bisherigen Untersuchungsergebnisse lassen den Schluss zu, dass ein vorzeitiger Blasensprung wahrscheinlich ein erhöhtes Risiko einer späteren NEC-Entwicklung mit sich bringt.

Auch die *Ernährung* der Neugeborenen spielt scheinbar bei der Entstehung der NEC eine Rolle, da die Erkrankung intrauterin sehr selten auftritt (56). Kliegman und Fanaroff beschreiben, dass die Häufigkeit bei Kindern, die hyperosmolare Formelnahrung erhalten haben höher ist, als bei Kindern, die mit Muttermilch gefüttert wurden. Der Grund hierfür liegt möglicherweise in einer Schädigung der Darmschleimhaut durch hypertone Formelnahrung. Zusätzlich fehlt diesen Neugeborenen der Schutz durch immunprotektive Faktoren, die in der Muttermilch enthalten sind (37, 42, 61).

In unserer Studie wurden insgesamt 54,2% (26 von 48) der Patienten ausschließlich mit Formelnahrung ernährt und weitere 43,1% (21 Patienten) mit einer Kombination

aus Muttermilch und Formelnahrung. Nur ein Kind (2,1%) erhielt allein Muttermilch bevor die NEC entstand, ähnliches zeigen die Ergebnisse einer Studie über neun Jahre aus den USA (40). Hier erhielten 59% der Neugeborenen Formelnahrung, 30% eine Kombinationsnahrung und 7% Muttermilch. An diesen Ergebnissen wird deutlich, dass das Risiko eine NEC zu entwickeln für Muttermilch genährte Kinder geringer ist.

Zusätzlich zu der Form der Nahrung wurde in der Studie des KMS auch die Nystatingabe aufgrund der Hyperosmolarität dieses Wirkstoffes dokumentiert. Nystatin erhielten 20 der 48 (41,7%) Neugeborenen, dabei handelt es sich um einen auffällig hohen Anteil der später an NEC erkrankten Kinder. Somit kann man nicht ausschließen, dass Nystatin auch einen Teil zur Entwicklung der NEC beigetragen haben könnte.

Ergänzend bleibt zu erwähnen, dass in der Studie des KMS von den 48 Kindern 31 (64,6%) vollständig oral ernährt wurden. Dieser Anteil ist auffällig groß und zeigt, dass nur in 35,4% der Fälle die orale Nahrung durch teilparenterale Nahrung ergänzt wurde und somit auch nur bei einem geringeren Anteil der Neugeborenen der noch unreife Darm entlastet bzw. unterstützt wurde. Keiner der Patienten wurde ausschließlich parenteral ernährt. In anderen Publikationen zeigen die Ergebnisse allerdings, dass bei frühzeitigem Aufbau der enteraler Ernährung das Risiko an NEC zu erkranken eher sinkt (10, 12, 53, 63), so dass die enterale Ernährung als Risikofaktor weiterhin sehr fraglich ist und der hohe Anteil enteral ernährter Patienten in unserer Studie auch zufällig sein kann. Es wurde versucht auch die Steigerungsrate der Nahrung zu ermitteln, was bei 26 der 48 Patienten gelang, sie lag nur in 23,1% der Fälle über 5ml/d/kg. Nach diesen Ergebnissen scheint die Steigerungsrate wohl keinen Einfluss auf die Inzidenz der NEC zu haben. Diese Schlussfolgerung stimmt mit den Ergebnissen von Gross (26), Lucas et al. (49), Tyson et al. (82), sowie den vergleichenden Auswertungen von Mihatsch et al. (53) überein.

Neben den oben genannten zum Teil pathologischen Auffälligkeiten, die in der Literatur bereits als mögliche Risikofaktoren genannt werden, wurden in der Studie des KMS noch folgende Befunde festgehalten, um den Zustand der Neugeborenen genauer zu beschreiben und eventuell weitere Situationen, die zu einer Hypoxämie des Darmes führen, zu erkennen.

3 Kinder (6,3%) benötigten eine Herz-Kreislauf-Reanimation im Kreissaal.

Intubiert und beatmet wurden 16 der Neugeborenen (33%) bereits im Kreissaal. Eine Katecholamingabe zur Kreislaufstabilisierung war bei elf der Neugeborenen (22,9%) nötig und der postpartale Laktatwert lag bei 64,7% der Studienpatienten oberhalb des Normwertes.

Alle oben genannten perinatal erfassten Daten sind gegenüber reifgeborenen Kindern deutlich häufiger. Diese Angaben belegen somit die Unreife der Studienpatienten. Die insuffiziente Situation der Vitalfunktionen, die dadurch beschrieben wird, kann natürlich auch zu einer Mangelversorgung des Darmes und dadurch zu der Entstehung einer NEC beitragen. In der Literatur lagen keine Angaben zum Vergleich vor.

Da auch Bradykardien zu einer Hypoxämie des Gastrointestinaltraktes führen können, werden diese in der Studie von J. C. Patel et al. (60) als mögliche Risikofaktoren untersucht. Er gibt diese mit einer Häufigkeit von 27,5% (19 von 69) an. Damit liegt sein Ergebnis noch deutlich unter denen des KMS. Hier hatten 24 von 48 Neugeborenen (50%) rezidivierende stimulationsbedürftige Bradykardien. Es ist also durchaus möglich, dass diese temporäre Kreislaufinsuffizienz die Entstehung einer NEC begünstigt. Nicht zu vergessen ist hierbei aber die Tatsache, dass Bradykardien bei Frühgeborenen mit höherer Häufigkeit auftreten als bei Reifgeborenen.

Neben den Bradykardien wird in den Untersuchungen von Patel (60) auch das Auftreten einer Hyperbilirubinämie dokumentiert, diese machte daraufhin eine Phototherapie nötig. Von seinen 69 Studienpatienten hatten 47 (68,1%) postpartal erhöhte Bilirubinwerte. Auch im Patientenkollektiv des KMS war diese Laborveränderung mit 45,8% (22 von 48) häufig. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Unreife des Gastrointestinaltraktes bei den Erkrankten.

Neben den bisher genannten möglichen Risikofaktoren bleiben noch Erkrankungen des ZNS zu nennen, die bei einer Häufigkeit von 33,3% (16 von 48) auch ein deutliches Zeichen der Unreife der Patientengruppe sind. Hier sind besonders Hirnblutungen und die Ausbildung eines Hydrocephalus gemeint. Patel (60) beschreibt die Häufigkeit bei seiner Patientengruppe mit einem sehr ähnlichen Wert von 36,2%.

Auch Chromosomenanomalien wie die Trisomie 21 sind in der Gruppe der NEC-Erkrankten im Vergleich zur allgemeinen Häufigkeit von <1% (43) relativ erhöht. In dieser Studie lag eine Häufigkeit von 2,1% vor und bei Patel im Vergleich dazu eine

von 3%. Neben der Trisomie 21 lag bei einem Neugeborenen des KMS eine numerische Chromosomenaberration (Polyploidie-Mosaik) vor. Dies ergibt eine Gesamthäufigkeit der Chromosomenanomalien von 4,3%.

Abschließend lässt sich bezüglich der Risikofaktoren sagen, dass die meisten in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren durch die Frühgeburtlichkeit begründet sind. Die Unreife der NEC-Patienten ist der größte Risikofaktor (18).

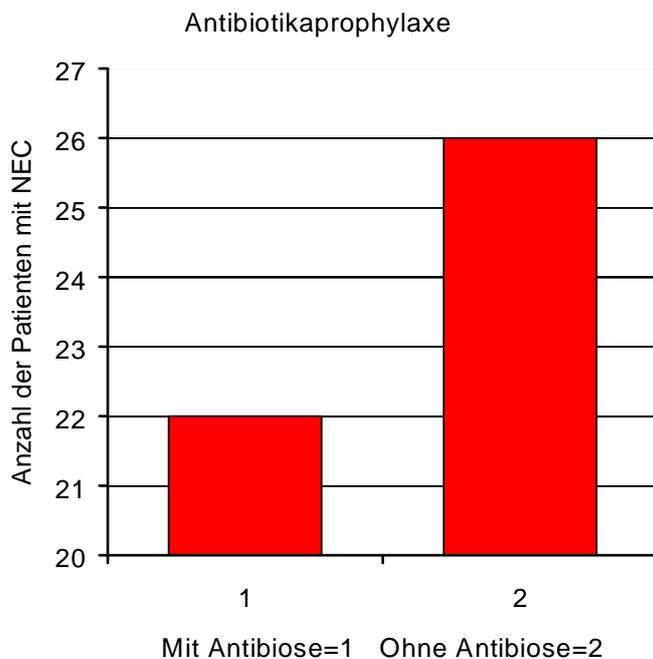
V.5 Antibiotikaprophylaxe

In der Literatur wird der Zusammenhang zwischen Bakterien und deren Toxinen und der Entstehung einer NEC als wahrscheinlich angenommen, obwohl der genaue Pathomechanismus dieser Erkrankung nicht geklärt ist (37, 38, 40, 42, 51, 54, 56, 69, 68, 74).

In den Studien von Egan et al. (20) und Grylac und Scanlon (28) konnte nachgewiesen werden, dass durch den prophylaktischen Einsatz von Aminoglycosiden die Inzidenz der NEC abnimmt.

Entgegen unseren Erwartungen und den Angaben in der Literatur (8, 20, 28, 41) standen bereits vor dem Auftreten des Verdachtes auf NEC 22 Kinder (45,8%) und bei Auftreten der ersten Symptome immer noch 14 Kinder (29,2%) der Studie des KMS unter einer Antibiotikatherapie. Es handelt sich hier also um fast ein Drittel der Kinder, die trotz antibiotischer Prophylaxe u.a. auch mit Aminoglycosiden eine NEC entwickelten. Dadurch erscheint sowohl das Mitwirken von bakteriellen Erregern bei der Entstehung einer NEC als auch die zum Behandlungskonzept der NEC gehörige antibiotische Therapie fragwürdig und bedarf weiterer Untersuchungen.

Graphik Nr. 2



V.6 Alter bei Verdacht auf NEC

Das Alter der Kinder zu Beginn der Symptomatik liegt in der Literatur zwischen einem Lebenstag und drei Monaten (2, 18, 21, 40, 42, 51, 78, 80, 84).

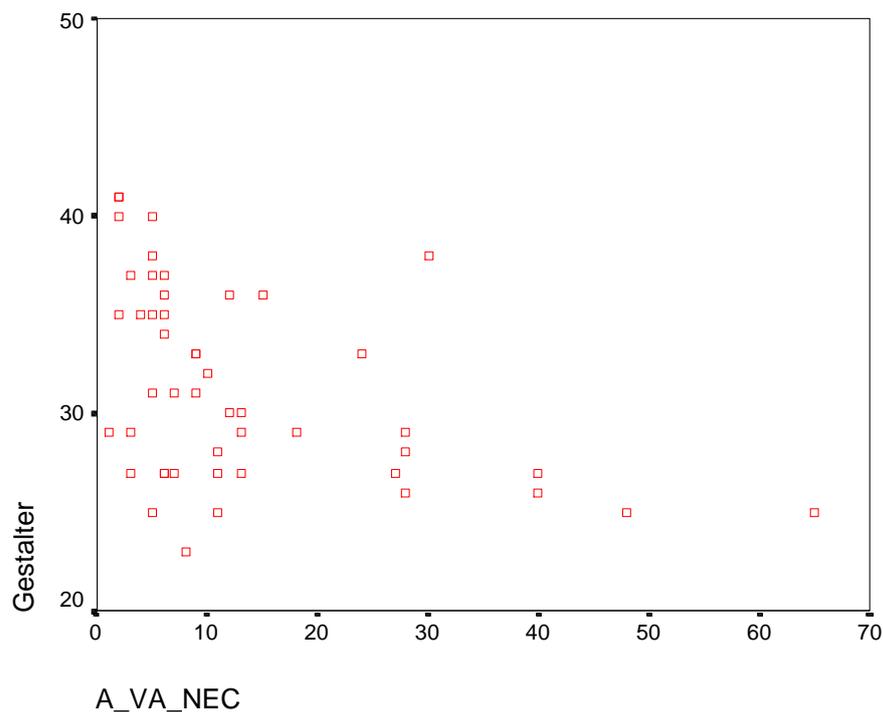
Kliegman et al. (40) gibt das Alter bei Verdacht auf NEC im Mittel mit 12 Tagen an und stellt einen deutlichen Häufigkeitsanstieg am dritten Lebenstag fest.

In der Studie von Andrews et al. (2) zeigt sich ein Häufigkeitsgipfel in den ersten 48 Stunden und bei Wiswell et al. (84) ist eine deutliche Mehrheit am ersten Tag zu erkennen. Bei Wiswells Studienpatienten handelt es sich ausschließlich um Reifgeborene Kinder, die an NEC erkrankten. Seine Ergebnisse korrelieren mit den Angaben in der Literatur (18, 78, 80), die ein inverses Verhältnis zwischen dem Alter beim Auftreten der NEC und dem Gestationsalter beinhalten. Das bedeutet, dass die Reifgeborenen früher an NEC erkranken als die Frühgeborenen mit einem geringen Geburtsgewicht. Ebenso zeigte die Studie von Sonntag et al. (74), in die nur Neugeborene mit einem sehr kleinen Geburtsgewicht von 580-1475g

aufgenommen wurden, ein dieser These entsprechend hohes Alter bei Auftreten der ersten klinischen Symptome einer NEC. Das Alter lag im Mittel bei 19,3 Tagen (8, 37).

Auch in den Ergebnissen der Studie des KMS zeichnet sich, wie aus der Graphik ersichtlich, eine Tendenz hinsichtlich des inversen Verhältnisses dieser oben genannten Parameter ab. Alle Kinder, die die NEC erst nach einem Monat entwickelten, waren Frühgeburten (Geburt vor der 37. SSW).

Graphik Nr. 3



Gestalter = Gestationsalter

A_VA_NEC = Alter bei Verdacht auf NEC

Die ersten klinischen Symptome der NEC traten bei den Patienten des KMS zwischen dem ersten und dem 65. Lebenstag auf. Es ergab sich ein Mittelwert von 12,8 Tagen (72, 79). Diese Ergebnisse stimmen mit den bereits veröffentlichten Zahlen überein. Den bereits erwähnten Häufigkeitsgipfel, den Kliegman et al. am dritten Lebenstag feststellte, kann man an den Ergebnissen des KMS allerdings nicht ersehen.

Neben der oben bereits erwähnten bei den Patienten auftretenden Emesis wurden bei Kliegman et al. zusätzlich die galligen Refluxe gesondert aufgeführt. Sie traten bei seinen 123 Studienpatienten bei immerhin 13 (10,5%) von ihnen auf.

Die Ergebnisse der Studie des KMS ergaben ebenfalls eine auffällige Mehrheit beim Auftreten des geblähten Abdomens (91,7%). Auch die Symptome Hämatochezie (50%), Emesis (52%), Erythema abdominalis (39,6%) und "stehende Darmschlingen" (18,8%) traten mit einer mit den Angaben in der Literatur zu vereinbarenden Häufigkeit auf. Zu einer Temperaturinstabilität kam es bei den Patienten des KMS allerdings deutlich häufiger. Statt den oben erwähnten 4% litten bei uns 25% unter dieser Komplikation der schweren Erkrankung. Genauso oft (25%) traten bei unseren Patienten gallige Refluxe auf, die sich in der Literatur in weniger als der Hälfte der Fälle zeigten.

Neben den bereits genannten klinischen Manifestationen der NEC wurde im Schwabinger Krankenhaus zusätzlich eine vermehrte Venenzeichnung der Bauchdecke dokumentiert, diese lag mit 35,4% bei über einem Drittel der Patienten vor.

Durch den meist sehr schlechten Allgemeinzustand der Patienten mit NEC entwickeln sich septische Symptome mit begleitenden Apnoen. In den Studien von Kliegman (40) und Thomas (80) zeigte sich diese absolute respiratorische Insuffizienz in 26 bzw. 41% der Fälle. Bei den Patienten des KMS fiel diese Situation sogar bei 56% der Patienten auf und führte bei ihnen zu einer Intubation und Beatmung.

Auffällig war, dass nur 3 Kinder der 48 Patienten des KMS bereits vor dem akuten Verdacht auf NEC Zeichen einer Magen-Darm-Störung zeigten. Die Erkrankung zeigt sich also initial symptomarm, was das erkrankte Organ betrifft, und ist daher anfangs schwierig zu diagnostizieren.

Auch im weiteren Verlauf dokumentierten wir in dieser Studie das Auftreten der oben genannten klinischen Auffälligkeiten. Es fiel auf, dass die Häufigkeit sowohl der Refluxe als auch der blutigen Stühle abnahm, was wohl dadurch zu erklären ist, dass die Kinder bei Verdacht auf NEC unter Nahrungskarenz gestellt wurden. Dagegen wurden die stehenden Darmschlingen und auch das Bauchdeckenerythem häufiger, dies zeigt das Fortschreiten der intraabdominellen Entzündung.

V.8 Radiologische und sonographische Befunde

Als NEC-verdächtige radiologische und auch sonographische Zeichen werden Pneumatosis intestinalis und Luft in der Portalvene beschrieben.

Zusätzlich kann durch Entstehung von Darmperforationen bei progressivem Entzündungsverlauf ein Pneumoperitoneum radiologisch sichtbar werden (8, 18, 41, 42, 56, 60, 73, 78, 80).

Unter Pneumatosis intestinalis versteht man gasgefüllte Zysten in der Submucosa und der Subserosa der Darmschleimhaut, die durch gasbildende Bakterien oder durch das Eindringen von Luft aus dem Darmlumen im Verlauf der Entzündung entstehen können (27, 42, 56).

In der Studie des KMS zeigte sich intramurales Gas zu Beginn der Symptome in 43,8% (31 der 48 Patienten) der Röntgenuntersuchungen, dieser Anteil stieg bis zum Tag der Operation auf 64,6% an. Sonographisch lag die Nachweishäufigkeit der Pneumatosis intestinalis mit 41,7% am ersten Tag der Symptome der NEC und 56,3% am Tag des operativen Eingriffs leicht darunter.

Auch Kliegman et Fanaroff beschreiben einen beobachteten Anstieg dieses für NEC pathognomonischen radiologischen Zeichens der Pneumatosis. In Ihrer Studie lag die Häufigkeit allerdings nur bei knappen 37% (41). Dieser Wert ist auch im Vergleich zu anderen Ergebnissen in der Literatur, die zwischen 60% und 86% angegeben werden niedrig. Eventuell ist die Ursache dafür darin zu finden, dass die radiologische Untersuchung in ihrer Studie erst in einem späteren Stadium der Erkrankung erfolgte. Durch Aszites und auch bei einem Pneumoperitoneum ist die intramurale Gasansammlung radiologisch oft nur diskret oder gar nicht dargestellt (16, 27).

Gas in der Portalvene zeigt sich erst in einem sehr fortgeschrittenen Stadium der NEC und wird möglicherweise durch ein direktes Eindringen von gasbildenden Bakterien hervorgerufen (16, 56). In der Literatur wird dieses radiologische Zeichen mit einer Häufigkeit von 0 bis 32% beschrieben. In der Studie des KMS zeigte sich auf den Röntgenbildern bei 6 Patienten (12,5%) zum Zeitpunkt der ersten Symptome und bei 10 Patienten (20,8%) am Tag der Operation Luft in der Portalvene. Interessanter Weise ist hier die Inzidenz sonographisch höher. Am Tag der beginnenden Symptomatik fiel bereits bei 12 Kindern bei der Ultraschalluntersuchung Gas in der Vena porta auf, dabei handelt es sich um doppelt so viele Patienten im

Vergleich zu denen die radiologisch einen positiven Befund aufwiesen. Die Sonographie zeigt offenbar in der Diagnostik Vorteile.

Eine radiologisch sichtbare Perforation zeigt sich durch Luftsicheln unter dem Zwerchfell und war in der Studie des KMS bei 16 Kindern (33,3%) schon bei NEC-Verdacht und bei 18 der an NEC Erkrankten (37,5%) am Tag der Operation nachweisbar. Hier fiel eine Differenz im Vergleich zu den intraoperativen Befunden auf, bei denen in 25 (52,1%) Fällen eine Perforation vorlag. Das heißt, dass nur bei 72% der Patienten radiologisch die Perforation präoperativ gesichert werden konnte. Sonographisch hingegen wurde die Perforation wesentlich seltener erkannt. Bei 7 Kindern (14,6%) wurde am Tag der Operation der Verdacht auf eine Darmperforation geäußert.

In der Literatur wird eine Perforationshäufigkeit von 38 bis 65,2% bei Neugeborenen mit NEC angegeben (8, 41, 60). Unsere Ergebnisse stimmen demgemäß mit den bereits veröffentlichten überein.

V.9 Hämatologische und mikrobiologische Laborbefunde

V9.a Hämatologisch

Es gibt keine Laborparameter, die spezifisch für die Diagnose der NEC sind. Die Laboranalysen dienen in erster Linie dazu, die klinischen Eindrücke zu bestätigen und den Verlauf zu dokumentieren, damit sowohl eine Verschlechterung als auch eine Verbesserung der Situation schnell erkannt wird (70). Eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes, insbesondere der weißen Blutzellen und der Blutplättchen, der Blutgase, des pH-Wertes, der Elektrolyte und der unspezifischen Entzündungswerte (CRP, Blutsenkungsgeschwindigkeit) wird daher empfohlen (8, 42, 51, 72, 78).

Eine Zu- oder Abnahme der Leukozytenzahl und dabei eine Verschiebung zugunsten der unreifen Zellen werden in Zusammenhang mit der NEC beschrieben (42, 56). Anzeichen für eine Exazerbation der Erkrankung sind stark abfallende Granulozyten- und Thrombozytenwerte. Kommen in diesem Fall noch Azidosezeichen und schwere Elektrolytverschiebungen hinzu, hat die Schwere der NEC so sehr zugenommen, dass man eine chirurgische Intervention in Betracht ziehen muss (56).

Leukopenien werden in der Studie von Martinez-Tallo et al. mit einer Häufigkeit von 37% angegeben (51). Einige Autoren erwähnen, dass in ihren Patientengruppen Leukopenien auftraten, allerdings ohne diese quantitativ aufzuführen (8, 42, 72).

In der Studie des KMS traten im Gegensatz dazu weder zu Beginn der Symptome noch im Verlauf Leukopenien (<500) bei den Patienten auf, dennoch sollte ein Absinken der Leukozytenzahl in einen kritischen Bereich als Zeichen für eine Progression der Erkrankung gewertet werden.

Die Thrombozytenzahlen dagegen lagen bereits am Anfang der NEC bei 13% der Erkrankten aus dem KMS unter 100000/ μ l und im weiteren Verlauf fielen sie bei insgesamt 23% der Patienten unter diese Grenze. Diese Ergebnisse stimmen mit denen aus der Studie von Martinez-Tallo et al., in denen 21% der Kinder im Verlauf eine Thrombozytopenie entwickelten überein (51).

Die Bestimmung der Thrombozytenzahl sollte daher auf keinen Fall unbeachtet bleiben, allein um die Gefahr einer möglichen Blutung im Verlauf der NEC einschätzen zu können. Die Thrombozytopenie allein ist jedoch kein NEC-relevanter diagnostischer Parameter. Zu den Entzündungszeichen wie Leukozytose oder erhöhte CRP-Werte fehlen in der Literatur genauere Angaben. Es wird allerdings beschrieben, dass diese Parameter zu Beginn der NEC nur bei wenigen Patienten nachweisbar sind und erst während des weiteren Fortschreitens der Erkrankung bei einem Großteil der Patienten einen pathologischen Anstieg zeigen (75).

Dieser Verlauf war in den Untersuchungen aus dem KMS auch deutlich zu erkennen. Während zu Beginn der klinischen Symptomatik erst 5 Kinder (10,9%) eine Leukozytose

(> 20000/ μ l) aufwiesen, hatten am Tag der Operation schon gut doppelt so viele Patienten (22,9%) stark erhöhte Leukozytenzahlen. Ebenso verhielt es sich mit der Bestimmung des C-reaktiven Proteins, welches zu Beginn bei 43,8% und im Verlauf dann sogar bei 62,5% der Erkrankten erhöht war.

Die Analysen dieser Parameter sind zwar unspezifisch und reichen zur Diagnosestellung nicht aus, doch sie scheinen sensibel genug, um den Verlauf einschätzen zu können.

Eine weitere Hilfe, um die Schwere der Erkrankung zu charakterisieren, ist die Bestimmung des pH-Wertes im Blut. Auch hier werden keine genauen Zahlen in der Literatur in Zusammenhang mit der NEC beschrieben.

Der pH-Wert zeigte sich in der Studie des KMS deutlich im unteren Grenzbereich. Der Mittelwert lag je nach Zeitpunkt der Kontrolle zu Beginn der Symptome bzw. am Tag der OP zwischen 7,35 (SD \pm 0,09) und 7,4 (SD \pm 0,15). Eine zu erwartende azidotische Stoffwechsellage aufgrund der Schwere der Erkrankung konnte hier nicht nachgewiesen werden.

V9.b Mikrobiologisch

Epidemiologische Untersuchungen unterstützen die Meinung, dass mikrobiologische Organismen direkt oder indirekt durch ihre Toxine an der Entstehung einer NEC beteiligt sind (21, 37, 41, 42, 51, 56, 61, 78, 80). Diese können zum Beispiel im Blut, im Stuhl, im Nasenrachenraum, selten auch im Liquor und besonders bei bereits erfolgter Perforation der Darmwand auch in der Peritonealflüssigkeit nachgewiesen werden (8, 51, 56).

Allerdings zeigen die Ergebnisse verschiedener Studien in 65% bis 90% der Fälle keinen Erregernachweis (8, 41, 42).

In der Studie des KMS lag eine positive Blutkultur in 16,7% der Fälle vor, was mit den Werten von Schullinger et al. (72) und auch Martinez-Tallo et al. (51), die Häufigkeiten von 16,3% bzw. 20,8% angeben, in Übereinstimmung steht. In den Untersuchungen von Kliegman et al. werden etwas höhere Werte beschrieben. Diese liegen zwischen 30 und 35% (41, 42).

Bei der Wertung dieser Ergebnisse bleibt zu beachten, dass häufig ein Großteil der Patienten bereits vor dem Verdacht auf NEC, eine antibiotische Therapie erhält. Bei Kliegman et al. (41) waren es 57,7% und auch in der Studie des KMS mit 45,8% fast die Hälfte der Erkrankten, die bei Abnahme der Blutkultur bereits vorbehandelt waren.

Des Weiteren war festzustellen, dass 14 (29,2%) Patienten des KMS nicht nur vorher, sondern sogar bei Beginn der Symptome der NEC unter Antibiotikatherapie standen, wodurch eine rein infektiöse Genese doch als unwahrscheinlich anzunehmen ist. Auch Kliegman beschreibt diese Auffälligkeit. Bei seinen Patienten fiel außerdem auf, dass kein Unterschied in der Schwere der Erkrankung und in der Mortalität der Patienten vorlag, die vor Beginn der NEC bereits Antibiotika bekommen haben im Vergleich zu denen, die keine Antibiotika zuvor erhalten haben (41). Diese Ergebnisse widersprechen ebenfalls der These, dass die NEC allein durch bakterielle Erreger ausgelöst werden könnte.

Anhand der Ergebnisse und den Angaben in der Literatur zeigt sich, dass eine Antibiotikagabe weder den Ausbruch von NEC verhindert, noch die NEC zur Abheilung bringt. Andererseits ist bei positiver Blutkultur die Mortalität eindeutig erhöht (41, 72). Schullinger et al. beschreiben positive Blutkulturen bei 23% der verstorbenen Patienten und nur bei 7,8% der Überlebenden (72). Diese Tendenz ist auch bei den Erkrankten des KMS deutlich zu erkennen, bei denen 40% der Verstorbenen eine positive Blutkultur aufwiesen, während bei den Überlebenden nur bei 10,5% der Fälle Erreger im Blut nachweisbar waren. Die Prognose verschlechtert sich also deutlich bei systemischer Aussaat der Erreger sofern eine Infektion vorliegt. Aufgrund dessen erscheint die Gabe von Antibiotika im Verlauf der NEC unverzichtbar.

Bei den Ergebnissen der Stuhlkulturen in der Literatur zeigte sich das Wachstum bakterieller Erreger in sehr unterschiedlicher Häufigkeit. Bell et al. (8) wiesen bei 57,9% meist zwei oder mehr Organismen im Stuhl nach. In der Studie des KMS war eine positive Stuhlkultur nur halb so häufig (25,6%) nachweisbar und in den Ergebnissen von Martinez-Tallo (51) zeigte sich eine positive Stuhlkultur in nur 16,6% der Fälle. Inwiefern die bakterielle Besiedlung des Darmes an der Genese der NEC beteiligt ist, bleibt also unklar. Da aber die Organismen, die im Blut, im Stuhl und in der Peritonealflüssigkeit nachgewiesen werden, hauptsächlich Bakterien der normalen Darmflora sind, scheint ein Zusammenhang zu bestehen. Einige Autoren sind der Meinung, dass der Übergang von einem erregerfreien Darm eines Feten zu einem komplett kolonisierten reifen Darm eines Kindes ein wichtiger Teil in der Entwicklung der NEC zu sein scheint (37, 41, 42).

Kommt es durch einen fulminanten Verlauf der NEC zu einer chirurgischen Intervention, so besteht die Möglichkeit intraoperativ einen Peritonealabstrich durchzuführen. In der Studie des KMS zeigte sich bei 63,3% in der Kultur ein Wachstum von ein oder mehr Erregern, die Ergebnisse in der Literatur sind vergleichbar. Bei den Untersuchungen von Martinez-Tallo et al. (51) beispielsweise waren 71% der Kulturen positiv und bei Schullinger et al. (72) hatten 50% der operierten Patienten einen positiven Erregernachweis in der Peritonealflüssigkeit.

In der Studie von Ricketts und Jerles wurde bei klinischem Verdacht auf eine intestinale Gangrän Peritonealflüssigkeit mit Hilfe einer Parazentese abpunktiert, auch hier waren die angelegten Kulturen in 51% positiv (64).

Die Ausbreitung der bakteriellen Organismen in der Bauchhöhle ist zum einen nach erfolgter Perforation zum anderen aber auch durch die nekrotisierende Entzündung möglich, die die intestinale Barriere zerstört und dadurch die Darmmukosa durchlässiger macht (37, 42, 56).

Lagen bei den Patienten meningitische Symptome vor, so wurde eine Lumbalpunktion durchgeführt (n=3) und der gewonnene Liquor kultiviert. In keiner der Kulturen war ein Wachstum pathologischer Erreger nachweisbar. Kliegman beschreibt einen Fall von 123 Fällen, bei dem im Liquorpunktat Bakterien zu finden waren (41). Mit einer Beteiligung des ZNS bei systemisch verlaufender NEC ist also nicht zu rechnen, diese zeigt sich nur in absoluten Ausnahmefällen.

Neben den nun bereits genannten Bakterienkulturen von Blut- und Stuhlproben sowie von Peritoneal- und Liquorflüssigkeit wurden in der Studie des KMS auch die Muttermilch und ein Nasenrachenabstrich bei allen 48 Kindern untersucht.

Letzterer war bei 33,4% in der Kultur positiv. Das Erregerspektrum stimmte hier mit dem der anderen bei den Patienten nachweisbaren positiven Bakterienkulturen überein. In der Literatur fehlen hierzu Angaben, ebenso fanden sich keine Angaben zu Kulturen der Muttermilch. Von den 48 Kindern des KMS wurden 22 gestillt, aber nur eins voll. Von den 20 angelegten Kulturen der Muttermilch waren in 36,7% pathogene Keime nachweisbar. Die positiven Ergebnisse aus dem Nasenrachenabstrich und den Muttermilchkulturen stimmen vom Keimspektrum größtenteils überein. Bei den nachgewiesenen Erregern handelte es sich maßgeblich um opportunistische Erreger des Darmtraktes.

Am häufigsten ist in der Literatur *Escherichia coli* und *Klebsiella* nachgewiesen worden (41, 51, 56, 72).

Darüber hinaus wurden folgende Erreger bei den an NEC erkrankten Kindern in weiteren Studien gefunden: *Staph. epidermidis*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Staph. aureus*, *Salmonellen*, *Rotaviren* und *Enteroviren* (8, 21, 37, 41, 42, 51, 56, 61, 72, 78, 80).

Als Anaerobier werden in erster Linie Clostridien genannt (41, 56, 78).

Ein spezifischer Mikroorganismus, der die NEC auslöst, wurde nicht isoliert (42).

Auch die Ergebnisse des KMS zeigen ein Vorherrschen der opportunistischen Erreger des Darmes. Nachgewiesen wurden in den verschiedenen Medien *Enterobacter*, *E. coli*, Clostridien species, Enterokokken und Klebsiellen. In den Blutkulturen wurde allerdings am häufigsten *Staphylokokkus epidermidis*

nachgewiesen. Das Hauptargument gegen eine Rolle dieses Keimes in der Entwicklung der NEC ist die hohe Isolationsrate dieses Erregers bei gesunden Neugeborenen (56), er gilt nur als fakultativ pathogen. Diese Tatsache trifft bekanntermaßen auch auf einen Großteil der anderen nachgewiesenen Erreger zu, womit der in der Literatur bereits geäußerte Verdacht, dass eine Infektion allein keine NEC hervorrufen könnte, bestätigt scheint (8, 41, 42, 56).

In Kombination mit anderen prädisponierenden Faktoren wie Unreife durch Frühgeburtlichkeit oder eine durch zum Beispiel Ischämie beeinträchtigte intestinale Barriere, scheint eine Pathogenität der Erreger möglich zu werden. In einer Kaskade von Ereignissen kann die Infektion dann letztendlich die NEC hervorrufen (41, 42, 56).

V.10 Konservative Therapie

Wie in der Literatur immer wieder beschrieben, war die erste Maßnahme bei Verdacht auf eine NEC auch im KMS bei allen Patienten, die sofortige Nahrungskarenz (40, 56, 72, 78). Diese dauert meist solange, bis die gastrointestinale Symptomatik sich gebessert hat. In der Regel erhalten die Patienten für 1 – 3 Wochen keine orale Nahrung (42, 72).

Aus den Ergebnissen der verschiedenen Kulturen ist bekannt, dass häufig mehr als ein Keim vorliegt, wenn überhaupt Keime nachweisbar sind, und dass sich ein Vorherrschen der Keime des Gastrointestinaltraktes zeigt (8, 56, 75, 72). Deshalb macht es Sinn eine Kombination von Antibiotika zu verabreichen, die u. a. gegen die gewöhnliche Flora der gastrointestinalen Mikroorganismen wirksam ist (8).

Entgegen der vermeintlich, statistisch anzunehmenden Wirksamkeit auf Antibiotika gibt es dennoch Überlegungen, die eine Abnahme der Inzidenz der NEC oder zumindest eine Verbesserung in der Therapie durch prophylaktische Unterdrückung der mikrobiologischen Flora des Darmes voraussagen (7, 8, 20, 28).

Den Patienten des KMS wurde in über der Hälfte der Fälle (52,1%) eine Kombination aus vier Antibiotika gegeben, 35,4% erhielten eine Dreierkombination. Fast alle der Kinder bekamen Metronidazol (85,4%), häufig in Kombination mit dem Aminoglycosid Tobramycin (60,4%). Zusätzlich wurde meist ein Cephalosporin der 3. Generation (z.B. Cefotaxim bei 56,3% der Kinder) und/oder Ampicillin (45,8%) verabreicht. In schweren Fällen setzte man noch Vancomycin (43,8%) in einer Viererkombination ein. 19 Kinder (39,6%) bekamen neben den oben aufgeführten Präparaten noch andere Antibiotika (z.B. Meropenem oder Imipenem).

Diese Therapie entspricht der in vielen Studien empfohlenen. In der Regel soll Ampicillin und Gentamicin (Aminoglykosid) verwendet werden, hierzu kann wenn nötig Vancomycin kombiniert werden. Im Falle einer Perforation bzw. dem Verdacht darauf, wird Metronidazol oder Clindamycin in das Behandlungsregime integriert (8, 41, 42, 56). Auch wenn immer noch nicht sicher ist, welche Rolle die bakterielle Infektion in der Genese der NEC spielt, so scheint sich die Antibiotikagabe zu bewähren. Immerhin wurden im KMS 23% der an NEC erkrankten nur konservativ behandelt und die Erkrankung kam zur Abheilung. Diese Erkenntnisse wurden bereits von verschiedenen Autoren beschrieben (21, 41, 45, 59, 81).

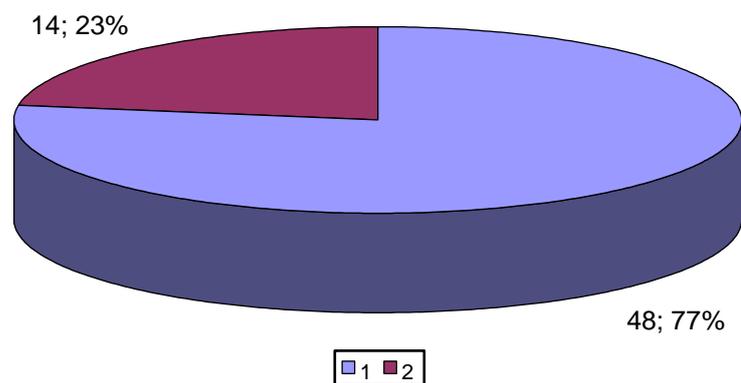
V.11 Operative Therapie

V11.a Konservative oder operative Therapie

Von 62 Patienten, die mit der Diagnose NEC im KMS behandelt wurden, wurden 48 Patienten (77,4%) operiert und 14 (22,6%) ausschließlich konservativ therapiert.

Graphik Nr. 5

Vergleich der Anzahl operierter Patienten mit der Anzahl konservativ
therapierter Patienten



1 = 48 operierte Patienten
Patienten

2 = 14 konservativ behandelte

In der Literatur liegt der Anteil der operierten Kinder zwischen 20% und 50% (21, 23, 41, 59). Die operative Therapie wird aber zum Beispiel bei Engum und Grosfeld sowie bei Bell et al. erst in Betracht gezogen, wenn ein Versagen der konservativen Therapie offensichtlich ist (8, 21). Im KMS wurden die Kinder zum Teil schon beim ersten Verdacht auf eine Verschlechterung mit einem Enterostoma versorgt, um der Entwicklung einer Sepsis oder gar einer akuten Schocksymptomatik zuvorzukommen. Dieses Vorgehen wird u. a. durch die Ergebnisse von Koloske gestützt. Er beschreibt ein Sinken der Mortalität bei frühzeitiger chirurgischer Intervention von 60% auf 30% (44). Mit dem Verfahren der Parazentese wies er eine Darmgangrän bereits nach, bevor es zur Perforation gekommen war, welche dann in der Röntgenuntersuchung sichtbar wäre, und stellte die Indikation zur Operation dadurch früher (43). Auch in anderen Publikationen wird eine frühe Indikationsstellung zur Operation empfohlen (17, 59).

V11.b Zeitspanne vom Tag der ersten Symptome bis zur OP

Die chirurgische Intervention wurde im KMS so früh wie nötig durchgeführt. 14 der 48 operierten Kinder (29,2%) sind bereits am Tag, an dem die ersten Symptome auftraten, operiert worden. 2 der Patienten wurden erst am 9. Tag nach Beginn der NEC-verdächtigen Klinik operiert, bei beiden handelte es sich aber um zuverlegte Patienten, wodurch die Verzögerung erklärt wird. Einer dieser beiden Patienten verstarb postoperativ.

Im Mittel wurden die an NEC erkrankten Kinder 1,6 ($\pm 2,07$) Tage nach dem ersten Verdacht auf die Erkrankung operiert.

Auch bei Parigi et al. und in der Arbeit von Meusel wird ein frühes operatives Eingreifen beschrieben. Die Zeitspanne betrug bei Parigi et al. 1,7 ($\pm 1,5$) Tage und bei Meusel 1,4 ($\pm 0,9$) Tage (52, 58). Bei den Ergebnissen von Meusel wurde allerdings ein Patient, bei dem sich die Dauer bis zur OP aufgrund unklarer klinischer Symptomatik stark verzögerte, nicht in die Berechnung der Zeitspanne mit einbezogen. Das längste Intervall betrug bei seinen Untersuchungen 4 Tage (52).

V11.c Indikationen zur Operation

Als absolute Indikation zur chirurgischen Intervention gilt eine durch ein Pneumoperitoneum radiologisch nachgewiesene Darmperforation (8, 38, 39, 71, 63, 33). Des Weiteren erhärtet sich bei einer akuten Verschlechterung des Allgemeinzustandes und bei einem deutlichen Erythem der Bauchdecke der

Verdacht auf eine Darmnekrose und einen Bauchdeckenabszess. Somit gelten auch diese klinischen Gegebenheiten als Indikation zur Operation (60, 61, 72).

In dieser Studie wurde bei 21 Patienten (43,8%) aufgrund eines röntgenologischen Pneumoperitoneums operiert, bei 18 Patienten (37,5%) kam es zu einer akuten Verschlechterung des Allgemeinzustandes und zu einer konservativ nicht mehr beherrschbaren Situation mit stark reduzierten Vitalparametern, so dass man sich zur Operation entschloss und 9 der Patienten (18,8%) wurden operativ behandelt, da bei ihnen ein derart deutliches Bauchdeckenerythem auftrat, dass der Verdacht auf eine Darmgangrän mit eventuell zusätzlich schon bestehendem Bauchhöhlenabszess nahe lag.

Diese prozentuale Verteilung stimmt mit den bereits veröffentlichten Ergebnissen überein (8, 40, 41, 59).

V11.d Unterschiede des operativen Vorgehens

Bei der Art des chirurgischen Vorgehens werden in verschiedenen Zentren verschiedene Operationsverfahren als Standard eingesetzt. Es besteht die Möglichkeit der alleinigen Resektion des nekrotischen und stark entzündlich veränderten Darmanteils mit anschließender Anastomose (1, 15, 42, 59, 61, 64), der Resektion mit anschließender Anlage eines Enterostomas (17, 21, 42, 61, 64, 72) oder der alleinigen Anlage eines Enterostomas soweit distal wie möglich (17, 42, 50, 58, 61).

Diese unterschiedlichen Therapieverfahren bringen unterschiedliche Vorteile aber auch Risiken mit sich. Entscheidet man sich für eine alleinige Resektion mit primärer Anastomose so wie es von Parigi et al. (59) und Ade-Ajayi et al. (1) als zufriedenstellenste Methode empfohlen wird, muss der Patient im besten Fall nur einmal operiert werden. Dafür kann es hier aber zu einem großen Darmlängenverlust kommen, so dass die Ernährung und dadurch die körperliche Entwicklung im weiteren Verlauf problematisch werden können. Im ausgeprägtesten Fall kann der Patient ein Kurzdarmsyndrom entwickeln (35, 57, 60, 78). Kliegman et al. empfehlen daher bei Beteiligung langstreckiger Darmanteile abzuwarten und 12-48 Stunden später eine Relaparatomie durchzuführen, da hier eine Resektion während des ersten Eingriffs mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einem Kurzdarmsyndrom führen würde (42).

In der Literatur ist die primäre Resektion mit Anlage eines Enterostomas als am häufigsten angewandte Methode beschrieben (1, 8, 17, 21, 29, 41, 42, 59, 64, 72).

Haberlik et al. veröffentlichten 1994 Ergebnisse, in denen ein Drittel der Patienten, die mit einem Ileostoma versorgt wurden, Ernährungsprobleme aufwiesen. Die Gewichtszunahme verlief so zögerlich, dass bei 32% dieser Kinder eine frühere Enterostomarückverlagerung als geplant nötig war (29). Ähnliche Probleme im Zusammenhang mit der Enterostomie wurden auch von Ade-Ajai et al. beschrieben (1). In der Studie des KMS traten Komplikationen dieser Art nur bei 2 Patienten (4,2%) auf, wobei diese beiden Patienten zusätzlich zu denen gehörten, bei denen eine langstreckige primäre Resektion nötig war und die später ein Kurzdarmsyndrom entwickelten. Die Ernährung war also auch aufgrund des Verlustes der Resorptionsfläche bereits erschwert.

Im KMS wurden wenn möglich alle Patienten, bei denen eine chirurgische Intervention nötig war, mit einer dekompressiven Enterostomie ohne primäre Resektion versorgt. Man entschied sich für dieses Verfahren, um den Verlust von Abschnitten des Magen-Darm-Traktes so gering wie möglich zu halten. Durch das Ausschalten des schwer entzündeten Darmes aus der Magen-Darm-Passage, hat dieser die Möglichkeit sich zu regenerieren (42). Bei der zweiten Operation, der Enterostomarückverlagerung, müssen möglichst nur die Enden des Enterostomas vor der Anastomosierung angefrischt und die bereits vernarbten Anteile, sofern sie Engstellen hervorgerufen haben, entfernt werden (50). Somit bleiben die Gesamtresektionslänge und das Risiko später ein Kurzdarmsyndrom zu entwickeln gering. Zusätzlich ist es makroskopisch in der akuten Phase teilweise schwer zu unterscheiden, ob ein Darmabschnitt hämorrhagisch ist und eventuell wieder heilen kann oder ob bereits eine irreversible Nekrose vorliegt (42). Im ersten Fall würde man dann eine unnötige Resektion durchführen.

Nur in eindeutigen und sehr ausgeprägten Fällen entschied man sich dafür, eine primäre Resektion zusätzlich zur Enterostomaanlage durchzuführen, dies war in 9 Fällen (18,8%) nötig.

Auch Debeugny et al. entschieden je nach Schwere der Erkrankung, ob nur eine Enterostomie angelegt wird oder ob eine primäre Resektion zusätzlich erforderlich ist. Im Unterschied zu unserer Studie versuchten sie wenn möglich im ersten Eingriff bereits zu reseziieren und nur wenn sehr lange Darmabschnitte betroffen waren, wurde primär nicht reseziert und ausschließlich ein Enterostoma angelegt. Somit kam es in ihrer Studie mit insgesamt 36 operierten Patienten bei 26 (72%) von ihnen zu einer primären Resektion und bei 10 (27,8%) von ihnen zur alleinigen Erstellung

eines künstlichen Darmausganges (17). Die Ergebnisse zeigen sich also genau gegensätzlich zu den unseren (18,8% mit primärer Resektion, 81,2% ohne primäre Resektion). Die Anzahl der Patienten, bei denen es zum Verlust von Darmanteilen kam, war also bei der Vorgehensweise des KMS wesentlich geringer als in der Vergleichsstudie. Die Mortalität war in unserer Studie mit 20,8% vs.25% etwas niedriger als in der oben erwähnten Publikation (17).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse unserer Studie die von Luzzatto und seinen Kollegen publizierte Meinung unterstützen, dass es nicht nötig ist in der akuten Phase der NEC den gangränösen Darmabschnitt zu reseziieren. Es genügt die Anlage eines entlastenden Enterostomas. Bei der Wiederherstellung der Darmkontinuität kann dann eine eventuell notwendige Resektion von Stenosen, die sich im Verlauf entwickelt haben, durchgeführt werden (50).

Insbesondere wenn große Anteile des Darmes von der NEC betroffen sind, bleibt eigentlich nur die Methode ohne primäre Resektion, da eine Entfernung des gesamten Kolons oder auch großer Anteile des Dünndarms und vor allem der Ileozökalklappe ein hohes Komplikationsrisiko für den Patienten mit sich bringt.

V.12 Lokalisation der NEC, der Perforation und des Enterostomas

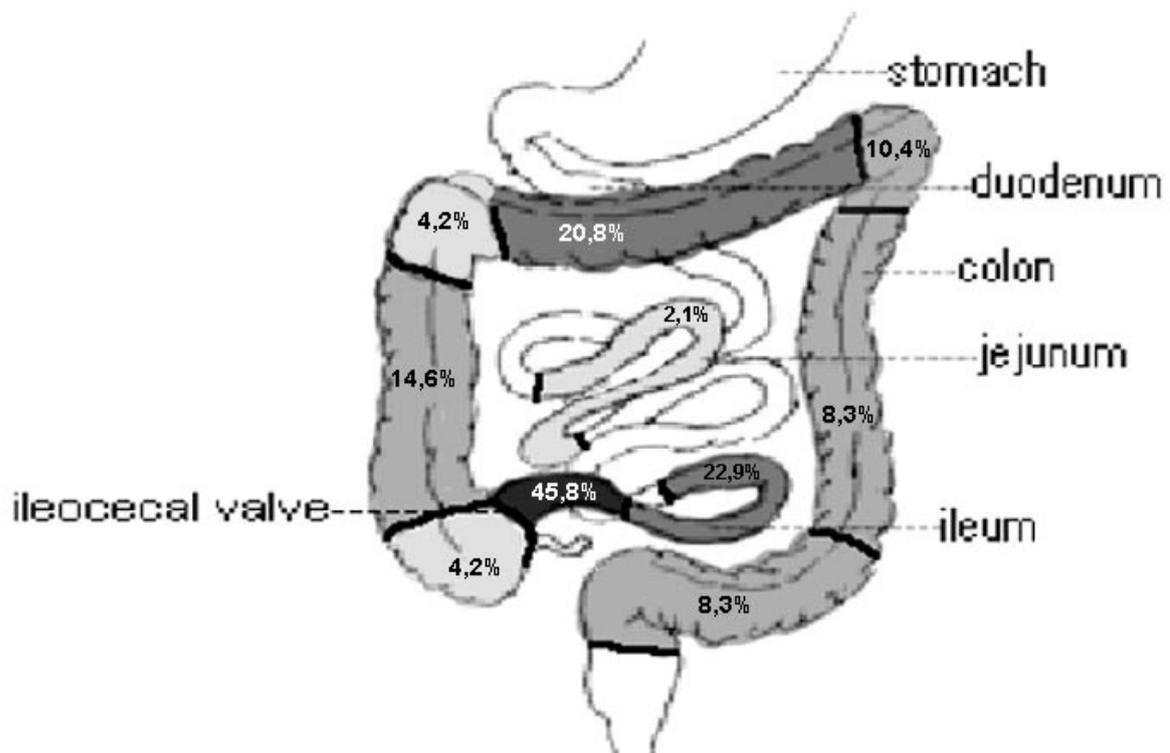
V12.a . Lokalisation der NEC

Die nekrotisierende Enterokolitis kann grundsätzlich alle Abschnitte des Darmes betreffen (38, 40, 35, 56). Am häufigsten ist laut den bisher publizierten Studien das terminale Ileum und das proximale Kolon betroffen (42, 46, 56, 60). Meist lässt sich die Lokalisation schon radiologisch durch eine Pneumatosis intestinalis im rechten unteren Quadranten des Abdomens vermuten (72).

Die Ergebnisse der vorgelegten Studie zeigen in Bezug auf die in der Literatur beschriebene Verteilung der NEC bezüglich der Lokalisation keine Auffälligkeiten. Der Übergang vom Ileum zum Kolon war am häufigsten betroffen. Insgesamt war die NEC genauso oft am Dünndarm wie am Dickdarm lokalisiert. Bei 20 Fällen (41,6%) hatte sich die NEC sowohl im Dünndarm als auch im Dickdarm ausgebreitet. Diese Variante wird auch von Kliegman und Fanaroff (42) beschrieben.

Die genaue Verteilung bei den 48 Patienten ist in der folgenden Graphik dargestellt.

Graphik Nr. 6



Nur in einer Veröffentlichung wird beschrieben, dass mit Ausnahme eines Patienten alle übrigen die NEC am Dickdarm entwickelten. Allerdings handelte es sich in dieser Studie nur um eine sehr kleine Patientengruppe von 7 operativ versorgten Kindern

(2). Somit kann die Verschiebung durch einen Zufall bei der geringen Anzahl bedingt sein.

V12.b Lokalisation der Perforation

Durch das Fortschreiten der Entzündung und die Entwicklung einer Nekrose kann es zur Darmperforation kommen, diese tritt meist in den ersten 12-48 Stunden der Erkrankung auf (71). In der Literatur werden Häufigkeiten von 42% bis 71% angegeben (2, 21, 46, 50, 51). Auch die Ergebnisse des KMS liegen in diesem Bereich, von den 48 operierten Patienten hatten 54,2% einen perforierten Darm.

Die Perforationen entstehen in den Darmabschnitten, in denen die NEC am ausgeprägtsten ist. Daher liegt sie ebenfalls am häufigsten im terminalen Ileum und im proximalen Kolon vor (21, 50, 78).

Das terminale Ileum war auch in der Patientengruppe des KMS am häufigsten perforiert (34,6%). Perforationen im Bereich des proximalen Kolons (Coecum, Colon ascendens, rechte Colonflexur und Colon transversum) waren mit 34,6 % genauso häufig.

Die Verteilung der Lokalisation der Perforationen zeigt sich in dieser Studie entsprechend den bisher veröffentlichten Ergebnissen (21, 46, 50).

V12.c Lokalisation des Enterostomas

Die entlastende Enterostomie sollte soweit proximal wie nötig und soweit distal wie möglich angelegt werden, damit den meist unreifen Neugeborenen bei der postoperativen Ernährung nicht zuviel Resorptionsfläche verloren geht (29).

Somit wird das Enterostoma meist im Bereich des Ileums angelegt, seltener auch im Bereich des Colons (29, 40, 42, 50). In der Studie des KMS war die angelegte dekompressive Fistel zu 81,3% im Bereich des Ileums (terminales und proximales Ileum), bei 2 Patienten im Bereich des ileojejunalen Übergangs (4,2%), bei 6 Kindern im jejunalen Darmanteil (12,5%) und nur bei einem der Patienten im Bereich des Colons (Coecum, 2,1%). Diese Lokalisationen und ihre Verteilung sind typisch und werden in der Literatur ebenso beschrieben (40, 42, 50). In der Studie von Haberlik et al. wurden sogar alle Enterostomata im Bereich des Ileums angelegt (29). Im Vergleich zu den anderen publizierten Ergebnissen scheint dies aber ein Einzelfall zu sein (40, 42, 59, 64).

V.13 **Komplikationen**

Komplikationen können krankheitsbedingt und therapiebedingt und sowohl bei konservativer als auch bei chirurgischer Therapie auftreten. Nicht selten kommt es nach Ablauf der NEC durch Narbenbildung zu Strikturen, die die Kontinuität des Magen-Darm-Traktes behindern (6, 75, 78). Der Nachweis gelingt durch eine Röntgendarstellung mit Hilfe eines wasserlöslichen Kontrastmittels (6, 35, 42, 50).

In der Patientengruppe des KMS kam es bei 27,1% der Fälle zu Strikturen, die aufgrund dessen erneut operiert werden mussten. Die Ergebnisse bereits veröffentlichter Studien, in denen die Patientenanzahl der operativ therapierten ähnlich der unseren war, sind fast identisch. Debeugny et al. (17) berichten über 28% ihrer 50 Fälle in denen es zu dieser Komplikation kam und Schullinger et al. (72), bei denen 40 Kinder operiert wurden, geben die Häufigkeit der Strikturen mit 27,5% an. Im Konsens mit diesen Angaben liegen auch die Ergebnisse von Ricketts und Jerles (64), bei denen 100 an NEC erkrankte Patienten chirurgisch therapiert wurden. Die Strikturenhäufigkeit lag bei 30%. Ebenso übereinstimmend sind die Werte von Haberlik et al. (29) bei denen von 84 operierten Patienten 33% davon Engstellen entwickelten.

Bei Luzzatto et al. (50) wurden die 23 an NEC Erkrankten, im Gegensatz zur Vorgehensweise der oben genannten Autoren, auf die gleiche Art und Weise operativ versorgt wie im KMS (Enterostomie ohne primäre Resektion). Auch diese Ergebnisse stimmen mit den unseren überein. Hier wurden 6 Fälle (26,1%) in denen sich Strikturen bildeten registriert. Auffällig gering war allerdings die Häufigkeit der Strikturen in den Untersuchungen von Horwitz et al. (35), die eine sehr große Fallzahl von 252 Kindern zu Grunde legten, hier entwickelten nur 9% der Operierten Komplikationen durch Strikturen.

Eine Resektion der Striktur ist kurativ (78). Aus diesem Grund wurden alle Kinder des KMS vor der Rückverlagerung der Enterostomie radiologisch untersucht, so dass eventuell entstandene Engstellen zuvor diagnostiziert und während des selben Eingriffs reseziert werden konnten. Insgesamt scheint das Auftreten von Strikturen nicht von der Art des operativen Vorgehens sondern eher vom Krankheitsverlauf abzuhängen.

Eine weitere Problematik ist die postoperative Infektion. Bei den Patienten des KMS kam es im Verlauf bei 23 Patienten (47,9%) zu Infektionszeichen, die antibiotisch behandelt werden mussten. Eine Wundinfektion trat bei 2 Kindern (4,2%) auf.

Genauere Angaben über die Infektionshäufigkeit im Allgemeinen fehlen in der Literatur. Das Auftreten von Wundinfektionen wird von Patel et al. (60) mit einer Häufigkeit von 7,2% angegeben und von Horwitz und seinen Kollegen (35) mit einer Häufigkeit von 6%. Neben den Wundinfektionen kann es auch zur Ausbildung eines intraabdominalen Abszesses kommen. Ein Kind (2,1%) des KMS musste aus diesem Grund noch einmal operiert werden. Auch in der Studie von Horwitz et al., in der 252 Kinder untersucht wurden, lag die Häufigkeit des Auftretens eines Peritonealabszesses bei 2,3% (35). Neben der Enterostomaanlage und der Rückverlagerung war aber aufgrund von anderen Komplikationen neben der Abszessbildung bei insgesamt 19 (39,6%) Patienten des KMS eine zusätzliche Operation nötig. Die Ergebnisse von Luzzatto, bei denen das operative Vorgehen mit dem in der vorliegenden Studie identisch war, liegen im Bezug auf zusätzlich erforderliche chirurgische Interventionen mit 60,9% (14 Pat. von 23) um ein Drittel höher (50).

Des Weiteren können Katheter-Komplikationen auftreten. Insbesondere während der Phase der parenteralen Ernährung, wird das Entstehen einer Thrombose und auch einer Sepsis beschrieben (78). In der Patientengruppe des KMS traten bei 5 Kindern (10,4%) durch den Katheter bedingte Komplikationen auf. Die Häufigkeit ist in der Studie von Bell et al. mit 2 von 48 Kindern (4,2%) geringer als die Hälfte (8). Die Ergebnisse von Patel und seinen Kollegen sind mit 14,3% allerdings ähnlich den unseren, in seine Untersuchungen sind die Daten von 69 Patienten eingegangen (60). Eine Sepsis entwickelte sich bei unseren 48 Patienten in 25% der Fälle im Verlauf der NEC. Horwitz gibt bei seinen Patienten nur eine postoperative Sepsishäufigkeit von 9% an.

Als weitere postoperative Komplikationen werden Verwachsungen beschrieben. Quantitative Angaben über die Häufigkeit von Briden fehlen aber in der Literatur. Nur Schullinger et al. (72) erwähnen, dass es bei Ihnen nicht zu dieser Problematik kam. In unserer Patientengruppe wurden bei 8 Kindern (16,7%) Briden festgestellt.

Durch diese Verwachsungen, die postoperativ aber vor allem nach schweren Entzündungen immer wieder auftreten, kann es auch zur Ausbildung von Fisteln kommen (21, 50).

Diese können sowohl zwischen verschiedenen Darmabschnitten als auch zwischen Darm und Haut entstehen (50, 60). In der Publikation von Luzzatto et al., in deren Studie die operative Intervention wie im KMS möglichst ohne primäre Resektion

durchgeführt wurde, werden Fisteln mit einer Häufigkeit von 4,3% (1 Pat. von 23) beschrieben (50). Bei den Untersuchungen von Patel et al. bei denen der Großteil der Patienten mit primärer Resektion versorgt wurde, kam es in 5,9% der Fälle zur Entwicklung von Fisteln (60). Diese Ergebnisse sind mit den unseren vergleichbar. Bei 2 der 48 Patienten (4,2%) entstand eine enterocutane Verbindung.

Postoperativ kann eine Beatmung für einige Tage erforderlich sein (61). Dies war auch bei 47 Patienten des KMS für ein bis 28 Tage nötig, im Mittel wurden die Kinder postoperativ 7,5 Tage beatmet. 2 der Erkrankten wurden bis zum Tod ventilatorisch unterstützt, einer starb am 6. und einer am 52. Lebensstag. Genaue Angaben über die postoperative Beatmungsdauer fehlen in der Literatur.

Komplikationshäufigkeiten im Vergleich

Tabelle Nr. 21

	KMS	Luzzatto (50)	Horwitz (35)	Patel (60)	Schullin ger (72)	Ricketts (64)	Haberlik (29)
Op-Ver- fahren	EopR	EopR	pR±E	EmpR	EmpR	EmpR	EmpR
n=	48	23	252	69	40	100	84
Strik- turen	27,1%	26,1%	9%	12,6%	27,5%	30%	33%
Postop. Wund- infekt.	4,2%	k.A.	6%	7,2%	k.A.	k.A.	k.A.
Perito- neal- abszess	2,1%	k.A.	2,3%	k.A.	0%	k.A.	k.A.
erneuter chir. Eingriff	39,6%	60,9%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Fistel- bildung	4,2%	4,3%	k.A.	5,9%	k.A.	k.A.	k.A.

EopR = hauptsächlich Enterostoma ohne primäre Resektion

EmpR = hauptsächlich Enterostoma mit primärer Resektion

pR±E = primäre Resektion mit und ohne Enterostoma

k.A. = keine Angabe

Anhand dieser Ergebnisse und im Vergleich mit bereits veröffentlichten Daten scheinen die Häufigkeiten der verschiedenen o. g. postoperativen Komplikationen nicht von der Art des chirurgischen Vorgehens abhängig zu sein.

V.14 **Enterostomarückverlagerung**

Die Enterostomarückverlagerung wurde dann geplant, wenn die klinischen Symptome der NEC komplett verschwunden waren oder wenn es aufgrund von einem sehr hoch angelegten Enterostoma gravierende Probleme in der postoperativen oralen Ernährung gab und dadurch nur eine mangelhafte Gewichtszunahme erreicht wurde. Die zuletzt erwähnte Problematik machte im KMS bei einem Patienten (2,1%) eine frühe Rückverlagerung notwendig. Bei den Untersuchungen von Haberlik und seinen Kollegen, bei denen die Patienten mittels Enterostoma und primärer Resektion versorgt wurden, war bei 32% ihrer Patienten die Enterostomaentfernung früher als geplant nötig. Bei ihnen wurde der künstliche Darmausgang durchschnittlich 91 Tage belassen (29). Auch die Patienten in der Studie von Patel et al., deren Operation genauso wie bei Haberlik verlief, wurden im Durchschnitt am 96. Tag operiert um das Enterostoma rückzuverlagern (60). Diese Enterostomalagezeit scheint im Vergleich mit denen aus anderen Studien und der hier vorgelegten eher kurz. Bei Parigi und seinen Kollegen (Versorgung mittels Enterostomie und primärer Resektion) werden 116,2 Tage (+/- 61,8 Tage) bis zum Verschluss der Enterostomie angegeben mit einer Reichweite von 26 bis 193 Tagen (59). Im KMS blieben die Enterostomata im Durchschnitt sogar 132 +/-46,7 Tage liegen. Im kürzesten Fall behielt der Patient die enterokutane Fistel für 56 Tage und im längsten Fall für 259 Tage. Die lange Enterostomazeit von 259 Tagen ergab sich dadurch, dass bei diesem Patienten Komplikationen auftraten, die es erforderlich machten, erneut eine dekompulsive Enterostomie anzulegen. Es handelt sich bei der Anzahl der Tage um die Summe beider Enterostomataliegezeiten.

V.15 **Darmresektion**

Ziel der Behandlung im KMS war es, die Resektion des Darmes so gering wie möglich zu halten. Insgesamt war bei 9 Kindern (18,8%) des KMS gar keine Darmresektion nötig, bei 11 weiteren lag die Resektionslänge unter 3cm. Der

Mittelwert der Länge der entfernten Darmanteile bei allen durchgeführten Operationen lag bei 7,21 cm ($\pm 7,53$ cm). Der größte resezierte Abschnitt hatte eine Länge von 28 cm. In diesem Fall hat das Kind überlebt, leidet aber unter einem Kurz-Darm-Syndrom und zeigt eine deutliche Entwicklungsverzögerung.

Diese Ergebnisse sind im Vergleich mit denen anderer Publikationen deutlich niedriger. Ricketts und Jerles zum Beispiel beschreiben, dass alle ihre 100 Patienten operativ versorgt wurden und dass bei allen eine Resektion durchgeführt wurde (64). Bei Patel et al. wurde bei 86,4% der Patienten Darm reseziert (60). In den Untersuchungen von Debegny und seinen Kollegen wird insgesamt eine Resektionshäufigkeit von 91,7% angegeben, im ersten Eingriff wurde in 72,2% der Fälle reseziert (17). (In unserer Patientengruppe nur 18,8% der Fälle, die im 1. Eingriff eine Darmresektion erhielten)

Inklusive der späteren Operationen wurde bei 81,2% der Kinder des KMS Darm reseziert. Wie viel Darmlänge bei den Patienten der oben aufgeführten Studien entfernt wurde ist nicht aufgeführt. Ladd et al. aber, bei denen wie bei Ricketts und Jerles 100% der Kinder mit einer chirurgischen Resektion therapiert wurden, stellten eine Durchschnittsresektionslänge von 21 cm (± 26 cm) fest (9, 33). Diesen an NEC erkrankten Kindern wurde also im Durchschnitt fast dreimal soviel Darmlänge entfernt wie in der vorgelegten Studie.

Bei Luzzatto und seinen Kollegen wurden im Vergleich zu unseren Patienten weniger Kinder operativ reseziert. Insgesamt waren es 69,6%. Allerdings musste bei ihrer Patientengruppe in einem Fall (4,3%) eine totale Kolektomie durchgeführt werden und in 12 Fällen (52,2%) eine partielle Kolektomie. Segmentresektionen waren bei 3 Patienten (13%) notwendig (50). Bei den Patienten des KMS wurde in keinem Fall eine totale Kolektomie erforderlich. Partielle Kolektomien waren bei 7 Patienten (14,6%) indiziert, die anderen 41 Resektionen (85,4%) waren Segmentresektionen. Das Anlegen eines Enterostomas ohne primäre Resektion scheint also darmschonend zu sein, die Resektionslänge wird dadurch eindeutig minimiert.

V.16 Mortalität

Die Mortalität wird in der Literatur bei an NEC Erkrankten unabhängig von der Art der Therapie sehr variabel zwischen 10% und 60 % beschrieben (18, 23, 35, 53, 56, 61, 64, 72, 74). In den Untersuchungen des KMS zeigte sich insgesamt eine Sterberate von 19,4% (12 Patienten von 62 Patienten).

Um die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den in der Literatur publizierten vergleichen zu können, sind aber genaue Angaben zur therapeutischen Vorgehensweise nötig.

Bei den 48 Patienten, die sowohl operativ als auch medikamentös im KMS behandelt wurden lag die Mortalität bei 20,8% (10 von 48), bei den ausschließlich konservativ Behandelten lag sie bei 14,3%. Diese Werte sind niedrig im Vergleich zu den meisten bereits veröffentlichten Ergebnissen. Zum Beispiel Patel et al. geben bei den Patienten, die operativ behandelt wurden eine Mortalität von 39,1% an (60). Kliegman et al. ermittelten in ihren Beobachtungen über neun Jahre eine Sterberate von 46% bei den chirurgisch versorgten Patienten und eine Sterberate von 54% bei den konservativ behandelten Patienten. Die operative Vorgehensweise war bei beiden Untersuchungen in den meisten Fällen eine primäre Resektion des nekrotischen Darmes mit und ohne anschließende Anlage eines Enterostomas (40, 41, 60). Bei Schullinger und Kollegen war die Mortalität in beiden Gruppen noch höher. Die operativ behandelten Patienten starben in 62% der Fälle und die konservativ behandelten in 53% der Fälle. Auch bei dieser Patientengruppe wurde der betroffene Darm während der Operation gleich reseziert und proximal ein intestinales Stoma angelegt (72). Deutlich näher an unseren Ergebnissen liegen die Ergebnisse von Luzatto et al. bei denen insgesamt 72 Patienten mit NEC behandelt wurden. Jeweils 36 davon erhielten eine operative und eine konservative Therapie. Die Mortalität lag bei Ihren Untersuchungen in der Gruppe der operativ Versorgten bei 26% und bei den konservativ Versorgten bei 18%. Im Gegensatz zu den vorher genannten Untersuchern wurde bei Luzzatto und Kollegen als Primäreingriff eine Enterostomie ohne primäre Resektion gewählt (50). Die operative Versorgung war also mit dem Vorgehen des KMS identisch und die Mortalität vergleichbar. Auch bei O'Connor und Sawin wurde eine Operation ohne Resektion angestrebt. Es starben ebenfalls 26% der Patienten (58). Ähnliche Ergebnisse erhielten Debeugny et al. bei deren Untersuchungen insgesamt 36 Patienten operiert wurden. 26 Patienten wurden mittels primärer Resektion und Enterostomaanlage versorgt, die anderen 10 Patienten erhielten einen künstlichen Darmausgang ohne Entfernung des betroffenen Darmanteils. Es zeigte sich eine Sterberate von 25% (9 von 36) (17). Cooper et al. verglichen in Ihren Untersuchungen die Mortalität bei Patienten, die operativ mittels Resektion und primärer Anastomose versorgt wurden mit denen, die mittels Resektion und der Anlage einer Enterostomie versorgt wurden. Hier zeigte

sich eine Überlegenheit der zweiten Vorgehensweise. Bei den Patienten mit Enterostoma starben 28%, dagegen bei denen mit primärer Anastomose 52% (15). Abschließend zeigt sich, dass die Überlebensrate bei Patienten, die nicht primär reseziert wurden und bei denen eine enterokutane Fistel angelegt wurde meist größer, aber mindestens genauso groß ist, wie bei denen, die im ersten chirurgischen Eingriff einer Resektion der betroffenen Darmabschnitte unterzogen wurden. Eine zweite operative Intervention, die nach Anlage einer Enterostomie zwangsläufig notwendig ist, bringt also keinen Anstieg der Mortalität mit sich.

Ergänzend wurden neben der Operationstechnik noch weitere Merkmale auf statistische Signifikanzen bezüglich der Sterberate überprüft. Zum Beispiel ob Kinder mit einem geringeren Geburtsgewicht oder einem geringeren Geburtsalter ein höheres Risiko haben an der NEC zu versterben oder ob die Mortalität mit dem Vorhandensein einer Perforation ansteigt. Statistisch konnten hier keine signifikanten Ergebnisse erbracht werden. Tendenzen waren jedoch zu erkennen.

Bezüglich des Gestationsalters und dessen Einfluss auf die Mortalität beschreiben Ricketts und Kollegen sowie Cikrit und Kollegen eine schlechtere Prognose bei Kindern mit geringem Geburtsalter (14, 64). In unseren Untersuchungen lag das Gestationsalter der Verstorbenen unter dem der Überlebenden.

Das Geburtsgewicht betreffend verstarben bei Kliegman und seinen Kollegen und auch in unserer Patientengruppe mehr Kinder mit einem geringeren Geburtsgewicht (41, 42). Ladd et al. stellten ebenfalls fest, dass die überlebenden Patienten bei Geburt schwerer und älter waren als die verstorbenen (47). Jedoch bleibt zu erwähnen, dass auch die überlebenden Patienten in unserer Studie mit im Mittel 1500 g bei Geburt deutlich untergewichtig waren. Kurscheid und Holschneider beschreiben sogar, dass bei Ihren Patienten eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit einem Geburtsgewicht über 2500 g vorlag (35% vs. 20%) (46).

Eine Voraussage über die Überlebenschancen anhand des Geburtsgewichtes und des Gestationsalters scheint, wie auch von Patel et al. und von Dykes et al. beschrieben, nicht sinnvoll zu sein (19, 60).

Tritt im Verlauf der NEC eine Darmperforation auf, so ist, nach unseren Ergebnissen zu urteilen, das Risiko zu versterben höher. Von insgesamt 26 Patienten, die eine Perforation entwickelten starben 66,7%. Bei Kliegman et al. waren es genau 50% der Patienten mit gastrointestinaler Perforation, die verstarben und 50% die überlebten. Insgesamt ist die Perforation auf jeden Fall als schwere eventuell über den Verlauf

entscheidende Komplikation einzuschätzen. Wichtig sind in diesem Fall eine frühzeitige Erkennung und eine rasche chirurgische Intervention. Prognostische Aussagen sind vorsichtig zu betrachten.

V.17 Langzeitergebnisse

Es konnten von 36 überlebenden Patienten mit histologisch nachgewiesener NEC von 22 Patienten die Eltern über den aktuellen Status ihrer Kinder befragt werden.

V.18 Gewichtszunahme und Wachstum

Die körperliche Entwicklung der Kinder zeigte bei den Routineuntersuchungen U1 bis U8, dass die Kinder im Zeitraum von der ersten Untersuchung bis zur sechsten Untersuchung im Mittel mit Körpergröße, mit frontookzipitalem Kopfumfang und auch Gewicht unterhalb der dritten Perzentile lagen. Bei der siebten Untersuchung erreichten die Mittelwerte knapp die dritte Perzentile und bei der achten Untersuchung knapp die 50. Perzentile (75). Das heißt die ehemaligen NEC-Patienten litten im Alter von 3 ½ bis 4 Jahren nicht mehr unter einer Retardierung was Körpergewicht- und Größe betrifft. Diese Ergebnisse stimmen in etwa mit denen von Patel und seinen Kollegen über 10 Jahre erhobenen Daten überein. Die ehemaligen NEC-Patienten waren bei Ihren Untersuchungen zwischen 1 und 9 Jahren alt. 5 der Kinder (17,8%) befanden sich unterhalb der 3. Perzentile (60). Es gilt zu beachten, dass diese Ergebnisse nicht unbedingt charakteristisch für NEC-Patienten sind, sondern charakteristisch für Frühgeborene, deren Anteil in unserer Studie 85,4% ausmachte.

Zu diesem Schluss kamen auch Stevenson und Kollegen, Kliegman und Fanaroff und Hack und Kollegen abschließend. Das Langzeitwachstum ist nicht schlechter als es durch Frühgeburtlichkeit, perinatalen Stress oder andere Faktoren, die bereits vor der Entstehung von NEC auffielen, nicht ohnehin wäre (30, 42, 76).

V.19 Operationen seit dem ersten Krankenhausaufenthalt

In unserer Studie traten bei 3 (13,6%) der 22 befragten ehemaligen NEC-Patienten nach der akuten Phase erneut Probleme auf, die zu einer chirurgischen Intervention am Gastrointestinaltrakt führten. Patel und Kollegen führten ebenfalls ein Follow-up mittels telephonischen Interviews durch. Von 42 nach der akuten Phase nach Hause entlassenen Patienten konnten bis zu 10 Jahre später 28 Patienten telefonisch

erreicht werden. In ihrer Patientengruppe wurden insgesamt 13 Kinder (46,4%) erneut operiert, allerdings nur eines (3,6%) aufgrund einer gastrointestinalen Indikation (60). In anderen Studien, die ein Follow-up mit einbezogen, fehlen Angaben zu erneuter Operationsnotwendigkeit.

V.20 **Stuhlverhalten der Patienten**

Direkt nach der Rückverlagerung litten insgesamt 17 Kinder (77,3%) unter Diarrhoen, die sich aber bei 12 dieser Kinder wieder verloren. Zum Zeitpunkt der Befragung hatten noch 5 Kinder (22,7%) Stuhlunregelmäßigkeiten, der Großteil der Patienten (77,3%) hatte keinerlei gastrointestinale Beschwerden mehr. 3 dieser Kinder (13,6%) mussten aufgrund von Durchfällen zwischenzeitlich erneut stationär aufgenommen werden, um eine parenterale Ernährung zu erhalten. In den Follow-up-Untersuchungen von Patel und seinen Kollegen litten 11 Kinder (39,3%) unter Problemen durch gastrointestinale Funktionsstörungen. 3 (10,7%) von ihnen litten immer wieder unter intermittierenden Diarrhoen und mussten mehrfach aufgrund deutlicher Dehydratation hospitalisiert werden (60). Gastrointestinale Dysfunktionen als Langzeitkomplikation werden auch von Kurscheid und Holschneider aufgeführt. Bei ihnen waren 9 von 32 Kindern (28%) von einer erhöhten täglichen Stuhlfrequenz (>4x/Tag) betroffen und 5 weitere Kinder (16%) hatten intermittierend auftretend Diarrhoen (46). Ähnlich hoch war die Häufigkeit der den Magen-Darm-Trakt betreffenden Probleme bei Ricketts und Jerles, die insgesamt mit 26% angegeben wird. Davon handelt es sich bei nur 8% um eine wirkliche gastrointestinale Funktionsstörung. Die Patienten aus den Datenerhebungen von Kliegman et al. wiesen in 4 von 33 Fällen (12,2%) Stuhlunregelmäßigkeiten auf (72). Die Ergebnisse der oben aufgeführten Studien sind ähnlich, aber aufgrund unterschiedlicher Präzision der Angaben nur schwer vergleichbar. Sie sprechen insgesamt aber doch für eine nicht zu unterschätzende Rate von gastrointestinaler Dysfunktion nach überstandener NEC.

V.21 **Kurzdarm-Syndrom**

Aus der Patientengruppe des KMS litten zum Zeitpunkt der telefonischen Befragung 2 Kinder (9%) aufgrund langstreckiger Resektionen unter den Symptomen eines Kurz-Darm-Syndroms. Ebenfalls 9% der Patienten waren es bei den Untersuchungen von Horwitz und seinen Kollegen (35). Patel et al. berichten von 2

Fällen (7,1%), die zum Zeitpunkt ihres Interviews ein Kurz-Darm-Syndrom aufwiesen (60). Bei Kliegman et al. waren es 2 von 31 Kindern (6,5%), die poststationär weiterhin Beschwerden eines Kurz-Darm-Syndroms zeigten. Bei den drei oben aufgeführten Studien wurde im Gegensatz zu der des KMS immer eine primäre Resektion mit oder ohne Enterostomaanlage im Ersteingriff durchgeführt. Luzzatto und Kollegen, die wie in unserer Studie Kinder mit NEC beobachteten, die möglichst ohne primäre Resektion versorgt wurden, beschreiben ebenfalls bei 2 von 23 Kindern (8,7%) das Auftreten des Kurz-Darm-Syndroms (50).

Die Häufigkeit des Kurz-Darm-Syndroms, welches eine parenterale oder teilparenterale Ernährung nötig machen kann, ist nach den oben aufgeführten Ergebnissen nicht von der Operationsmethode abhängig. Auch bei der Vorgehensweise mit primärer Resektion wird möglichst darmschonend operiert. Scheinbar überschreitet die absolute Länge des Darmresektates nur in Ausnahmefällen die Länge, die zu einem Kurz-Darm-Syndrom führt, auch wenn unseren Ergebnissen nach zu urteilen die endgültige Resektionslänge bei primärer Enterostomaanlage ohne Resektion im Ersteingriff geringer ist (s.o.).

V.22 Intoleranz- und allergische Reaktionen

Bei der Befragung der 22 Patienten des KMS berichteten Eltern eines Kindes (4,5%), dass ihr Kind unter einer Lactoseintoleranz leide und Eltern zweier Kinder (9%) berichteten von Allergien gegen andere Nahrungsmittel. Alle 3 Kinder reagierten mit Durchfällen auf die als positiv ausgetesteten Allergene.

Kliegman et al. geben ebenfalls einen Fall (3,2%) von Lactoseintoleranz an (72).

Nahrungsmittelintoleranzen werden in den Publikationen von Kurscheid und Holschneider mit 25% (8/32) angegeben (46), was bedeutet, dass jedes 4. Kind nach überstandener NEC eine Nahrungsmittelallergie entwickelt. Dieses Ergebnis scheint eher zufällig so hoch, allerdings fehlen genauere Untersuchungen bezüglich der Prädisposition für Allergieentwicklungen nach NEC im Neugeborenenalter, zumindest die Erfassung des Gesamt-IgE wäre hilfreich.

V.23 Motorische und mentale Entwicklung

Anhand der durchgeführten Interviews zeigte sich bei einem Großteil der ehemaligen NEC-Patienten eine Entwicklungsverzögerung. Sitzen wurde bei 86,4% erst im durchschnittlichen Alter von 10,2 Monaten erlernt und Laufen bei 95,5% der

Patienten im durchschnittlichen Alter von 17,2 Monaten. Nur ein Kind mit schwerer geistiger Retardierung zeigte zum Zeitpunkt der telefonischen Befragung auffällig verzögert erlernte und teilweise fehlerhafte motorische Fähigkeiten. Patel et al. beschreiben bei 2 Kindern (7,1%) eine dauerhafte motorische Beeinträchtigung, alle anderen der 28 Patienten zeigten eine normale motorische Entwicklung (60). Kurscheid und Holschneider geben eine begrenzte körperliche Leistungsfähigkeit bei 4 ihrer Patienten (13%) an (46). Genaue Angaben zur motorischen Entwicklung bezüglich des Erlernens verschiedener Fähigkeiten fehlen. Anhand der vorgelegten Untersuchungen scheint mit einer Entwicklungsstörung aufgrund einer vorangegangenen NEC nicht zwingend zu rechnen sein. Entwicklungsverzögerungen liegen allerdings häufig vor. In diesem Zusammenhang darf aber die Frühgeburtlichkeit der meisten NEC-Patienten nicht außer Acht gelassen werden. Zusätzlich haben die Kinder eine meist sehr lange Hospitalisierungszeit hinter sich und können auch dadurch Entwicklungsverzögerungen zeigen.

Die geistigen Fähigkeiten wurden durch Erfragen der Art des Kindergartens versucht einzuschätzen. Hier zeigte sich das insgesamt 86,4% der Kinder in der Lage sind einen normalen Kindergarten zu besuchen. 4 Kinder (13,6%) sind auf eine spezielle Unterstützung durch einen heilpädagogischen Kindergarten angewiesen. Ähnlich bemühten sich Patel und Kollegen die geistige Entwicklung ihrer Patienten zu beurteilen. Sie geben Schwierigkeiten beim Erlernen des Sprechens bei 7 (24,9%) der ehemaligen NEC-Patienten an, von diesen gehen 4 in eine unterstützende Sprachschule. Bei einem liegt eine Trisomie 21 vor und eines leidet unter einer schweren geistigen Retardierung. 2 Kinder aus ihrer Patientengruppe mussten in der Schule eine Klasse wiederholen. Von 28 Kindern scheint also bei 21 (74,9%) eine normale mentale Entwicklung vorzuliegen (60).

Bei Ricketts und Jerles sind es nur 53% der Kinder die sich geistig normal entwickelten (64). Auch hier wird deutlich, dass die Ergebnisse sehr variabel sind. Ein standardisiertes Verfahren zur Erfassung des mentalen Status wäre hilfreich. Zusätzlich wäre eine genaue Untersuchung möglichst mit einer Kontrollgruppe von Frühgeborenen ohne NEC nötig, um im Bereich der Entwicklung die Ursache für eventuelle Störungen genauer abgrenzen zu können. Kinder, die an NEC erkrankten, sind wie diese und viele andere Untersuchungen gezeigt haben größtenteils bereits vor Beginn der Erkrankung schon deutlich in Ihrer Entwicklung zurückliegend.

VI ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Datenerhebung über die schwerste Erkrankung des Darmes bei Früh- und Neugeborenen.

Von 1994 bis 1998 wurden 62 Neugeborene aufgrund einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) in der Kinderklinik der Technischen Universität und der Kinderchirurgischen Abteilung des Krankenhauses München Schwabing behandelt. 48 Patienten (77,4%) wurden operativ, 14 Patienten (22,6%) wurden ausschließlich konservativ versorgt. Die Sterberate lag im Durchschnitt bei 19,4% erfreulich niedrig, Zweit- und Folgeeingriffe steigerten die Mortalität nicht. Bei den operierten Patienten verstarben 20,8%, bei den konservativ therapierten waren es 14,3%.

In der Gruppe der operierten Patienten handelt es sich in 85,4% um Frühgeborene (mittleres Gestationsalter: 31 SSW, mittleres Geburtsgewicht: 1596,7 g) und in 62,5% um männliche Patienten. Es fiel ein mit 64,6% deutlich erhöhter Anteil an Schnittenbindungen auf.

Der Erkrankungsbeginn lag zwischen einem und 65 Lebenstagen, hier zeichnete sich ein inverses Verhältnis zwischen Geburtsalter und Alter bei Erkrankungsbeginn ab. Je geringer das Geburtsalter war, desto später entwickelten die Kinder eine NEC.

Die Identifizierung von vorhandenen Risikofaktoren zeigte eine klare Präferenz der Risikofaktoren, die durch die Frühgeburtlichkeit bedingt sind. Bei 6% der Patienten lag der pH-Wert des arteriellen Nabelschnurblutes $< 7,1$ und somit eine Asphyxie vor. Der Apgar-Score nach der ersten Lebensminute war bei 27% der Patienten (13/48) < 5 . Insgesamt 70,8% der Patienten litten vor Beginn der NEC unter einer temporären Ateminsuffizienz, die bei 41,7% der Patienten zur Intubation führte. Bei knapp einem Viertel der Patienten war eine Katecholamingabe im Kreissaal zur Kreislaufstabilisierung nötig. Außerdem traten häufig intermittierend stimulationsbedürftige Bradykardien mit unter 60 Schlägen/Minute (50% der 48 Pat.) und Hyperbilirubinämien nach der Geburt (45,8% der 48 Pat.) auf. Alle diese Auffälligkeiten sind ein Zeichen der Unreife.

45,8% der Kinder wiesen einen angeborenen Herzfehler auf, der mit 63,6% am häufigsten vorliegende war der PDA. Eine aufgrund dieses Herzfehlers durchgeführte Therapie mit Indometacin wurde nur in einem Fall dokumentiert. Auch ein vorzeitiger Blasensprung war mit einem Viertel der Schwangerschaften der NEC-Patienten häufig und kann zu den Risikofaktoren der NEC gezählt werden.

Anhand der Ergebnisse der vorgelegten Studie spricht eine frühe Ernährung mit Muttermilch für einen Schutz vor der Entwicklung einer NEC. Hyperosmolare Nahrung (Formelnahrung) oder Medikamente (wie z.B. Nystatin) dagegen sind bei Vorliegen eines unreifen Darmes als Risikofaktor für die NEC zu sehen.

Es gibt keinen speziellen Erreger für die Auslösung einer NEC; prophylaktische Antibiotikagaben beeinflussen nicht einen Ausbruch der Erkrankung, zur Beeinflussung sekundärer Infektionszeichen wurde dennoch eine Antibiotikakombination gegeben.

Bei Beginn der Krankheit wiesen die Patienten folgende klinische Symptome auf, die Reihenfolge entspricht der Häufigkeit: geblähtes Abdomen (91,7%), Emesis (52%), Hämatochezie (50%), Erythema abdominalis (39,6%), Temperaturinstabilität (25%), gallige Refluxes (25%) und "stehende Darmschlingen" (18,8%). Nur eine sehr geringe Anzahl (3 von 48; 6,3%) der Patienten zeigten vor dem V. a. NEC Zeichen einer Magen-Darm-Störung.

Radiologisch war am Tag der Operation in 64,6% eine Pneumatosis intestinalis nachweisbar, diese Nachweismethode zeigte sich im Vergleich zur Sonographie sensibler. Umgekehrt war die Sensibilität beim Nachweis von Gas in der Portalvene, welches sonographisch bei 20,8% der Patienten am Tag der Operation darstellbar war. Eine Darmperforation zeigte sich im Röntgenbild präoperativ bei 37,5% der Patienten, intraoperativ sogar bei 52,1% der Patienten.

Operiert wurde im Mittel 1,6 Tage ($\pm 1,5$) nach Beginn der Symptome.

Die chirurgische Vorgehensweise war bei allen 48 operierten Patienten eine Enterostomaanlage möglichst ohne primäre Resektion. Reseziert wurde nur in Ausnahmefällen (9/48). Durch dieses darmschonende Verfahren zeigte sich nur eine geringe Gesamtresektionslänge (MW: 7,21 cm, SD: $\pm 7,53$ cm). Bei 18,7% der Kinder musste gar kein Darmsegment reseziert werden und bei weiteren 11 Kindern (22,9%) betrug die Resektionslänge weniger als 3 cm.

Die Enterostomarückverlagerung wurde im Mittel erst nach 132 ($\pm 46,7$) Tagen durchgeführt.

Anhand eines telefonischen Follow up konnte festgestellt werden, dass Kinder, die eine NEC überstanden hatten, ab einem Alter von 3 ½ Jahren keine Retardierung bezüglich ihres Körpergewichtes, ihrer Körpergröße und ihres Kopfumfanges mehr zeigten. Die Entwicklungsverzögerungen bei Lebensbeginn wurden im Verlauf aufgeholt. Zum Zeitpunkt der Befragung hatten 77,3% der Kinder keine intestinalen

Auffälligkeiten (z.B. Koliken, Stuhlunregelmäßigkeiten, u.a.) mehr, 2 Kinder litten unter einem Kurzdarmsyndrom. Die motorische und mentale Entwicklung war bei den meisten der ehemaligen NEC-Patienten verzögert angegeben worden, ohne dass dauerhafte Entwicklungsstörungen vorlagen.

VII LITERATURVERZEICHNIS

1	Ade Ajayi N, Kiely E, Drake D, Wheeler R, Spitz L	Resection and primary anastomosis in necrotizing enterocolitis, J R Soc Med. 1996 7: 385-388
2	Andrews DA, Sawin RS, Ledbetter DJ, Schaller RT, Hatch EI	Necrotizing enterocolitis in term neonates, Am J Surg 1990 159:507-9
3	Andrews JD, Krowchuk HV	Stool patterns of infants diagnosed with necrotizing enterocolitis, Neonatal Netw. 1997 6:1-57
4	Anveden-Hertzberg L, Gauderer MW	Surgery is safe in very low birthweight infants with necrotizing enterocolitis, Acta Paediatr 2000 89:242-5
5	Badowicz B, Latawiec-Mazurkiewicz I	Necrotizing enterocolitis-methods of treatment and a comparative analysis of Scottish and polish cases, Eur J Pediatr Surg 2000 10:177-81
6	Baudon JJ, Josset P, Audry G, Benlagha N, Fresco O	Intestinal stenosis during ulceronecrotizing enterocolitis, Arch Pediatr 1997 4:305-10
7	Bell M, Koloske A, Benton C, Martin LW	Neonatal Necrotizing Enterocolitis: Prevention of Perforation. J Pediatr. Surg, 1973, 8:601-5
8	Bell MJ, Ternberg JL, Fergin RD, 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
9	Bernstein D	Congenital heart disease. In "Nelson, Textbook of Pediatrics", Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Ed.), W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 2000, 16 th Edition, 1362-1372

10	Book LS, Herbst JJ, Jung AL	Comparison of fast and slow rate schedules to the development of necrotizing enterocolitis. J Pediatr, 1975, 89, 463-66
11	Brown EG, Sweet AY	Preventing necrotizing enterocolitis in neonate. JAMA 1978, 240:2452
12	Caple JI, Armentrout DC, Huseby VD, Halbardier BM, Garcia J, Sparks JW	The effect of feeding volume on the clinical outcome in premature infants, Pediatr Res, 1997 41:229A
13	Cheng W, Leung MP, Tam PK	Surgical intervention in necrotizing enterocolitis in neonates with symptomatic congenital heart disease, Pediatr Surg Int 1999;15:492-5,
14	Cikrit D, Mastandrea J, West KW, Schreiner RL, Grosfeld JL	Necrotizing Enterocolitis: factors affecting mortality in 101 surgical cases. Surgery 1984 96:648-55
15	Cooper A, Ross AJ 3 rd , O'Neill JA Jr, Schnauer L	Resection with primary anastomosis for necrotizing enterocolitis: a contrasting view, J Pediatr Surg 1998 23:64-8
16	Daneman A, Woodward S, de Silva M	The Radiology of Neonatal Necrotizing Enterocolitis (NEC). A review of 47 cases and the literature, Pediatr Radiol 1978 19 7:70-7
17	Debeugny P, Bonneville M, Lequien P, Defauw B, Turck D	Surgical treatment of ulcerative-necrotizing enterocolitis in premature infants. Indications and results; apropos of 50 cases, Chirurgie 1992 118:717-25
18	De Curtis M, Paone C, Vetrano G, Romano G, Paludetto R, Ciccimarra F	A case controll study of necrotizing enterocolitis occurring over 8 years in a neonatal intensive care unit, Eur J Pediatr 1987 146: 398-400
19	Dykes EH, Gilmour WH, Azmy AF	Prediction of outcome following necrotizing enterocolitis in neonatal surgical unit. J Pediatr

		Surg 1985 20:3-5
20	Egan EA, Mantilla G, Nelson RM, Eitzman DV	A prospective controlled trial of oral kanamycin in the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. J Pediatr 1976 89: 467-470
21	Engum SA, Grosfeld JL	Necrotizing enterocolitis Curr Opin Pediatr 1998 10:123-130
22	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 32:1265-70
23	Fasoli L, Turi RA, Spitz L, Kiely EM, Drake D, Pierro A	Necrotizing enterocolitis: extent of disease and surgical treatment, J Pediatr Surg 1999 34:1096-9
24	Gortner L, Limmer J, Pohlandt F, Bartmann P, Kelsch G	Necrotizing enterocolitis: a 12-year retrospective study, Klin Padiatr 1995 207:28-33
25	Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F, Engle W, Engum SA, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR 3rd	Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indometacin, Ann Surg 1996 224:350-355
26	Gross SJ	Growth and biochemical response of preterm infants fed human milk or modified infant formula. N Engl J Med 1983 308:237-41
27	Gupta A	Pneumatosis intestinalis in children, Br J Radiol 1977 51:589-595
28	Grylack LJ, Scanlon VW	Oral gentamycin therapy in the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis: a controlled double-blind trial, Am J Dis Child 1978 132:1192-94
29	Haberlik A, Hollwarth ME, Windhager U, Schober PH	Problems of ileostomy in necrotizing enterocolitis, Acta Pediatr Suppl 1994 396:74-6

30	Hack M, Gordon D, Jones P, Fanaroff A	Necrotizing enterocolitis in the VLBW: an encouraging follow up report, <i>Pediatr Res</i> 1981, 15:534 abstract
31	Hall J G	Chromosomal clinical abnormalities. In "Nelson, Textbook of Pediatrics", Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Ed.), W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 2000, 16 th Edition, 325-333
32	Hansen TN, Ritter DA, Speer ME, Kenny JD, Rudolph AJ	A randomized, controlled study of oral gentamycin in the treatment of neonatal necrotizing enterocolitis, <i>J Pediatrics</i> 1980 97:836-39
33	Hatherhill M, Tibby SM, Denver L, Marsh MJ, Murdoch IA	Early detection of Necrotizing enterocolitis by gastrointestinal tonometry, <i>Acta Pediatr</i> 1998 87:344-345
34	Holman RC, Stoll BJ, Clarke MJ, Glass RI	The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the U.S., <i>Am J Public Health</i> 1997 87:2026-2031
35	Horwitz JR, Lally KP, Cheu HW, Vasquez WD, Grosfeld JL, Ziegler MM	Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: a multicenter review, <i>J Pediatr Surg</i> 1995 30:994-9
36	Hung FC, Huang CB, Huang SC, Hsieh CS, Chuang JH	Necrotizing enterocolitis in newborn: nine years`exsperience, <i>Changgeng YI Xue Za Zhi</i> 1997 20:29-33
37	Jacobowitz E, Walker WA	Development of the intestinal mucosal barrier: role in Necrotizing enterocolitis, Elsevier Science Publishers b.V. (Biomedical Division), Neonatal haematology and immunology 1990 181-99
38	Kanto WPJr, Wilson R, Breat GL, Zierler S, Purohit DM, Peckham GJ, Ellison	Perinatal events and necrotizing enterocolitis in premature, <i>Am J Dis Child</i> 1987 141:167-9

	RC	
39	Kliegman RM, Fanaroff AA	Neonatal necrotizing enterocolitis in the absence of pneumatosis intestinalis. Am J Dis Child 1982, 136, 618-20
40	Kliegman RM, Fanaroff AA	Neonatal necrotizing enterocolitis: A nine year experience, I. Epidemiology and uncommon observations, Am J Dis Child 1981 135:603-607
41	Kliegman RM, Fanaroff AA,	Neonatal necrotizing enterocolitis: nine year experience II. Outcome assesment, Am J Dis Child 1981 135:608-611
42	Kliegman RM, Fanaroff AA	Necrotizing enterocolitis, N Engl J Med 1984 310:1093-103
43	Koloske AM, Lilly JR	Paracentesis and lavage for diagnosis of intestinal gangrene in neonatal necrotizing enterocolitis, J Pediatr Surg 1978, 13:315-20
44	Koloske AM, Papile LA, Burstein J	Indication for operation in acute necrotizing enterocolitis of the neonate, Surgery 1980, 87:502-8
45	Koloske AM, Ulrich JA	A bacteriologic basis for the clinical presentations of necrotizing enterocolitis, J Pediatr Surg 1980, 15:558-64
46	Kurscheid T, Holschneider AM	Necrotizing enterocolitis (NEC)—mortality and long-term results, Eur J Pediatr Surg 1993 3:139-43
47	Ladd AP, Rescorla FJ, West KW, Scherer LR 3rd, Engum Sa, Grosfeld JL	Long-term follow-up after bowel resection for necrotizing enterocolitis: factors affecting outcome, J Pediatr Surg 1998 33:967-72
48	Lin YT, Teng RJ, Wang JK, Chang MH, Chen CC, Chang CI	Successful arterial switch operation in low-birth- weight neonate who had transposition of the great arteries and advanced NEC, J pediatr Surg 1998 33:647-649

49	Lucas A, Gore SM, Cole TJ, Bamford MF, Dossetor JF, Barr I, Dicarlo L, Cork S, Lucas PJ	Multicentre trial on feeding low birthweight infants: effects of diet on early growth, Arch Dis Child 1984 59:722-30
50	Luzatto C, Previtiera C, Boscolo R, 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
51	Martinez-Tallo E, Claire N, Bancalari E	Necrotizing enterocolitis in full-term or near-term infants: risk factors, Biol Neonate 1977 71:292-298
52	Meusel E	Nekrotisierende Enterokolitis, Untersuchung bei 49 operierten Früh und Neugeborenen aus den Jahren 1984 bis 1991
53	Mihatsch WA, Franz AR, Pohlandt F	Frühzeitige enterale Ernährung bei sehr kleinen Frühgeborenen ist nicht mit nekrotisierender Enterokolitis assoziiert, Monatsschrift Kinderheilkd 2002 150:724-33
54	Musemeche CA, Kosloske AM, Bartow SA, Umland ET	Comparative effects of ischemia, bacteria and substrate on the pathogenesis of intestinal necrosis, J Pediatr Surg 1986 21:536-537
55	Neonatalstatistik Bayerns	Gesamt-Statistik vom 01.01.-31.12.1997 der Bayerischen LÄK, KV Bayerns und der Kommission für Perinatalogie und Neonatologie
56	Neu J	Necrotizing enterocolitis: The search for a unifying pathogenic theory leading to Prevention, Pediatr gastroenterology II 1996, 43:409-432
57	Nützenadel W	Erkrankungen des Verdauungstraktes, Chronische Diarrhoe und Gedeihstörungen anderer Ursachen, in "von Harnack

		Kinderheilkunde“, Koletzko B (Hrsg.), Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 2000, 11. Auflage, 484-5
58	O`Connor A, Sawin RS	High morbidity of enterostomy and its closure in premature infants with necrotizing enterocolitis, Arch Surg 1998 133:875-80
59	Parigi GB, Bragheri R, Minniti S, Verga G	Surgical treatment of necrotizing enterocolitis: when? How ?, Acta Pediatr Suppl 1994 396:58-61
60	Patel JC, Tepas JJ 3rd, Huffman SD, Evans JS	Neonatal necrotizing enterocolitis: the long term perspective, Am Surg 1998, 64:575-580
61	Pierro A	Necrotizing enterocolitis: Pathogenesis and treatment, Br J Hosp Med. 1997 58:126-128
62	Quaiser K	Über eine schwer verlaufende Form der Enteritis beim Säugling. Enterocolitis ulzerosa necroticans, II Klinische Studien. Osterr Z Kinderh 1952, 8:136-42
63	Rayyis SF, Ambalavanan N, Wright L, Carlo WA	Randomized trial of “slow!” versus “fast” feed advancements on the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants 1999 134:293-97
64	Ricketts RR, Jerles ML	Neonatal necrotizing enterocolitis: experience with 100 consecutive surgical patients, World J Surg 1990 14:600-5
65	Rotbart HA, Levin MJ, Yolken RH, Manchester DK	An outbreak of rotavirus-associated neonatal necrotizing enterocolitis, Pediatr Res 1983 17 Part 2 333A. abstract
66	Rousset S, Moscovici O, Lebon P, Barbet JP, Helardot P, Mace B, Bargy F, Le Tan Vinh, Chany C	Intestinal lesions containing coronavirus-like particles in neonatal necrotizing enterocolitis: an ultrastructural analysis, Pediatrics 1984 73:218-224
67	Santulli TV,	Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a

	Schullinger JN, Heird WC, Gongaware RD, Wigger J, Barlow B, Blanc WA, Berdon WE	review of 64 cases, Pediatrics 1975 55: 376-87
68	Scheifele DW	Role of bacterial toxins in neonatal necrotizing enterocolitis, J Pediatr 1990, 117, 44-46
69	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 55:2268-73
70	Schmid KO	Über eine schwer verlaufende Form der Enteritis beim Säugling. Enterocolitis ulzerosa necroticans, I Pathologisch-anatomische Studien. Osterr Z Kinderh 1952 8:114-36
71	Schober PH, Nassiri J	Risk factors and severity indices in necrotizing enterocolitis, Acta Paediatr Suppl 1994, 396:49-52
72	Schullinger JN, Mollitt DL., Vinocur CD, Santulli TV, Driscoll JM Jr	Neonatal necrotizing enterocolitis: Survival, management and complications: a 25-year Study, Am J Dis Child 1981 135:612-614
73	Snyder CL, Gittes GK, Murphy JP, Sharp RJ, Ashcraft KW, Amoury RA	Survival after NEC in infants weighing less than 1000g: 25 years`experience at a single Institution, J Pediatr Surg 1997 32:434-437
74	Sonntag J, Wagner MH, Waldschmidt J, Wit J, Obladen M	Multisystem organ failure and capillary leak syndrome in severe necrotizing enterocolitis of very low birth weight infants, J Pediatr Surg 1998 Mar 33:481-484
75	Speer CP	Neonatologie, Nekrotisierende Enterokolitis, in "von Harnack Kinderheilkunde", Koletzko B (Hrsg.), Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 2000, 11. Auflage, 100-1

76	Stevenson DK, Kerner JA, Malachowski N, Sunshine P	Late morbidity among survivors of necrotizing enterocolitis, Pediatrics 1980 66:925-7
77	Stoll BJ, Kanto WP Jr, Glass RI, Nahmias AJ, Brann AW Jr	Epidemiology of necrotizing enterocolitis: a case control study, J Pediatr 1980 96:447-51
78	Stoll BJ, Kliegmann RM	Neonatal necrotizing Colitis. In "Nelson, Textbook of Pediatrics", Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Ed.), W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 2000, 16 th Edition, 512-13
79	Tapia-Rombo CA, Velasco-Lavin MR, Nieto-Caldelas A	Risk factors of necrotizing enterocolitis, Bol Med Hosp Infant Mex 1993 50:650-4,
80	Thomas C, Krishnan L	Neonatal necrotizing enterocolitis, Indian Pediatr 1997 34:47-51
81	Touloukian RJ	Neonatal necrotizing enterocolitis: An update on aetiology, diagnosis and treatment, Surg Clin North Am 1976 56:281-89
82	Tyson JE, Lasky RE, Mize CE, Richards CJ, Blair-Smith N, Whyte R Beer AE	Growth metabolic response and development in very low-birth-weight infants fed banked human milk or enriched formula. I. Neonatal findings, J Pediatr 1983 103:95-104
83	Waidmann B, Efremidis G, Vitalgos P, Pompino HJ	Operative Therapie und Verlauf bei Nekrotisierender Enterocolitis, Chir. Gastroenterol. 1991 1:69-73
84	Wiswell TE, Robertson CF, Jones TA, Tuttle DJ	Necrotizing enterocolitis in full-term infants. A case-control study, Am J Child 1988 142:532-5

VIII Tabellen- und Graphikenverzeichnis

Tabelle Nr. 1: Gestationsalter u. Geburtsgewicht	S. 19
Tabelle Nr. 2: APGAR nach 1, 5 und 10 Minuten	S. 20
Tabelle Nr. 3: Nabelarterien-pH	S. 22
Tabelle Nr. 4: Hirnblutungen vor V.a. NEC	S. 23
Tabelle Nr. 5: Häufigkeiten der Herzfehler	S. 24
Tabelle Nr. 6: Symptome am 1. Tag des V.a. NEC	S. 26
Tabelle Nr. 7: Symptome am Tag der Op	S. 27
Tabelle Nr. 8: Radiol. u. Sonogr. Befunde am 1. Tag des V.a. NEC	S. 27
Tabelle Nr. 9: Radiol. u. Sonogr. Befunde am Tag der Op	S. 27
Tabelle Nr. 10: Blutwerte am 1. Tag der NEC-Symptomatik	S. 28
Tabelle Nr. 11: Blutwerte am Tag der Op	S. 29
Tabelle Nr. 12: Lokalisationen der Perforationen	S. 33
Tabelle Nr. 13: Lokalisationen des Enterostomas	S. 33
Tabelle Nr. 14: postoperative Komplikationen	S. 35
Tabelle Nr. 15: Indikationen für eine 2. Operation	S. 35
Tabelle Nr. 16: Komplikationen nach der 2. Operation	S. 36
Tabelle Nr. 17: Indikationen für weitere Operationen	S. 36
Tabelle Nr. 18: Gewicht bei den Untersuchungen U1-U8	S. 40
Tabelle Nr. 19: Körperlänge bei den Untersuchungen U1-U8	S. 41
Tabelle Nr. 20: Kopfumfang bei den Untersuchungen U1-U8	S. 41
Tabelle Nr. 21: Komplikationshäufigkeiten im Vergleich	S. 77
Graphik Nr. 1: Zusammenhang zw. Gestationsalter u. Mortalität	S. 45
Graphik Nr. 2: Patienten mit u. ohne Antibiotikaprophylaxe	S. 57
Graphik Nr. 3: inverses Verhältnis zw. Gestationsalter u. Alter bei V.a. NEC	S. 58
Graphik Nr. 4: Verteilung des Alters zu Beginn der Symptome	S. 59
Graphik Nr. 5: Vergleich der Anzahl operierter Patienten mit der Anz. konservativ therapierter Patienten	S. 68
Graphik Nr. 6: Lokalisation der NEC	S. 73

IX Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

APGAR: **A**tmung, **P**uls, **G**rundtonus, **A**ussehen, **R**eflexe

BE: **B**ase **e**xcess

Clostridien sp.: Clostridium species

cm: Zentimeter

CPAP: **C**ontinuous **p**ositive **a**irway **p**ressure

CPR: Cardio pulmonal rescue

CRP: **C**-reaktives **P**rotein

CTG: Cardiotocogramm

DIC: **D**isseminated **i**ntravasal **c**oagulation

E. coli: Escherichia coli

g: Gramm

Häufigk.: Häufigkeit

HELLP-Syndrom: **H**aemolysis, **E**levated **L**iver functiontest, **L**ow **P**latelet counts,

HKT: Hämatokrit

IVF: **I**n **V**itro **F**ertilisation

Krdl: Klinikum rechts der Isar

KMS: Krankenhaus München Schwabing

KNS: Koagulase negative Staphylokokken

Max.: Maximum

Min.: Minimum

MW= Mittelwert

µg: Mikrogramm

n: Gesamtanzahl

NEC: Nekrotisierende Enterokolitis

Op: Operation

Perf.: Perforation

pH-Wert: Maß für Wasserstoffionenkonzentration (pondus hydrogenii)

PROM: **P**remature **R**upture **o**f **M**embrane

RDS: **R**espiratory **D**istress **S**yndrom

Strept.: Streptokokken

Staph.: Staphylokokken

Staph. epi: Staphylokokkus epidermidis

STG: small for gestational age

V.a.: Verdacht auf

X Anhang

X.1 Informationsbrief an die Eltern

Kinderklinik und Poliklinik der Technischen Universität

Klinikum rechts der Isar und Krankenhaus München Schwabing

Direktor: Univ.Prof. Dr. P. Emmrich



Durchwahl: 3068-2286

Fax: 3068-3819

Internet:

Kinderklinik@lrz.tum.de

www.kind.med.tu-muenchen.de

www.kms.mhn.de

Datum

Liebe Eltern,

im Rahmen einer Studie über die Langzeitentwicklung von Frühgeborenen, die wegen einer **Nekrotisierender Enterokolitis** operiert werden mußten erbitten wir Ihre Mitarbeit.

Glücklicher Weise können die meisten Kinder mit dieser sehr schwerwiegenden Komplikation der Frühgeburtlichkeit gerettet werden und haben selten in Ihrem weiteren Leben noch Probleme mit dem Darm. In unserer Klinik wird ein Operationsverfahren angewendet, welches darauf abzielt möglichst viel von dem entzündeten Darm zu erhalten. Um auch den langfristigen Erfolg dieses Konzeptes noch genauer bestimmen zu können, möchten wir Sie bitten, uns einige Auskünfte über Ihr Kind zu erteilen. Dazu würden wir Sie gerne innerhalb der nächsten zwei Wochen telefonisch interviewen.

Es wäre sehr hilfreich, wenn wir in diesem Telefonat Daten aus dem "gelben Heft" erhalten könnten.

Darüber hinaus würden wir Sie gerne über eventuelle Ernährungsprobleme, wie z.B., häufiger Durchfall, Bauchschmerzen, Allergien, Krankenhausaufenthalte, etc. befragen. Die Befragung wird ca. 10 Minuten Ihrer Zeit in Anspruch nehmen. Wir danken Ihnen schon im Voraus für Ihre freundliche und unentbehrliche Unterstützung.

Mit freundlichem Gruß,
Ihr Schwabinger KH

Dr. Jochen Peters
OA Kinderintensivstation

Dr. Andrea Eidenschink
Assistenzärztin

Kristina Gensch
Doktorandin

X.2 Telefonischer Fragebogen

Spätfolgen:

1. U3-U8 (Größe/Gewicht/Kopfumfang)
2. Hatte Ihr Kind eine Operation seit der Anus praeter-Rückverlagerung (jepl. Art, spez. Darm)?
3. Wie oft pro Tag hatte Ihr Kind Stuhlgang nach der Rückverlagerung und wie oft mittlerweile $>2/d$, $>5/d$
4. War ihr Kind wegen Durchfällen im KH? Wie oft? Dehydration, parenterale Ernährung (j/n)
5. Litt oder leidet ihr Kind unter dem Kurz-Darm-Syndrom (j/n)
6. Leidet ihr Kind häufig unter Bauchschmerzen (x/ Monat)
7. Leidet ihr Kind unter Lactoseintoleranz?
8. Entwicklungsstand heute:
 - a) Alter:
 - b) Gewicht:
 - c) Größe:
 - d) sitzen mit 6 Monaten (j/n)
 - e) laufen mit 12 Monaten (j/n)
 - f) Kindergarten heilpädagogisch/ normal
9. Leidet ihr Kind unter Nahrungsmittelallergien?
Wenn ja, gegen welche Nahrungsmittel?
Wie reagiert es auf dieses NM?
10. Leidet ihr Kind unter anderen Allergien? Welche?
Wie reagiert es auf das Allergen?
 - a) Hauterscheinungen
 - b) Heuschnupfen
 - c) Asthma
 - d) sonstige:
11. Haben Sie sonst noch irgendetwas an ihrem Kind bemerkt, worauf ich in meinen Fragen nicht eingegangen bin?

XI **Danksagung:**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Jochen Peters für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit und für seine Anleitung bei ihrer Fertigstellung.

Frau Dr. med. Andrea Eidenschink danke ich ganz besonders für die Betreuung, die freundliche Unterstützung und Ihre stete Hilfsbereitschaft im Verlauf der Arbeit.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. Höpner für die zur Verfügung gestellten Krankengeschichten und Operationsbücher und die Anregungen bei der Ausarbeitung des Themas sowie Prof. Dr. med. Färber für die Überlassung der kinderradiologischen NEC-Datei recht herzlich.

XII Lebenslauf

Persönliche Daten:

Alexandra Kristina Gensch
Geboren am 08.11.1974 in Marburg/Lahn
ledig
Vater: Dr. Ernst Günther Gensch
Mutter: Ursula Gensch
Bruder: Philipp Gensch

Berufserfahrung:

Seit November 2004 Assistenzärztin in der Universitätshautklinik der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
April 2004-Okt. 2004 Assistenzärztin in der Klinik für Dermatologie u.
Venerologie Neukölln, Berlin
Okt. 2002-April 2004 Ärztin im Praktikum in der Klinik für Dermatologie u.
Venerologie Neukölln, Berlin
August-Sept. 2002 Ärztin im Praktikum in der Klinik für Dermatologie u.
Venerologie der Universität Bochum

Studium:

WS 1994/95 Medizinstudium an der Philipps Universität Marburg
SS 1995 bis WS 2001/02 Medizinstudium an der Ludwig Maximilians Universität
München
2002 III. Staatsexamen
2001 II. Staatsexamen
1998 I. Staatsexamen
1997 Ärztliche Vorprüfung

Praktisches Jahr:

Dez. 2001-März 2002 Dermatologie, Krankenhaus München Schwabing,
4 Monate
Okt.-Dez. 2001 Neurochirurgie, St. Lukes Hospital, Malta, 2 Monate
August-Oktober 2001 Allgemeinchirurgie, Krankenhaus Dritter Orden, München,
2 Monate
April-August 2001 Innere Medizin, Krankenhaus München Schwabing,
4 Monate