

**Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. D. Reinhardt**

Nicht-nutritive Risikofaktoren für eine Nekrotisierende Enterokolitis

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von
Katinka Eisele
aus Berlin
2005**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität zu München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. W. Heldwein

**Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:** Dr. med. H. Küster

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 14. April 2005

Für meinen Vater

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	3
1	Einleitung	4
1.1.	Epidemiologie	4
1.2.	Ätiologie und Pathogenese	4
1.3.	Klinik	8
1.4.	Diagnostik	10
1.5.	Differentialdiagnosen	10
1.6.	Therapie	11
1.7.	Operative Komplikationen	12
1.8.	Prognose	12
1.9.	Relevante Literatur / Studien	12
2	Zielsetzung	16
3	Methodik	17
3.1.	Dokumentationsbogen	18
3.2.	Statistische Methoden	19
4	Ergebnisse	20
4.1.	Beschreibung des Patientengutes	20
4.2.	Pränatale Faktoren	22
4.3.	Perinatale Faktoren	23
4.4.	Stationäre Morbidität	24
4.5.	Perioperative Faktoren	25
4.6.	Postnataler und Präoperativer Verlauf	27
4.6.1.	Blutgase	27
4.6.2.	Blutdruck	30
4.6.3.	Atemhilfe	32
4.6.4.	Apnoen / Bradykardien	35
4.6.5.	Hämatokrit	36
4.6.6.	Antibiotika	37
4.6.7.	Mikrobiologie	38
4.6.8.	Persistierender Ductus arteriosus	42

4.6.9. Medikamente mit hoher Osmolarität	44
4.6.10. Produkte, die irgendeine Blutkomponente erhalten	45
5 Diskussion	47
5.1. Methodik und Patientengut	47
5.2. Pränatale Risikofaktoren	47
5.3. Perinatale Risikofaktoren	49
5.4. Stationäre Morbidität	50
5.5. Perioperative Risikofaktoren	50
5.6. Postnataler und präoperativer Verlauf	51
5.7. Schlussfolgerung	56
6 Zusammenfassung	57
7 Literaturverzeichnis	59
Abbildungsverzeichnis	69
Tabellenverzeichnis	70
Danksagung	71
Lebenslauf	72

Abkürzungsverzeichnis

AIS	Amnioninfektionssyndrom
ANS	Atemnotsyndrom
ASD	Vorhofseptumdefekt
BE	Base Exzess
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Cardiotokogramm
DIC	Disseminated intravascular coagulation
EPH-Gestose	Ödem, Proteinurie, Hypertonie
HELLP	Hämolyse, elevated liver enzymes, low platelet counts
HZV	Herzzeitvolumen
KNS	Koagulase negative Staphylokokken
MAD	Mittlerer arterieller Druck
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
PAF	Platelet activating factor
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
RDS	Respiratory distress syndrome
ROP	Retinopathy of prematurity
SGA	Short for gestational age
SSW	Schwangerschaftswochen
TNF α	Tumor necrosis factor- α
VLBW	Very low birth weight

1 Einleitung

Die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist die häufigste Ursache gastrointestinaler Notfallsituationen bei Neu- und insbesondere Frühgeborenen. Sie ist eine akut auftretende inflammatorische Erkrankung des Dün- und Dickdarms, welche im Verlauf zu einem septischen Krankheitsbild mit disseminierten Darmnekrosen führt (Speer/Gahr 2001).

Die Erkrankung wurde erstmals 1891 von Generisch (Generisch 1891) beschrieben und erhielt ihren Namen 1952 durch die pathologisch- anatomischen Studien von Schmid (Schmid 1952) und Quaiser (Quaiser 1952). Erste klinische Studien wurden 1967 veröffentlicht (Toulouikan 1967).

Doch erst im Zuge der Verbesserung der intensivmedizinischen Betreuung und dadurch der Überlebenschance kleinster Frühgeborener Mitte der 70er Jahre wurde die Erkrankung detaillierter studiert (Santulli 1975) und in der Literatur zahlreich beschrieben (Brown 1982; Kliegman 1984; Walsh 1986).

1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der NEC liegt bei 1-5%, die Mortalität bei 22-62% (Crissinger 1997; Hebra 1996; Martonez-Tallo 1997; Walsh 1998). In der Literatur wird außerdem von einem Überwiegen des männlichen Geschlechtes (51 bis 80 %) berichtet (Becker 1982; Berger 1973; Harms 1995).

1.2. Ätiologie und Pathogenese

Nach derzeitigem Wissensstand handelt es sich bei der NEC um ein multifaktorielles Geschehen. Übereinstimmung besteht darin, daß hauptsächlich sehr unreife Frühgeborene erkranken (Beeby 1992, Bosse 1993; Kanto 1994; Schweizer 1990). Zudem erkranken Frühgeborene mit einem geringen Gestationsalter und niedrigem Geburtsgewicht meist zwischen dem 14. und 21. Lebenstag („late onset“), während

reifere Neugeborene eher in den ersten Lebenstagen von der NEC betroffen sind („early onset“) (Finnstroem 1997; Kliegman 1987; Snyder 1997; Uauy 1991).

Pathogenetisch werden folgende Faktoren diskutiert:

- a) Ischämisch oder osmotisch bedingte Schädigung der intestinalen Mukosa,
- b) Bakterielle Besiedelung des Darmes,
- c) Art und Zeitpunkt der ersten oralen Ernährung,
- d) Unreife des Darmes des Frühgeborenen,
- e) Mangelnder natürlicher Immunschutz durch Fehlen der Immunglobuline (v.a. IgA).

a) Ischämisch und osmotisch bedingte Schädigung der intestinalen Mukosa

- 1) Durch Verwendung von Umbilicalvenen- und arterienkathetern werden Vasospasmen und Mikroembolisationen verursacht. Ebenso können bei Austauschtransfusionen durch unvorsichtige Techniken hohe Druckschwankungen entstehen. Alle drei Mechanismen können zu einer Ischämie führen (Shapiro 1973, Touloukian 1980, Tyson 1976).
- 2) Diskutiert wird auch über den sogenannten „Diving-Reflex“ – beobachtet und beschrieben bei Wassersäugetieren von Loyd et al (1969) –, bei dem zu Gunsten des Gehirns das mesenteriale Stromgebiet minderdurchblutet wird. Zu dieser Umverteilung des Blutes kommt es bei Asphyxie und akuter Hypovolämie.
- 3) Viele Ereignisse, die den mesenterialen Blutfluß reduzieren können, werden mit NEC in Zusammenhang gebracht. Dazu gehören Polyzythämie, intrauterine Wachstumsretardierung, Hypoxämie, respiratory distress syndrome, portale Hypertension, abdominelle Distension und Kokainkonsum der Schwangeren. Ergebnis jeder dieser Ereignisse ist nach Meinung von Carlson ein steigender Widerstand in den arteriellen Gefäßen des Mesenterialgebietes (Carlson 1998, LeBlanc 1984).

- 4) Im Tierversuch kann durch Neostigmin eine Tonussteigerung der glatten Darmmuskulatur induziert werden, die zu einer Einengung der durch die Muskulatur laufenden, die submukösen Plexus versorgenden Gefäße führt, was Ischämie und Nekrose der Mukosa bedingen kann (Parodi 1987).
- 5) Durch orale Zufuhr von Medikamenten kann die Osmolarität der Nahrung erheblich gesteigert werden. Selbst als unbedenklich geltende Vitaminpräparate weisen zum Teil eine hohe Osmolarität auf. Einige Studien zeigten, daß Frühgeborene wenig oder gar nicht in der Lage sind, Lösungen mit zu hoher Osmolarität zu verdauen, weil sie keinen ausreichenden osmolaren Ausgleich im oberen Dünndarm haben. Folge können Mucosaschädigungen im Bereich des Jejunums, Wasser- oder Elektrolytverluste sein (Obladen 1985, Obladen 1986, Pohlandt 1990).
- 6) Diskutiert wird auch über die evtl. direkte Mukosaschädigung durch die Medikamente Theophyllin (Grosfeld 1983) und Indometacin (Alpan 1985, Kuhl 1985). Die Inzidenz der NEC korreliert mit der oralen Gabe bestimmter Präparate wie Vitamin E, Nystatin, Ascorbinsäure u.ä. (Obladen 1985, Obladen 1986).

b) Bakterielle Besiedelung des Darmes

- 1) Aus Stuhl, Blut oder der Bauchhöhle konnten bei der NEC überwiegend fakultativ pathogene Keime gewonnen werden wie E. coli, Enterokokken oder Enterobacter. In verschiedenen Tierversuchen konnte durch unterschiedliche Bakterien wie z.B. Klebsiellen und Clostridien ein NEC- ähnliches Bild ausgelöst werden. Größere Beachtung fanden Clostridien, die durch Fermentation Gas (v.a. Wasserstoff) in den Pneumatozitisbläschen produzieren können (Chan 1994, Richter 1993, Santulli 1975, Schweizer 1981, Willoughby 1994).

- 2) Die bakterielle Fehlbesiedelung des Darmes wird beim Zusammentreffen von Bakterien mit Formula-Nahrung und einem unreifen Darmepithel begünstigt. Die Endotoxinfreisetzung der Bakterien und der „Overgrowth“ mit pathogenen Keimen bewirkt eine Invasion von Mikroorganismen (Kliegman 1981).
- 3) Bakterielle Endotoxine führen zu einer Freisetzung des Tumor necrosis factor- α (TNF- α) und des platelet activating factor (PAF), die die Darmmukosa angreifen und eine Nekrose begünstigen können (Ewer 2004, Wei Hsueh 2002).
- 4) Auch Rotaviren werden in zahlreichen Studien im Zusammenhang mit der NEC genannt. So kommt es laut Keller bei Rotavirenbefall zu einer eher im distalen Colon gelegenen Pneumatosis (Keller 1991).

c) Art und Zeitpunkt der ersten oralen Ernährung

- 1) Der Ernährung kommt im Zusammenhang mit der NEC eine große Rolle zu. Anerkannt ist ein Zusammenhang mit der Aufnahme hyperosmolarer Nahrung (Billeaud 1982, Book 1975, Santulli 1975, Teichberg 1978). In der Literatur wurde vereinzelt eine zu frühe Ernährung und ein zu rascher Nahrungsaufbau als Risikofaktor und Ursache der NEC aufgeführt (McKeown 1992, Richter 1993). Andere Autoren sehen dagegen eine frühe, vorsichtige enterale Ernährung nicht als erhöhtes NEC-Risiko an (Kien 1990).
Fest steht, daß fast alle in Studien untersuchten NEC-Patienten enteral ernährt wurden (Clark 1990, LaGama 1994, Richter 1993, Santulli 1975). Doch auch bei ausschließlich parenteral ernährten Patienten kann eine NEC auftreten (LaGama 1985, Santulli 1975).
- 2) Aufgrund ihrer Inhaltstoffe, wie Immunglobuline, Makrophagen, Laktoferrin, Lysozyme und andere antibakterielle und antivirale Substanzen wird der Muttermilch ein protektiver Effekt auf die Darmflora und somit auf das Entstehen einer NEC zugeschrieben (Stevenson 1980, Walker 1985).

- 3) Kien (Kien 1990) beschreibt in einer Studie, daß ein großer Lactoseüberschuß im Colon über eine bakterielle Vergärung zu einer Erniedrigung des pH-Wertes mit nachfolgender Schleimhautschädigung oder zu einer Überwucherung mit pathogenen Keimen führen kann.

d) Unreife des Darmes des Frühgeborenen

Die Unreife des Darmes scheint laut Literatur einen wichtigen Faktor bei der Entstehung der NEC zu spielen. So kann der unreife Darm nur vermindert Kohlenhydrate und Proteine abbauen; durch die Fermentation der Bakterien werden Gase, die den Darm und die Mukosa schädigen, freigesetzt (Kien 1990, Richter 1993, Walsh 1986).

e) Mangelnder natürlicher Immunschutz durch Immunglobuline (v.a. IgA)

Die meisten der an NEC erkrankten Frühgeborenen bekamen keine Muttermilch als Hauptnahrungsmittel, sondern Formula-Nahrung. Der dadurch fehlende immunprotektive Effekt an in der Muttermilch vorhandenem sekretorischem Immunglobulin A wird immer wieder ursächlich diskutiert (Mizrahi 1965, Pitt 1977, Stevenson 1980). Andererseits haben Foster et al. in einer Metaanalyse, die den präventiven Effekt oraler Immunglobulingabe (IgA, IgG) auf das Entstehen der NEC untersuchte, keine signifikante Reduktion in der Häufigkeit der NEC gefunden (Foster 2004).

1.3. Klinik

Als Erstsymptomatik können folgende allgemeine, unspezifische Symptome registriert werden:

Unruhe, Schreien, Nahrungsverweigerung, Lethargie, Blässe, Apnoen, Tachykardie, Temperaturlabilität gefolgt von abdominellen Symptomen wie Obstipation, Diarrhoe, geblähtes, meist druckschmerzhaftes Abdomen, Magenrückfluss, Blut im Stuhl und galliges Erbrechen.

Im weiteren Verlauf kann es zur Ileussyndromatik, Sepsiszeichen, instabilen Vitalparametern und einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) kommen (AWMF- Leitlinie 1998, Speer /Gahr 2001, Tyson 1976).

Die 1978 von Bell et al. (Bell 1978) veröffentlichte Stadieneinteilung hat in modifizierter Form (Walsh 1986) heute noch Gültigkeit.

Stadium	Symptome	Röntgen
1a	Temperaturinstabilität, Apnoen, Bradykardie, Lethargie, Magenreste, leichte abdominelle Distension, Erbrechen, okkultes Blut	Normal oder intest. Dilatation, leichter Ileus
1b	Wie 1a, helles rotes Blut aus dem Rektum	Wie 1a
2a	Wie 1, keine Darmgeräusche ± abdominelle Empfindlichkeit, Ileus	Wie 1, Pneumatosis intestinalis
2b	Wie 2a, leichte metabolische Azidose, leichte Thrombozytopenie, definitive abd. Empfindlichkeit ± Masse im rechten Darm	Wie 2a, Portalvenengas, ± Aszites
3a	Wie 2, Hypotension, geblähtes Abdomen, resp. Und metabolische Azidose, DIC, Neutropenie, generalisierte Peritonitis	Wie 2, definitiver Aszites
3b	Wie 3a	Pneumoperitoneum

Tab.1: Stadieneinteilung der NEC
Bell 1978; modifiziert von Walsh MC (1986)

1.4. Diagnostik

Laborbefunde:

Leukopenie, Leukozytose oder normale Leukozytenwerte,
Erhöhung des C-reaktiven Proteins,
Thrombozytopenie (Hinweis auf eine beginnende Verbrauchskoagulopathie)

Kommt es zu einer Sepsis, finden sich oft positive Blutkulturen mit verschiedenen Erregern: Staphylokokken, Streptokokken, Klebsiellen, Enterobacter, E. coli, Rotaviren, Adenoviren.

Röntgen/ Sonographie:

In den frühen Stadien findet sich häufig eine lokalisierte oder generalisierte Dilatation von Darmschlingen und ein massiver Meteorismus. Das typische Symptom einer NEC ist die Pneumatosis intestinalis mit einer perlschnurartigen Ansammlung von Gasblasen in der Darmwand.

Bei Ausbreitung der Gasansammlung über die Mesenterialvenen in die Leber lässt sich auch intrahepatisch Luft nachweisen. Eine Perforation des Darmes führt zum massiven Pneumoperitoneum, welches sich im Bauchraum ausbreitet und als sogenanntes „football-sign“ nachgewiesen werden kann. Dieses Zeichen kommt dadurch zustande, dass sich in Rückenlage freie Luft vor den abdominalen Organen sammelt und dadurch eine scharfe Umrandung zum parietalem Peritoneum gebildet wird. Das Pneumoperitoneum kann auch den Umriss des Ligamentum falciforme zum Vorschein bringen, welches sich dann als schmale Linie senkrecht im rechten oberen Abdomen abzeichnet (Rampton 2004).

1.5. Differentialdiagnosen

Nahrungsmittelintoleranz, Mekoniumpfropfsyndrom, intestinale Atresien, Volvulus bei Malrotation, Mekoniumileus, paralytischer Ileus bei Sepsis, M. Hirschsprung mit Enterokolitis, iatrogene Darmperforation.

1.6. Therapie

konservativ:

Bei Verdacht auf eine NEC erfolgt eine Nahrungskarenz mit Magenablaufsonde. Die Patienten werden für mindestens 10 Tage parenteral ernährt, anschließend erfolgt ein vorsichtiger Nahrungsaufbau (Walsh 1986, Heird 1994)

Eine systemische Antibiotikatherapie (möglichst breites Spektrum unter Einschluss von Mitteln gegen Anaerobier) sollte begonnen und über 14 Tage fortgeführt werden
Regelmäßige Kontrolle der Atmung und Laborparameter.

operativ:

Über die operative Behandlung der NEC gibt es in der Literatur kontroverse Angaben. So wird in den Studien von Pierro et al. und Demestre et al. bei einer fortgeschrittenen NEC die peritoneale Drainage als erster Schritt der Behandlung angegeben (Demestre 2002, Pierro 2003).

Fasoli et al. kommen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass nach Resektion der betroffenen Darmabschnitte eine primäre Anastomose prognostisch günstiger ist als das Anlegen eines Enterostomas (Fasoli, 1999). Diesem Ergebnis schließen sich Hofman et al. in ihrer Studie an (Hofman 2004).

Vaughan et al. empfehlen die primäre Resektion mit Clip-Verschluss des Darms und einer „second look“- Operation nach 48 bis 72 Stunden zur Reanastomosierung (Vaughan 1996).

Bei foudroyanten Verläufen müssen eventuell die betroffenen Darmabschnitte belassen werden, um dann eine „second look“- Operation (Griffiths 1989, Illing 1991) oder eine kontinuierliche Peritoneallavage als therapeutische Alternative anzuschließen, die beim instabilen Patienten eine weitere Operation ersparen kann (Birk 1994, Limmer 1994, Morgan 1994).

1.7. Operative Komplikationen

Es kann nach einer Operation zu Darmahtinsuffizienzen, persistierender Sepsis, Ileus, Stomakomplikationen, Wundheilungsstörungen oder rezidivierenden NEC-Verläufen kommen (Gobet 1994, Schimpl 1994).

Als Spätkomplikationen nach Operation kann es zu Darmstrikturen, Stenosen, einem Kurzdarmsyndrom oder einem Adhäsionsbauch kommen (Georgeson 1992, Ricketts 1994).

1.8. Prognose

Die Prognose der Erkrankung ist abhängig vom Allgemeinzustand des Kindes. Wichtig ist vor allem, die häufig einhergehende Sepsis zu beherrschen. Jedoch ist die Sterblichkeit bei der NEC aufgrund der oft schwerwiegenden Komplikationen, wie z.B. multiples Organversagen und DIC, immer noch sehr hoch (Mortalität : 22-62%).

1.9. relevante Literatur / Studien

Beeby et al 1992: Risk factors for NEC: the influence of gestational age

In einer retrospektiven Studie im Zeitraum von Januar 1984 bis März 1991 erkrankten insgesamt 82 Kinder an einer NEC, welche über klinische (Erbrechen, abd. Distension, Lethargie, Apnoe) und radiologische Zeichen (Pneumatosis coli) definiert wurde. Eine Vergleichsgruppe wurde nach folgenden Kriterien ausgesucht: ähnliches Gestationsalter; nahes Geburtsdatum zu dem Kind mit der NEC.

35 Kinder der NEC-Gruppe mit einem Gestationsalter zwischen der 30 und 36 SSW unterschieden sich zu ihrer Kontrollgruppe deutlich durch ein niedrigeres Geburtsgewicht ($p < 0,001$), den Apgar-score nach 1 Minute ($p = 0,04$) und ein höheres Vorkommen an Asphyxie. Dagegen ergaben sich bei den 39 Kindern, die zwischen 25 und 29 SSW geboren wurden, im Vergleich zu ihrer Vergleichsgruppe keine signifikanten Unterschiede.

Ergebnis: Die Autoren glauben, daß das Auftreten der NEC vom Gestationsalter abhängig ist. Kinder, die zwischen 25 und 29 SSW geboren wurden, hätten als Risikofaktor die extreme Frühgeburtlichkeit und dadurch auch die Unreife des Verdauungstraktes. Zwischen 29 und 36 SSW hätten vor allem die Kinder mit Asphyxie und Wachstumsrückstand ein erhöhtes Risiko, an einer NEC zu erkranken. Termingerecht geborene Kinder hätten ein relativ gutes Immunsystem und einen reifen Gastrointestinaltrakt. Sie bräuchten ein signifikantes Ereignis, damit sich eine NEC entwickeln kann.

Daraus lässt sich laut Autoren folgern, daß ein erhöhtes Risiko, an einer NEC zu erkranken, für Kinder <30 SSW, für wachstumsretardierte Kinder und für termingerechte Kinder mit Asphyxie, Schock, Austauschtransfusionen oder Polyzythämie, besteht.

Bosse et al 1992: NEC in the newborn infant. Pathogen risk factors in a 3 year analysis:

In einer klinischen Studie wurden zwei Gruppen von je 17 Frühgeborenen verglichen. Die NEC wurde intraoperativ oder durch Obduktion bestätigt.

Die Kontrollgruppe wurde nach folgenden Kriterien ausgewählt: vergleichbares Gestationsalter; vergleichbares Geburtsgewicht; möglichst zeitnaher Geburtstag zu dem NEC-Kind; eine Überlebenszeit mindestens bis zu dem Lebenstag, an dem der Patient die NEC entwickelte.

Ausgewertet wurden über einen Zeitraum von drei Jahren (1998-1991) anamnestische Risikofaktoren und therapeutische Maßnahmen.

Ergebnis: Sichere Risikofaktoren stellen lediglich die Unreife und ein niedriges Geburtsgewicht dar. Vor allem Frühgeborene mit einer Reife <32 SSW und Geburtsgewicht <1500 g waren von der NEC betroffen. 41% erkrankten in der ersten Lebenswoche, insgesamt 70% bis zum Ende der 2. Lebenswoche.

Keine Unterschiede in den beiden Gruppe beim Geburtsverlauf (Perinatale Asphyxie und perinatale Infektionen waren gleich häufig vorhanden). Bedeutsame Differenzen bestanden auch nicht in der Antibiotikatherapie. Beim Vergleich der Risikofaktoren, die auf eine mögliche Mikrozirkulationsstörung des Darms hinweisen, ergab sich kein Unterschied in beiden Gruppen (Perinatale Asphyxie, Nabelvenenkatheter, Nabelarterienkatheter, persist. Ductus arteriosus, maschinelle Beatmung). Die NEC-

Gruppe erhielt signifikant häufiger Transfusionen bis zum Auftreten der Erkrankung als die Vergleichsgruppe. Dies ist auf eine größere Anzahl von Blutaustauschtransfusionen infolge einer Hyperbilirubinämie zurückzuführen.

Lui et al 1992: Necrotising enterocolitis in a perinatal centre

In dieser Studie wurden zwischen Januar 1986 und April 1989 perinatale (Geburtsvorgang, Art der Entbindung, Apgar-score) und neonatale Faktoren (PDA, Indometacingabe, Nabelkatheter, Ernährungsmodus) ausgewertet. 35 Kinder, bei denen auf Grund radiologischer Zeichen eine NEC festgestellt werden konnte wurden mit ebenso vielen Vergleichskindern gematcht. Einschlusskriterium für die Vergleichsgruppe waren ein gleiches Gestationsalter und ähnliches Aufnahme datum (± 1 Monat).

Ergebnis: Ein erhöhtes Vorkommen der NEC wurde bei Kindern <1000 g festgestellt. Die meisten Patienten (60%) erkrankten nach dem 10. Lebenstag. Keine der perinatalen Risikofaktoren der beiden Gruppen waren signifikant verschieden. Leicht vermehrt waren abnormale pränatale CTG's und ein ANS bei der NEC-Gruppe. Die Autoren werten dieses Ergebnis als Hinweis auf den Risikofaktor Frühgeburt und die damit Unreife des Darmes.

Thomas et al. 1997: Neonatal necrotizing enterocolitis

Im Zeitraum Januar 1990 bis Dezember 1994 entwickelten insgesamt 34 Kinder der Intensivstation des Kasturba Krankenhauses in Karnataka eine NEC, definiert durch gastrointestinale Zeichen (abdominelle Distension) und laborchemische Zeichen (Hyperbilirubinämie, Hypoglycämie). 33 der Patienten hatten ein Geburtsgewicht < 2500 Gramm (97,05%), 28 Kinder waren eine Frühgeburt (82,35%). Die Patienten wurden mit 46 Kindern verglichen, anhand der Schwangerschaftswochen und des Geburtsgewichtes.

Ergebnis: In der NEC-Gruppe gab es deutlich häufiger einen Schwangerschaftsbluthochdruck, eine postpartale Polyzythämie, eine Hypothermie, einen deutlich erniedrigten Apgar-Wert und eine Sepsis.

Peter et al 1999: Necrotising enterocolitis: is there a relationship to specific pathogens?

In einer prospektiven Studie wurden zwischen dem 1. April 1993 und dem 31. März 1997 bei Frühgeborenen <36 SSW (n=436) wöchentlich der Stuhl auf Bakterien untersucht. Jedes Kind, das eine NEC entwickelte (n=18) wurde mit zwei nicht an einer NEC erkrankten Kindern verglichen.

Vergleichskriterium: Gestationsalter, Aufnahmedatum. Die NEC galt als gesichert bei klinische Zeichen oder auch bei Luftansammlung in der Portalvene.

Ausgewertet wurde der Stuhl, der auf verschiedenen Platten (MacConkey, Preston, Columbia-Blut) angezüchtet worden war.

Ergebnis: keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen.

Parilla et al 2000: Indomethacin tocolysis and risk of NEC

In einer retrospektiven Studie wurden im Zeitraum vom 1 November 1997 bis 1 Mai 1999 neonatale Faktoren (z.B. Sepsis, RDS) und die Indometacingabe ausgewertet. Insgesamt wurden 24 Kinder, die an einer NEC, definiert durch klinische (abdominelle Distension) und radiologische Zeichen (Darmperforation, Pneumatosis intestinalis), erkrankt waren, mit 96 Kindern einer Kontrollgruppe verglichen. Ausschlusskriterium war ein Gestationsalter >37 SSW.

Ergebnis: Im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten die Kinder der NEC-Gruppe ein geringeres Gestationsalter (p=0,03) und ein niedrigeres Geburtsgewicht (p=0,02).

Außerdem bestand ein Zusammenhang zwischen der NEC und dem Vorkommen einer Sepsis (OR 8.5, 95%, CI 2.2-32.5).

Es fand sich jedoch kein Hinweis für einen Zusammenhang zwischen einer NEC und der Indometacingabe.

2 Zielsetzung

Trotz zahlreicher Untersuchungen zur Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist es immer noch schwierig, Risikofaktoren für eine NEC eindeutig zu benennen bzw. eine sich anbahnende NEC frühzeitig zu erkennen.

Bisherige Studien umfassten meist eine geringe Patientenzahl sowie inhomogene Kontrollgruppen und erörterten überwiegend nur einzelne Risikofaktoren.

Die vorliegende Arbeit hat daher zum Ziel, anhand einer matched-pair Analyse einer großen Anzahl betroffener Kinder möglichst viele Daten auszuwerten, die potentiell ein Risiko für die Entstehung der NEC darstellen oder auf eine frühzeitige Erkennung der Erkrankung schließen lassen.

Dazu wurden alle über einen Zeitraum von sechs Jahren an einer histopathologisch gesicherten NEC in einer der Kinderchirurgischen Abteilungen in München operierten Kinder mit einer Kontrollgruppe gematcht. Von beiden Gruppen wurden in der vorliegenden Arbeit schwerpunktmäßig folgende Daten auf ihren Zusammenhang mit einer NEC analysiert:

- Vitalparameter,
- Apnoen / Bradykardien,
- Beatmungsparameter,
- Medikamente mit Einfluss auf Durchblutung oder mit hoher Osmolarität,
- Darmflora

In einer separaten Dissertation von Frau Gudrun Janssen wird bei diesen Patienten der Zusammenhang zwischen der NEC und dem Ernährungsmodus untersucht.

3 Methodik

Die vorliegende Studie erfasst ein Patientenkollektiv, das im Zeitraum vom 1. Januar 1994 bis 31. Dezember 1999 in München geboren und in einer der drei Münchner Kinderchirurgischen Abteilungen an einer histopathologisch gesicherten Nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) operiert wurde.

Die Patienten wurden anhand der OP-Bücher (1994-1999) der folgenden Kliniken erfaßt.

1. Kinderklinik in der Lachnerstraße
2. Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. v. Haunerschen Kinderspital
3. Kinderklinik und Poliklinik im Städt. Krankenhaus München-Schwabing

Jedem Früh-/Neugeborenen mit einer NEC wurde ein Vergleichskind zur Abschätzung des Einflusses möglicher Risikofaktoren für die Ausbildung einer NEC zugeordnet. Die zugrundegelegten Kriterien für das Matching waren, geordnet nach ihrer Wichtung:

- Vergleichbares Gestationsalter (± 2 Wochen)
- Vergleichbares Geburtsgewicht (± 200 Gramm)
- Zeitnahes Geburtsdatum (± 8 Monate)
- Möglichst gleiches Geschlecht
- Gleiche Geburtsklinik
- Bei Mehrlingsgeburten möglichst ebenfalls ein Kind aus einer Mehrlingsgeburt
- Dokumentation eines gleich langen Beobachtungszeitraumes

Pro Patient wurden insgesamt maximal 28 Tage erfasst und zwar die ersten zwei Wochen nach Geburt und die zwei Wochen unmittelbar vor der Operation, wobei diese beiden Zeiträume in der Regel deutlich überlappten.

3.1. Dokumentationsbogen

Es wurde ein Dokumentationsbogen entwickelt.

Folgende Parameter wurden erfasst und für die Arbeit ausgewertet:

<u>Allgemeine Parameter:</u>	Schwangerschaftsverlauf, Risikofaktoren der Mutter, Risikofaktoren des Kindes, Entbindung, Erstversorgung.
<u>Intensivparameter:</u>	Kreislaufparameter (MAD, Bradykardien) Atmungsparameter (RDS, CPAP, Atemhilfen) Blutgas-Analyse
<u>Diagnostik:</u>	Röntgen-Abdomen, Sonographie-Abdomen, Sonographie-Schädel, Sonographie-Herz.
<u>Labor:</u>	C-reaktives Protein, Hämatokrit.
<u>Mikrobiologischer-Befund:</u>	Trachealsekret, Rachen-Abstrich, Muttermilch.
<u>Medikamente</u>	
<u>Klinischer Verlauf</u>	

Bei mehreren Angaben pro Tag wurde der zweitschlechteste Tageswert dokumentiert, um den Einfluss von Ausreißern bzw. Fehlmessungen zu reduzieren.

Durch die möglichst minimal invasive Diagnostik und teilweise auch fehlende Dokumentation in den Patientenakten konnte nicht jeder Parameter an jedem Tag erfasst werden.

Da bei den NEC-Kindern die Daten bestimmter Parameter nicht in ausreichender Menge vorlagen, wurden diese auch bei den Kontrollkindern nicht erfasst (z.B.: Diastolischer Nullfluss (Arteria renalis, Arteriae mesentericae, Arteria cerebri anterior und media) Pränataler Ultraschall, Leukozyten, Thrombozyten, IL-6, Gerinnung, Schilddrüsenwerte, Ohrabstrich).

3.2. Statistische Methoden

Die Datenerfassung aus den Akten erfolgte mit dem oben erwähnten Dokumentationsbogen.

Die statistische Erfassung geschah mit dem Programm SPSS 12.0.1 Windows. Die Daten wurden auf Normalverteilung überprüft (Kolmogorov-Smirnov-Test). Es wurden je nach Ergebnis folgende Tests angewandt: Mann-Whitney U-Test, Chi-Quadrat Test nach Pearson.

Zur Erstellung von Tabellen und Grafiken wurde das Programm Microsoft Excel 2000 verwendet.

4 Ergebnisse

4.1. Beschreibung des Patientengutes

In dem untersuchten Zeitraum wurden in den Münchner Kliniken insgesamt 68 Kinder an einer histologisch gesicherten NEC operiert. 9 Patientenakten waren nicht auffindbar.

Von den 59 Kindern, deren Akten vorlagen, handelte es sich um 51 Früh- und 8 Reifgeborene. 18 Kinder stammten aus einer Mehrlingsgeburt (Abbildung 1, Tabelle 2).

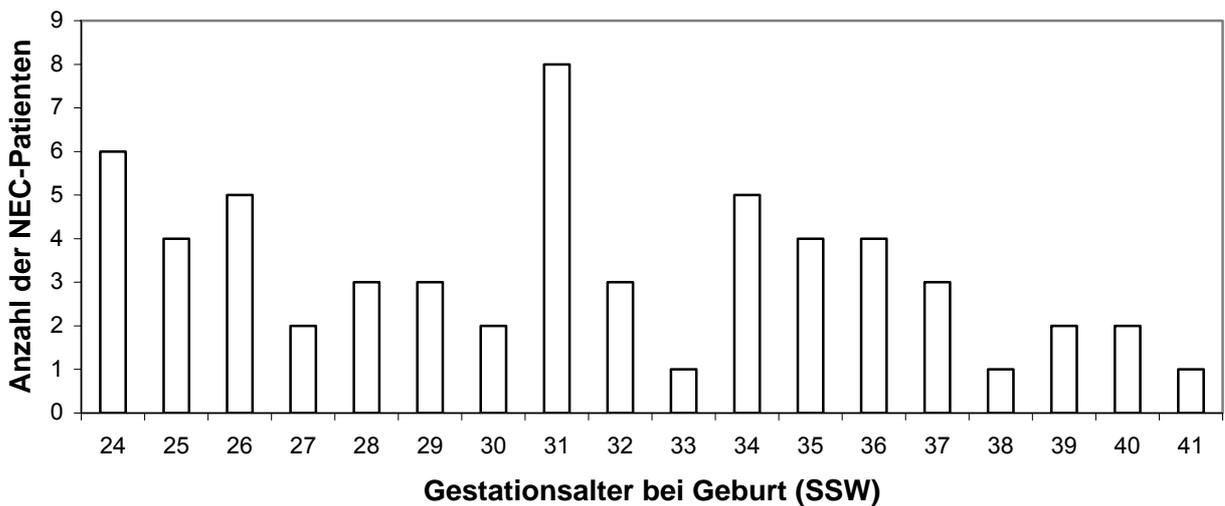


Abb. 1: Anzahl der NEC-Patienten bezogen auf das Gestationsalter bei Geburt

		NEC-Gruppe (n=59)	Kontrollgruppe (n=59)	p-Wert
Mehrlingsgeburt	n	17	11	P = 0,279
Geschlecht	Weiblich	24	29	P = 0,459
	Männlich	35	30	
Gestationsalter	SSW	31,3 (24,1-41,5)	30,8 (23,4–40,0)	P = 0,897
Frühgeburt	n	51	51	
Geburtsgewicht	g	1338 (530-3600)	1405 (530–3435)	P = 0,731
SGA	n	16	11	
Geburtsgröße	cm	40 (28-51)	40 (29-50)	P = 0,248
Kopfumfang	cm	28,5 (21-35)	28,5 (20-35)	P = 0,858
Stationäre Verweildauer bis zum OP-Tag	Tage	14 (3-52)	14 (3–52)	
Gewicht bei Entlassung (n=63)	g	2845 (1920-4610)	2420 (775-3580)	
Körpergröße bei Entlassung (n=47)	cm	48 (44-56,5)	46 (35-50,5)	
Verstorben	n	4	1	

Tab. 2: Klinische Parameter der NEC- und Kontrollgruppe

Für Gestationsalter, Geburtsgröße, Kopfumfang, Stationäre Verweildauer bis zum OP-Tag, Gewicht und Körpergröße bei Entlassung ist jeweils Median (Spanne) angegeben. Bei den statistischen Berechnungen wurde bei fehlender Normalverteilung der Mann-Whitney U-Test durchgeführt. Bei Vergleich von nur kategorialen Werten wurde der Chi-Quadrat Test nach Pearson durchgeführt.

Das Verhältnis weiblich zu männlich betrug bei den erkrankten Kindern 24 zu 35 (Kontrollgruppe: 29 zu 30). Beim Geburtsgewicht betrug bei den NEC-Kindern der Medianwert 1338 g (Kontrollgruppe: 1405 g), beim Entlassungsgewicht der Medianwert 2845 g (Kontrollgruppe: 2420 g). 7 Kinder der NEC-Gruppe verstarben, von denen jedoch nur 4 Kinder erfasst wurden, da von den drei anderen die Akten nicht auffindbar waren (Kontrollgruppe: 1 Kind).

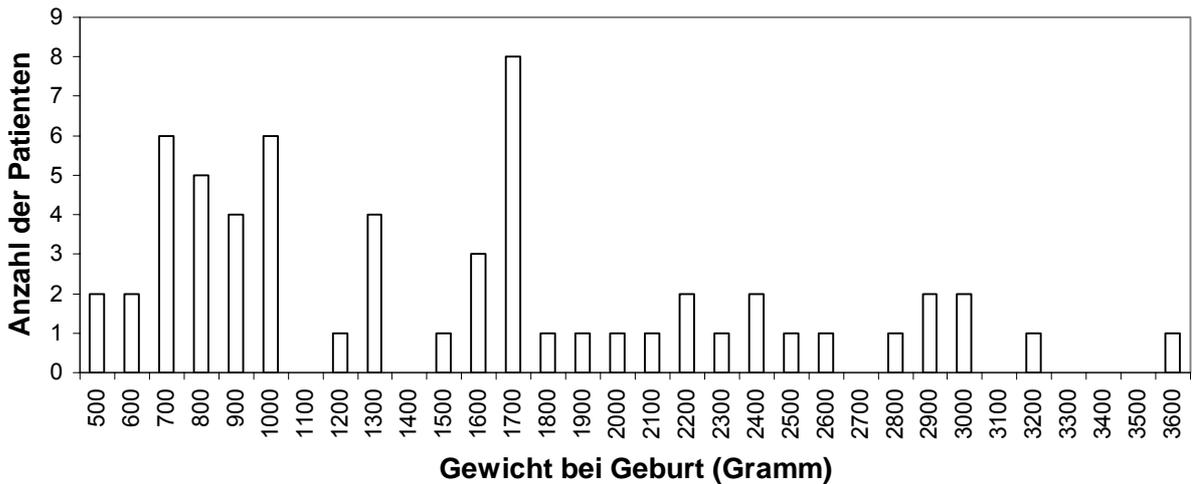


Abb. 2: Anzahl der NEC-Patienten bezogen auf das Gewicht bei Geburt

Das Geburtsgewicht betrug bei 51 NEC-Patienten <2500 g (low birth weight infants), wobei der große Anteil an very low birth weight infants (<1500 g) auffiel (30 Patienten) (Abbildung 2).

4.2. Pränatale Risikofaktoren

		NEC-Gruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Alter der Mutter	Jahre	30 (19-41)	30 (18-41)	P = 0,475
Tokolyse	n	19 (32%)	15 (25%)	

Tabelle 3: Allgemeine Parameter zur Schwangerschaft

Für das Alter der Mutter ist Median (Spanne) angegeben. Bei den statistischen Berechnungen wurde bei fehlender Normalverteilung der Mann-Whitney U-Test durchgeführt.

Das Alter der Mütter betrug in beiden Gruppen im Median 30 Jahre (Tabelle 3). Eine Tokolyse wurde bei 32% der Mütter der NEC-Gruppe durchgeführt (Kontrollgruppe: 25%).

	NEC-Gruppe	Kontrollgruppe
Diabetes mellitus	3,4%	1,7%
HELLP	6,8%	3,4%
Bluthochdruck	15%	0%
Plazentainsuffizienz	10%	6,8%
Rh-Inkompatibilität	1,7%	3,4%
EPH-Gestose	8,5%	5%
Drogenabusus	5%	3,4%
Nikotinabusus	5%	6,8%
Blutungen	10%	5%
Vorzeitige Wehen	42%	30,5%
Vorzeitiger Blasensprung	15,4%	37%
Amnioninfektionssyndrom	27%	3,4%
Pathologisch erhöhtes CRP	22%	27%
Pathologisches CTG	22%	22%

Tabelle 4: Komplikationen während der Schwangerschaft

Perinatale Komplikationen waren sowohl bei der Patientengruppe wie auch bei der Kontrollgruppe häufig. In der NEC-Gruppe litten 42% der Mütter während der Schwangerschaft an vorzeitigen Wehen (Kontrollgruppe: 30,5%) (Tabelle: 4).

15% hatten einen vorzeitigen Blasensprung (Kontrollgruppe: 37%). Ein Amnioninfektionssyndrom (AIS) wurde bei 27% der Schwangeren festgestellt (Kontrollgruppe: 3%). 22% hatten ein erhöhtes CRP (Kontrollgruppe: 27%).

4.3. Perinatale Risikofaktoren

		NEC-Gruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Entbindungsart	Vaginal	16	21	
	Prim. Sectio	32	22	
	Sek. Sectio	8	14	
Apgar 1 Min (n=114)	Punkte	7 (1-10)	7 (2-9)	P = 0,662
Apgar 5 Min (n=115)	Punkte	9 (4-10)	9 (5-10)	P = 0,742
Apgar 10 Min (n=115)	Punkte	9 (6-10)	9 (7-10)	P = 0,691
Nabelschnur-pH (n=113)	Punkte	7,29 (7-7,65)	7,31 (6,93-7,49)	P = 0,280
BE bei Geburt (n=29)	mmol/l	-1,5 (-11,1 -5)	-4,25 (-15 – 5,7)	P = 0,318
Beatmung nach Geburt	n	17	21	

Tabelle 5: Parameter zur Entbindung und Erstversorgung

Für die Apgar-Werte und den Base Exzess ist Median (Spanne) angegeben. Bei den statistischen Berechnungen wurde bei fehlender Normalverteilung der Mann-Whitney U-Test durchgeführt

68% der Kinder der NEC-Gruppe kamen per Sectio zur Welt (Kontrollgruppe: 61%), was sicherlich durch die hohe Anzahl an Frühgeborenen zu erklären ist (Tabelle 5).

Der Median der Apgar-Werte betrug in beiden Gruppen nach 1 Minute 7 Punkte und nach 5 und 10 Minuten jeweils 9 Punkte.

Der Median der Nabelschnur-pH-Werte betrug 7,29 (Kontrollgruppe: 7,31).

29% der NEC-Kinder wurden unmittelbar nach Geburt beatmet (Kontrollgruppe: 35%).

4.4. Stationäre Morbidität

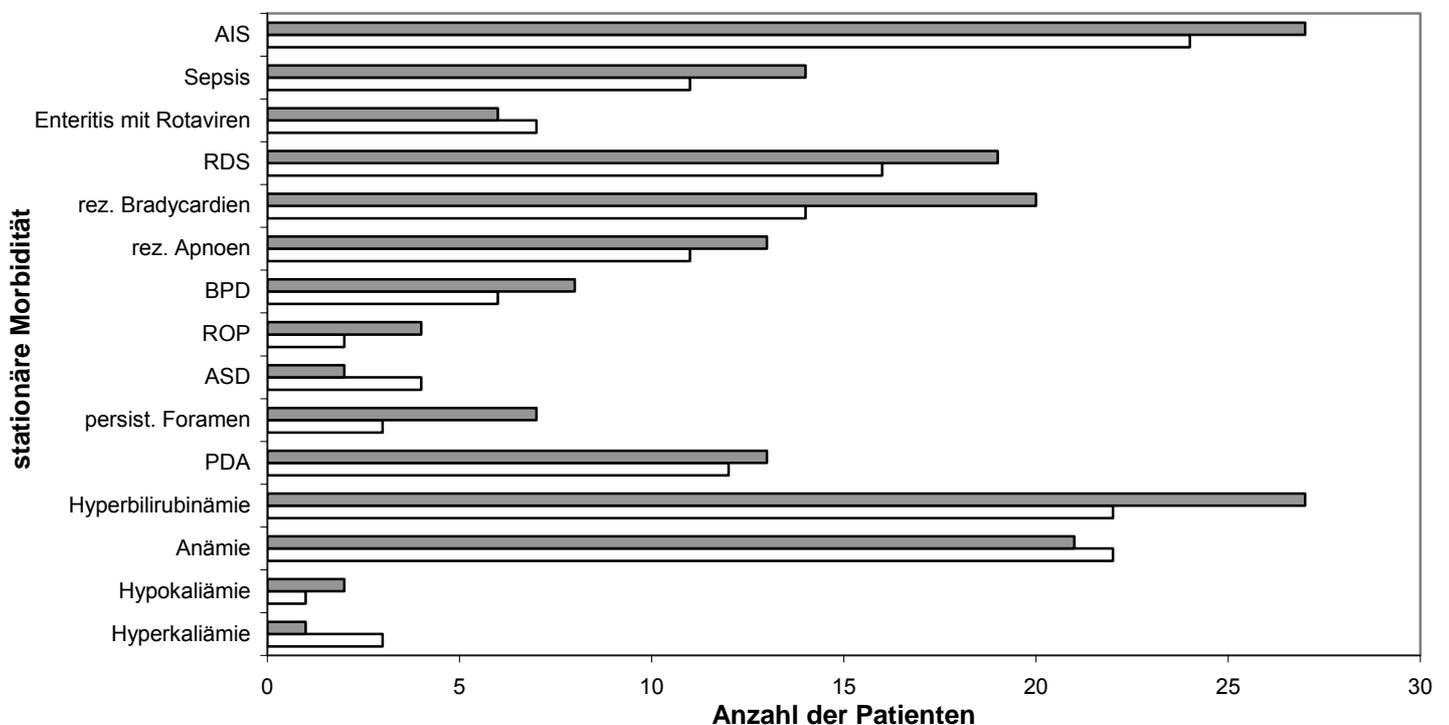


Abb. 3: Vergleich der NEC-Kinder mit der Kontrollgruppe hinsichtlich der stationären Morbidität.

NEC-Kinder: weißer Balken; Kontrollgruppe: dunkler Balken

Ein RDS trat bei 27% der NEC-Kinder auf (Kontrollgruppe: 32%) (Abbildung: 3). Pathologische Befunde am Herzen und den größeren Gefäßen, wie z.B. ein PDA oder ein ASD, wurden bei 40% der NEC-Kinder und bei 39% der Kontrollgruppe festgestellt. Im Verlauf zeigten sich bei 24% der NEC-Patienten rezidivierende Bradykardien (Kontrollgruppe: 33%) und bei 19% der NEC-Patienten rezidivierende

Apnoen (Kontrollgruppe: 19%) (Bradykardie: Herzfrequenz < 80 Schläge/min.; Apnoe: Atempause > 20 Sekunden).

4.5. Perioperative Risikofaktoren

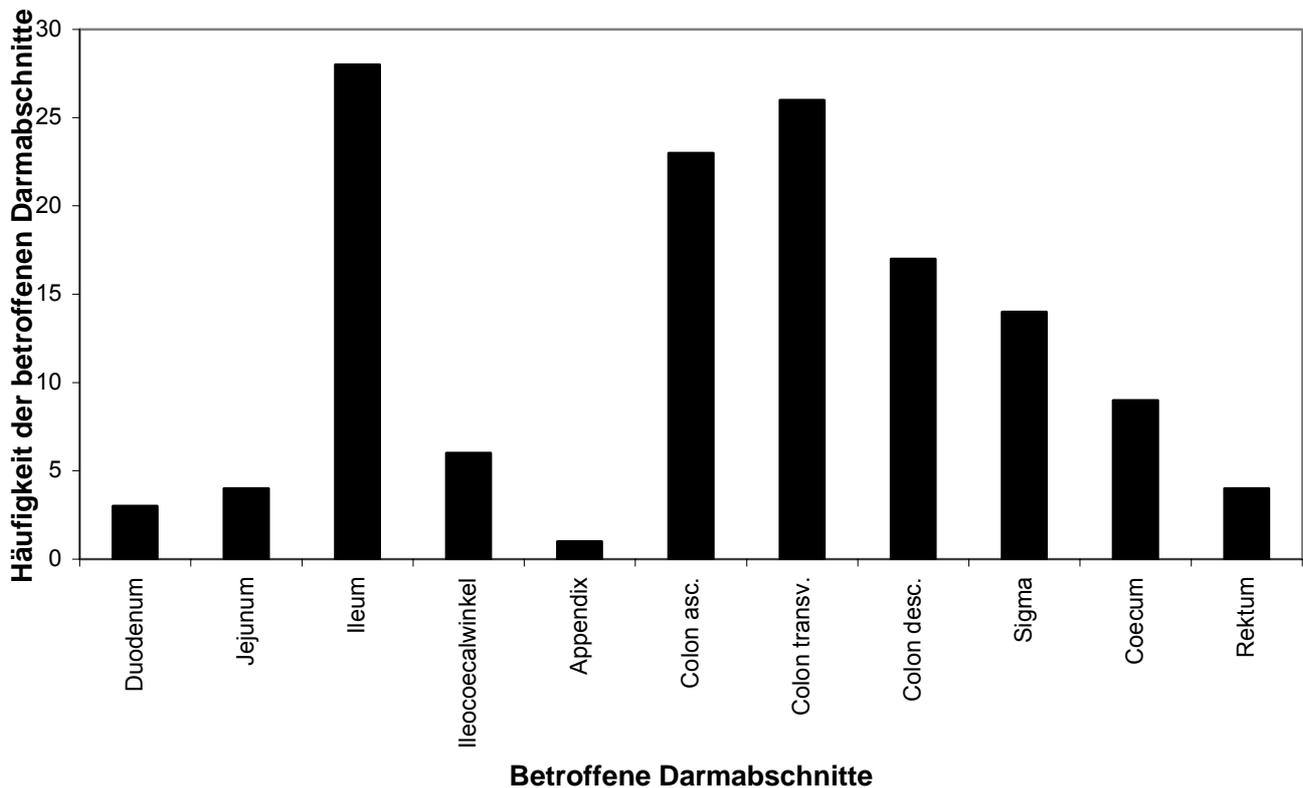


Abb. 4: Darstellung der Lokalisation der NEC – anatomisch geordnet

Waren mehrere Abschnitte bei einem Kind betroffen, so wurde jeder Abschnitt extra aufgeführt.

Betroffene Darmabschnitte in absteigender Häufigkeit: Ileum (47%), Colon transversum (44%), Colon ascendens (39%), Colon descendens (29%), Sigma (24%) und Coecum (15%)

OP-Daten		NEC-Gruppe (n=59)
OP-nach Klinik	Hauner	13
	Lachner	15
	Schwabing	28
Lebenstag OP	Tage	14 (3-52)
Perforation	Offen	17
	gedeckt	7
Anlage eines Anus praeter	Einfach	45
	Doppel	9
Dauer OP-Tag bis Anus praeter-Rückverlagerung	Tage	111 (19-317)

Tabelle 6: Daten zur Operation

Für Tage bis zur OP und zur Anus praeter-Rückverlagerung ist Median (Spanne) angegeben

Im Durchschnitt wurden die Kinder am 14. Lebenstag operiert (Tabelle 6). Von der NEC am häufigsten betroffen waren Ileum und Colon (Abbildung 4). Bei 91% der Patienten wurde im Verlauf der Operation ein Anus praeter angelegt. Der Zeitraum von Operation bis Rückverlagerung des Anus praeter betrug im Durchschnitt 111 Tage.

Komplikationen nach Operation	NEC-Gruppe
Nachbeatmet	3
Bradykardien	2
Nierenversagen	4
Kurzdarmsyndrom	1
Anämie	5
Verbrauchskoagulopathie	1
Sepsis, Fieber	3
Abszeß	1
Hydrocephalus	1
Leisten-Hoden-Inkarzeration	1
Reoperation wegen	
Stenose	4
Nachresektion	3
Anlegen eines doppeläufigen Anus praeter	2

Tabelle 7: Komplikationen nach der Operation

Insgesamt traten bei 35% der NEC-Patienten Komplikationen nach der Operation auf (Tabelle 7). Häufig traten zeitgleich mehrere Komplikationen bei einem Patienten auf. 9 Patienten mussten erneut operiert werden.

4.6. Postnataler und präoperativer Verlauf hinsichtlich der Risikofaktoren:

4.6.1. Blutgase

Hyperventilation nach Geburt

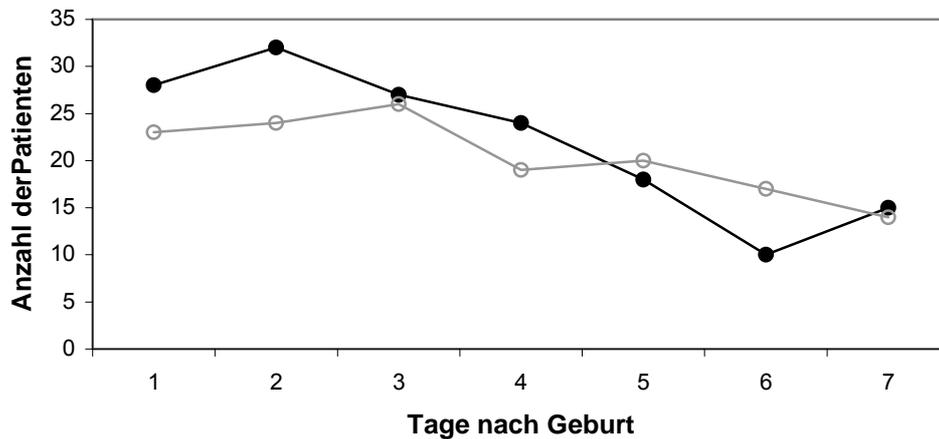


Abb.5: Anzahl der Patienten mit Hypokapnie nach Geburt (pCO₂ Werten <40 mm Hg)

NEC-Gruppe (n=59): offenes Symbol; Kontrollgruppe (n=59): gefülltes Symbol

Die Anzahl der NEC-Patienten mit Hyperventilation war unmittelbar nach Geburt niedriger als bei der Kontrollgruppe (NEC- Gruppe: 23 Patienten; Kontrollgruppe: 27 Patienten). Am Ende der 1. Lebenswoche hatte sich die Häufigkeit bei NEC- und Kontrollgruppe angeglichen (etwa $\frac{1}{4}$) (Abbildung 5).

Hyperventilation vor Operation

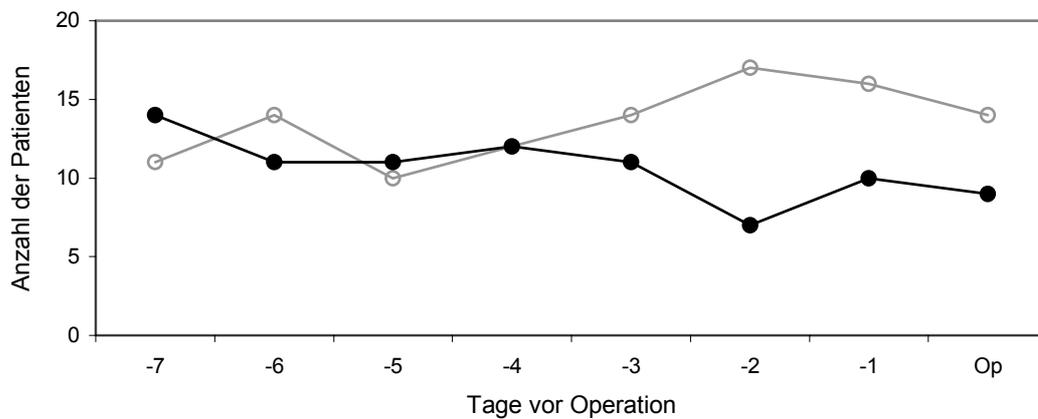


Abb.6: Anzahl der Patienten mit Hypokapnie vor Operation (pCO₂ Werten <40 mm Hg)
NEC-Gruppe (n=59): offenes Symbol; Kontrollgruppe (n=59): gefülltes Symbol

7 Tage vor Operation waren in beiden Gruppen etwa $\frac{1}{4}$ der Patienten hyperventiliert. In den letzten 4 Tagen vor Operation nahm die Anzahl bei den NEC-Patienten zu (Abbildung 6).

Base Exzess- Werte < -7 mmol/l nach Geburt

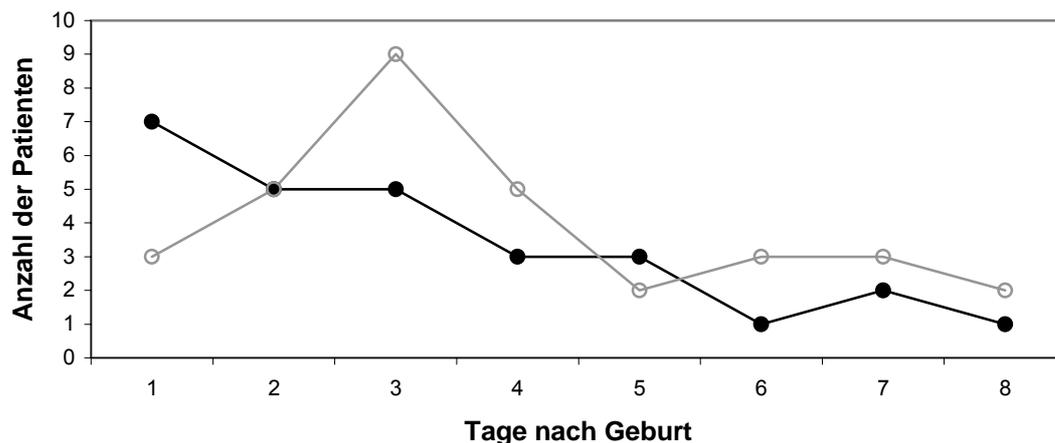


Abb.7: Anzahl der Patienten mit Azidose nach Geburt (Base-Exzess- Werten <-7 mmol/l)
NEC-Gruppe (n=59): offenes Symbol; Kontrollgruppe (n=59): gefülltes Symbol

Der BE normalisierte sich bei beiden Gruppen am Ende der ersten Lebenswoche (Abbildung 7).

Base-Exzess- Werte < -7 mmol/l vor Operation

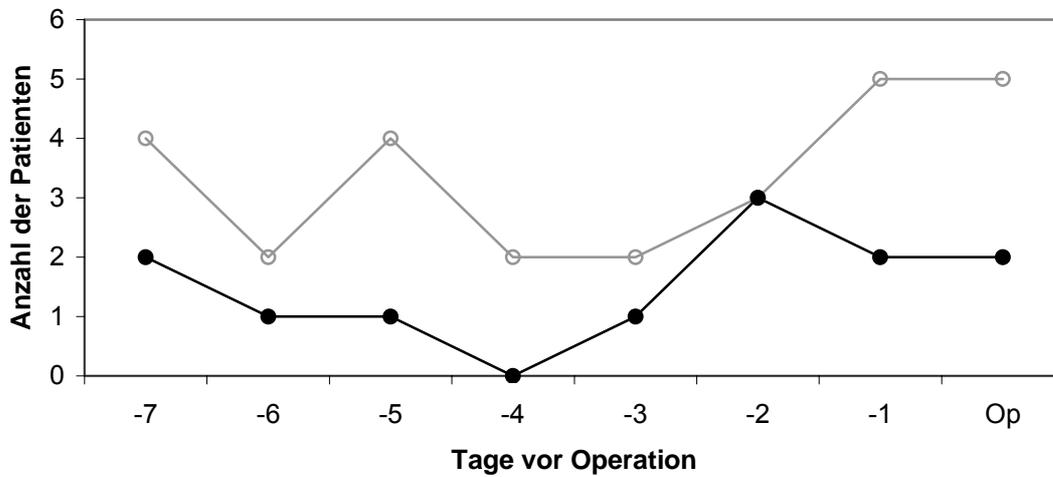


Abb.8: Anzahl der Patienten mit Azidose vor Operation (Base-Exzess- Werten <-7 mmol/l)
NEC-Gruppe (n=59): offenes Symbol; Kontrollgruppe (n=59): gefülltes Symbol

Die Zahl der Patienten mit einer metabolischen Azidose (BE kleiner -7 mmol/l) war in der Woche vor Operation bei der NEC-Gruppe erhöht. Unmittelbar vor der Operation waren sogar doppelt so viele Patienten von der NEC-Gruppe betroffen wie von der Kontrollgruppe.

4.6.2 Blutdruck

MAD: Werte nach Geburt

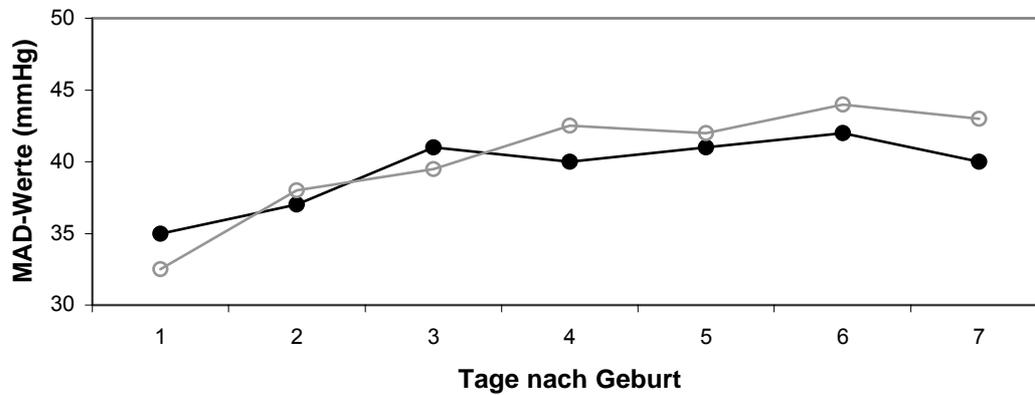


Abb.9: Blutdruckwerte nach Geburt (MAD-Werte als Medianwerte)

NEC-Gruppe (n=59): offenes Symbol; Kontrollgruppe (n=59): gefülltes Symbol

Der arterielle Mitteldruck war in beiden Gruppen gleich und lag am Ende der ersten Lebenswoche um 40 mmHg (Abbildung 9).

MAD: Werte vor Operation

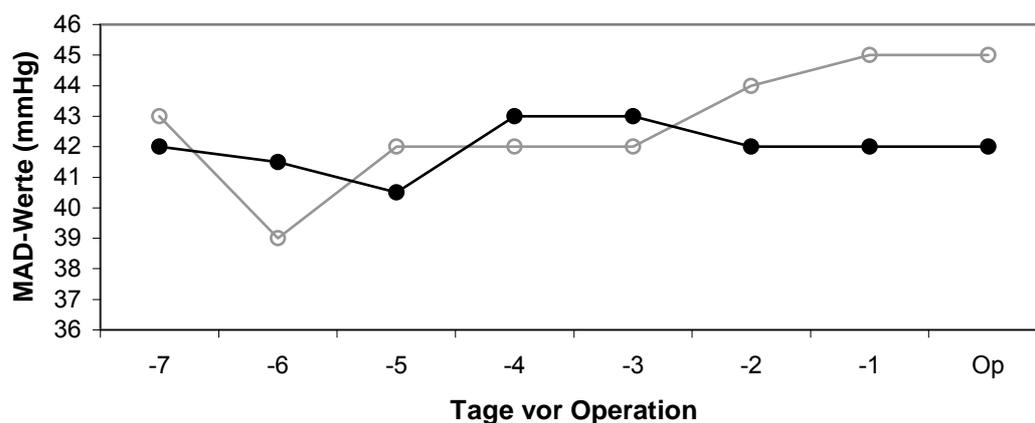


Abb.10: Blutdruckwerte vor Operation (MAD-Werte als Medianwerte)

NEC-Gruppe (n=59): offenes Symbol; Kontrollgruppe (n=59): gefülltes Symbol

In der Woche vor Operation ergaben sich zunächst keine großen Unterschiede in den Median-Werten des MAD (Abbildung 10). Unmittelbar vor Operation stieg jedoch der MAD der NEC-Gruppe moderat an.

Katecholamingabe vor Operation

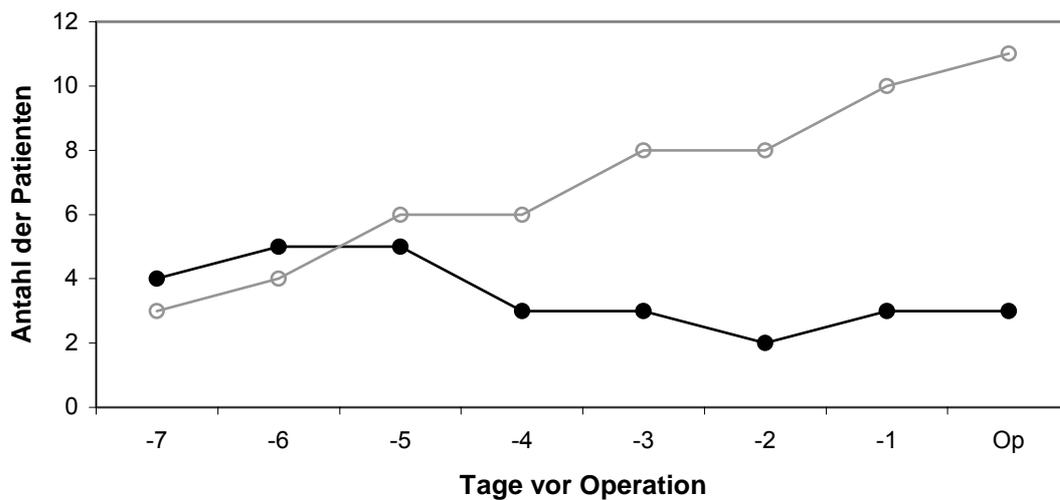


Abb.11: Anzahl der Patienten pro Tag mit Dopamin/ Dobutamin- Infusion vor Operation
NEC-Gruppe (n=59): offenes Symbol; Kontrollgruppe (n=59): gefülltes Symbol

Patienten beider Gruppen erhielten in der Woche vor der Operation Medikamente, die einen Einfluss auf den Blutdruck haben. Während es bei Indometacin, Surfactant und Atropin zwischen beiden Gruppen fast keine Unterschiede in der Anzahl der behandelten Patienten gab, wurde Dopamin/ Dobutamin vermehrt bei der NEC-Gruppe verabreicht (Abbildung 11; Anhang).

4.6.3. Atemhilfe

Atemhilfen: nach Geburt

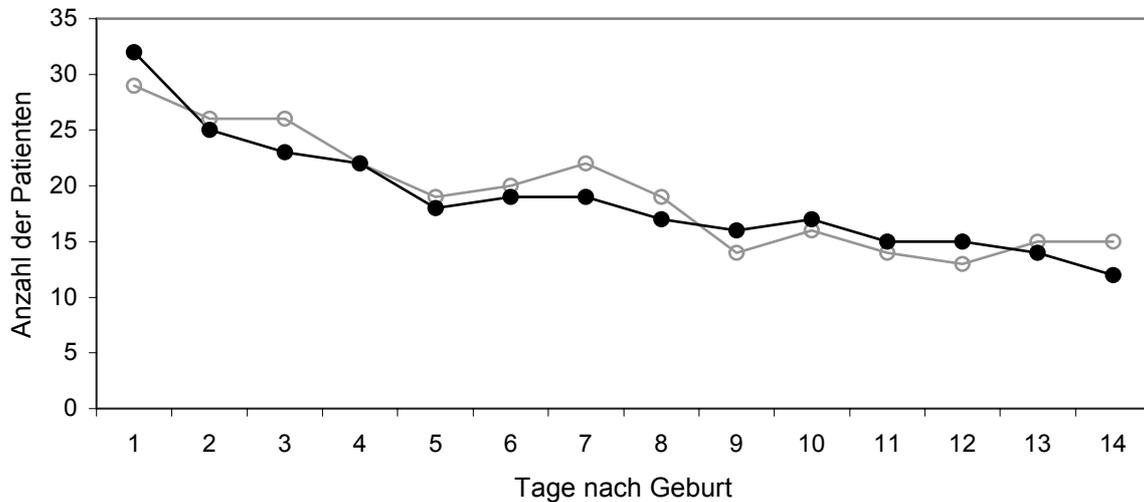


Abb.12: Anzahl der Patienten in den ersten 14 Lebenstagen, die Atemhilfen bekamen
Atemhilfen:CPAP, SIMV, IMV, ass.-kontr.
NEC-Gruppe (n=59): offenes Symbol; Kontrollgruppe (n=59): gefülltes Symbol

Die Atmung der Patienten wurde während des stationären Aufenthaltes teilweise durch Atemhilfen unterstützt, zum Beispiel durch die intermittierende Beatmung (IMV) oder synchronisierte intermittierende Beatmung (SIMV). Der Vergleich der NEC-Gruppe mit der Kontrollgruppe ergab bezüglich der Häufigkeit der Beatmung keine Unterschiede (Abbildung 12).

CPAP: nach Geburt

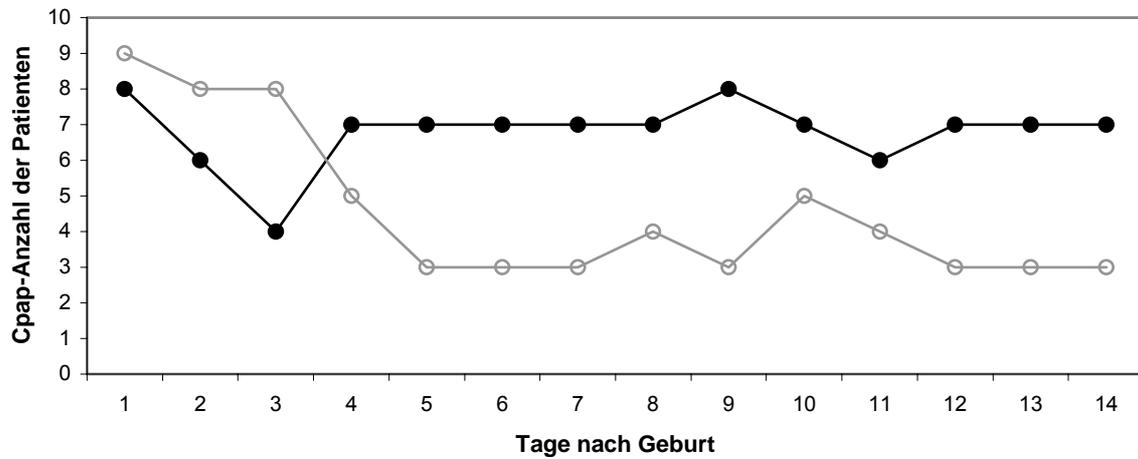


Abb.13: Anzahl der Patienten mit Rachentubus in den ersten 14 Lebenstagen
NEC-Gruppe (n=59): offenes Symbol; Kontrollgruppe (n=59): gefülltes Symbol

Im Verlauf des stationären Aufenthaltes nach Geburt wurden deutlich mehr Patienten der Kontrollgruppe (Durchschnitt: 7 Patienten) mit kontinuierlich positiven Atemdruck (CPAP) beatmet, als bei der NEC-Gruppe (durchschnittlich 3 Patienten) (Abbildung 13).

Atemhilfen: vor Operation

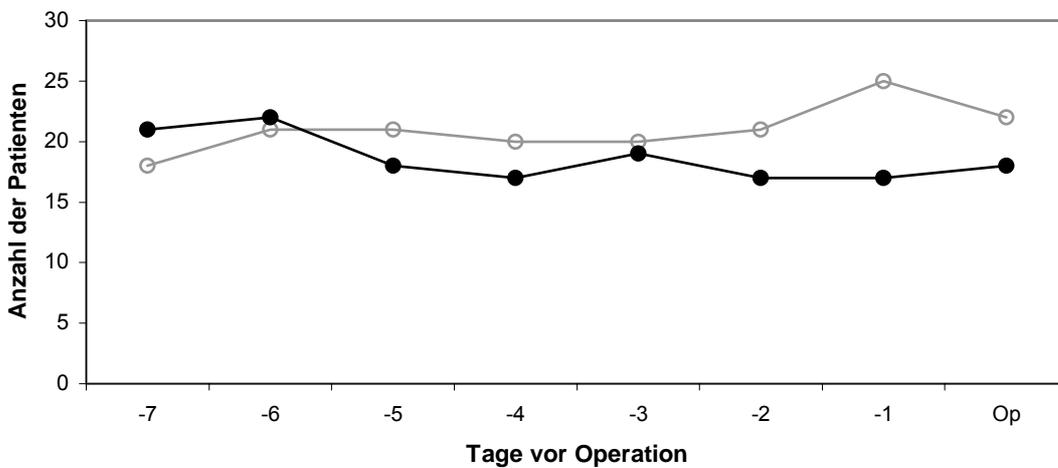


Abb.14: Anzahl der Patienten vor Operation, die Atemhilfen bekamen

Atemhilfen: CPAP, SIMV, IMV, ass.-kontr.

NEC-Gruppe (n=59): offenes Symbol; Kontrollgruppe (n=59): gefülltes Symbol

In der Woche vor der Operation erhielten mehr Kinder der NEC-Gruppe Unterstützung ihrer Atmung durch verschiedene Atemhilfen (Abbildung 14).

CPAP: vor Operation

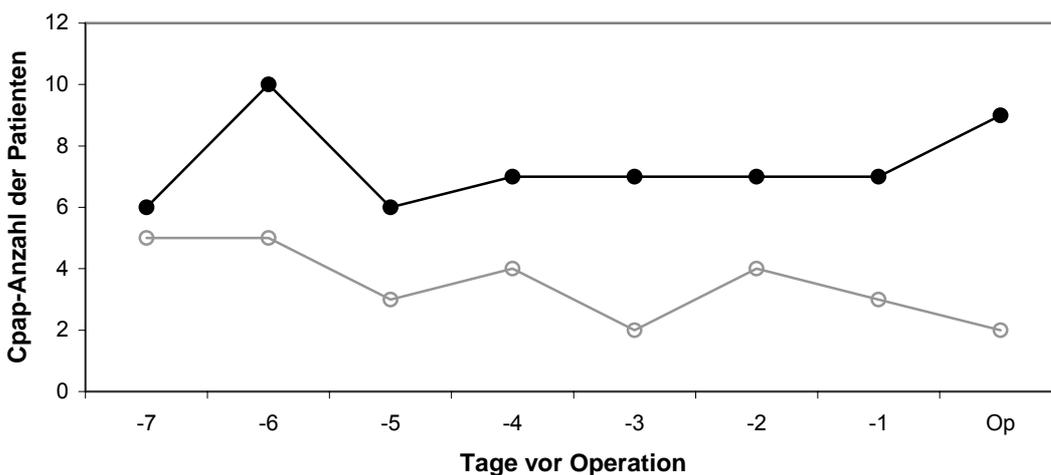


Abb.15: Anzahl der Patienten mit Rachentubus in den Tagen vor Operation

NEC-Gruppe: Offenes Symbol; Kontrollgruppe: gefülltes Symbol

Es wurden in der Woche vor der Operation mehr Patienten der Kontrollgruppe mit CPAP beatmet (Abbildung 15).

4.6.4. Apnoen/ Bradykardie

Apnoen/ Bradykardien: nach Geburt

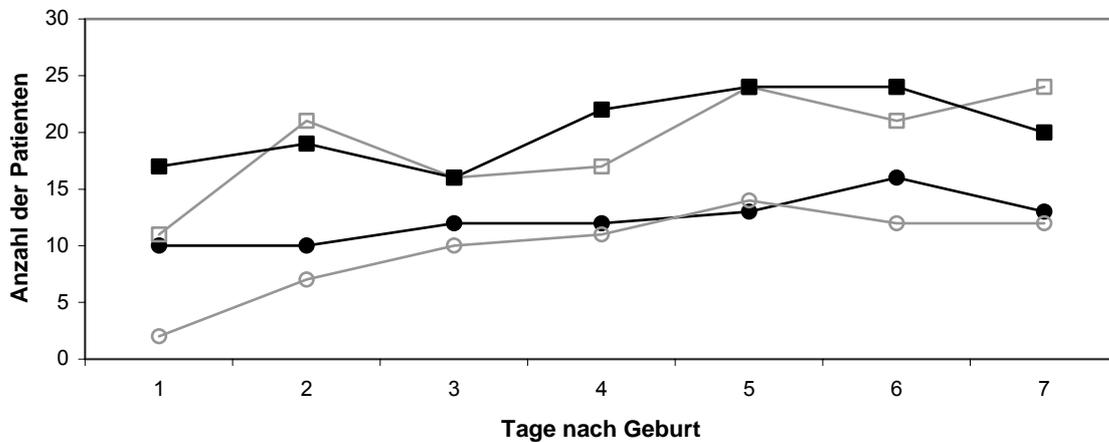


Abb.16: Anzahl der Patienten mit Apnoen und Bradykardien in der Woche nach Geburt.
NEC- Gruppe: offene Symbole, Kontrollgruppe: gefüllte Symbole
Bradykardien: Quadrate; Apnoen: Kreise

Die Anzahl der Patienten, die in den ersten sieben Tagen nach Geburt durch Apnoen oder Bradykardien auffielen, war in beiden Gruppen etwa gleich (Abbildung 16).

Apnoen/ Bradykardien: vor Operation

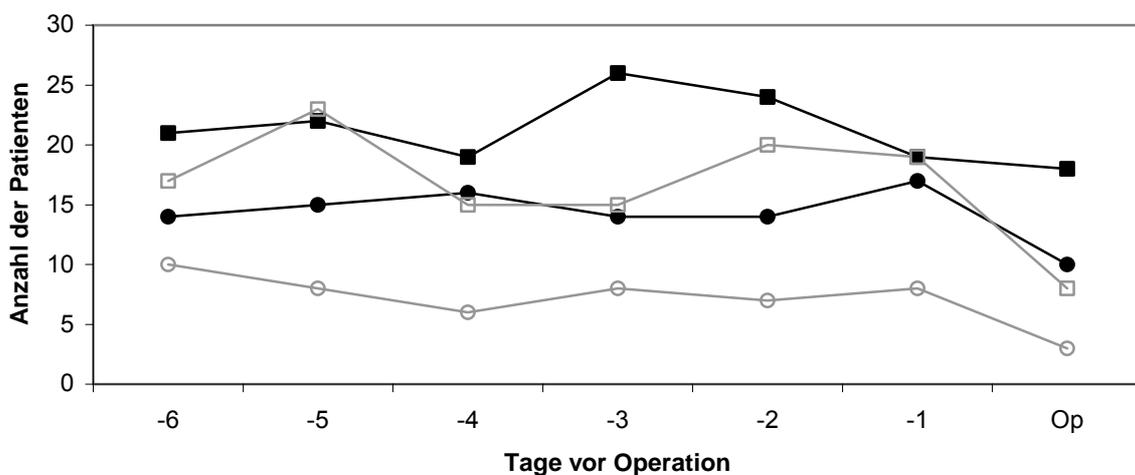


Abb.17: Anzahl der Patienten mit Apnoen und Bradykardien in der Woche vor Operation.
NEC-Gruppe: offene Symbole, Kontrollgruppe: gefüllte Symbole;
Bradykardien: Quadrate, Apnoen: Kreise

In der Woche vor Operation hatten im Durchschnitt halb so viele Patienten der NEC-Gruppe Apnoen wie in der Kontrollgruppe (Abbildung 17).

4.6.5. Hämatokrit

Hämatokrit nach Geburt

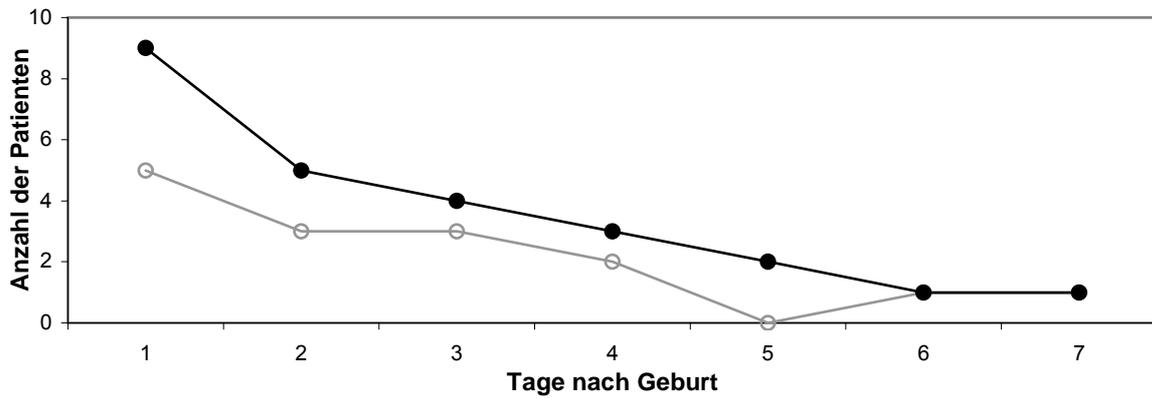


Abb. 18 Anzahl der Patienten mit Polyzythämie nach Geburt (Hämatokrit-Werte > 60%)

Hämatokrit: vor Operation

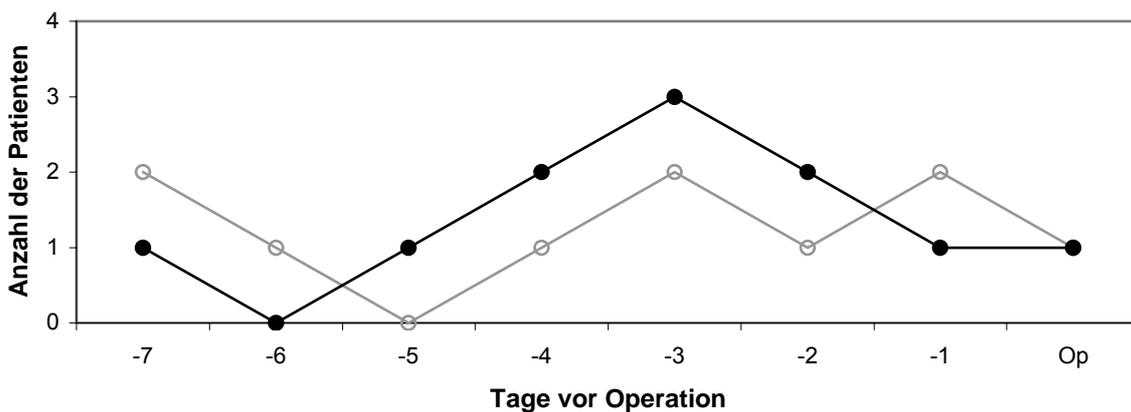


Abb.19: Anzahl der Patienten mit Polyzythämie vor Operation (Hämatokrit-Werte > 60%)
 NEC-Gruppe(n=59): offenes Symbol; Kontrollgruppe (n=59): gefülltes Symbol

In der Woche nach Geburt und in der Woche vor Operation hatten beim Vergleich beider Gruppen eine ähnlich hohe Anzahl Patienten einen Hämatokrit-Wert über 60% (Abbildung 18, Abbildung 19).

4.6.6. Antibiotika

Antibiotikagabe: nach Geburt

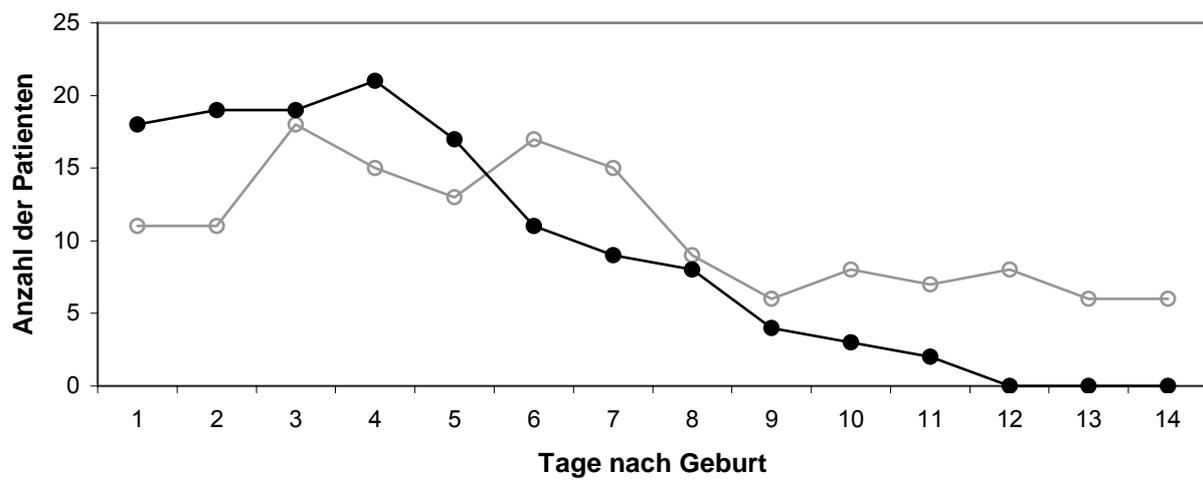


Abb.20: Anzahl der Patienten mit 3fach- Antibiotikagabe nach Geburt
 NEC-Gruppe (n=59): offenes Symbol; Kontrollgruppe (n=59): gefülltes Symbol

Bei Sepsis bestand die antibiotische Therapie bevorzugt aus einer Dreierkombination mit einem Aminoglycosid, einem Penicillin und einem Cephalosporin (Abbildung 20). Insbesondere in der ersten Woche erhielten mehr Kontrollkinder Antibiotika wegen Sepsis. So bekamen nur 13 Kinder der NEC-Gruppe in den ersten Tagen nach Geburt eine antibiotische Tripeltherapie im Vergleich zu 19 Kindern der Kontrollgruppe. Am Ende der zweiten Lebenswoche wurde kein Patient der Kontrollgruppe mehr antibiotisch behandelt, bei der NEC-Gruppe waren es noch 7 Patienten.

Antibiotikagabe: vor Operation

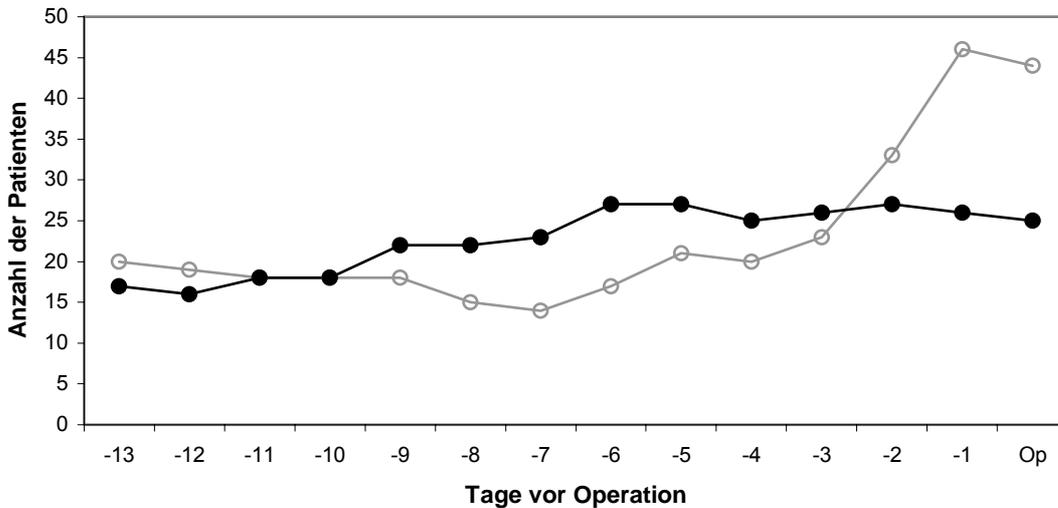


Abb.21: Anzahl der Patienten mit 3fach-Antibiotikagabe vor Operation

NEC-Gruppe (n=59): offenes Symbol; Kontrollgruppe (n=59): gefülltes Symbol

In den letzten drei Tagen vor Operation erhielten doppelt so viele Patienten der NEC-Gruppe eine antibiotische Therapie wie in der Kontrollgruppe (Abbildung 21).

4.6.7. Mikrobiologie

Nachgewiesenes Keimspektrum:

Trachealabstrich: Staphylococcus epidermidis, Koagulase-negative Streptokokken (KNS), Enterobacter cloacae, Pseudomonas, Ureaplasma hominis

Rachenabstrich: Koagulase-negative Streptokokken, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, vergrünende Streptokokken, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum

Muttermilchkultur: Koagulase negative Streptokokken

Stuhl: Staphylococcus epidermidis, Rotaviren, Adenoviren

Keimnachweis: nach Geburt

Muttermilchkulturen

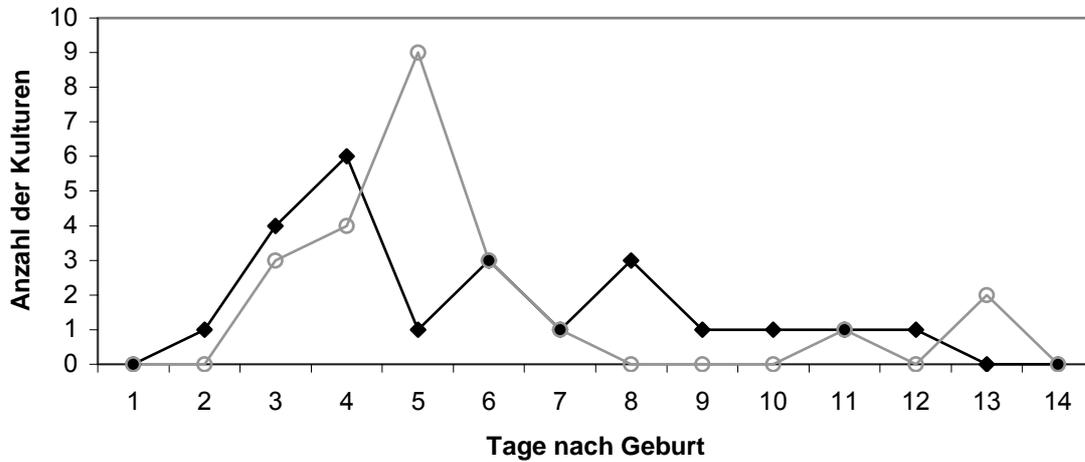


Abb.22: Pathologische Muttermilchkulturen im Verlauf nach Geburt

NEC-Gruppe : offenes Symbol; Kontrollgruppe: gefülltes Symbol

Anzahl der pro Tag durchgeführten Muttermilchkulturen:

Tage nach Geburt	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
NEC-Gruppe (n)	0	2	4	7	2	3	1	3	1	1	1	0	0	
Kontrollgruppe (n)	1	0	3	5	10	3	1	0	0	0	1	0	2	0

Rachenabstriche

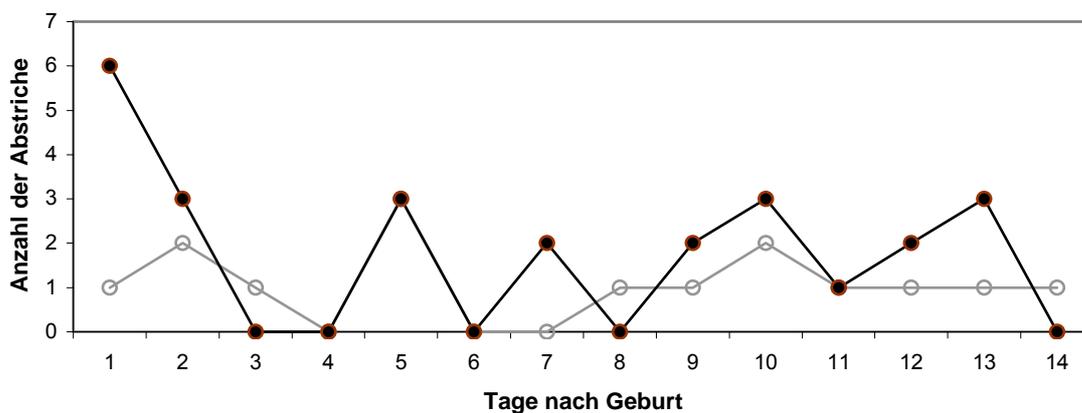


Abb.23: Pathologische Rachenabstriche im Verlauf nach Geburt

NEC-Gruppe : offenes Symbol; Kontrollgruppe: gefülltes Symbol

Anzahl der pro Tag durchgeführten Rachenabstriche:

Tage nach Geburt	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
NEC-Gruppe (n)	19	6	3	5	5	2	1	5	1	4	1	1	1	2
Kontrollgruppe (n)	14	8	0	6	3	0	5	1	2	4	1	3	3	0

Trachealabstriche

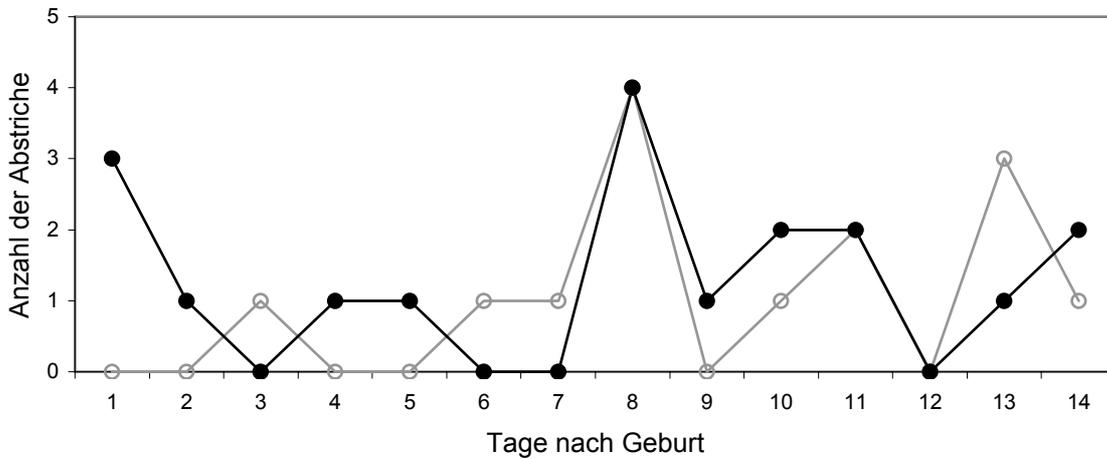


Abb.24: Pathologische Trachealabstriche im Verlauf nach Geburt

NEC-Gruppe: offenes Symbol; Kontrollgruppe: gefülltes Symbol

Anzahl der pro Tag durchgeführten Trachealabstriche:

Tage nach Geburt	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
NEC-Gruppe (n)	7	1	7	3	2	4	5	5	0	3	3	0	4	3
Kontrollgruppe (n)	9	9	3	3	6	1	3	7	2	3	3	1	1	2

Keimnachweis: vor Operation

Muttermilchkulturen

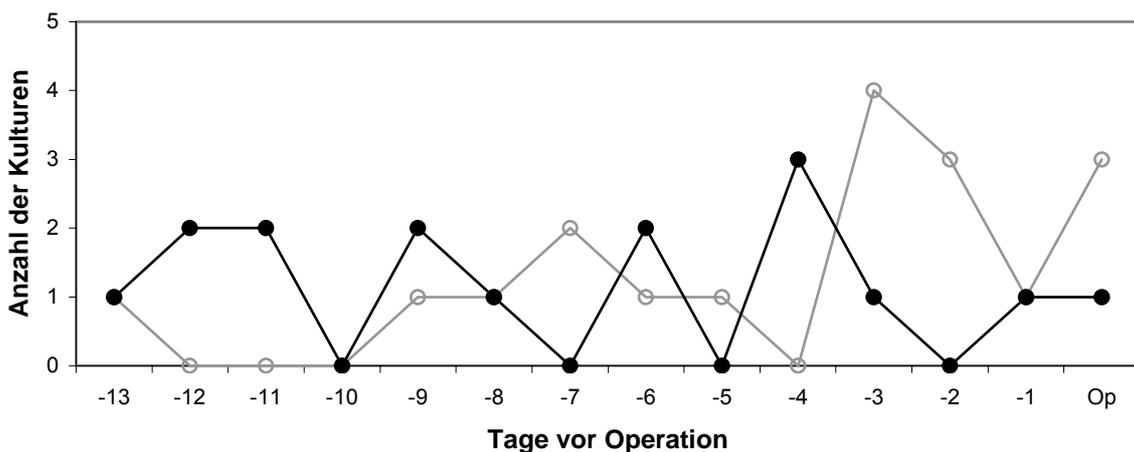


Abb.25: Pathologische Muttermilchkulturen im Verlauf vor Operation

NEC-Gruppe: offenes Symbol; Kontrollgruppe: gefülltes Symbol

Anzahl der pro Tag durchgeführten Muttermilchkulturen:

Tage vor Operation	op	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13
NEC-Gruppe (n)	3	1	3	4	0	0	1	2	1	1	0	0	0	1
Kontrollgruppe (n)	1	1	0	1	3	0	3	0	1	2	0	2	2	1

Rachenabstriche

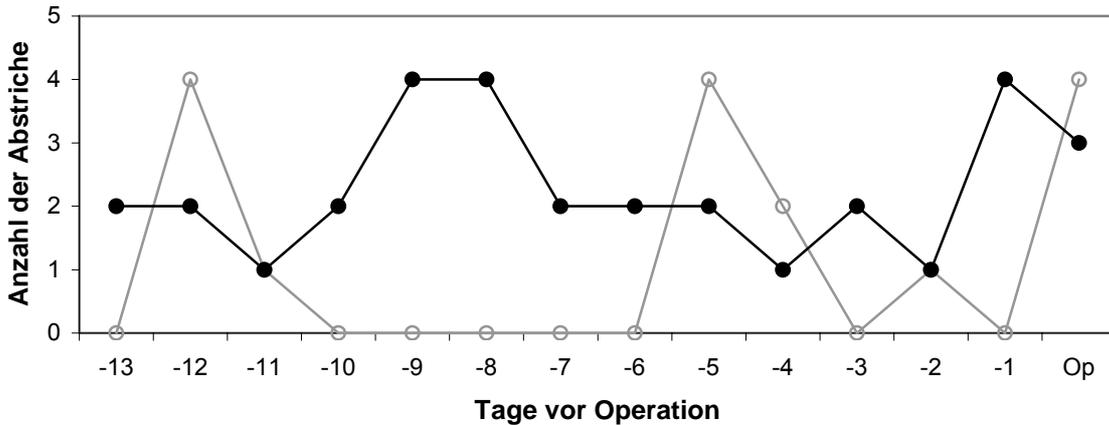


Abb.26: Pathologische Rachenabstriche im Verlauf vor Operation

NEC-Gruppe: offenes Symbol; Kontrollgruppe: gefülltes Symbol

Anzahl der pro Tag durchgeführten Rachenabstriche:

Tage vor Operation	op	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13
NEC-Gruppe (n)	5	1	1	4	6	5	5	1	2	1	2	2	7	2
Kontrollgruppe (n)	3	4	2	3	2	5	4	2	7	5	3	1	4	2

Trachealabstriche

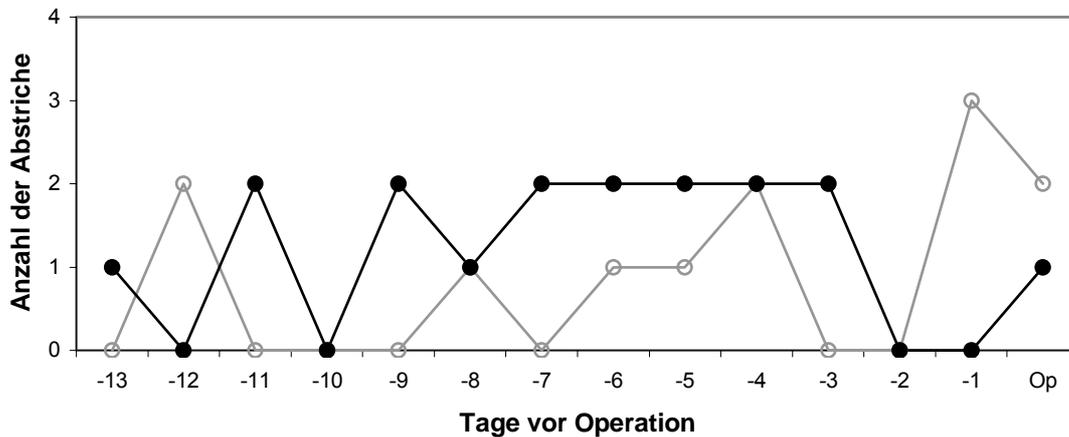


Abb.27: Pathologische Trachealabstriche im Verlauf vor Operation

NEC-Gruppe: offenes Symbol; Kontrollgruppe: gefülltes Symbol

Anzahl der pro Tag durchgeführten Trachealabstriche:

Tage vor Operation	op	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13
NEC-Gruppe (n)	7	5	2	5	4	2	3	1	1	1	2	0	4	3
Kontrollgruppe (n)	3	1	2	2	5	4	3	3	1	4	1	4	1	1

Pathologische Stuhlbefunde

Keime im Stuhl		NEC-Gruppe	Kontrollgruppe
Adeno- / Rotaviren	n	10	4
Staph. epi	n	1	0

Tab. 8: Anzahl der Patienten mit pathologischen Stuhlbefunden- aufgelistet nach verschiedenen Erregern

Im Verlauf des stationären Aufenthaltes wurde unterschiedlich häufig Keimmaterial mittels Abstrichen gewonnen. Sowohl in den ersten zwei Wochen nach Geburt, als auch in den zwei Wochen vor der Operation wurde gleich häufig ein pathologisches Keimspektrum sowohl in Tracheal- und Rachenabstrichen, als auch in Muttermilchkulturen nachgewiesen (Abbildung 22 - Abbildung 27). Im Stuhl konnten bei insgesamt 10 Patienten der NEC-Gruppe während des stationären Aufenthaltes Rota- bzw. Adenoviren nachgewiesen werden (Kontrollgruppe: 4) (Tabelle: 8).

4.6.8. Persistierender Ductus arteriosus

Bei Neugeborenen, bei denen ein Verdacht auf ein Herzgeräusch geäußert wurde oder pathologische Blutdruckwerte vorlagen, wurde eine Sonographie des Herzens durchgeführt. In den zwei Wochen nach Geburt wurde bei 19 Patienten der NEC-Gruppe ein PDA festgestellt (Kontrollgruppe: 28). Bei 16 Kindern der NEC- Gruppe konnte in den zwei Wochen vor Operation ein PDA diagnostiziert werden (Kontrollgruppe 13). In den drei letzten Tagen unmittelbar vor der Operation war bei 2 NEC- Kindern ein PDA nachweisbar (Kontrollgruppe: 2).

Da jedoch die Ultraschalluntersuchungen in unregelmäßigen Abständen und nach klinischen Gesichtspunkten durchgeführt wurden, war es nicht möglich den Zeitpunkt zu erfassen, an dem sich der Ductus arteriosus verschloss oder wieder öffnete.

Indometacingabe: vor Operation

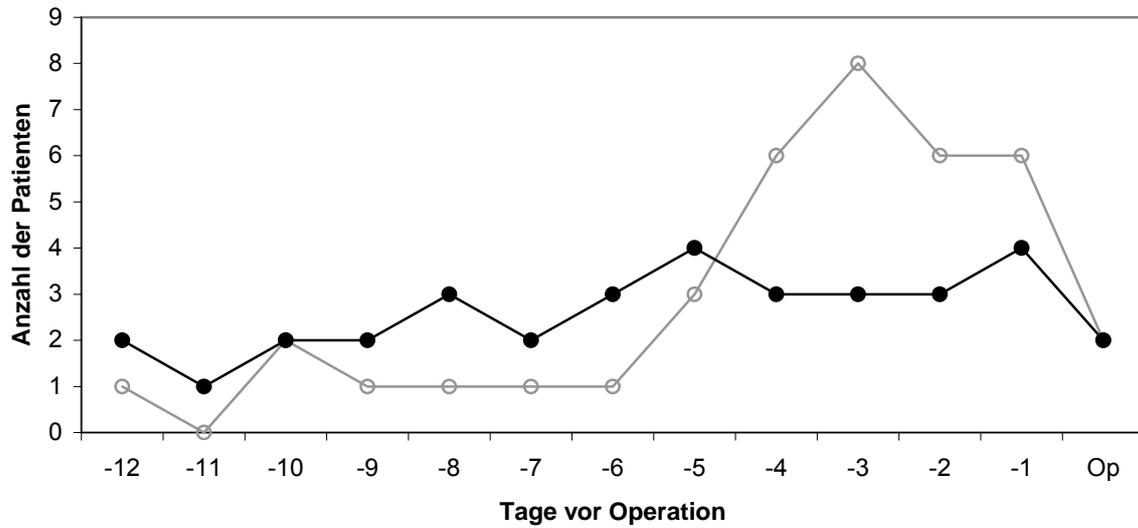


Abb.28: Anzahl der Patienten mit Indometacingabe vor Operation
NEC-Gruppe: offenes Symbol; Kontrollgruppe: gefülltes Symbol

Eine Therapie mit Indometacin erhielten insbesondere in den letzten vier Tagen vor Operation deutlich mehr Patienten aus der Gruppe der NEC-Kinder (Abbildung: 28).

4.6.9. Medikamente mit hoher Osmolarität

Vitamine/ Nystatin: vor Operation

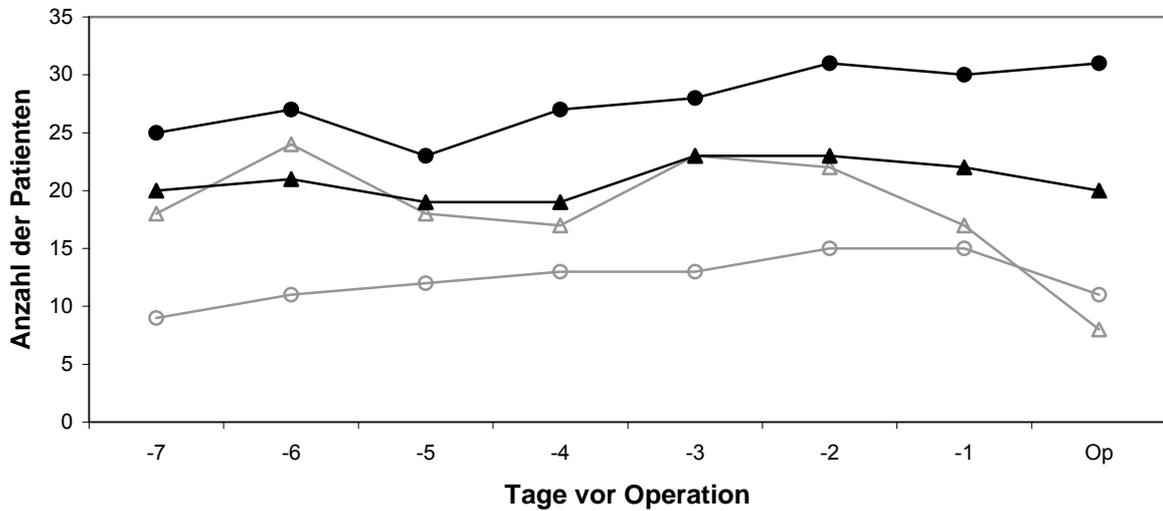


Abb.29: Anzahl der Patienten mit Nystatin- und Vitamingabe vor Operation

NEC-Gruppe: offenes Symbol; Kontrollgruppe: gefülltes Symbol

Vitamine: Dreiecke; Nystatin: Kreise

In den letzten drei Tagen vor der Operation bekamen im Durchschnitt 16 Kinder der NEC-Gruppe Vitamine und 14 Kinder der NEC-Gruppe Nystatin (Kontrollgruppe: 31 und 22). (Abbildung 29)

4.6.10. Produkte, die irgendeine Blutkomponente erhalten

Bluttransfusionen: vor Operation

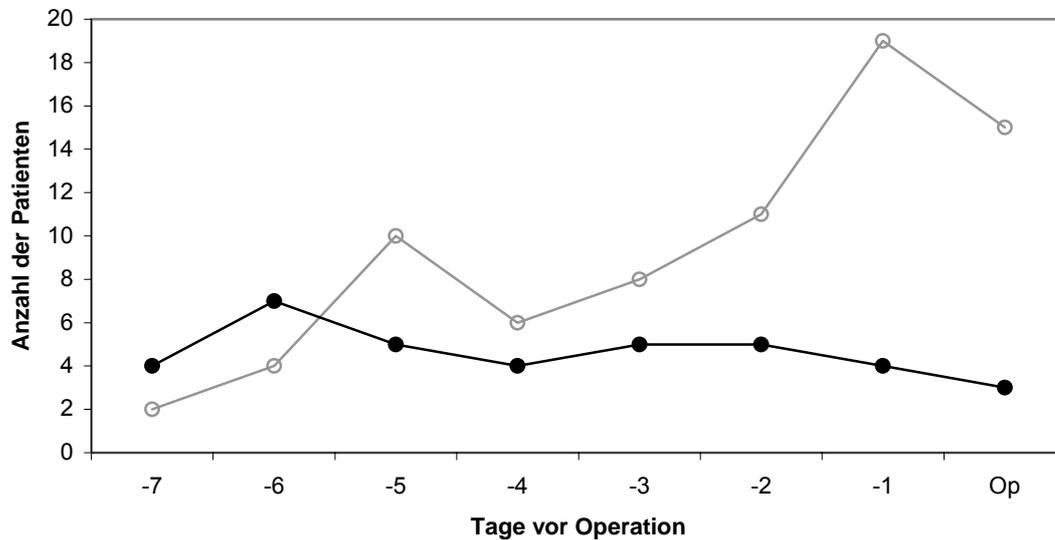


Abb.30: Vergleich der NEC-Gruppe mit der Kontrollgruppe hinsichtlich der Bluttransfusionsgabe in der Woche vor Operation
NEC-Gruppe: offenes Symbol, Kontrollgruppe: gefülltes Symbol

Erythrozytenkonzentratgabe: vor Operation

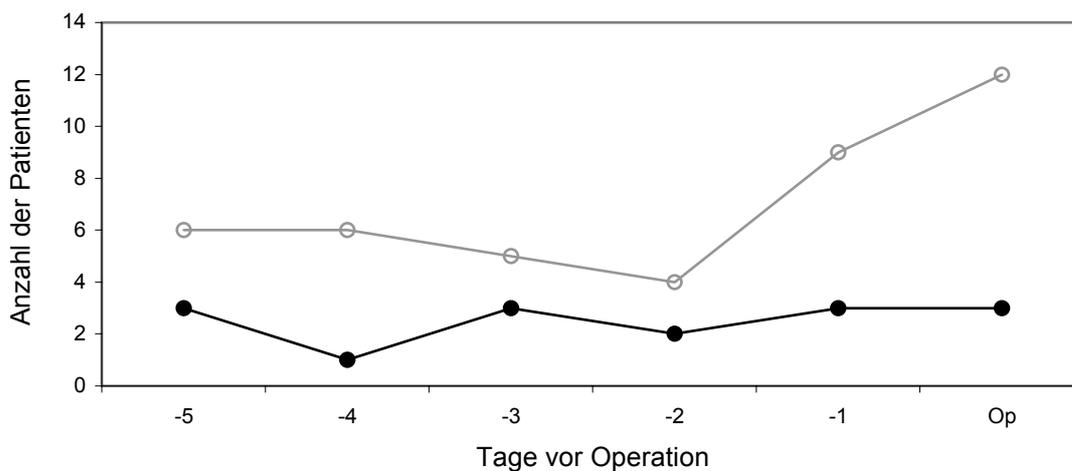


Abb.31: Vergleich der NEC-Gruppe mit der Kontrollgruppe hinsichtlich der Erythrozytenkonzentratgabe in der Woche vor Operation
NEC-Gruppe: offenes Symbol, Kontrollgruppe: gefülltes Symbol

FFP-Gabe: vor Operation

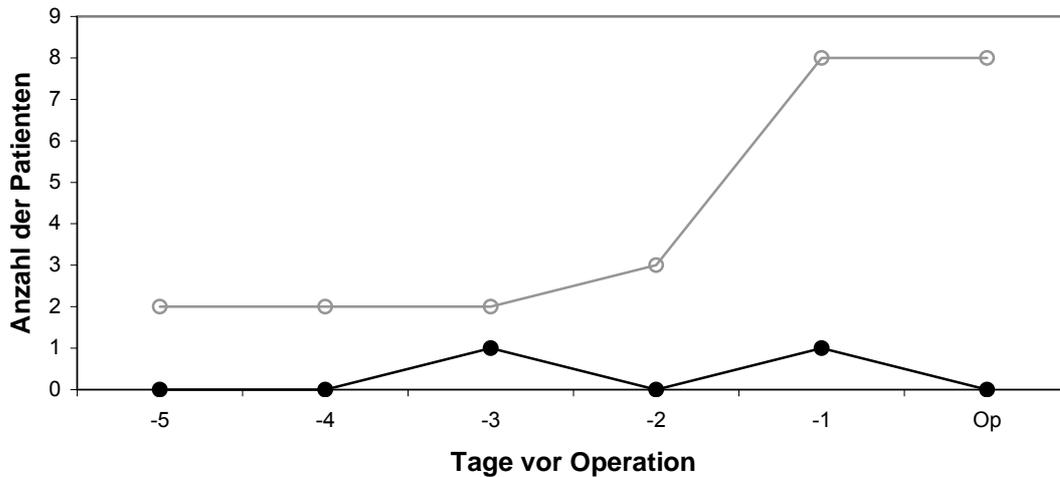


Abb.32: Vergleich der NEC-Gruppe mit der Kontrollgruppe hinsichtlich der FFP-Gabe in der Woche vor Operation

NEC- Gruppe: offenes Symbol, Kontrollgruppe: gefülltes Symbol

Insgesamt erhielten 35 Patienten der NEC- Gruppe im Verlauf ihres stationären Aufenthaltes Blutprodukte (Kontrollgruppe: 26). 17 Patienten erhielten Frischplasma (Kontrollgruppe: 11 Patienten) und 30 Patienten Erythrozytenkonzentrate (Kontrollgruppe: 15 Patienten). In den letzten fünf Tagen vor Operation erhielten im Durchschnitt 12 Patienten der NEC-Gruppe Bluttransfusionen (Kontrollgruppe: 4 Patienten) (Abbildung 30).

Sowohl Erythrozytenkonzentrate, wie auch Plasma erhielten im Vergleich zur Kontrollgruppe ungefähr dreimal so viel Patienten der NEC-Gruppe, wobei deutlich häufiger Erythrozytenkonzentrate gegeben wurden (Abbildung 31, Abbildung 32).

5 Diskussion

5.1. Methodik und Patientengut

In den vergangenen 10 Jahren wurden viele Studien zur Ursache und Früherkennung der Nekrotisierenden Enterokolitis veröffentlicht. Da die Inzidenz dieser Erkrankung unter anderem sehr mit der Reife des Patienten korreliert, hilft bei der Analyse von Risikofaktoren nur der relativ kleine Anteil an Untersuchungen, in denen eine Gruppe erkrankter Früh- und Neugeborener mit einer Kontrollgruppe verglichen wurde. Aber auch bei diesen Arbeiten fällt auf, daß zum einen inhomogene Kontrollgruppen herangezogen, zum anderen häufig nur einzelne Parameter betrachtet wurden.

In der vorliegenden Studie wurden 59 an einer NEC erkrankten Kinder mit einer ebenso großen Kontrollgruppe verglichen. Nach zahlreichen, zuvor definierten Kriterien wurden matched pairs gebildet, wobei primär die Geburtsklinik, das Geburtsgewicht, das Gestationsalter und das Geburtsjahr, dann Geschlecht und Mehrlingsgeburt Berücksichtigung fanden. Damit ist die vorliegende Studie die zweitumfangreichste matched pair Analyse von Ursachen der NEC.

Bei den statistischen Berechnungen in Bezug auf die Qualität des Matchings ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen.

5.2. Pränatale Faktoren

Obwohl die Entstehung der NEC immer noch nicht eindeutig geklärt ist, scheinen einige Faktoren, insbesondere in ihrem Zusammenwirken, von Bedeutung zu sein.

In der vorliegenden Studie kamen 90% der Kinder mit NEC vor 37 SSW zur Welt. Bei einem mittleren Geburtsgewicht von 1338 Gramm hatte über die Hälfte der Kinder ein Geburtsgewicht unter 1500 Gramm, 40% lagen zwischen 1500 Gramm und 2500 Gramm und nur 3% hatten bei Geburt ein Gewicht über 2500 Gramm. Somit wird hier gezeigt, daß Kinder mit geringem Gestationsalter und einem niedrigen Geburtsgewicht ein erhöhtes Risiko haben, an einer NEC zu erkranken.

Auch in der Literatur wird darauf hingewiesen, daß die Frühgeburtlichkeit und die damit einhergehende Unreife des Neugeborenen einen prädisponierenden Faktor darstellt. So haben mehrere Arbeitsgruppen gezeigt, daß mit fallendem Geburtsgewicht die Inzidenz der NEC zunimmt (Atkinson 1989, Becker 1983, De Curtis 1987, Illing 1991, Kanto 1987, Pearse 1986, Pohlandt 1990, Sann 1986, Sweet 1980, Wilson 1982).

Ebenso ist der Zeitpunkt des Auftretens der NEC abhängig von der Reife des Kindes. In der vorliegenden Studie erkrankten alle 4 Kinder, die mit einem Gewicht über 2500 Gramm zur Welt kamen, innerhalb der ersten zwei Wochen an einer NEC. Von den 19 Kindern, die nach der dritten Woche an einer NEC erkrankten, hatten 14 ein Geburtsgewicht unter 1500 Gramm.

Auch Koloske, Stoll et al. und Wilson et al. kommen in ihren Studien zu dem Ergebnis, daß es VLBW-Kinder erst zu einem späteren Zeitpunkt trifft, während Reifgeborene selten und wenn, dann vor allem in den ersten beiden Lebenswochen erkranken (Koloske 1984, Stoll 1980, Wilson 1982).

Pränatale Komplikationen, die das Risiko einer Frühgeburt durch Beeinflussung der placentaren Durchblutung erhöhen können, traten in der vorliegenden Studie bei der NEC-Gruppe vor allem als EPH-Gestose (8,5% versus 5% in der Kontrollgruppe), Bluthochdruck (15% versus 0%) und Plazentainsuffizienz (10% versus 6,8%) auf. Vorzeitige Wehen und auch das Amnioninfektionssyndrom wurden bei den Müttern der NEC- Gruppe vermehrt diagnostiziert.

Die bei Frühgeborenen zu erwartende Unreife des Darmes mit initialer hypoxischer Mukosaläsion und anschließender Bakterieninvasion wurde von vielen Autoren als eine wesentliche Ursache der Entstehung der NEC angesehen (Becker 1983, Guzzetta 1981, Koloske 1984, Milner 1986, Sigge 1984 Touloujian 1980).

Auch in der vorliegenden Studie kann durch die hohe Anzahl Frühgeborener davon ausgegangen werden, daß beim größten Anteil der Patienten eine Unreife des Darmes bestand.

Da in der vorliegenden Studie bei der NEC- Gruppe der Medianwert für den Zeitpunkt der Operation bei 14 Tagen lag, spielt die initiale Mukosaläsion aber wahrscheinlich nur eine geringe Rolle, da andernfalls die Manifestation der NEC zeitlich näher am

Geburtsstermin liegen müsste. Dieser späte Zeitpunkt legt eher nahe, dass in der postpartalen Phase eine Ischämie des Darmes z. B. durch Perfusionsstörungen, Entzündungen oder bakterielle Darmübersiedlung die pathologischen Veränderungen der NEC auslöst (Ballance 1990).

Reppen et al. gingen davon aus, daß die immunologische Unreife des Darmes im Mittelpunkt steht und erst dann verschiedene Faktoren hinzukommen, die die Entstehung einer NEC begünstigen (Reppen 1992). Udall schrieb in seiner Studie über die Unreife des Darmes, die als wichtigster Faktor in der Pathogenese der NEC zu verstehen ist, daß die Mukosabarriere bei Neugeborenen noch durchlässig für Bakterien sei und somit die Bakterien leichter in die Blutbahn eindringen könnten (Udall 1990). Die dadurch hervorgerufene Sepsis könne dann zu einer Darmschädigung und zur Minderperfusion des Darmes führen.

5.3. Perinatale Faktoren

In der vorliegenden Studie wurde bei 68% der Schwangeren aus der NEC-Gruppe die Schwangerschaft durch eine Sectio beendet. Dies ist sicherlich neben der Frühgeburtlichkeit auf den hohen Anteil an Mehrlingsgeburten zurückzuführen (27% Zwillinge und 3,5% Drillinge). Es erkrankte jedoch immer nur einer der Mehrlinge an einer NEC, wodurch deutlich wurde, daß neben pränatalen Faktoren auch postnatalen Faktoren für die Entstehung einer NEC von Bedeutung sind.

Kanto et al. hatten in ihrer Studie den Entbindungsmodus untersucht und kommen zu dem Ergebnis, daß es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer NEC und der Art der Entbindung gäbe. (Kanto 1987). Dies stimmt mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie überein.

Insgesamt lassen die Daten aus der perinatalen Phase der vorliegenden Studie keine Risikofaktoren für die Entstehung der NEC erkennen.

5.4. Stationäre Morbidität

In der vorliegenden Studie ergab sich bezüglich der Morbidität kein unterschiedliches Ergebnis zwischen der NEC- und der Kontrollgruppe. Zwar war die Anzahl der Patienten mit Begleiterkrankungen wegen dem Überwiegen der kleinen Frühgeborenen hoch; so hatten z.B. 40% der Patienten vor Symptombeginn kardiale Probleme (PDA, ASD) (Kontrollgruppe: 38%). Unmittelbar nach der Geburt zeigten 27% der Patienten ein ANS, 64% erhielten eine maschinelle Atemhilfe (Kontrollgruppe: 68 %). Bei 18% der NEC- Patienten bestand ein klinisch und laborchemisch nachgewiesenes septisches Bild (Kontrollgruppe: 24%) und 37% litten an einer Anämie (Kontrollgruppe: 35,5%), doch waren die Unterschiede zwischen der NEC- und der Kontrollgruppe nicht bedeutend.

In der Literatur wurden kardiale Probleme, wie z.B. ein sich nicht schließender Ductus arteriosus, (Atkinson 1989, Becker 1983, Hümmer 1990, Ross 1989, Sigge 1984) oder das Atemnotsyndrom (Becker 1983, Cikrit 1986, Denes 1973, Griffiths 1989, Illing 1991) als bedeutsam für die Entstehung der NEC herausgestellt.

5.5. Perioperative Faktoren

In der vorliegenden Studie waren die proximalen Abschnitte des Colons und das Ileum von der NEC am häufigsten betroffen. Diese Ergebnisse stimmen mit denen in der Literatur überein. So wird beschrieben, daß am häufigsten bei der NEC die proximalen Abschnitte des Kolons und das Ileum, selten Oesophagus, Magen, Duodenum und Jejunum betroffen sind (Ballance 1990, Kliegman 1987, Sigge 1984). Hier ist zu diskutieren, ob nicht insbesondere beim Colon ascendens der Durchmesser für diesen Befund bedeutsam ist, da nach dem La Place`schen Gesetz bei konstantem Druck die Wandspannung des Darmes proportional zu seinem Durchmesser ist. Folglich ist vorstellbar, daß in diesem Bereich die Durchblutung bei Distension des Darmes stark eingeschränkt und damit eine Nekrose der Darmwand begünstigt wird.

Dies könnte ein ätiologisch bedeutsamer Faktor bei der Entstehung der NEC sein.

5.6. Postnataler und präoperativer Verlauf

Für die Entstehung der NEC werden 3 Faktoren in der Literatur als besonders bedeutsam herausgestellt: Die Minderdurchblutung, die bakterielle Besiedelung und die möglicherweise medikamentös induzierte Schädigung der Schleimhaut.

Minderdurchblutung:

Die Fließeigenschaften des Blutes hängen in hohem Maße von der Viskosität ab. Neben dem Fibrinogen spielt hierbei die Zahl der korpuskulären Elemente im Blut eine wichtige Rolle. In der vorliegenden Studie ergab sich in der Woche vor der Operation kein Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Anzahl der Patienten, bei denen ein Hämatokrit-Wert über 60% gemessen wurde. Die Polyglobulie gilt jedoch in vielen Studien als Risikofaktor für die Entstehung einer NEC. Sie ist Folge von intrauterinen Sauerstoffmangelzuständen. Die dadurch bedingte Viskositätserhöhung führt einerseits zu einer Beeinträchtigung der Fließeigenschaften des Blutes und damit zu einer Minderdurchblutung, andererseits begünstigt sie die Entstehung von Thromben. Ein Zusammenhang zu thrombophilen Faktoren, wie z.B. die APC-Resistenz wird vermutet, konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (Göpel 1999).

Andere Ursachen für eine Minderdurchblutung bzw. eine Minderversorgung mit Sauerstoff im Splanchnikusgebiet könnten eine perinatale Asphyxie oder Austauschtransfusionen mit nicht Hämatokrit identischem Blut sein, welche eine Polyglobulie bewirken können (Albanese 1995, Ballance 1990, Kliegman 1990).

In der vorliegenden Studie erhielten deutlich mehr Patienten der NEC-Gruppe Blutkomponenten (35 versus 26). Dies gilt insbesondere für Erythrozytenkonzentrate (30 versus 15 Patienten). Vor allem in den Tagen – 5 bis – 1 vor der NEC-Operation fällt auf, daß mehr Patienten der NEC-Gruppe Erythrozytenkonzentrate erhielten. Dies könnte zum einen daran gelegen haben, daß Transfusionen bei bereits diagnostizierter NEC zur OP-Vorbereitung gegeben wurden oder aber durch die bereits im Entstehen begriffene NEC und die damit einhergehende lokale Entzündungsreaktion ein Pooling des Blutes im Splanchnikusgebiet stattfand. Dies würde erklären, daß Transfusionen zur Auffüllung des Blutvolumens an den Tagen unmittelbar vor Operation erforderlich waren. Inwieweit die Transfusionen an der

Auslösung oder Exazerbation der NEC verantwortlich waren, z. B. durch Veränderung der Viskosität, kann diese vorliegende retrospektive Analyse nicht klären.

Bei einem persistierenden Ductus arteriosus begünstigt die diastolische Strömungsumkehr eine mesenteriale Hypoperfusion. In der vorliegenden Studie wurde bei 32% Patienten der NEC-Gruppe ein PDA in den Tagen nach Geburt diagnostiziert (Kontrollgruppe: 22%). Inwieweit zusätzlich bei nicht echokardiographisch untersuchten Kindern ein offener Ductus vorlag, ist unklar. Es lässt sich aus den vorhandenen Echokardiographien nur schlussfolgern, dass der Ductus klinisch nicht relevant war, wenn gar nicht nach ihm gesucht wurde. Hinzu kommt, daß die Untersuchung sehr aufwendig und für das Kind belastend ist, sie also nicht täglich durchgeführt wird.

Die medikamentöse Therapie zum Verschluss des PDA wird meist mit Indometacin durchgeführt, dessen Auswirkung in verschiedenen Studien untersucht worden ist.

In der vorliegenden Studie erhielten insbesondere in den Tagen vor Operation häufiger Patienten der NEC-Gruppe eine Indometacintherapie.

Parilla et al. fanden in ihrer Studie keinen Beweis für den Zusammenhang zwischen NEC und der Indometacingabe heraus (Parilla 2000).

Nebenwirkung einer Indometacingabe ist eine periphere Minderdurchblutung verursacht durch eine Gefäßengstellung. Diese könnte Ursache einer Ischämie sein. Andererseits könnte ein zu lange bestehender offener Ductus, z.B. durch eine verspätete Indometacintherapie, zu einem verstärkten diastolischen Rückfluss führen, welcher ebenfalls zu einer Minderperfusion des Darmes führen kann. Im Zusammenhang mit der Indometacingabe wurden besonders häufig lokalisierte isolierte Perforationen beschrieben (Alpan 1985, Grosfeld 1983, Kuhl 1985). Dieses von der NEC differente Krankheitsbild wurde aber in der vorliegenden Studie explizit ausgeklammert.

Metabolisch sauer (Basen-Exzess (BE) unter -7) waren in den Tagen vor der Operation häufiger Patienten der NEC-Gruppe als der Kontrollgruppe. Auch $p\text{CO}_2$ Werte unter 40 mm Hg wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe vermehrt bei der NEC-Gruppe gemessen. Die Hyperventilation dürfte durch den Versuch des Kindes, seine metabolische Azidose zu kompensieren, verursacht sein. Da ein niedriges $p\text{CO}_2$ zu einer Gefäßengstellung und somit zur Minderperfusion führt, kann dadurch eine Ischämie begünstigt und eine NEC verursacht werden, eine bei beatmeten Kindern potentiell vermeidbare Noxe.

In den letzten vier Tagen vor der Operation wurde täglich bei 2 bis 4 Patienten der NEC-Gruppe CPAP angewendet (Kontrollgruppe: täglich 7 bis 8 Patienten). Von dieser atemunterstützenden Methode könnte man sich vorstellen, daß sie im Gegensatz zur Beatmung mehr Atemgase in den Intestinaltrakt bringt. Die dadurch überdehnten Darmschlingen würden schlechter durchblutet, was eine Ischämie begünstigen könnte. Diese Denkweise wird auf Grund der in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten nicht bestätigt, da mehr Patienten der Kontrollgruppe mit CPAP behandelt wurden.

Die Gabe der Katecholamine Dopamin und Dobutamin nahm in der vorliegenden Studie bei der NEC- Gruppe präoperativ deutlich zu (anfangs 3 Patienten, später 12 Patienten). Die in der vorliegenden Studie dokumentierte Dosierung von Dopamin und Dobutamin ist als gering bis mitteldosiert ($5\text{-}15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) einzuschätzen. Daher kann davon ausgegangen werden, daß es zu keiner verminderten Perfusion des Mesenterialkreislaufes kam, da die β_1 - Wirkung beider Substanzen zu einer Steigerung des Herzzeitvolumens (HZV) führt (Goodman and Gilman, 1998).

Auch vermehrte Episoden von Bradykardien und Apnoen tragen eventuell zur Minderdurchblutung des Splanchnikusgebietes bei. In der vorliegenden Studie litten in den Tagen nach Geburt gleich viele Patienten beider Gruppen an Bradykardie- und Apnoe-Episoden. In der Woche vor Operation hatten jedoch im Vergleich zur NEC-Gruppe doppelt so viele Patienten der Kontrollgruppe Apnoe-Episoden. In zahlreichen Studien fand man heraus, daß Bradykardien und Apnoen zu Hypoxämie (Poets 1991) führen können. Diese Aussagen konnten in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

Bei den für die NEC-Gruppe in den Tagen unmittelbar vor Operation auffällig veränderten Parametern, wie die Reduktion von Base Exzess- und pCO₂-Werten und die vermehrte Gabe von Katecholaminen und Erythrozytenkonzentraten, lässt sich nicht klären, ob die Veränderungen als erste Manifestationszeichen der in der Entstehung begriffenen NEC oder aber als Ursache für diese Erkrankung anzusehen sind.

Mikrobiologie

Die Keime, die bei einer NEC gewöhnlich identifiziert werden können, sind abhängig vom Keimspektrum der jeweiligen Neugeborenenintensivstation. In der vorliegenden Studie fiel der Test auf Rota- bzw. Adenoviren bei 10 Patienten der NEC-Gruppe positiv aus. Sowohl in den Tracheal- und Rachenabstrichen als auch in den Muttermilchkulturen fand sich beim vorliegenden Patientengut ein vielseitiges Keimspektrum wie Staphylokokken, Enterobacter, Mykoplasmen und Ureaplasmen. Sowohl nach Geburt wie auch in den Tagen vor Operation gab es keine Unterschiede im Keimspektrum und der Anzahl der pathologischen Abstrichergebnisse zwischen beiden Gruppen.

In der Literatur werden vor allem E. coli, Klebsiellen (Bell 1978) und Clostridien (Howard 1977, Kliegman 1979, Koloske 1985) im Zusammenhang mit der NEC erwähnt und als Vertreter der normalen Darmflora des Neugeborenen charakterisiert (Kliegman 1979). Mollitt et al. bringen auch Staphylococcus epidermidis mit der Inzidenz der NEC in Zusammenhang, der als pathogener Keim an Bedeutung in der Intensivmedizin stark zugenommen hat (Mollitt 1988).

Unmittelbar nach Geburt wurden Patienten der NEC-Gruppe seltener als Patienten der Kontrollgruppe mit einer Tripeltherapie, die aus einem Aminoglycosid, einem Penicillin und einem Cephalosporin bestand, behandelt. In den Tagen vor Operation, in denen außerdem bei den Patienten der NEC-Gruppe – wahrscheinlich als Zeichen einer beginnenden Infektion - ein deutlicher CRP-Anstieg zu beobachten war, wurden deutlich mehr Patienten der NEC-Gruppe mit Antibiotika behandelt.

Eine intravenöse Antibiotikatherapie hat durch Zerstörung der normalen Keimflora wohl eher keinen protektiven Effekt für das Auftreten der NEC und könnte theoretisch durch Keimselektion das Krankheitsbild begünstigen.

Hingegen gibt es in der Literatur Angaben über eine positive Wirkung oraler Antibiotikagabe auf das Entstehen der NEC. So schreiben Egan et al. in einer Studie über den protektiven Effekt auf die NEC-Inzidenz von Kanamycin (Egan 1976), auch Fast zeigte einen protektiven Effekt von oralem Gentamicin auf (Fast 1994). Eine prophylaktische orale Antibiose zur Prophylaxe der NEC ist jedoch wegen der langfristig zu erwartenden Keimselektion und Resistenzbildung abzulehnen.

Medikamente

Die Wirkung der Immunglobulingabe (vor allem IgG, IgA) als protektiver Effekt auf die Inzidenz der NEC ist umstritten. Richter et al. fanden in ihrer Studie keine signifikante Reduktion der NEC nach Gabe von Immunglobulinen (Richter 1998).

Aufgrund der seltenen Anwendung bei den Patienten der vorliegenden Studie lässt sich hierzu keine Aussage machen.

In der vorliegenden Studie haben sowohl die Patienten der NEC-Gruppe wie auch die Patienten der Kontrollgruppe Vitamin E per os erhalten. Jedoch ergab sich in der Anzahl der Patienten kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

In einer Studie von Finer et al. ist der Zusammenhang von NEC und der Gabe von Vitamin E bei über 400 Frühgeborenen untersucht worden. Sie fanden heraus, daß die orale Gabe von Vitamin E die Inzidenz der NEC erhöht, die intramuskuläre Gabe jedoch nicht (Finer 1984).

Vitamin E, welches wegen seiner antioxydativen Wirkung zur Prophylaxe der bronchopulmonalen Dysplasie gegeben wird (Ehrenkranz 1978), weist eine hohe Osmolarität auf. In anderen Studien wird auf eine hohe Osmolarität bei Nystatin Lederle Tropfen (2282 mosm/l), Candio Hermal Fertigsuspension (3470 mosm/l) und Ferro sanol (2500 mosm/l) hingewiesen (Jaehde 1998).

Für hyperosmolare Präparate ist nachgewiesen, daß sie sowohl im Tierversuch (Teichberg 1978) wie auch beim menschlichen Frühgeborenen (Book 1975) Darmwandnekrosen verursachen können.

Dieser Effekt der Osmolarität konnte nicht nachgewiesen werden, da die verordneten Medikamente direkt der Nahrung hinzugefügt und somit deutlich verdünnt wurden. Die Osmolarität wurde somit um ein Vielfaches verringert und ist somit für die Praxis irrelevant.

5.7. Schlussfolgerung

In der Literatur wurden viele Faktoren beschrieben, die ursächlich an der Entstehung der NEC beteiligt sein sollen: vor allem Unreife und niedriges Geburtsgewicht, aber auch Schwangerschaftsrisiken, die zu einer mangelhaften Blutversorgung des Feten führen können, so insbesondere die postnatale Asphyxie, die Hyperviskosität, Infektionen und eine Ischämie des Darmes.

In der vorliegenden Arbeit konnten einige dieser Faktoren bestätigt werden. So kamen über 90% der Patienten als Frühgeborene zur Welt und mehr als die Hälfte wies bei Geburt ein Gewicht von unter 1500 Gramm auf.

Risikofaktoren, die über verschiedene Mechanismen zu einer Minderdurchblutung des Splanchnikusgebietes führen könnten, wie z.B. ein offener PDA, ein niedriges $p\text{CO}_2$ oder Gabe von Erythrozytenkonzentrat konnten vermehrt bei den Kindern der NEC-Gruppe festgestellt werden. Da diese Faktoren jedoch v. a. in den Tagen vor der Operation bei der NEC-Gruppe verändert waren, lässt sich in dieser retrospektiven Studie nicht klären, ob diese als erste Manifestationszeichen oder aber als Ursache für die NEC anzunehmen sind.

Andere Risikofaktoren, wie z.B. Medikamentengabe mit Einfluss auf die Osmolarität, ein erhöhtes Spektrum pathogener Keime, Infektionen, Bradykardien und Apnoen sind zwar typisch für Frühgeborene, konnten aber bei den Kindern der NEC-Gruppe nicht in erhöhtem Maße gefunden werden. Auch die von vielen Autoren zugewiesene zentrale Rolle der perinatalen Darmischämie als wichtiger Faktor in der Pathogenese der NEC konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

Somit verdeutlicht die vorliegende Studie die Bedeutung der Frühgeburt als zentrales Element bei der Entstehung der NEC.

Zur Evaluation der gefundenen, potentiell bedeutungsvollen Risikofaktoren sollten prospektive Studien durchgeführt werden.

6 Zusammenfassung

Die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) wird als häufigste Ursache gastrointestinaler Notfallsituationen beim Früh- und Neugeborenen angesehen. Sie ist eine akut auftretende inflammatorische Erkrankung des Dün- und Dickdarms, welche im Verlauf zu einem septischen Krankheitsbild führen kann.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, Daten einer großen Anzahl betroffener Kinder in einer matched pair Analyse retrospektiv im Hinblick auf mögliche Risikofaktoren für die Entstehung der NEC auszuwerten.

Es wurden Patientendaten von 59 Kindern ausgewertet, die zwischen Januar 1994 und Dezember 1999 in München geboren und an einer histopathologisch gesicherten NEC operiert wurden. Diese Daten wurden mit denen einer Kontrollgruppe verglichen. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um die zweitumfangreichste matched pair Analyse von Ursachen der NEC.

Es wurde bestätigt, daß die NEC hauptsächlich Frühgeborene trifft, wobei die Erkrankungswahrscheinlichkeit mit fallendem Geburtsgewicht und sinkender Schwangerschaftswoche steigt.

Eine perinatale Darmischämie scheint ohne Bedeutung zu sein, da ein deutlicher zeitlicher Abstand zwischen Geburt und operationsbedürftiger NEC bestand.

Risikofaktoren, die eine Minderdurchblutung im Splanchnikusbereich auslösen können, wie Viskositätsänderungen des Blutes (gemessen am Hämatokrit-Wert oder ausgelöst durch Gabe von Erythrozytenkonzentrat), eine erhöhte diastolische Strömungsumkehr (ausgelöst durch einen PDA) oder auch eine Gefäßengstellung (verursacht durch Gabe von Katecholaminen bzw. Indometacin oder durch eine erniedrigtes pCO_2) konnten vermehrt bei den Kindern der NEC-Gruppe festgestellt werden. Es war jedoch in dieser retrospektiven Studie nicht möglich herauszufinden,

ob diese Veränderungen als erste Manifestationszeichen der in der Entstehung begriffenen NEC oder aber als die Ursache für die Erkrankung anzunehmen sind.

Eine Minderversorgung mit Sauerstoff, hervorgerufen durch vermehrte Apnoen und Bradykardien, oder auch die Gabe hyperosmolarer Präparate, die Darmwandnekrosen verursachen können, hatten keinen erkennbaren Einfluss auf die Häufigkeit der NEC, dies galt auch für CPAP-Beatmung.

Bezüglich des Keimspektrums ließ sich bei den NEC-Kindern kein Unterschied zur Kontrollgruppe nachweisen.

Trotz der relativ großen Zahl an betroffenen Kindern in der vorliegenden Studie konnte kein einzelner Risikofaktor als Ursache für die NEC gefunden werden. Reife und Gewicht sind weiterhin die entscheidenden Einflussfaktoren bei diesem multifaktoriell bedingten Geschehen. Die Senkung der Frühgeburtsrate ist damit momentan die effektivste Maßnahme zur Vermeidung der NEC.

7 Literaturverzeichnis

Albanese CT, Rowe MI
Necrotizing enterocolitis
Semin Pediatr Surg 4 (4); 200-206 (1995)

Alpan G, Eyal F, Vinograd I., Udassin R. et al.:
Localized intestinal perforations after enteral administration of indomethacin in
premature infants
J Pediatr 106, 277-281 (1985)

Atkinson SD, Tuggle WD, Tunell WP:
Hypoalbuminemia may predispose infants to necrotizing enterocolitis
J Pediatr Surg. 24: 674-676 (1989)

AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Gesellschaften)
Leitlinie:
Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) (1998)

Ballance WA, Dahms BB, Shenjer N, Kliegman RM
Pathology of necrotizing enterocolitis: a ten-year experience
J Pediatr 117, S6-S13 (1990)

Becker H
Pathomorphologie der nekrotisierenden Enterocolitis
Beim 2. Südosteuropäischen Symposium für Kinderchirurgie in Graz 1982. Acta
Chirurgica Austriaca; Supplement Nr. 53: 29-30 (1983)

Beeby PJ, Jeffery H
Risk factor for necrotizing enterocolitis: the influence of gestational age: Arch Dis
Child 67, 432-435 (1992)

Bell MJ, Ternberg JL; Feiging RD
Neonatal necrotizing enterocolitis: Therapeutic decisions based upon clinical staging
Ann Surg 187, 1- 7 (1978)

Berger G, Schwarze R
Die nekrotisierende Enterokolitis des jungen Säuglings
Schweiz Med Wschr; 103: 813-816 (1973)

Billeaud C, Senterre J, Rigo J
Osmolality of the gastric and duodenal contents in low birth weight infants fed human
milk of various formulae
Acta Paediatr Scand 71, 799-803 (1982)

Birk D, Berger D, Limmer J, Berger HG
Is the elimination of endotoxin and cytokines with continuous lavage an alternative
procedure in necrotizing enterocolitis
Acta Paediatr Suppl 396; 24-26 (1994)

- Book LS, Herbst JJ, Atherton ST
Necrotizing enterocolitis in low-birth weight infants fed an elemental formula.
J Pediatr 87, 602-605 (1975)
- Bosse U, Abel HT, Bannert N, Schulz H, Köditz H
Die nekrotisierende Enterokolitis des Neugeborenen. Pathogenetische Risikofaktoren
in einer 3-Jahres- Analyse
Monatszeitschrift Kinderheilkunde 141, 602-606 (1993)
- Brown EG, Sweet AY
Neonatal necrotizing enterocolitis.
Pediatr Clin North Am 29, 1149-1170 (1982)
- Carlson SE, Montalto MB, Ponder DL, Werkman SH, Korones SB
Lower incidence of necrotizing enterocolitis in infants fed a preterm formula with egg
phospholipids
Pediatric Research Vol. 44, No.4, 491-498 (1998)
- Chan KL, Saing H, Yung RWH, Yeung YP, Tsoi NS
A study of pre-antibiotic bacteriology in 125 patients with necrotizing enterocolitis
Acta Paediatr Suppl 396, 45-48 (1994)
- Cikrit D, West KW, Schreiner R, Grosfeld JL
Long-Term Follow-Up after surgical management of necrotizing enterocolitis: Sixty-
three cases.
J Pediatr Surg, 21:533-535 (1986)
- Clark DA, Miller MJ
Intraluminal pathogenesis of necrotizing enterocolitis
J Pediatr 117 S64-S67 (1990)
- Crissinger KD, Ryckman FC, Flake A, Ballstreri WF
Necrotizing enterocolitis: epidemiologic, clinical and pathologic features
In: Faranoff A, Martin R (Hrsg)
Neonatal- Perinatal Medicine- Diseases of the Fetus and Infant
MO: Mosby; 1333-1344 (1997)
- Demestre X, Ginovart G, Figueras-Aloy J, Porta R, Krauel X, Garcia-Alix A, Raspall F
Peritoneal drainage as primary management in necrotizing enterocolitis: a
prospective study
J Pediatr Surg 37 (11), 1534-9 (2002)
- Denes J, Gergely K, Wohlmuth G, Mohacsi A, Leb J
Nekrotisierende Enterokolitis bei Frühgeborenen
Z Kinderchir 12, 334-345 (1973)
- Egan EA, Mantilla G, Nelson RM, Eitzman DV
A prospective controlled trial of oral kanamycin in the prevention of neonatal
necrotizing enterocolitis
J Pediatr 89; 467-470 (1976)

Ehrenkranz RA, Bonta BW, Ablow RC, Warshaw JB
Amelioration of bronchopulmonary dysplasia after Vitamin E administration- a preliminary report
N Engl J Med 299, 564-569 (1978)

Ewer AK, Al-Salti W, Coney AM, Marshall JM, Ramani P, Booth IW
The role of platelet activating factor in a neonatal piglet model of necrotizing enterocolitis
Gut 53, 207-213 (2004)

Fast C, Rosegger H
Necrotizing enterocolitis prophylaxis: oral antibiotics and lyophilized enterobacteria vs oral immunoglobulins
Acta Paediatr Suppl 396, 86-90 (1994)

Fasoli L; Turi RA, Spitz L, Kiely EM, Drake D, Pierro A
Necrotizing enterocolitis: extent of disease and surgical treatment
Pediatr Surg 34 (7), 1096-9 (1999)

Finer NN, Peters KL, Hayek Z, Merkel CL
Vitamin E and necrotizing enterocolitis
Pediatrics 73, 387-93 (1984)

Finnstroem O, Olausson PO, Sedin G, Serenius F
The swedish national prospective study on extremely low-birthweight (ELBW) infants
Acta Paediatr 86 (5) 503-511 (1997)

Foster J, Cole M
Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth-weight neonates
The Cochrane Library, Issue 1 (2004)

Generisch A
Bauchfellentzündung beim Neugeborenen in Folge von Perforation des Ileums
Archiv f. Patholog. Anatomie 126 485-495 (1891)

Georgeson KE, Breaux CW Jr
Outcome and intestinal adaption in neonatal short-bowel syndrome
J. Pediatr Surg 27 344-350 (1992)

Gobet R, Sacher P, Schwöbel MG
Surgical procedures in colonic strictures after necrotizing enterocolitis
Acta Paediatr Suppl 396 77-79 (1994)

Goodman and Gilman
Pharmakologische Grundlagen der Arzneimitteltherapie
9. Auflage, S135, S218-221 (1998)

Göpel W, Christiansen B, Reiss I, Möller J, Gortner L
Resistance to activated protein C in newborns with necrotizing enterocolitis
Eur J Pediatr 158, 608 (1999)

Griffiths DM, Forbes DA, Pemberton PJ, Penn IA
Primary anastomosis for necrotizing enterocolitis: a 12-year experience
J Pediatr Surg 24:515-518 (1989)

Grosfeld JL, Dalsing MC, Hull M, Weber TR
Neonatal apnoea, xanthines and necrotizing enterocolitis
J Pediatr Surg 18: 80-4 (1983)

Guzetta PC, Judson GR, Anderson KD, Boyajian, Eichelberger M
Surgery in the neonate, necrotizing enterocolitis
In: Gordon BA (Hrsg)
Neonatology 968-9, 3 Aufl., JB Lippincott Company, Philadelphia (1981)

Harms K, Lüdtke FE, Lepsien G, Speer CP
Ideopathic Intestinal Perforations in premature Infants without evidence of necrotizing enterocolitis
Eur J Pediatr Surg;5:30-33 (1995)

Hebra A, Ross AJ III
Necrotizing enterocolitis
Alan R. Spitzer (Hrsg)
In: Intensive Care of the fetus and neonate; Mosby-Verlag; 865-874 (1996)

Heird WC, Gomez MR
Total parenteral nutrition in necrotizing enterocolitis
Clin Perinatol 21 (2); 425-436 (1994)

Hofman FN, Bax NM, Van Der Zee DC, Kramer WL
Surgery for necrotising enterocolitis: primary anastomosis or enterostomy?
Pediatr Surg Int 20 (7); 481-3 (2004)

Howard FM, Flynn DM, Bradley JM
Outbreak of necrotizing enterocolitis caused by Clostridium butyricum
Lancet 2; 1099-1102 (1977)

Hümmer HP, Mang K, Klein P, Schück R
Notwendigkeit der operativen Behandlung bei NEC?
Z Kinderchir 45: 46-49 (1990)

Illing P, Hecker WC, Holzere KH, v. Kooten HJ
Die operative Therapie der neonatalen nekrotisierenden Enterokolitis.
Chirurg 62: 42-46 (1991)

Jaehde, Radziwill, Mühlebach, Schunack (Hrsg.)
Lehrbuch der klinischen Pharmazie
1 Aufl., (1998)

Kanto WP, Wilson R, Breat GL
Perinatal events and necrotizing enterocolitis in premature infants
Am J Dis Child 141, 167-169 (1987)

- Kanto WP, Hunter JE, Stoll BJ
Recognition and medical management of necrotizing enterocolitis ;
Clin. Perinatol 21 (2); 335-346 (1994)
- Keller KM, Schmidt H, Wirth S, Queisser-Luft A, Schumacher R
Differences in the clinical and radiologic patterns of rotavirus and nonrotavirus
necrotizing enterocolitis
Pediatr Infect Dis J 10(10); 734-8 (1991)
- Kien CL
Colonic fermentation of carbohydrate in the premature infant: possible relevance to
necrotizing enterocolitis
J.Pediatr 117; S52-58 (1990)
- Kliegman RM, Pittard WB, Fanaroff AA
Necrotizing enterocolitis in neonates fed human milk
J Pediatr 95; 450-453 (1979)
- Kliegman RM, Fanaroff A
Necrotizing enterocolitis: a nine-year-experience
Am J Dis Child; 608-611 (1981)
- Kliegman RM, Fanaroff AA
Necrotizing enterocolitis
N Engl J Med 310; 1093-1103 (1984)
- Kliegman RM, Walsh M
Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification and spectrum of
illness
Curr Probl Pediatr 17; 215-288 (1987)
- Kliegman RM
Models of the pathogenesis of necrotizing enterocolitis
J Pediatr 117; S2-S5 (1990)
- Koloske AM
Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis: a hypothesis based on
personal observation and a review of the literature.
Pediatrics 74; 1086-92 (1984)
- Koloske AM, Ball WS
Clostridial necrotizing enterocolitis
J Pediatr Surg 20; 155-159 (1985)
- Kuhl G, Wille L., Bolkenius N, Seyberth HW
Intestinal perforation associated with indomethacin treatment in premature infants
Eur J Pediatr 143: 213-6 (1985)
- LaGamma EF, Ostertag SG, Bierbaum H
Failure of delayed oral feedings to prevent necrotizing enterocolitis
Am J Dis Child 139: 385-389 (1985)

- LaGama EF, Browne LE
Feeding practices for infants weighting less than 1500 g at birth and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis
Clin Perinatol 21 (2): 271-306 (1994)
- LeBlanc MH, D´Cruz C., Pate K
Necrotizing enterocolitis can be caused by polycythemic hyperviscosity in the newborn dog
J Peadiatr 105: 804-9 (1984)
- Limmer J, Gortner L, Kelsch G, Schütze F, Berger D
Diagnosis and treatment of necrotizing enterocolitis: A retrospective evaluation of abdominal paracentesis and postoperative lavage
Acta Paediatrica 396; 65-69 (1994)
- Loyd JR
The etiology of gastrointestinal perforations in the newborn.;
J Pediatr Surg 4; 77-84 (1969)
- Lui K, Nair A, Giles W, Morris J, John E
Necrotizing enterocolitis in a perinatal centre
J Pediatr Child Health 28; 47-49 (1992)
- Martinez-Tallo M, Claire N, Bancalari E
Necrotizing enterocolitis in Full-Term or Near-Term Infants: Risk Factors;;
Biol Neonate ,712:292-298 (1997)
- McKeown RE, Marsh TD, Amarnath U., Garrison CZ, Addy CL, Thompson Sj, Austin TL
Role of delayed feeding and feeding increments in necrotizing enterocolitis
J Pediatr 121 ;764-770 (1992)
- Milner M, de la Monte S, Moore W, Hutchins G
Risk factors for developing and dying from necrotizing enterocolitis
J Pediatr Gastroenterol Nutr 5: 359-64 (1986)
- Mizrahi A, Barlow O, Berdon W
Necrotizing enterocolitis in premature infants
J Pediatr 66, 697-706 (1965)
- Mollitt DL, Tepas JJ, Talbert JL
The role of coagulase-negative Staphylococcus in neonatal necrotizing enterocolitis
J Pediatr Surg 23; 60-63 (1988)
- Morgan JL, Shochat SJ, Hartman GE
Peritoneal drainage as primary management of perforated NEC in the very low birth weight infant
J Pediatr Surg 29(2); 310-315 (1994)

Obladen M, Mutz A
Orale Medikation bei Frühgeborenen? Physikalische Eigenschaften flüssiger
Handelspräparate
Monatsschr Kinderheilkd 133: 669-674 (1985)

Obladen M
Nekrotisierende Enterokolitis. Pathogenese und iatrogene Faktoren
Monatsschr Kinderheilkd 134, 515-519 (1986)

Parilla BV, Grobman WA, Holtzman RB, Thomas HA, Dooley SL
Indomethacin tocolysis and risk of necrotizing enterocolitis
Obstetrics and Gynecology Vol 96; No 1 120-123 (2000)

Parodi J, Grisoni E, Ferrario C, Kramer A, Beven E
Hypertonicity of intestinal smooth muscle as a factorm of intestinal ischemia in
encrotizing enterocolitis
J Pediatr Surg 22: 713-8 (1987)

Pearse RG, Robertson NRC
Infection in the newborn, necrotizing enterocolitis
752-60 Robertson NRC (Hrsg.):
Textbook of Neonatology 1. Aufl. Churchill Livingstone, Edinburgh, London,
Melbourne and New York

Peter CS, Feuerhahn M, Bonhorst B, Schlaud M, Ziesing S, von der Hardt H, Poets
CF
Necrotizing enterocolitis: is there a relationship to spezific pathogens?
Eur J Pediatr 158 (1); 67-70 (1999)

Pierro A, Hall N
Surgical treatments of infants with necrotizing enterocolitis
Semin Neonatol Jun, 8 (3), 223-32 (2003)

Pitt J, Barlow B, Heird WC
Protection against experimental necrotizing enterocolitis by maternal milk. I. Role of
milk-leucozytes
Ped Res 11, 906-909 (1977)

Poets CF, Southall DP
Patterns of oxygenation during periodic breathing in preterm infants
Early Hum Dev 26: 1-12 (1991)

Pohlandt F
Prophylaxe und Behandlung der nekrotisierenden Enterokolitis des Neugeborenen
aus pädiatrischer Sicht
Z Kinderchir 45, 267-272 (1990)

Quaiser K
Über eine besonders schwer verlaufende Form der Enteritis beim
Säugling. "Enterocolitis ulcerosa necroticans." II. Klinische Studien
Österr Z Kinderh 8, 136-142 (1952)

Rampton JW
The football sign
Radiology 231 (1), 81-82 (2004)

Repgen R, Harms E, Jorch G
Die nekrotisierende Enterokolitis-Analyse einer Erkrankungsserie
Klin Päd 204, 10-15 (1992)

Richter A, Gortner L, Möller JC, Tegtmeyer FK
Pathogenetische Vorstellungen zur neonatalen nekrotisierenden Enterokolitis
Klin Pädiatrie 205 :317-324 (1993)

Richter D, Bartmann P, Pohlandt F
Prevention of necrotizing enterocolitis in extremely low birth weight infants by IgG feeding?
Eur J Pediatr 157 (11), 924-5 (1998)

Ricketts RR
Surgical treatment of necrotizing enterocolitis and the short bowel syndrome
Clin Perinatol 21, 365-387 (1994)

Ross MN, Wayne ER, Janik JS, Hanson JB, Burrington JD, Chang JHT
A standard of comparison for acute surgical necrotizing enterocolitis
J Pediatr Surg 24, 998-1002 (1989)

Samm M, Curtis-Cohen M, Keller M, Harbhajan C
Necrotizing enterocolitis in infants of multiple gestation
Am J Dis Child 140: 937-9 (1986)

Santulli TV; Schullinger JN; Heird WC
Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases
Pediatrics 55, 376-387 (1975)

Schimpl G, Höllwarth ME, Fötter R, Becker H
Late intestinal strictures following successful treatment of necrotizing enterocolitis
Acta Paediatr Suppl 396 :80-83 (1994)

Schmid KO
Über eine besonders schwer verlaufende Form der Enteritis beim Säugling. "Enterocolitis ulcerosa necroticans."
I Patholog.-anatom. Studien
Österr Z Kinderh 8, 114-136 (1952)

Schweizer P, Leidig E, Mentzel H
Die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)-Überlegungen zur Pathogenese und Therapie
Z Kinderchir 33, 128-136 (1981)

Schweizer P
Die NEC aus der Sicht des Kinderchirurgen-Therapeutische Überlegungen :
Z Kinderchir 45 273-277 (1990)

Shapiro M, Stein H, Olinsky A
Necrotizing enterocolitis and exchange transfusion
S Afr Med J 47, 1236-1238 (1973)

Sigge W
Die nekrotisierende Enterokolitis des Neugeborenen
Monatsschr Kinderheilkd 132:278-285 (1984)

Snyder CL, Gittes GK, Murphy JP, Sharp RJ
Survival after necrotizing enterocolitis in infants weighting less than 1000g
J Paediatr Surg 32 (3) 434-437 (1997)

Speer J, Gahr M
Die nekrotisierende Enterokolitis
Pädiatrie Kap. 7.9., 218-220 (2001)

Stevenson DK, Graham CB, Stevenson JK
Neonatal necrotizing enterocolitis: 100 new cases
Arch Pediatr 27: 319-40 (1980)

Stoll BJ, Kanto WP, Glass RI, Nahmias AJ, Bramm AW
Epidemiology of necrotizing enterocolitis: A case control study
J Pediatr 96: 447-51 (1980)

Sweet AY
Epidemiology, 11-23
Sweet AY (Hrsg)
in: Brown EG Neonatal necrotizing enterocolitis
1 Aufl. Grune&Stratton, New York, London, Toronto, Sydney, San Franzisko (1980)

Teichberg S, Lifshitz F, Pergolizzi R
Response of rat intestine to a hyperosmotic feeding
Pediatr Res 12, 720-725 (1978)

Thomas C, Krishnan L
Neonatal necrotizing enterocolitis
Indian Pediatr 34 (1); 47-51 (1997)

Touloukian RJ, Berdon WE; Santulli TV
Surgical experience with necrotizing enterocolitis in the infant.
J Pediatr Surg 2 349-401 (1967)

Touloukian RJ
Etiologic role of the circulation, 41-56
in: Brown EG, Sweet AY (Hrsg.): Neonatal necrotizing enterocolitis 1 Aufl. Grune & Stratton (1980)

Tyson JE, de Sa DJ, Moore S
Thromboatheromatous complications of umbilical arterial catheterization in the newborn period.
Arch Dis Child 51, 744-754 (1976)

Udall JN
Gastrointestinal host defense and NEC
J Ped 117, S33-S43 (1990)

Vaughan WG, Grosfeld JL, West K, Scherer III LR, Villamizar E, Rescorla FJ
Avoidance of stomas and delayed anastomosis for bowel necrosis: The clip and drop
back technique
J Pediatr Surg 31(4); 542-545 (1996)

Walker WA
Role of the mucosal barrier in toxin / microbial attachment to the gastrointestinal
tract
Ciba Found Symp 112: 34-56 (1985)

Walsh DF, Kliegman RM
Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria
Pediatr Clin North Am 33, 179-201 (1986)

Walsh MC, Kliegman RM, Hack M
Severity of Necrotizing enterocolitis: Influence on outcome at 2 years of age
Pediatrics 84, 4; 808-81 (1998)

Wei H, Caplan MS, Qu XW, Tan XD, De Plaen I, Gonzales-Crussi F
Neonatal Necrotizing Enterocolitis: Clinical Considerations and Pathogenetic
Concepts
Pediatric and Developmental Pathology 6; 6-23 (2002)

Willoughby RE, Pickering LK
Necrotizing enterocolitis and infection
Clin Perinatol 21 (2) 307-315 (1994)

Wilson R, Kanto WP, McCharty BJ, Burton A., Lewin P., Feldman RA
Short communication. Age of onset of necrotizing enterocolitis: an epidemiologic
analysis
Pediatr Res 16, 82-4 (1982a)

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Anzahl der NEC-Patienten bezogen auf das Gestationsalter bei Geburt	20
Abb. 2: Anzahl der NEC-Patienten bezogen auf das Gewicht bei Geburt	22
Abb. 3: Vergleich der NEC-Kinder mit der Kontrollgruppe hinsichtlich der Morbidität.	24
Abb. 4: Darstellung der Lokalisation der NEC – anatomisch geordnet	25
Abb. 5: Anzahl der Patienten mit Hypokapnie nach Geburt	27
Abb. 6: Anzahl der Patienten mit Hypokapnie vor Operation	28
Abb. 7: Anzahl der Patienten mit Azidose nach Geburt	28
Abb. 8: Anzahl der Patienten mit Azidose vor Operation	29
Abb. 9: Blutdruck-Werte nach Geburt	30
Abb.10: Blutdruck-Werte vor Operation	30
Abb.11: Anzahl der Patienten mit Dopamin/ Dobutamin- Infusion vor Operation	31
Abb.12: Anzahl der Patienten mit Atemhilfen nach Geburt .	32
Abb.13: Anzahl der Patienten mit Rachentubus nach Geburt	33
Abb.14: Anzahl der Patienten mit Atemhilfen vor Operation	34
Abb.15: Anzahl der Patienten mit Rachentubus vor Operation	34
Abb.16: Anzahl der Patienten Patienten mit Apnoen und Bradykardien nach Geburt	35
Abb.17: Anzahl der Patienten Patienten mit Apnoen und Bradykardien vor Operation	35
Abb.18: Anzahl der Patienten mit Polyzythämie nach Geburt	36
Abb.19: Anzahl der Patienten mit Polyzythämie vor Operation	36
Abb.20: Anzahl der Patienten mit 3fach-Antibiotikagabe nach Geburt	37
Abb.21: Anzahl der Patienten mit 3fach- Antibiotikagabe vor Operation	38
Abb.22: Pathologische Muttermilch- Kulturen nach Geburt	39
Abb.23: Pathologische Rachen- Abstriche nach Geburt	39
Abb.24: Pathologische Tracheal- Abstriche nach Geburt	40
Abb.25: Pathologische Muttermilch- Kulturen vor Operation	40
Abb.26: Pathologische Rachen- Abstriche vor Operation	41
Abb.27: Pathologische Tracheal- Abstriche vor Operation	41
Abb.28: Anzahl der Patienten mit Indometacin-Gabe vor Operation	43
Abb.29: Anzahl der Patienten mit Nystatin- und Vitamin-Gabe vor Operation	44
Abb.30: Bluttransfusionsgabe im Gruppenvergleich vor Operation	45
Abb.31: Erythrozytenkonzentrat-Gabe im Gruppenvergleich vor Operation	45
Abb.32: FFP-Gabe im Gruppenvergleich vor Operation	46

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Stadieneinteilung der NEC	9
Tab. 2: Klinische Parameter der NEC- und Kontrollgruppe	21
Tab. 3: Allgemeine Parameter zur Schwangerschaft	22
Tab. 4: Komplikationen während der Schwangerschaft	23
Tab. 5: Parameter zur Entbindung und Erstversorgung.	23
Tab. 6: Daten zur Operation	26
Tab. 7: Komplikationen nach der Operation	26
Tab. 8: Anzahl der Patienten mit pathologischen Stuhlbefunden	42

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. D. Reinhardt danke ich für die Überlassung des Themas.

Herr OA. Dr. med. Helmut Küster hat mich zunächst in München, dann von Greifswald aus betreut, wofür ich herzlich danke.

Ebenso möchte ich mich bei den Chefärzten der Münchener Kinderkliniken wie auch bei den Chefärzten der Kinderchirurgischen Abteilungen für die Bereitstellung der Akten der Kinder bedanken.

Die vorliegende Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne die gute Zusammenarbeit mit meiner Kollegin Gudrun Janssen, der ich dafür herzlich danke.

Großer Dank gilt meinen Eltern Roland und Christel und meinen Geschwistern Johanna und Felix - die immer für mich da waren.

CURRICULUM VITAE

Persönliche Daten

Name	Katinka Eisele
Geburtstag	17. Juli 1974
Geburtsort	Berlin / Charlottenburg
Nationalität	deutsch
Status	Ledig

Studium und Ausbildung

seit 05/2004	Assistenzärztin für Anästhesie und Intensivmedizin am Vivantes-Klinikum Am Urban, Berlin
05/1996 – 05/2003	Studium der Medizin an der Ludwig–Maximilians-Universität, München <u>Abschluss:</u> Drittes Staatsexamen
seit 05/2001	Promotionsarbeit an der Hauner'schen Kinderklinik, München <u>Thema:</u> Nicht-nutritive Risikofaktoren für eine Nekrotisierende Enterokolitis <u>Doktorvater:</u> Prof. Dr. med. Reinhardt <u>Betreuer:</u> Dr. Küster
08/1999 – 02/2000	Auslandssemester an der Universität Wien, Österreich
09/1993 – 09/1995	Ausbildung zur Medizinisch Technischen Laboratoriumsassistentin (MTA) an der Universität Ulm <u>Abschluss:</u> Staatsexamen für Medizinisch Technische Laboratoriumsassistenten
09/1984 - 05/1993	Freihof Gymnasium Göppingen <u>Abschluss:</u> Allgemeine Hochschulreife

Praktisches Jahr

12/2002 – 03/2003	Chirurgie am Städtischen Krankenhaus Neuperlach, München Innere Medizin
08/2002 – 09/2002	Nephrologie am St. Joseph Hospital, Toronto, Canada
10/2002 – 11/2002	Pulmonologie und Infektionskrankheiten am Mt. Sinai Hospital, New York, USA
04/2002 – 07/2002	Wahlfach Pädiatrie in der Kinderklinik Dritter Orden, München

Famulaturen

02/2001	Kinder- und Jugendpsychiatrie in der Praxis Dr. Schweizer, Göppingen
08/2000	Pädiatrie im Conradie Hospital, Kapstadt, Südafrika
04/2000	Innere Medizin im Gisborne Hospital, Gisborne, Neuseeland
03/2000	Gynäkologie und Geburtshilfe in der Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien, Österreich
03/1999	Chirurgie am Kreiskrankenhaus Göppingen