

Aus der Kinderklinik und
Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Klinikum der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

**Risikofaktoren für eine operativ gesicherte nekrotisierende
Enterokolitis im Bereich der Ernährung**

Gudrun Janssen

Aus der Kinderklinik und
Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Klinikum der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

**Risikofaktoren für eine operativ gesicherte nekrotisierende
Enterokolitis im Bereich der Ernährung**

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

vorgelegt von
Gudrun Janssen
aus Gräfelfing
2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. A Wagner
Prof. Dr. R. Roos
Prof. Dr. K.-H. Englmeier

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

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 11.01.2007

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Definition	1
1.2	Historische Daten	2
2	PATHOGENESE	3
2.1	Ischämie/ Störung der Mikrozirkulation	7
2.2	Immunologische Abwehr und Entzündungsreaktion.....	8
2.3	Hyperosmolare Pharmaka/Nährlösungen	11
2.4	Infektion.....	12
2.5	Ernährung und NEC	14
2.5.1	Minimale Enterale Ernährung.....	16
2.5.2	Frühzeitiger/ verzögerter enteraler Nahrungsaufbau.....	19
2.5.3	Schneller/ langsamer enteraler Nahrungsaufbau	23
2.5.4	Frauenmilch/ Formelnahrung	25
2.5.5	Proteinhydrolysatfrühgeborenennahrung	26
2.5.6	Anreicherung der Formelnahrung mit Phospholipiden	27
2.5.7	Anreicherung der Formelnahrung mit Pro-und Präbiotika:	27
2.5.8	Anreicherung der Formelnahrung mit Immunglobulinen	28
2.6	Weitere Ansatzpunkte	29
2.7	Risikofaktoren	32
3	KRANKHEITSBILD DER NEC.....	35
3.1	Inzidenz der NEC	35
3.2	Krankheitsbeginn.....	36
3.3	Einteilung/ Stadien	38
3.4	Symptome	39
3.4.1	Allgemeine Symptome	39
3.4.2	Gastrointestinale Symptome	39
3.5	Lokalisation	40
3.6	Diagnostik	41
3.6.1	Radiologische Untersuchungen	41

3.6.2	Sonographische Untersuchungen	42
3.6.3	Laborchemische Untersuchungen.....	43
3.6.4	Parazentese/Punktion der Bauchhöhle	43
3.7	Histopathologie	44
3.8	Verlauf.....	44
3.9	Differentialdiagnosen.....	45
4	THERAPIE UND PROGNOSE	46
4.1	Konservative Therapie	46
4.2	Chirurgische Therapie.....	47
4.3	Operatives Vorgehen	47
4.4	Prognose und Komplikationen	48
4.5	Mortalität	49
4.6	Prävention	49
5	ZIELSETZUNG	54
6	METHODE UND AUSWERTUNG	55
6.1	Material und Methode.....	55
6.2	Statistische Auswertung	57
7	ERGEBNISSE	58
7.1	Beschreibung des Patientengutes.....	58
7.2	Stationäre Morbidität	61
7.3	Operationsverlauf.....	62
7.4	RisikoindeX.....	64
7.5	Ernährung	66
7.5.1	Enterale Ernährung allgemein.....	66
7.5.2	Nahrungskarenz vor der Operation in der NEC-Gruppe	66
7.5.3	Ernährungsmanagement in den letzten zwei Tagen vor der Operation ...	67
7.5.4	Erste Mahlzeit p.p.	67
7.5.5	Menge der täglichen Nahrungszufuhr	68
7.5.6	Erster Stuhlgang p.p.	71
7.5.7	Muttermilchernährung	71
7.5.8	Vollständige enterale Ernährung (> 120 ml/kg/d und 150 ml/kg/d).....	73
7.5.9	Nahrungsaufbau.....	74
7.5.10	Magenrestmenge	77

7.5.11	Verworfenener Magenrest (blutig, gallig)	78
8	DISKUSSION	79
9	ZUSAMMENFASSUNG	84
10	TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	86
11	LITERATURVERZEICHNIS.....	87
12	LEBENS LAUF	102
13	DANKSAGUNG	103

ABKÜRZUNGEN

AIS	Amnioninfektionssyndrom
A.P.	Anus praeter
ASD	Atrialer Septum Defekt
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
EGF	epidermal growth factor
FG	Frühgeborene
HD 5	Human Defensin 5
HD 6	Human Defensin 6
HPF	Proteinhydrolysatfrühgeborenennahrung
IGF	insulin-like growth factor
IL	Interleukin
LPS	Lipopolysaccharide
LTC4	Leukotrien C4
MEN	minimal enteral nutrition
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NGF	neuronal growth factor
nNOS	neuronal nitric oxide synthase
NO	Stickoxid
p.p.	post partum
PAF	platelet activating factor
PAF-AH	PAF-acetylhydrolase
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PMN	polymorphonuclear leukocytes
rEPO	rekombinantes Erythropoietin
RDS	respiratory distress syndrome
ROP	retinopathy of prematurity
ROS	reactive oxygen species
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
VLBW	very low birth weight (< 1500g)

1 EINLEITUNG

Die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist die häufigste Ursache für ein akutes Abdomen in der Neonatalperiode.

Sie ist eine schwere septische Erkrankung mit oftmals fulminantem Verlauf und gehört zu den Erkrankungen, die am häufigsten einer chirurgischen Intervention bedürfen. Pathologisch-anatomisch besteht eine Nekrose der Darmwand, die eine bis alle Schichten betreffen, alle Abschnitte des Magen-Darm-Traktes befallen kann und häufig diskontinuierlich über den Darm verteilt auftritt.

Trotz relativ niedriger Inzidenz von 0,3 bis 2,4 Fälle pro Tausend Neugeborene, ergeben sich hochgerechnet auf alle Neugeborenen in den Vereinigten Staaten 1200 bis 9600 NEC-Fälle pro Jahr (Schätzungen nach Stoll BJ, 1994). Die NEC stellt also durchaus ein bedeutendes Problem dar, nicht zuletzt aufgrund des häufig letalen Ausgangs mit einer Mortalität zwischen 10 % und 50 %. 90 % der Betroffenen sind Frühgeborene (FG), die vor 36 Schwangerschaftswochen (SSW) geboren sind.

Trotz großer Fortschritte der Frühgeborenenmedizin in den letzten zehn Jahren ist die Erkrankung nicht seltener geworden. Nach einer operativen Versorgung, häufig in Form einer Resektion des betroffenen Darmabschnitts und bei nicht letalem Ausgang, resultiert nicht selten ein Kurzdarmsyndrom. Die Pathogenese dieser komplexen Erkrankung ist trotz intensiver Forschungsarbeit noch nicht geklärt.

In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluss der enteralen Ernährung auf die Inzidenz der NEC untersucht werden.

[Kliegman RM, 1990; Stoll BJ, 1994; Caplan M, 2001; Mihatsch WA, 2002; Hsueh W, 2002].

1.1 Definition

Die NEC ist eine entzündliche, mit Ulzerationen, ischämischen und hämorrhagischen Nekrosen einhergehende Erkrankung, die disseminiert fleckförmig bis kontinuierlich

im gesamten Gastrointestinaltrakt auftreten kann. Sie stellt eine akute und lebensbedrohliche Erkrankung dar, die unbehandelt zur Perforation, Peritonitis und Sepsis führt. Das Krankheitsbild der NEC scheint eine multifaktorielle Genese zu haben.

Die NEC ist der häufigste erworbene gastrointestinale Notfall bei Neugeborenen, der assoziiert ist mit einer signifikanten Mortalität im septischen Schock.

[Brandesky G, 1978; Denes J, 1973; Hsueh W, 2002; Mihatsch WA, 2002]

1.2 Historische Daten

Die NEC ist als Entität schon seit dem letzten Jahrhundert bekannt.

Genersich, der allgemein als Erstbeschreiber der NEC gilt, berichtete 1891 von einem Neugeborenen, welches 45 Stunden post partum (p.p.) aufgrund einer Peritonitis nach Ileumperforation verstarb [Genersich A, 1891].

Die erste vergleichende Arbeit über eine größere Anzahl an Kindern mit gastrointestinaler Perforation veröffentlichte Thelander 1939 [Thelander HE, 1939]. Eine Ischämie und eine Infektion waren seiner Meinung nach die Ursachen der Erkrankung. Schmid und Quaiser prägten 1952 den heute noch allgemein gültigen Terminus „Enterocolitis ulzerosa necroticans“. Sie stellten die klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde von 85 Patienten mit nekrotischen Läsionen des Magen-Darm-Traktes, Perforationen und Peritonitis zusammen [Schmid KO und Quaiser K, 1952].

Seit Mitte der 60er-Jahre wird weltweit in zunehmendem Maße versucht, die Pathogenese der NEC zu erklären [Berdon WE, 1964; Mizrahi A, 1965].

2 PATHOGENESE

Bezüglich der Pathogenese gibt es noch keine Erklärung, die alle Theorien vereinbart.

1975 veröffentlichte Santulli einen Artikel, in dem er ein multifaktorielles Geschehen beschreibt, bei dem die drei Faktoren Ischämie des Intestinums, Bakterieninvasion und orale Ernährung als ursächlich vermutet werden [Santulli TV, 1975].

Diese Theorie von Santulli impliziert, dass alle oben genannten Ereignisse zusammen zu einer NEC führen. Kosloske leitet eine eigene Theorie ab, bei der ein Zusammentreffen von zwei der drei oben genannten schädigenden Ereignisse eine NEC bewirken kann [Kosloske AM, 1984].

Andere Autoren sehen eine primäre oder sekundäre Infektion (viral, bakteriell) und/oder eine Vorschädigung der Darmwände (Minderperfusion, hypoxämisch, toxisch) als Ursache, wobei die orale Ernährung als Risikofaktor gilt [Lindner, 1999].

Neuere Studien betonen die Bedeutung der intestinalen immunologischen Unreife als primären Risikofaktor, die durch eine Interaktion mit gastrointestinaler Ischämie, enteraler Ernährung und/oder Bakterieninvasion das Entstehen einer NEC bewirken kann. Gestützt wird diese Theorie durch die Tatsache, dass besonders Frühgeborene (FG) betroffen sind [Hsueh W, 2002].

Die NEC weist also eine multifaktorielle Ätiologie auf mit noch nicht vollständig geklärter Pathogenese. Durch eine Vielzahl von auslösenden Noxen kann man die NEC als Syndrom bezeichnen mit der intestinalen Nekrose als gemeinsamen Endpunkt [Hsueh W, 2002]. Das primäre Ereignis scheint ein Mukosaschaden zu sein, zu dem es auf unterschiedlichem Weg kommen kann (Abb. 2.1).

Ausgelöst durch eine Ischämie im unreifen Kind führt der Mukosaschaden zu einer Bakterieninvasion. Enteral zugeführte Milch bewirkt als Nährstoff für Bakterien eine Proliferation von enteralen Bakterien. Diese zum Teil gasbildenden Bakterien bewirken eine Pneumatosis intestinalis und /oder führen zu Lufteinschlüssen im Portalvenensystem [Kliegman RM, 1990].

Im Widerspruch zu dieser These steht das Vorkommen einer NEC bei Kindern ohne identifizierbare Risikofaktoren, die reifgeboren im gesunden Zustand auf die Welt kamen oder die bis zum Auftreten der NEC nur parenteral ernährt worden sind.

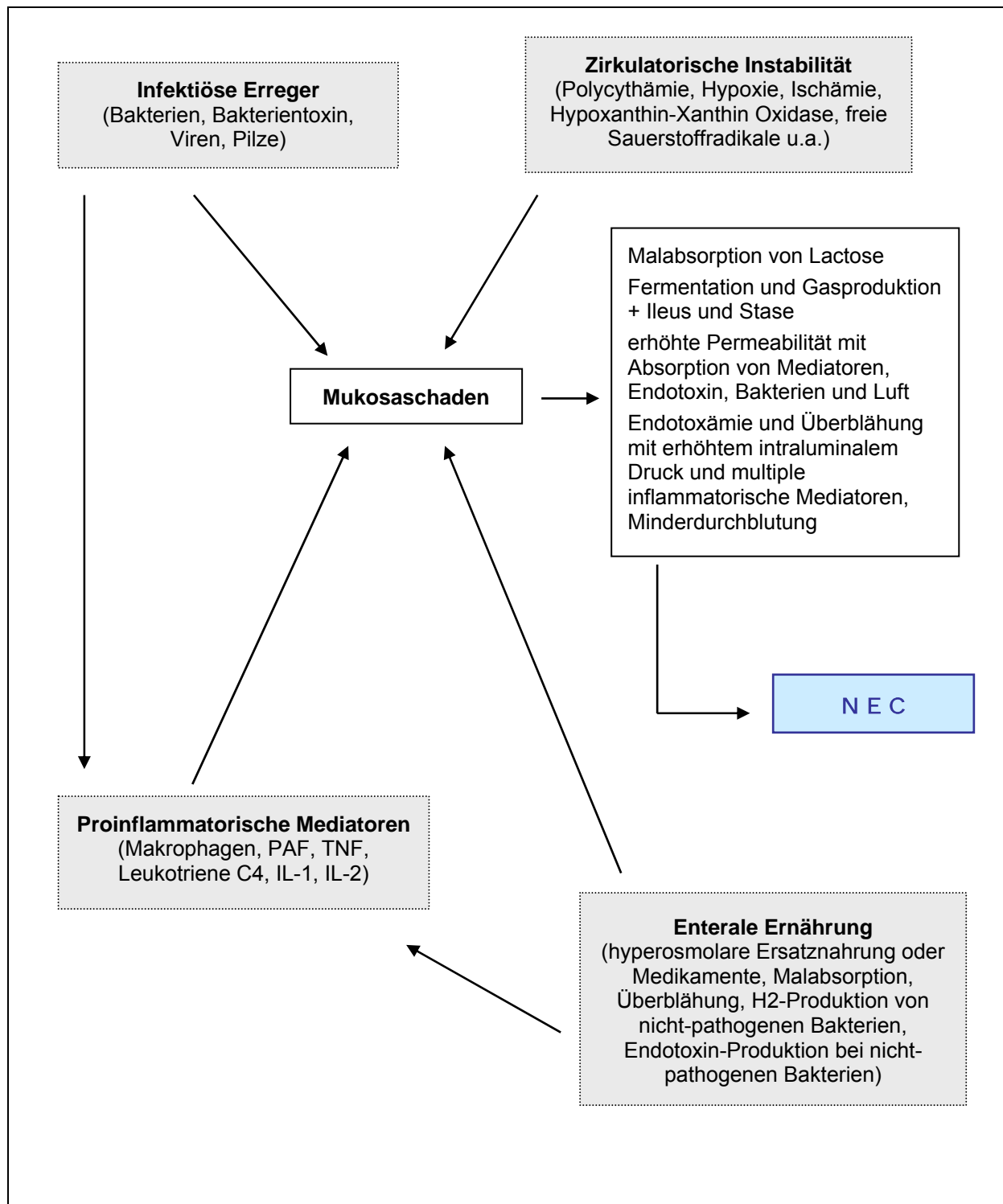


Abb. 2.1: Mögliche Parameter/Auslöser einer NEC

PAF = platelet activating factor

TNF = Tumornekrosefaktor

IL= Interleukin

[Kliegman RM, aus Fetal and neonatal Physiology, 1997]

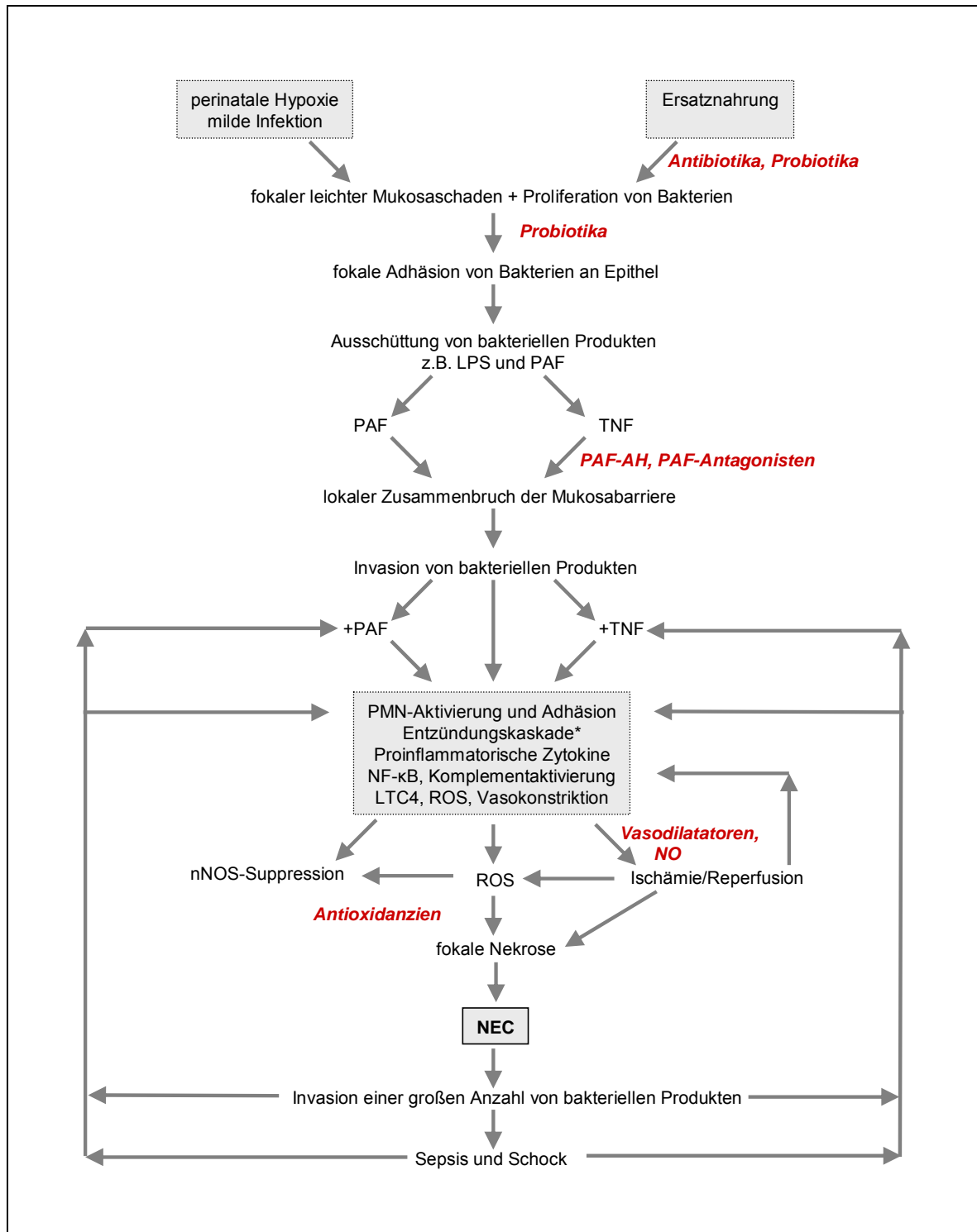
Eine weitere Theorie zur Entstehung der NEC mit Schwerpunkt auf zellulärer und humoraler Ebene entwickelte Hsueh:

In Tierexperimenten kommt es nach künstlichen Noxen (Zufuhr von Endotoxin und $\text{TNF-}\alpha$, enteraler Ernährung, hypoxischer Zustand) zu einer Aktivierung von „polymorphonuclear leukocytes“ (PMN) mit Adhäsion dieser Zellen an die Venolen, was über proinflammatorische Mediatoren wie TNF, Komplement, Prostaglandine und Leukotrien C4 eine lokale Entzündungsreaktion bewirkt. Die darauffolgende Ausschüttung von Norepinephrinen und Vasokonstriktion im Splanchnikusbereich bewirkt eine Ischämie im Intestinum. Durch die folgende Reperfusion dringen Bakterienendotoxine durch eine geschädigte Mukosa in die Darmwand und bewirken zusammen mit dem PAF eine Verstärkung der Entzündungsreaktion. Reaktive Sauerstoffspezies, die von aktivierten Leukozyten und über die epitheliale Xanthin-Oxidase produziert werden, verstärken die Gewebsläsionen.

Stickoxid (NO), produziert von der NO-Synthase, und probiotische Bifidobakterien stellen dagegen protektive Mechanismen dar.

NO bewirkt eine Aufrechterhaltung der Perfusion, Bifidobakterien schränken die Proliferation von pathogenen Erregern ein.

Das Entstehen von Darmwandläsionen hängt ab von der Balance von schädigenden und protektiven Faktoren (Abbildung 2):



* Inhibiert durch Adhäsionsinhibitoren, antiinflammatorische Mediatoren, Allopurinol, Inhibitoren von NF-kappaB oder Zytokinen

Abb. 2.2: Mögliches Flussdiagramm der Pathogenese der NEC

Inhibitoren: **rot und kursiv**

(LTC4 = Leukotriene C4, ROS = reactive oxygen species,
 PMN = polymorphonuclear leukocytes, PAF-AH = PAF-Acetylhydrolase,
 nNOS = neuronal nitric oxide synthase, LPS = Lipopolysaccharide)
 [nach Hsueh W. 2002]

Im Folgenden werden weitere mögliche schädigende Mechanismen aufgeführt.

2.1 Ischämie/ Störung der Mikrozirkulation

Stressfaktoren, wie sie in der Perinatalperiode auftreten, führen oftmals zu Hypoxie, Hypovolämie oder Schock. Durch den u.a. von Lloyd und Nowicki beschriebenen Diving- oder Tauchreflex kommt es zu einer selektiven Organdurchblutung. Nieren und Gastrointestinaltrakt werden zu Gunsten vulnerabler Organe, wie Gehirn und Herz, minderperfundiert [Lloyd JR, 1969; Nowicki P, 1990]. Eine lokale Überreaktivität dieses Reflexes beim Neugeborenen macht Lloyd für die intestinale Ischämie verantwortlich. Durch diese Störung der Mikrozirkulation kann es zu einer Darmwandschädigung kommen.

Dieser Reflex wurde in vielen Tierexperimenten nachgewiesen, erklärt aber nicht die Entstehung der NEC, da die meisten NEC-Patienten keine offensichtliche Hypoxie während der Geburt erlitten und die NEC im Schnitt erst in der zweiten Woche p.p. auftritt [Stoll BJ, 1994].

Mesenteriale Durchblutungsstörungen können auch durch Nabelkatheter entstehen. Hierbei verursacht der Nabelarterienkatheter durch einen Gefäßspasmus und der Nabelvenenkatheter durch einen vorübergehenden Anstieg des Pfortaderdrucks eine Darmwandminderperfusion [Bunton GL, 1977; Smith MF, 1980; Barlow A, 1975; Guggenbichler JP, 1979; Touloukian RJ, 1976]. Außerdem werden über Nabelvenenkatheter zum Teil hochosmolare Lösungen bei parenteraler Ernährung gegeben, die dann aufgrund einer erhöhten Viskosität des Blutes zu einer Durchblutungsstörung und durch die hohe Osmolarität zu einer Gewebsschädigung führen können. Laut Crissinger sind alle Neugeborenen (Früh- und Reifgeborene) vermutlich aufgrund labiler Regelkreise p.p. anfällig für eine intestinale Ischämie [Crissinger KD, 1981].

Die Bedeutung der Darmischämie wurde auch durch Studien bestätigt, die für die Entstehung der NEC Risikofaktoren wie einen niedrigen Apgar-Score, Asphyxie [Bunton GL, 1977] und einen niedrigen Blutfluss in der Umbilikalarterie in utero und in der Aorta identifizierten [Van Bel F, 1990].

Aus der Ischämie resultiert eine verminderte Muzinproduktion. Proteolytische Enzyme schädigen die normalerweise durch das Muzin geschützte Darmwand, wodurch Eintrittspforten für Bakterien entstehen. Aus der intestinalen Minderdurchblutung resultiert auch eine eingeschränkte Darmperistaltik, was

wiederum die Proliferation und Adhäsion von Bakterien begünstigt und ihr Eindringen in tiefere Wandschichten erleichtert.

Auch kommt es zur Überblähung durch eine verringerte Peristaltik mit erhöhtem intraluminalen Druck und einer weiteren Verringerung der Mukosadurchblutung [Kliegman RM, 1990].

Tierexperimentell kann die Darmnekrose durch PAF, gebildet im ischämischen Darmgewebe, und Bakterientoxinen hervorgerufen werden.

In diesem Zusammenhang sind die neutrophilen Granulozyten und die aus ihnen freigesetzten Substanzen (Mediatoren, Enzyme, reaktive Sauerstoffspezies), die eine Verstärkung der Ischämie bewirken, von großer Bedeutung [Hsueh W, 2002; Kliegman RM, 1990; Mosemeche C, 1991].

Einen humoralen Mechanismus der Durchblutungsregulation der Organe stellt das Renin-Angiotensin-System dar. Angiotensin-Rezeptoren sind dicht verteilt in der Darmwand und bewirken bei experimentell provoziertem kardiogenen Schock eine Vasokonstriktion der Aa. mesentericae. Die daraus resultierende ischämische Colitis kann durch adrenerge Blockade nicht verhindert werden, durch ACE-Hemmer, wie Captopril dagegen, ist eine komplette Remission möglich [Sechi L.A, 1993; Bailey RW, 1986].

Diskutiert wird auch eine direkte Mukosaschädigung durch Indomethacin, das für den medikamentösen Verschluss eines PDA verwendet wird. Durch die Hemmung der Cyclooxygenase und somit auch Hemmung der schleimhautschützenden Prostaglandine PGE und Prostacyclin gilt die NEC als eine toxische Nebenwirkung auch nach parenteraler Applikation von Indomethacin [Obladen M, 1986].

2.2 Immunologische Abwehr und Entzündungsreaktion

Die Mukosaoberfläche weist bei Neugeborenen noch keinen umfassenden immunologischen Schutz auf. Erst die intraluminale Antigenpräsentation (makromolekulare Nahrungsmittel, physiologische Darmbakterien) führt zur Immunisierung des Organismus. Dieser bildet nach Latenzzeit von einigen Tagen das sekretorische IgA, welches die Adhäsion von Bakterien hemmt und somit den Gastrointestinaltrakt vor einer möglichen Infektion bewahrt. Erreger, die das Epithel

dennoch passiert haben, werden vermutlich von mütterlichen IgG- und IgM-Antikörpern oder von Zellen des T-Lymphozytensystems abgewehrt.

FG und untergewichtige Neugeborene weisen im Vergleich zu Reifgeborenen eine insuffiziente Immunabwehr auf. Eingeschränkt ist vor allem die T-Zell-Aktivität (Chemotaxis, Opsonierung) und die Produktion des sekretorischen IgA. Bei FG, die ca. vor 35. SSW auf die Welt kommen, liegt zusätzlich ein verminderter transplazentarer Immunglobulintransfer vor. Aufgrund der eingeschränkten Immunabwehr sind Früh- und untergewichtige Reifgeborene prädisponiert für schwere Infektionen [Walker WA, 1997; Barlow A, 1974; Kliegman RM, 1979; Ruchti C, 1980].

Risikofaktoren wie Bakterienkolonisierung/-invasion, intestinale Ischämie oder Hypoxie und enterale Ernährung (meist Formelnahrung) stimulieren proinflammatorische Mediatoren, die auf Zellebene verschiedene Mechanismen in Gang setzen, die in einer Darmnekrose enden [Kliegman RM, 1990].

Folgende proinflammatorische Mediatoren sind von Bedeutung:

Endotoxin (nachweisbar bereits nach enteraler Ernährung), TNF- α (aus Makrophagen), PAF, Leukotriene C₄, IL-1 und IL-6.

Auch Blutbildveränderungen im Sinne einer Leukopenie und Thrombozytopenie stimulieren die Entzündungsreaktion [Caplan MS, 1990; Kliegman RM, 1990].

Tiermodelle der letzten 20 Jahre zeigten diese herausragende Bedeutung von endogenen Mediatoren [Hsueh W, 2002].

PAF, als wichtiger Faktor bei der Entstehung der Ischämie bereits erwähnt, spielt insgesamt in der Entzündungskaskade als proinflammatorischer Mediator eine große Rolle: Hsueh zeigte, dass eine Injektion von PAF bei Ratten intestinale Nekrosen induziert und eine Injektion von PAF-Acetylhydrolase (zuständig für den Abbau von PAF) Mukoseschäden nach Injektion von Endotoxin oder TNF- α und Endotoxin verhindert. Auch Läsionen in adulten Ratten nach Hypoxie oder enteraler Ernährung konnten über die PAF-Acetylhydrolase rückgängig gemacht werden [Furukawa M, 1993].

Einige Studien weisen auch bei Neugeborenen eine ähnliche Pathophysiologie nach. Die PAF-Konzentration ist sowohl lokal als auch systemisch bei Neugeborenen mit

NEC erhöht, die PAF-abbauende PAF-Acetylhydrolase in ihrer Konzentration reduziert [Hsueh W, 2002].

Caplan und Rabinowitz fanden erhöhte zirkulierende PAF-Konzentrationen und/oder erhöhte Konzentrationen von PAF-ähnlichen Phospholipiden im Plasma bei NEC – Patienten, die gesunden Kontrollkinder nicht aufweisen [Caplan MS, 1990; Rabinowitz SS, 2001].

Zusätzlich zeigten Hsueh und MacKendrick, dass die PAF-Produktion durch orale Ernährung stimuliert werden kann [Hsueh W, 2002; McKendrick W, 1993].

Auch die Konzentration von PAF im Stuhl nach oraler Ernährung steigt laut Amer, was im Unterschied zum Blutplasmaspiegel eher die lokale Konzentration und Aktivität im Darm widerspiegelt [Amer MD, 1994].

Eine Studie von Lucas zeigt, dass Muttermilch eine signifikante Konzentration von PAF-AH enthält. Daher haben Kinder, die mit Muttermilch ernährt werden ein geringeres Risiko an einer NEC zu erkranken als Kinder, die mit Formelnahrung und damit ohne messbare PAF-AH-Aktivität ernährt werden [Lucas A, 1990].

Allerdings weisen alle Neugeborenen, ob frühgeboren oder reifgeboren, eine geringere PAF-AH-Aktivität auf. Diese erreicht erst sechs Wochen p.p. den Wert eines Erwachsenen. Daher scheinen zusätzliche Faktoren wie z.B. unreife gastrointestinale Abwehrmechanismen und eine unreife Autoregulation der mesenterialen Durchblutung für die Vulnerabilität der Neugeborenen, insbesondere der FG, zuständig zu sein.

Auch LPS und TNF- α spielen eine Rolle bei der ischämischen Darmnekrose und der Entstehung der NEC, wie im Flussdiagramm von Hsueh zu sehen ist [Hsueh W, 2002]. Caplan und Rabinowitz wiesen erhöhte TNF- α -Konzentrationen bei NEC-Kindern nach [Caplan MS, 1990; Rabinowitz SS, 2001].

Laut Morecroft aber scheint TNF- α in der präklinischen Phase erhöht zu sein mit abfallenden Werten bei Beginn der NEC-Symptomatik, und ist somit für die Diagnose und Einschätzung der Erkrankung ungeeignet [Morecroft JA, 1994].

In seiner Studie zeigte Morecroft darüber hinaus, dass die Plasmakonzentration von IL-6 mit der Schwere der Erkrankung korreliert. In der Therapie wäre dann eine Antizytokin-Therapie mit monoklonalen Antikörpern oder löslichen Zytokinrezeptoren sinnvoll [Morecroft JA, 1994].

Viscardi zeigte in einer Studie, dass IL-1 und TNF- α in pathologischen Präparaten nach einer NEC-Operation im Vergleich zu den Kontrollpräparaten nach Operationen bei kongenitalen Malformationen erhöht waren und somit mit einer lokalen Entzündungsreaktion in der Darmwand assoziiert sind. IL-6 und IL-8 dagegen zeigten in ihren Werten keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen [Viscardi R.M. 1997].

2.3 Hyperosmolare Pharmaka/Nährlösungen

Eine große Rolle scheinen die oral zugeführten hyperosmolaren Medikamente oder Nährlösungen zu spielen [Ernst JA, 1983; Willis DM, 1977; Book LS, 1976; Nars PW, 1984]. FG können hyperosmolare Zubereitungen im oberen Dünndarm nicht bis zur Isoosmolarität ausgleichen. Die Wasser- und Elektrolytverluste führen zu einer lokalen Pseudopolyglobulie mit Durchblutungsstörungen, wodurch Mukosaläsionen bis zur Nekrose entstehen können [Obladen M, 1985].

Hochosmolare, oral zugeführte Medikamente wurden auch von Willis und Ernst mit der Entstehung einer NEC in Verbindung gebracht [Ernst JA, 1983; Willis DM, 1977]. Vitamin E, das aufgrund seiner antioxidativen Wirkung zur Prophylaxe der BPD und der retrolentalen Fibroplasie gegeben wird, kann die Entstehung einer NEC begünstigen. In einer retrospektiven Studie über die Jahre 1978 bis 1983 stellten Finer et al. in ihrer Klinik eine erhöhte Inzidenz der NEC fest, seit sie FG mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500 g mit einer erhöhten Dosis Vitamin E behandelten (200 mg/d Vitamin E statt 100 mg/d). 28 von 209 Kindern, die mit Vitamin E oral behandelt wurden, entwickelten eine NEC, dagegen nur 12 von 209 Kindern, die kein Vitamin E bekamen ($p < 0,001$). Die erhöhte Inzidenz scheint mit der erhöhten Dosis an oralem Vitamin E als hyperosmolares Präparat zu korrelieren. Auslösender Faktor für eine NEC kann zum einem die erhöhte Osmolalität des Präparates sein, zum anderen könnte Vitamin E bei einem erhöhten Plasmaspiegel laut Johnson et al. direkt toxisch auf den Gastrointestinaltrakt wirken [Finer NN, 1984; Johnson L, 1983].

2.4 Infektion

Mehrere Beobachtungen stützen die Hypothese, dass der NEC eine infektiöse Genese zugrunde liegt.

Bakterien spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung der NEC.

So entsteht z.B. eine NEC laut Hsueh erst nach der Kolonisierung des Darmes durch Bakterien.

Bei Föten mit sterilem Intestinum bewirkt eine Hypoxie keine NEC, sondern andere Läsionen, die in Form einer Atresie oder Stenose abheilen [Hsueh W, 2002].

Auch laut Kliegman und LaGamma kommt der bakteriellen Besiedelung des Darmes eine entscheidende Rolle in der Pathogenese zu, da intrauterin eine NEC auch bei lang andauernder fetaler Minderversorgung mit intrauterinem Wachstumsstillstand nicht auftritt, obwohl Feten etwa täglich bis zu 150 ml/kg Amnionflüssigkeit trinken und damit Protein, Fett und Kohlenhydrate enteral aufnehmen [Kliegman RM, 1984; LaGamma EF, 1994].

Eine bedeutende Komponente in der Entstehung der NEC ist nach Dai et al. die Interaktion von Bakterien mit dem unreifen gastrointestinalen System [Dai D, 1998].

Ein Reifgeborenes mit Muttermilchernährung zeigt eine intestinale Mikroflora mit einer Dominanz von Bifidobakterien gegenüber potentiell pathogenen Bakterien, während in der Mikroflora von mit Formelnahrung ernährten Kindern coliforme Bakterien, Enterokokken und Bacteroides überwiegen.

Bei FG scheint die Kolonisation des Intestinums mit Bifidobakterien verzögert zu sein.

Somit besteht ein geringerer Schutz gegenüber der Kolonisation des Intestinums mit virulenten Bakterien.

Therapie und Prävention sollte somit laut Dai eine Muttermilchernährung, Substitution von Prä- und Probiotika, die das Wachstum von Bifidobakterien fördern, und eine Substitution von Oligosacchariden, die als Rezeptorhomologe die Adhäsion und Invasion von enteropathogenen Keimen verhindern, beinhalten.

Die bakterielle Überwucherung bei der NEC scheint laut Hsueh signifikanter zu sein als bei anderen Erkrankungen mit Darmischämie [Hsueh W, 2002].

Die Pneumatosis intestinalis gilt als charakteristisches Merkmal und die Luft-Gaseinschlüsse in der Darmwand werden als Folge einer Fermentation von Darminhalt durch Bakterien gesehen.

Das gelegentlich epidemische Auftreten der NEC sowie ihre Unterbrechung durch Infektionskontrollmaßnahmen sprechen für eine primär bakterielle Entstehung. Hierbei kommt es nach direkter Aufnahme von obligat pathogenen Keimen bzw. durch Veränderung des Gleichgewichts der physiologischen Darmflora zu einem primären bakteriellen Darmwandschaden. Zu diesen Bakterien gehören Salmonellen, die obligat anaeroben Bakteroides und Clostridien. Den Clostridien, welche bevorzugt den ischämischen Darm befallen, kommt eine große Bedeutung zu, da sie das zur Pneumatosis intestinalis gehörige Gas sowie destruirende Toxine bilden.

Von der primären Bakterienwirkung ist die sekundäre abzugrenzen. Hierbei besiedeln fakultativ pathogene Keime die Darmschleimhaut nach vorausgegangener ischämischer Mukosaläsion und dringen in tiefere Schleimhautschichten.

Folgende Erreger konnten aus Stuhlproben, z. T. auch aus Blutproben, identifiziert werden: E.coli, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella, Clostridium perfringens, Clostridium difficile, Clostridium butyricum und koagulase-neg. Staphylokokken [Kliegman RM, 1979; Mollitt, 1988; Anderson C, 1984; Cashore WJ, 1981; Cushing HA, 1983; Egan EA, 1976; Han VM, 1983; Lingaas E, 1983; Murdoch MM, 1969; Roussett S, 1984; Schwartz JN, 1980].

Auch Viren wie Rotaviren, Coronaviren und Enteroviren sowie Pilze werden von einigen Autoren für die Entstehung der NEC verantwortlich gemacht [Chancy C, 1982; Mangurten HH, 1979; Rotbart HA, 1988].

Bisher konnte allerdings noch keine Assoziation mit einem einzelnen Erreger oder mit hoch virulenten Organismen, die stark schädigende Toxine produzieren, nachgewiesen werden [Gupta, 1994].

Peter untersuchte in einer prospektiven Studie über vier Jahre an FG < 36. SSW, ob es eine Assoziation zwischen der NEC und spezifischen pathogenen Keimen gibt.

Der Unterschied zwischen der NEC-Gruppe und der Kontrollgruppe, die nach Zeitpunkt der Geburt und Gestationsalter gepaart analysiert wurden, lag in einer höheren Inzidenz an RDS bei den NEC-Kindern und einer höheren Anzahl an NEC-Kindern, die mit Formelnahrung ernährt wurden, nicht aber in der Art der bakteriellen Besiedelung, d.h. es ließen sich hier keine NEC-spezifischen Keime nachweisen [Peter CS, 1999].

Intestinale Entzündungsreaktionen sind bei 90 % der NEC-Patienten zu finden und sind als angemessene Reaktion auf die Nekrose und bakterielle Proliferation anzusehen [Ballance WA, 1990].

Im Unterschied zu plötzlichen Arterienverschlüssen im Darm, die auch Nekrosen bewirken, ist die Entzündungsreaktion bei allmählicher Devitalisierung, wie es bei einer NEC zu finden ist, ausgeprägter.

Um die NEC gegenüber einer primär infektiösen Colitis abzugrenzen, lassen sich folgende Unterschiede nennen:

Bei einer primär infektiösen Colitis kommt es zu Mikroabszessen und Kryptenabszessen, die nur bei etwa 10 % der NEC-Fälle zu erkennen sind.

Bei der NEC dagegen kommt es neben der Entzündungsreaktion zu ausgeprägten Nekrosen, die meist bei einer infektiösen Colitis fehlen [Hsueh W, 2002].

2.5 Ernährung und NEC

Die Rolle der enteralen Ernährung in der Pathogenese der NEC wurde in zahlreichen Studien untersucht mit unterschiedlichen und widersprüchlichen Ergebnissen.

Laut Lucas gehört die enterale Ernährung zu den Risikofaktoren, die am ehesten an neue Erkenntnisse angepasst und im Management verändert werden kann [Lucas A, 1990].

Eindrucksvoll ist, dass in 90 % aller NEC-Fälle eine enterale Ernährung vorausging [Grosfeld JL, 1991; Lui K, 1992].

Auch erscheint es bezüglich der Pathogenese plausibel, dass die frühe enterale Nahrungszufuhr eine Ursache der Bakterienproliferation bei unreifen Kindern sein

kann und eine relative lokale Darmhypoxie durch hypertone Lösungen bewirken kann [Kliegman RM, 1990].

Schanler dagegen unterstreicht den Vorteil eines sofortigen Nahrungsbeginns p.p., auch bei Kindern bis zu einem Gewicht von ≥ 600 g. Diese Vorgehen, auch „gastrointestinal priming“ genannt, verhindert eine Mukosaatrophie, bereitet den Darm eines FG früh auf die physiologische enterale Ernährung vor, verringert das Risiko einer Cholestase, eines Ikterus, einer Glukoseintoleranz und einer allgemeinen Nahrungsintoleranz, und erhöht dabei nicht das Risiko einer NEC [Schanler RJ; 1999]. Ein sofortiger Beginn der enteralen Ernährung p.p. hat insgesamt weniger gastrointestinale Komplikationen, die NEC miteinbezogen, als ein später Beginn und führt zu einem schnelleren Nahrungsaufbau und besserem Gedeihen [Kennedy KA, 2000; Yu VY, 1999; Morley R, 1994].

Laut Mihatsch et al. besteht heutzutage kein Zweifel, dass der hohe Nährstoffbedarf von sehr kleinen FG anfangs nur mit Hilfe eines raschen parenteralen und enteralen Nahrungsaufbaus gedeckt werden kann [Mihatsch WA, 2002; Pohlandt F, 2001].

Es stellt sich aber die Frage, wie der enterale Nahrungsaufbau parallel durchgeführt werden kann, ohne die NEC-Inzidenz zu erhöhen.

Folgende Fragen zum Thema NEC und Ernährung sind von Bedeutung und werden im Anschluss durch einige ausgewählte Studien erläutert:

- Einfluss von minimaler enteraler Ernährung (MEN)
- Einfluss eines frühzeitigen im Vergleich zum verzögerten enteralen Nahrungsaufbaus
- Einfluss der Geschwindigkeit des Nahrungsaufbaus
- Einfluss von Frauenmilch anstelle von Formelnahrung
- Proteinhydrolysatfrühgeborenenennahrung
- Anreicherung der Formelnahrung mit Phospholipiden
- Anreicherung der Formelnahrung mit Pro- und Präbiotika
- Anreicherung der Formelnahrung mit Immunglobulinen

2.5.1 Minimale Enterale Ernährung

Berseth et al. untersuchten in einer prospektiven Studie die Vor- und Nachteile einer minimalen enteralen, über einen bestimmten Zeitraum gleichbleibenden Nahrungszufuhr (MEN) gegenüber einer Nahrungszufuhr mit täglicher Steigerung in Bezug auf die NEC-Inzidenz als primäres Zielkriterium. Verglichen wurden 71 Frühgeborene in der Gruppe mit einer minimalen enteralen Ernährung von 20 ml/kg Körpergewicht/Tag über zehn Tage mit 70 Frühgeborenen in der Gruppe mit täglich ansteigendem enteralem Volumen bis zu einem Gesamtvolumen von 140 ml/kg Körpergewicht am zehnten Tag. Studienbeginn war jeweils erst nach Ziehen eines Nabelkatheters und nach Absetzen von vasopressorischen Medikamenten. Die Nahrung bestand in beiden Gruppen entweder aus reiner Muttermilch oder Formelnahrung, in der Gruppe mit täglicher Steigerung wurde der Muttermilch ab einem täglichen enteralen Volumen von 120 ml/kg Körpergewicht Muttermilchverstärker zugegeben. In beiden Gruppen wurde zusätzlich die für eine tägliche angemessene Kalorienzahl notwendige parenterale Nährflüssigkeit gegeben.

Demographische und klinische Daten der beiden Gruppen waren vergleichbar.

Die Studie wurde frühzeitig abgebrochen, da zu einem frühen Zeitpunkt bereits sieben Kinder aus der Gruppe mit enteraler Nahrungssteigerung eine NEC entwickelten (10 %) gegenüber einem Kind aus der Gruppe mit MEN (1,4 %) ($p < 0,03$ nach Fishers exakter Test), wobei insgesamt nur die NEC-Inzidenz erhöht war, nicht aber die Mortalität. Die Kinder in der Gruppe mit täglicher Nahrungssteigerung erreichten schneller einen vollständigen enteralen Nahrungsaufbau ($p < 0,001$ nach U-Test), wurden früher entlassen ($p < 0,001$ nach U-Test) und hatten an weniger Tagen einen venösen Zugang ($p < 0,001$). Das Gewicht bei Entlassung aber war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Nahrungsintoleranzen, gemessen an der Anzahl von Nahrungspausen, die Inzidenz einer späten Sepsis und die Reifung des Gastrointestinaltraktes, gemessen an der Verweildauer von markiertem Stuhl, waren nicht signifikant unterschiedlich.

Das Ergebniss dieser Studie ist eine erhöhte NEC-Inzidenz bei einer täglichen Nahrungssteigerung ohne erkennbaren Vorteil für die Reifung des Magen-Darm-Traktes oder für eine verbesserte Nahrungstoleranz. Die Autoren plädieren also für eine MEN in der ersten Phase nach Geburt [Berseth C, 2003].

Schanler et al. untersuchten in einer prospektiven Studie den Unterschied in Bezug auf die NEC-Inzidenz zwischen einer minimalen enteralen Ernährung (MEN) und einer totalen parenteralen Ernährung (TPN) in den ersten 14 Tagen nach Geburt. Zusätzlich untersuchten sie den Unterschied zwischen einer enteralen Bolus-Ernährung und einer kontinuierlichen enteralen Sondierung, und zwischen Muttermilch und Formelnahrung ab dem 15. Tag. Zielgruppe waren Frühgeborene zwischen 26. und 30. SSW. Die Frühgeborenen wurden randomisiert in vier Gruppen: MEN-Bolus, MEN-Kontinuierlich, TPN-Bolus, TPN-Kontinuierlich. In der ersten Phase (Tag 1–14) wurden 39 Frühgeborene der Gruppe MEN-Bolus alle drei Stunden enteral ernährt mit Muttermilch oder mit Formelnahrung bis zu einem täglichen Volumen von 20 ml/kg Körpergewicht, 43 Frühgeborene der Gruppe MEN-Kontinuierlich wurden kontinuierlich sondiert bis zu einem täglichen Volumen von 20 ml/kg Körpergewicht, 44 Frühgeborene der Gruppe TPN-Bolus und 45 Frühgeborene der Gruppe TPN-Kontinuierlich wurden nur parenteral ernährt.

In der zweiten Phase (Tag 15–22) wurden alle in die Studie eingeschlossenen Kinder mit einer täglichen Steigerung von 20 ml/kg Körpergewicht enteral entweder per Bolus oder kontinuierlich, je nach Gruppenzugehörigkeit ernährt, bis zu einem täglichen Volumen von 150 ml/kg Körpergewicht. Die Formelnahrung wurde unverdünnt gegeben, der Muttermilch wurde ab einem Volumen von 100 ml/kg/Tag ein Muttermilchverstärker zugegeben.

In der dritten Phase (ab Tag 23) wurden alle Kinder gemäß der Gruppeneinteilung ernährt mit dem Ziel einer täglichen Gewichtszunahme von 15 g/kg Körpergewicht bis zum abgeschlossenen vollständigen oralen Nahrungsaufbau (8 Mahlzeiten pro Tag).

Demographische und klinische Daten aller Gruppen waren vergleichbar. Die Anzahl der Kinder, die aufgrund einer NEC oder anderer Komplikationen (auch Todesfall) die Studie abbrechen mussten, war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den vier Gruppen. Elf Kinder insgesamt wechselten aufgrund von Nahrungsintoleranzen von den Gruppen mit kontinuierlicher Sondierung in Gruppen mit Bolus-Ernährung. Die Anzahl der Drop-outs war signifikant größer in den Gruppen mit kontinuierlicher Sondierung ($p = 0,029$). Die NEC-Inzidenz in allen Gruppen war umgekehrt proportional zur Menge der gefütterten Muttermilch ($p = 0,003$). Die Methode der kontinuierlichen Sondierung verzögerte bei den Frühgeborenen zwischen 26. und

27. SSW den Nahrungsaufbau bis 150 ml/kg/Tag signifikant mit $p = 0,001$ im Vergleich zur Bolus-Ernährung. Nahrungsintoleranzen besonders in Bezug auf die Magenreste gab es signifikant mehr in den Gruppen mit kontinuierlicher Ernährung. Die Verweildauer von markiertem Stuhl war signifikant kürzer in den Gruppen mit MEN ($p = 0,005$) gegenüber der Gruppen mit TPN, zwischen Bolus- und kontinuierlicher Ernährung gab es keinen Unterschied. Die Gewichtszunahme war signifikant langsamer in den Gruppen mit kontinuierlicher Sondierung ($p = 0,02$). Höhere Knochendichten wurden vier Wochen nach Studienbeginn in der Gruppe mit MEN gemessen, nach neun Wochen gab es keinen signifikanten Unterschied mehr zwischen den Gruppen. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, was die Zeitspanne von Geburt bis zur vollständigen oralen Ernährung angeht. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes war in allen Gruppen gleich. Es gab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Länge von Nahrungspausen in Stunden, die Inzidenz von klinischen Symptomen im Sinne von geblähtem Abdomen und radiologischen Befunden. Unterschiede in der Nahrungstoleranz waren unabhängig von der Art der Nahrung. Die Art der Ernährung (Bolus vs. Kontinuierlich) hatte keinen Einfluss auf den respiratorischen Status im Bezug auf die Inzidenz von Apnoen, Intubation, Sauerstoffbedarf.

Laut Autor dieser Studie scheint eine frühe minimale enterale Ernährung mit Muttermilch in Form einer Bolus-Methode die beste Strategie für die Ernährung von Frühgeborenen zu sein [Schanler RJ, 1999].

McClure et al. untersuchten in einer prospektiven Studie den Einfluss einer MEN im Vergleich zur rein parenteralen Ernährung auf den klinischen Verlauf von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1750 g und Beatmungspflichtigkeit. Die Gruppe mit MEN ($n = 48$) bekam ab Tag 3 p.p. zusätzlich zu einer parenteralen Ernährung (ab Tag 2) 0,5–1 ml/h Nährlösung, abhängig vom Geburtsgewicht, kontinuierlich sondiert, bis keine Beatmungspflicht mehr bestand. Ab Extubation bekamen diese Kinder kontinuierlich 1 ml/h Muttermilch oder Formelnahrung je nach Verfügbarkeit sondiert, mit einer Steigerung von 1 ml alle 8–12 Stunden je nach Toleranz. Die andere Gruppe ($n = 52$) bekam die gleiche tägliche Kalorienmenge und das gleiche Flüssigkeitsvolumen ab Tag 2 parenteral zugeführt bis zur Extubation, der enterale Nahrungsaufbau danach erfolgte wie in der Gruppe mit MEN. Die klinischen und demographischen Daten der beiden Gruppen waren vergleichbar.

6/48 Kinder der MEN-Gruppe und 11/52 Kinder der parenteralen Gruppe starben.

Signifikant höher waren die Energieaufnahme, die Gewichtszunahme und die Zunahme des Kopfumfangs in der MEN-Gruppe. Auch gab es in dieser Gruppe weniger durch Kulturen nachgewiesene infektiöse Episoden, der Zeitraum der parenteralen Ernährung war kürzer, der vollständige enterale Nahrungsaufbau wurde früher erreicht, der Sauerstoffbedarf war reduziert und der Krankenhausaufenthalt war kürzer.

Es gab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Komplikationen, die NEC-Inzidenz miteinbezogen (1/48 und 2/52).

Laut Autor dieser Studie verbessert eine frühe minimale enterale Ernährung den klinischen Verlauf von kranken Frühgeborenen und verhindert zudem die atrophischen Veränderungen im Gastrointestinaltrakt, die bei rein parenteraler Ernährung beobachtet werden [McClure RJ, 2000].

2.5.2 Frühzeitiger/ verzögerter enteraler Nahrungsaufbau

In einer prospektiven Studie, in die 926 Kinder mit einem Geburtsgewicht kleiner 1850 g eingeschlossen wurden, konnte Lucas den Vorteil eines verzögerten enteralen Nahrungsbeginns in Bezug auf die NEC bei mit Formelnahrung ernährten Kindern zeigen. Bei Nahrungsbeginn am neunten Tag p.p. lag die NEC-Inzidenz dreimal niedriger als bei einem Nahrungsbeginn am zweiten Tag post partum. Er plädiert somit für eine Zeit der Karenz postpartal [Lucas A, 1990].

McKeown et al. untersuchten in einer retrospektiven Fallkontrollstudie, ob ein verzögerter oraler Nahrungsaufbau Hochrisiko-Kinder vor einer NEC schützt oder nur den Beginn der NEC verzögert und ob eine tägliche Nahrungssteigerung von > 20 ml/kg Körpergewicht das Risiko, an einer NEC zu erkranken, erhöht.

41 NEC-Kindern wurden 41 gepaarte Kontrollkinder gegenübergestellt, deren Ernährung bis einen Tag vor Diagnosestellung verglichen werden konnte. Der Operationstag eines NEC-Kindes entspricht dem letzten Tag der Dokumentation des zugeordneten Kontrollkindes.

Fast alle NEC-Kinder wurden in der Zeit vor Diagnose enteral ernährt, dagegen sehr viel weniger Kontrollkinder ($p < 0,001$). Bei den NEC-Kindern wurde signifikant früher mit dem enteralen Nahrungsaufbau begonnen ($p < 0,01$), sie bekamen auch signifikant früher unverdünnte Formelnahrung ($p < 0,02$). Bei 38 von 41 NEC-Kindern gab es mindestens einen Tag mit einer Nahrungssteigerung ≥ 20 ml/kg Körpergewicht im Vergleich zu 28 Kontrollkindern ($p < 0,03$).

Laut Autor dieser Studie konnte die Theorie bestätigt werden, dass ein früher und schneller enteraler Nahrungsaufbau für Neugeborene im Allgemeinen ein größeres Risiko darstellt, eine NEC zu entwickeln [McKeown R, 1992].

Im Widerspruch dazu konnten LaGamma et al. durch ihre Studien zeigen, dass die NEC-Inzidenz nicht verringert wird durch eine zweiwöchige Nahrungskarenz mit ausschließlich parenteraler Ernährung. In einer prospektiven Studie wurden 20 Kinder mit einem Geburtsgewicht kleiner 1500 g einer Gruppe zugeteilt, die während der ersten beiden Wochen p.p. ausschließlich parenteral ernährt wurden. 18 Kinder mit einem Geburtsgewicht kleiner 1500 g bekamen in dieser Zeit verdünnte Formelnahrung oder Muttermilch in ansteigenden Mengen. Die Inzidenz der NEC in der Gruppe mit parenteraler Ernährung lag bei 12/20, in der zweiten Gruppe mit enteraler Ernährung bei 4/18. Dieses Ergebnis zeigt, dass ein verzögerter Nahrungsbeginn die NEC-Inzidenz nicht verringert, eventuell sogar das Auftreten einer NEC bewirkt [LaGamma EF, 1985].

Davey et al. untersuchten in einer prospektiven Studie den Unterschied in Bezug auf Nahrungsunverträglichkeiten und NEC-Inzidenz zwischen einer Gruppe von Frühgeborenen, die frühzeitig enteral ernährt wurden unter vollständiger parenteraler Ernährung über einen Nabelarterienkatheter, und einer Gruppe von Frühgeborenen, bei der erst 24 Stunden nach Ziehen des Nabelarterienkatheters mit dem enteralen Nahrungsaufbau begonnen wurde. Verglichen wurden 29 Frühgeborene mit einem frühen standardisierten enteralen Nahrungsaufbau im Median am zweiten Tag gegenüber 31 Frühgeborenen, die im Median am fünften Tag nach Ziehen des Nabelarterienkatheters die erste enterale Nahrung bekamen. Das Auftreten von Magenresten (definiert als aspiriertes Volumen von ≥ 20 % der vorhergegangenen gefütterten Nahrungsmenge), geblähtes Abdomen (Umfangvergrößerung von mind. 2 cm) oder blutige Stühle (Guaiac-pos.) waren nicht signifikant unterschiedlich.

Signifikant weniger Fälle von Sepsis ($p = 0,005$), weniger Nahrungspausen mit Magenablaufsonde ($p = 0,044$), weniger zentralvenöse Zugänge ($p = 0,035$) und eine kürzere Dauer parenteraler Ernährung ($p = 0,0028$) ergaben sich in der Gruppe der frühzeitig ernährten Kinder. Es gab zwei Fälle von NEC (Stadium \geq II) in der frühen Gruppe (2/29) und vier Fälle von NEC in der späten Gruppe (4/31).

Das Ergebnis dieser Studie ist, dass Frühgeborene in stabilem klinischen Zustand, die frühzeitig noch unter Liegen eines Nabelarterienkatheters standardisiert enteral ernährt wurden im Vergleich zu Frühgeborenen, die erst 24 Stunden nach Ziehen des NAK enteral ernährt wurden, kein erhöhtes Risiko haben, gastrointestinale Symptome oder eine NEC zu entwickeln [Davey A, 1994].

Wilson et al. untersuchten in einer prospektiven Studie den Einfluss eines aggressiven enteralen und parenteralen Nahrungsaufbaus auf den klinischen Verlauf von anfänglich kranken, sehr untergewichtigen Neugeborenen ($<1500\text{g}$ Geburtsgewicht) im Vergleich zu einem herkömmlichen Nahrungsaufbau. Gruppe A ($n = 64$) wurde über ein standardisiertes aggressives Ernährungsprotokoll ernährt und über 42 Tage verfolgt, Gruppe B ($n = 61$) bekam ein standardisiertes konventionelles Ernährungsprogramm über 42 Tage. Unterschiedlich waren u.a. eine erhöhte Zufuhr von Glucose, bei Hyperglykämie eine Insulingabe bei gleicher Glucosezufuhr (kein Stopp wie in Gruppe B), eine frühere und längere Zufuhr von Aminosäuren und Fetten, eine Reduktion von Fettzufuhr bei Hyperbilirubinämie und bei Verdacht auf Sepsis (kein Stopp wie in Gruppe B), ein früherer enteraler Nahrungsaufbau und bei geblähtem Abdomen zunächst ein Glycerinzäpfchen (kein sofortiger Stopp der Nahrungszufuhr wie in Gruppe B). Signifikant erhöht war zu jeder Zeit (Tag 3–42) die tägliche Energiezufuhr in Gruppe A mit $p < 0,001$, die Gewichtszunahme p.p. und bei Entlassung. Es zeigte sich eine Tendenz zu weniger Infektionen in Gruppe A.

Es ergaben sich keine Unterschiede in Bezug auf die Überlebensrate, Inzidenz von BPD, Osteopenie, NEC (4 Fälle in jeder Gruppe) und pulmonale Morbidität. Auch die Länge des Krankenhausaufenthaltes war nicht unterschiedlich. Der Zeitpunkt der vollständigen enteralen Ernährung war im Median am 21. bzw. 22. Lebenstag nicht signifikant unterschiedlich.

Das Ergebnis dieser Studie ist ein verbessertes Wachstum von kranken, sehr untergewichtigen Neugeborenen durch ein aggressiveres Ernährungsprotokoll ohne erhöhtes Risiko in Bezug auf die NEC und andere Erkrankungen [Wilson D, 1997]

Ostertag et al. untersuchten in einer prospektiven Studie den Einfluss einer frühzeitigen enteralen Ernährung ab Tag 1 auf die NEC-Inzidenz gegenüber einer verzögerten enteralen Ernährung ab Tag 7.

Zielgruppe waren sehr untergewichtige, nach einem Illness Scoring System als sehr krank eingeschätzte Neugeborene (< 1500 g Geburtsgewicht), die in zwei Gruppen eingeteilt wurden ($n_1 = 17$, $n_2 = 17$). Die enterale Ernährung ab Tag 1 oder Tag 7, je nach Gruppenzuteilung, erfolgte über eine Nasensonde als Dauerinfusion mit 1 ml/h über 7 Tage (beginnend mit Aqua, dann 2,5%iger Dextrose, verdünnter und später unverdünnter Formelnahrung). Nach dieser Periode wurde eine tägliche Nahrungssteigerung von 10 ml/kg/d angestrebt bis zu einem enteralen Gesamtvolumen von 150 ml/kg/d. In beiden Gruppen erfolgte ab Tag 1 eine parenterale Ernährung mit einer angestrebten Kalorienzufuhr von 100 kcal/kg/d nach 2 Wochen. Die Mortalitätsrate unter den in die Studie eingeschlossenen Kindern lag bei 23 % (8/34). Die NEC-Inzidenz war in beiden Gruppen gleich (in der frühen Gruppe 5/17 (29 %), in der späten Gruppe 6/17 (35 %)). In der frühen Gruppe entwickelte sich eine NEC im Median am 15. Tag p.p., in der späten Gruppe im Median am 13. Tag. Es ergab sich keine statistisch signifikante Beziehung zwischen Beginn der enteralen Ernährung und NEC-Inzidenz. In beiden Gruppen mussten kurzfristig Nahrungspausen eingelegt werden (jeweils bei 4 Kindern). Während in der frühen Gruppe bei 3 von 4 Kindern die Ursachen für die Nahrungskarenz außerhalb des Gastrointestinaltraktes lagen, kam es in der späten Gruppe bei 3 von 4 Kindern zu Nahrungsunverträglichkeiten mit folgender Nahrungskarenz. Flüssigkeits-, Energie- und Proteinaufnahme waren in der ersten Woche nicht signifikant unterschiedlich in beiden Gruppen, die kumulative Energie- und Proteinaufnahme am Ende der zweiten Woche war signifikant höher in der frühen Gruppe ($p < 0,01$). Bei insgesamt 5 Kindern (3 frühe, 2 späte) kam es zu einer Nahrungsintoleranz innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Indometacin-Gabe, 3 Kinder von diesen 5 entwickelten eine NEC eventuell als Folge davon.

22 von 26 Stuhlproben, die am 7. Tag von 26 Studienkindern entnommen wurden, waren positiv auf *Staphylococcus epidermidis* (15 frühe, 11 späte), so dass eine Staphylokokkenenteritis eventuell als Risikofaktor angenommen werden kann.

Laut Autor dieser Studie ist eine frühe, verdünnte/niedrigkalorische enterale Ernährung vorteilhaft in Bezug auf Entwicklung und Nahrungsaufbau, ohne das Risiko einer NEC zu erhöhen [Ostertag SG, 1986]

2.5.3 Schneller/ langsamer enteraler Nahrungsaufbau

Rayyis et al. untersuchten in einer prospektiven Studie den Einfluss der Geschwindigkeit des enteralen Nahrungsaufbaus auf die NEC-Inzidenz. Sie verglichen eine tägliche Steigerungsrate von 15 ml/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 10 Tagen mit einer täglichen Steigerungsrate von 35 ml/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 5 Tagen. Zielgruppe waren sehr untergewichtige Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht zwischen 501 g und 1500 g und einem Gestationsalter von ≤ 34 Schwangerschaftswochen. 185 sehr untergewichtige Frühgeborene wurden in die Studie eingeschlossen, davon 98 in die Gruppe mit der langsamen Steigerung und 87 in die Gruppe der schnellen Steigerung. Alle Kinder bekamen die gleiche Formelnahrung mit 20 kcal/oz. in der ersten Phase entweder 10 Tage oder 5 Tage lang bis zu einer täglichen Nahrungsmenge von 160 ml/kg Körpergewicht, danach eine Formelnahrung mit 40 kcal/oz. Die Nahrungszufuhr erfolgte alle drei Stunden über eine Magensonde, nachdem zuvor die Magenreste gemessen worden waren.

In beiden Gruppen wurde nach einem standardisierten Ernährungsprotokoll vorgegangen, das sich nach der Höhe der Magenreste und nach anderen klinischen Kriterien richtete. Beide Gruppen waren vergleichbar in Bezug auf Merkmale, die möglicherweise die NEC-Inzidenz beeinflussen könnten, wie z.B. pränatale Steroidgabe, postpartale Indomethacingabe, symptomatischer PDA und NAK.

Die NEC-Inzidenz (Stadium \geq II nach Bell) mit 13 % in der Gruppe mit langsamen Nahrungsaufbau und 9 % in der Gruppe mit schnellem Nahrungsaufbau war gleich hoch ($p = 0,5$), auch die Inzidenz der Darmperforation (Stadium III nach Bell) war gleich (langsam 4 % und schnell 2 %, $p = 0,8$). Obwohl die Frühgeborenen in der

Gruppe mit schnellem Nahrungsaufbau früher die vollständige enterale Ernährung erreichten (Median in Tagen [25. und 75. Perzentile]: langsame Gruppe 15 [12,21] und schnelle Gruppe 11 [8,15], $p < 0.001$) und auch früher das Geburtsgewicht wiedererlangten (langsame Gruppe 15 [11,20] und schnelle Gruppe 12 [8,15], $p < 0.05$), war das Alter bei Entlassung nicht signifikant unterschiedlich (Median in Tagen: langsame Gruppe 47 [31,67] und schnelle Gruppe 43 [29,62], $p = 0,3$).

Die Studie zeigt, dass eine 2-fach erhöhte Steigerungsrate der täglichen enteralen Nahrungszufuhr keinen Einfluss auf die NEC-Inzidenz hat [Rayyis S, 1999].

Caple et al. untersuchten in einer prospektiven Studie die Auswirkung einer täglichen Nahrungssteigerung von 30 ml/kg Körpergewicht gegenüber 20 ml/kg Körpergewicht auf die Dauer bis zum Wiedererlangen des Geburtsgewichtes, auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, die Anzahl der Tage mit parenteraler Flüssigkeitszufuhr und die NEC-Inzidenz. Von insgesamt 150 Frühgeborenen (Geburtsgewicht zwischen 1000 g und 2000 g) wurden 69 Frühgeborene in die Gruppe mit einer täglichen Nahrungssteigerung von 30 ml/kg Körpergewicht und 81 Frühgeborene in die Gruppe mit einer täglichen Nahrungssteigerung von 20 ml/kg Körpergewicht randomisiert. Die Kinder bekamen entweder Muttermilch oder unverdünnte Standardformelnahrung bis zu einer täglichen enteralen Nahrungszufuhr von 150 ml/kg Körpergewicht, ab dann Muttermilch mit Muttermilchverstärker oder Formelnahrung mit 24 kcal/oz.

Frühgeborene aus der Gruppe mit der täglichen Steigerung von 30 ml/kg Körpergewicht erreichten das Geburtsgewicht früher als die Frühgeborenen aus der anderen Gruppe ($p < 0,05$), erreichten früher den vollständigen enteralen Nahrungsaufbau mit der gewünschten Kalorienanzahl ($p < 0,05$), bekamen an weniger Tagen parenterale Flüssigkeit zugeführt ($p < 0,05$) und wurden drei Tage früher entlassen ($p > 0,05$). Es ergab sich kein Unterschied in der NEC-Inzidenz (Chi²-Vierfelder-Test $p > 0,05$).

Nach dieser Studie scheint also ein schnellerer Nahrungsaufbau mit einer täglichen Steigerung von 30 ml/kg Körpergewicht die Krankenhauskosten zu reduzieren ohne die Inzidenz der NEC und die Morbidität zu erhöhen [Caple J, 1997].

Book et al. untersuchten in einer prospektiven bereits 1976 veröffentlichten Studie die Auswirkung einer täglichen Nahrungssteigerung von 10 ml/kg Körpergewicht gegenüber 20 ml/kg Körpergewicht auf die NEC-Inzidenz.

Von insgesamt 29 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1200 g wurden 14 Patienten in die Gruppe mit langsamer Nahrungssteigerung und 15 Patienten in die Gruppe mit schneller Nahrungssteigerung eingeschlossen. Es bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf respiratorische Symptome, Apgar-Score, CPAP-Beatmung, Intubation, Nabelarterienkatheter, angeborene Herzfehler, Bluttransfusionen und Sepsis. Auch gastrointestinale Symptome wie positiver Hämocult, geblähter Bauch, Diarrhö und Erbrechen kamen in beiden Gruppen gleich häufig vor. In der langsamen Gruppe wurde eine tägliche Nahrungsmenge von 140 ml/kg Körpergewicht/Tag am 14. Tag erreicht, in der schnellen Gruppe bereits am siebten Tag. Alle Kinder bekamen eine Formelnahrung. Zwei von 14 Kindern in der langsamen Gruppe und drei von 15 Kindern in der schnellen Gruppe entwickelten eine NEC. Diese Studie zeigt ebenfalls, allerdings mit einer geringen Fallzahl, dass eine schnelle tägliche Nahrungssteigerung um 20 ml/kg/Tag im Vergleich zu 10 ml/kg kein Risiko für die Entwicklung einer NEC darstellt [Book LS, 1976].

2.5.4 Frauenmilch/ Formelnahrung

Obwohl Muttermilch, z.T. supplementiert, als beste Nahrung für Neugeborene gilt, konnte bis heute noch kein signifikanter Nutzen der Gabe von Muttermilch auf die NEC-Inzidenz durch Studien nachgewiesen werden [Mihatsch WA, 2002].

So untersuchten z. B. McGuire et al. über eine Metaanalyse von randomisierten kontrollierten Studien den Einfluss von gepoolter gespendeter Frauenmilch anstelle von Formelnahrung auf die NEC-Inzidenz. Eingeschlossen wurden vier Studien, die bei Frühgeborenen (< 37. SSW) und untergewichtigen Neugeborenen (< 2,5 kg) den enteralen Nahrungsaufbau durch gespendete Frauenmilch mit Formelnahrung verglichen [Svenningsen NW, 1982; Gross SJ, 1983; Tyson JE, 1983; Lucas A, 1990].

Keine dieser Studien für sich alleine ergab einen signifikanten Unterschied in der NEC-Inzidenz zwischen den beiden Gruppen. Durch die Kombination der einzelnen Ergebnisse in einer Metaanalyse, ergab sich jedoch ein signifikant geringeres relatives Risiko, eine NEC zu entwickeln in der Gruppe der mit gepoolter gespendeter Frauenmilch ernährten Früh- und Reifgeborenen. Für diese Kinder war das Risiko eine NEC zu entwickeln dreimal kleiner als bei mit Formelnahrung ernährten Kindern und viermal kleiner, eine radiologisch oder chirurgisch gesicherte NEC zu entwickeln.

Auch wenn die Metaanalyse nahe legt, dass Frauenmilch einen günstigen Effekt haben könnte, können diese Studien laut McGuire aufgrund methodischer Mängel die Frage, ob Formelnahrung das NEC-Risiko erhöht oder ob Frauenmilch vor NEC schützt nicht beantworten.

Zusätzlich wurden alle vier Studien vor mehr als 20 Jahren initiiert. Die Ergebnisse sind daher durch große Veränderungen in Bezug auf das Management von Neugeborenen nicht unbedingt auf heute übertragbar [McGuire W, 2003].

2.5.5 Proteinhydrolysatfrühgeborenennahrung

Mihatsch et al. untersuchten in einer kontrollierten Studie, ob Proteinhydrolysatfrühgeborenennahrung (HPF) die Nahrungstoleranz bei very-low-birth-weight- (VLBW)- Patienten verbessert. Insgesamt wurden 136 VLBW-Kinder in diese Studie eingeschlossen. 68 Kinder bekamen HPF, 68 Kinder bekamen eine Standardformelnahrung, falls Muttermilch nicht verfügbar war. Eine tägliche Nahrungssteigerung von 16 ml/kg galt für beide Gruppen. Zielkriterium war der Zeitpunkt des vollständigen Nahrungsaufbaus mit 150 ml/kg Körpergewicht/Tag. Es bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf Geburtsgewicht, Gestationsalter und Alter zum Zeitpunkt der ersten enteralen Ernährung.

Mit einem $p < 0,05$ war der Zeitpunkt des vollständigen Nahrungsaufbaus in der HPF-Gruppe signifikant früher als in der anderen Gruppe (12,3 +/- 5 versus 14,8 +/- 6 Tage).

Ergebnis dieser Studie ist, dass HPF die Nahrungstoleranz verbessert und somit einen schnelleren enteralen Nahrungsaufbau bei VLBW-Kindern ermöglicht [Mihatsch WA, 2001].

2.5.6 Anreicherung der Formelnahrung mit Phospholipiden

Carlson et al. untersuchten in einer randomisierten Studie den Einfluss einer mit Phospholipiden aus Eigelb angereicherten Formelnahrung auf die NEC-Inzidenz.

119 Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen 725 g und 1375 g und einem Gestationsalter von ≤ 32 . SSW wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe A (n = 85) wurde mit Standardformelnahrung und Gruppe B (n = 34) mit angereicherter Nahrung (phospholipidhaltig) ernährt.

Es ergab sich eine signifikant niedrigere NEC-Inzidenz bei mit Phospholipiden ernährten Kindern (1/34 vs. 15/85, $p < 0,05$) [Carlson SE, 1998].

2.5.7 Anreicherung der Formelnahrung mit Pro-und Präbiotika:

Basierend auf Untersuchungen, die gezeigt haben, dass *Lactobacillus acidophilus* das Anheften pathogener Bakterien an menschliche Enterozyten verhindern kann und dass Bifidobakterien im Tierexperiment die Inzidenz und die Schwere der NEC reduzieren konnte, wurde die Hypothese formuliert, dass bei Frühgeborenen durch Etablieren einer intestinalen *Lactobacillus*- und *Bifidus*flora die NEC seltener wird [Caplan MS, 1999; Bernet MF, 1994; Coconnier MH, 1998, 2000; Dai D, 1998].

Lin et al. zeigten in einer Studie, dass Infloran (Präparat mit *Lactobacillus acidophilus* und *Bifidobacterium infantis*) die NEC-Inzidenz bei untergewichtigen FG reduziert. 180 FG in der Studiengruppe bekamen zweimal täglich Infloran mit Muttermilch vermischt. 187 FG wurden in die Kontrollgruppe aufgenommen und bekamen nur Muttermilch. Ergebnis war eine signifikant niedrigere Inzidenz der NEC im Stadium II und III in der Studiengruppe (2/180 vs. 10/187; $p = 0,04$) [Lin H, 2005].

Auch in einer Studie von Hoyos verringerte die Gabe von *Lactobacillus acidophilus* und *Bifidobacterium infantis* die NEC-Inzidenz [Hoyos AB, 1999].

Es wird ebenfalls angenommen, dass die Gabe von Präbiotika die NEC-Inzidenz verringert.

Präbiotika, Kohlenhydrate (Oligosaccharide), die durch die Darmenzyme nicht verdaut werden und im Dickdarm eine wesentliche Kohlenhydratquelle für die dort ansässige Bifidus- und *Lactobacillus*flora darstellen, stimulieren die vorhandene bzw. gewünschte Flora und können potenziell pathogene Keime verdrängen und über eine pH-Verschiebung deren Wachstum verhindern [Gibson GR, 1995; Catala I, 1999].

2.5.8 Anreicherung der Formelnahrung mit Immunglobulinen

Laut Eibl et al. bewirkt IgA- und IgG-angereicherte Ernährung eine niedrigere NEC-Inzidenz. Er führte zwischen 1982 und 1985 eine Studie durch, die untersuchen sollte, ob eine Substitution von IgA und IgG bei untergewichtigen FG, die keine Muttermilch erhalten, die NEC-Inzidenz verringern kann. Eingeschlossen wurden insgesamt 179 untergewichtige FG mit einem Geburtsgewicht zwischen 800 g und 2000 g. 91 Kinder erhielten eine Mischung aus humanen IgA und IgG, die der Formelnahrung beigemischt wurde. 88 Kinder wurden in die Kontrollgruppe aufgenommen, die keine Immunglobuline bekamen. Ergebnis war ein signifikanter Unterschied in der NEC-Inzidenz zwischen beiden Gruppen (0/91 und 6/88, $p = 0,0143$) [Eibl MM, 1988].

Im Gegensatz dazu steht Richters Studie von 1998, in der kein Nutzen in Bezug auf die Prävention einer NEC bei extrem untergewichtigen Frühgeborenen allein durch die Gabe von IgG nachgewiesen werden konnte. 84 extrem untergewichtige Frühgeborene aus den Jahren 1988 bis 1991 wurden in die Studie eingeschlossen. Sie hatten keine oralen Immunglobuline bekommen und dienten als Kontrollgruppe. 137 extrem untergewichtige Frühgeborene aus den Jahren 1991 bis 1995 bekamen von Tag 1 bis Tag 28 sechsmal täglich 100 mg/kg humanes IgG (Beriglobin) oral. In

der Kontrollgruppe kam es in 9 von 84 Fällen (10,7 %) zu einer NEC, in der Studiengruppe in 11 von 137 Fällen (8 %) Mit einem $p = 0,63$ ergab sich kein signifikanter Unterschied [Richter D, 1998].

2.6 Weitere Ansatzpunkte

Im folgenden Abschnitt werden einige Studien zitiert, die auf weitere Ansätze in der Pathogenese der NEC hinweisen.

Eine Studie von Juul et al. konnte **Erythropoietin** in der Muttermilch nachweisen und Erythropoietinrezeptoren auf Darmepithel. Der Autor zeigte im Tierexperiment, dass Erythropoietin vor Apoptose schützt und Erythropoietin-Rezeptoren bei Inflammation im Intestinum bei Neugeborenen hochreguliert werden [Juul SE, 1999].

Auch die retrospektive Studie von Ledbetter zeigt, dass FG, die aufgrund einer Frühgeborenen-Anämie mit rekombinanten Erythropoietin (rEPO) behandelt werden, eine signifikant niedrigere Inzidenz für NEC aufweisen. 12 von 260 untergewichtigen FG (Geburtsgewicht zwischen 500 g und 1250 g), die mit rEPO behandelt wurden, entwickelten eine NEC, dagegen entwickelten 24 von 223 FG eine NEC, die kein rEPO bekamen ($p = 0,028$) [Ledbetter DJ, 2000].

Wachstumsfaktoren scheinen eine große Rolle zu spielen bei der Entwicklung des intestinalen Darmepithels, das eine wichtige Funktion in der immunologischen Abwehr hat. Der **epidermale Wachstumsfaktor**, der laut Lawrence zur Entwicklung der immunologischen Kompetenz mit Barrierenfunktion des Darmepithels beiträgt, ist nach einer Studie von Shin in verringerter Konzentration im Verdauungssekret und im Serum bei an einer NEC erkrankten FG im Vergleich zu nach Alter gepaarten Kontrollkindern vorhanden [Lawrence JP, 1997; Shin CE, 2000].

Von Srivastava und Okamura wurde der **Heparin-bindende Hepatozyten-Wachstumsfaktor** untersucht, der durch sein Vorkommen in höherer Konzentration in der Muttermilch und in der Amnionflüssigkeit Einfluss haben soll auf den frühen

Aufbau und die Entwicklung der Funktion der epithelialen Barriere beim Fötus und Neugeborenen.

Rezeptoren für diesen Wachstumsfaktor wurden auf der Darmmukosa nachgewiesen. Experimentell konnte eine Down-Regulation der Apoptose von epithelialen Zellen bei Aktivierung dieser Rezeptoren nachgewiesen werden [Srivastava MD, 1999; Okamura M, 1998].

Nanthakumar konnte zeigen, dass **IL-8** als **proinflammatorisches Zytokin** in signifikant höherer Konzentration in fetalem Darmepithel als Antwort auf Endotoxin oder IL-1 gebildet wird als im reifen Darmepithel. Diese verstärkte Entzündungsreaktion des unreifen Darmepithels könnte zum Teil die Anfälligkeit, Mukosaschäden zu entwickeln, erklären [Nanthakumar NN, 2000].

Im Bezug auf die Bedeutung von **Stickoxid (NO)** als Faktor in der Pathogenese der NEC, wurden folgende Studien und Untersuchungen durchgeführt:

Ford et al. verglichen die Resektionspräparate von 15 NEC-Patienten mit den Präparaten von sechs gleichaltrigen Kindern, die wegen Atresie, Striktur, Mekoniumperitonitis, isolierter Coecalperforation oder Invagination operiert wurden. Ergebnis war ein häufigerer Nachweis von mRNA für „nitric oxide synthase-2“ (NOS-2) bei den NEC-Präparaten.

Enterozyten wurden als Quelle der NOS-2-Aktivität bei den NEC-Präparaten identifiziert. NO wurde in großen Mengen in den Enterozyten der Darmwand bei NEC produziert und führte zu einer signifikanten Apoptose von Enterozyten in den Darmvilli [Ford H, 1997].

Hsueh dagegen schreibt dem NO eine positive Rolle zu, in dem Sinne, dass NO die Leukozytenadhäsion am Darmepithel zu verhindern und die Durchblutung des Epithels zu verbessern scheint sowie die Barrierefunktion des Darmepithels aufrecht erhält [Hsueh W, 2002].

Auch haben im Tierexperiment NO-Donoren signifikant die durch PAF erzielten Mukosaschäden verringert [Qu XW, 1999; Kubes P, 2000; McKendrick W, 1993].

Auch Graf postuliert, dass ein NO-Mangel, so wie er bei Frühgeborenen zu existieren scheint, die Anfälligkeit des Intestinums gegenüber der NEC erhöht. Anhand eines Tiermodells zeigte er, dass Nitroglycerin-Infusionen, die als NO-Donor fungierten, bei Hasen mit künstlich verursachter NEC (durch Casein- und Calciumgluconatlösung) den Schaden an der Darmwand signifikant abschwächten [Graf JL, 1997].

Coutinho zeigte an 10 Gewebeproben von NEC-Patienten im Vergleich zu Gewebeproben von 11 gesunden Kontrollkindern einen Mangel an Paneth-Zellen oder Defekt der Paneth-Zellen in der Darmwand der NEC-Kinder.

Der daraus resultierende Mangel an **Lysozym** in der Darmschleimhaut könnte die Darmwand anfälliger für bakterielle Infektionen machen, indem die Adhäsion und Translokation von Mikroorganismen nicht ausreichend eingeschränkt wird [Coutinho, 1998].

Salzman zeigte in einer Studie, dass bei Frühgeborenen von 26. SSW die Konzentration von **Human Defensin 5 (HD 5)** und **Human Defensin 6 (HD 6)**, Peptide mit antibiotischer Wirkung, die von den Paneth-Zellen produziert werden, erniedrigt ist und somit eventuell ein Grund für die mangelnde Abwehrsituation im Gastrointestinaltrakt im Vergleich zu Reifgeborenen und Erwachsenen mit höheren Konzentrationen darstellt.

Im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollkindern mit Atresie und Mekoniumileus fanden die Autoren bei NEC-Kindern signifikant erhöhte HD-5- und HD-6-Konzentrationen, was als Antwort auf einen exogenen infektiösen Trigger, in diesem Fall die NEC, angesehen wird [Salzman N, 1998].

Coombs bewies anhand von Duplex-Untersuchungen der mesenterialen Gefäße eine erniedrigte Flussgeschwindigkeit und einen erhöhten Gefäßwiderstand in der A. mesenterica superior bei gefährdeten Kindern im Vergleich zu Frühgeborenen und Reifgeborenen ohne Risikofaktoren. Diese vergleichende Studie an insgesamt 59 Patienten zeigt, dass Kinder mit dem Risiko, an einer NEC zu erkranken, einen abnormen **Blutfluss in den mesenterialen Gefäßen** aufweisen [Coombs RC, 1992].

2.7 Risikofaktoren

Laut Walsh et al. gibt es eine Vielzahl von Risikofaktoren, die alle über einen verringerten gastrointestinalen Blutfluss oder über direkte Schädigung zu einem Mukosaschaden führen können (Tab. 2.1) [u.a. Walsh MC, 1986]:

Risikofaktoren für eine NEC
1. Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht
2. Perinatale Asphyxie, Hypoxie
3. Niedriger ph-Wert bei Geburt
4. RDS
5. Nabelkatheter (NAK, NVK)
6. Hypothermie
7. Hypotonie
8. Hypoglykämie
9. Schock
10. PDA, andere Vitien, zyanotische Herzfehler
11. Polyglobulie
12. Thrombozytose
13. Anämie
14. Bluttransfusionen
15. Kongenitale gastrointestinale Anomalien
16. Chronische Diarrhö
17. Formelnahrung statt Muttermilch
18. Nasojejunale Ernährung
19. Hyperosmolare Nährlösungen und hyperosmolare orale Medikamente
20. Zu schneller Nahrungsaufbau
21. Epidemische Fälle
22. Pathologische Darmbesiedelung

Tab. 2.1: Risikofaktoren für eine NEC

[Walsh MC, 1986; Beeby PJ, 1992; Powell RW, 1999; Lindner, 1999; Bunton GL, 1977; Smith MF, 1980]

Allerdings unterliegen viele der Neugeborenen diesen Risikofaktoren und entwickeln keine NEC, auch gibt es Kinder, die eine NEC entwickeln und keinen dieser Risikofaktoren aufweisen.

Die Ergebnisse einer von Beeby et al. durchgeführten retrospektiven Fall-Kontrollstudie mit 82 NEC-Patienten über Risikofaktoren, die zu einer NEC führen könnten, lassen folgende Schlüsse zu:

Kinder, die zwischen 25. SSW und 29. SSW auf die Welt kommen, sind alle aufgrund einer extremen Unreife gefährdet. Ein die Mukosa-schädigendes Ereignis in diesem Alter ist nicht zwingend notwendig für die Entwicklung der NEC.

Kinder, die zwischen 30. SSW und 36. SSW auf die Welt kommen, sind dann gefährdet, wenn sie zusätzlich ein erniedrigtes Geburtsgewicht (SGA), einen niedrigen pH-Wert bei Geburt und einen niedrigen Apgar-Wert nach einer Minute aufweisen.

Reifgeborene Kinder sind dann gefährdet, wenn sie ein offensichtliches und belastendes Ereignis durchleben (z.B. angeborene Herzfehler, Polyzythämie), Bedingungen also, die die Oxygenierung und/oder den Blutfluss beeinträchtigen. Die Unreife der Abwehrmechanismen im Darm scheinen in diesem Alter keine Rolle zu spielen [Beeby PJ, 1992; Black VD, 1985; Wilson R, 1983].

Auch Martinez et al. untersuchten in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie Reifgeborene, die eine NEC entwickelten, bezüglich der Risikofaktoren und kamen zu folgenden Ergebnissen:

Reifgeborene NEC-Kinder zeigten häufiger als die Kontrollgruppe in ihrer Anamnese einen frühzeitigen Blasensprung, AIS, einen Apgar-Wert < 7 nach 1 und 5 Minuten, respiratorische Probleme, angeborene Herzfehler, Hypoglykämie oder Bluttransfusionen. Ähnlich wie bei Beeby ging ein belastendes Ereignis bei diesen reifgeborenen Kindern voraus [Martinez T, 1997].

In der 1988 veröffentlichten Fall-Kontroll-Studie über NEC bei Reifgeborenen von Wiswell wird über eine signifikant erhöhte Inzidenz von intrauteriner Wachstumsretardierung, Asphyxie, RDS und Bluttransfusionen bei den NEC-Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe berichtet. Da sich die NEC bei Reifgeborenen innerhalb weniger Tage p.p. manifestiert, erscheint der Zusammenhang zwischen perinatalen Ereignissen und der Entwicklung der NEC plausibel [Wiswell TE, 1988].

Obwohl es bisher keine Beweise gibt, scheint die NEC das Ergebnis einer komplexen Interaktion zwischen einem Mukosaschaden, verursacht durch eine Vielzahl von möglichen Faktoren wie Ischämie, Infektion oder beeinträchtigter Hämodynamik, und Abwehrmechanismen aufgrund dieses Mukosaschadens (immunologische, zirkulatorische und entzündliche Reaktionen) zu sein [Stoll BJ, 1994].

Laut Mihatsch und Kliegman wurde in vielen Fall-Kontroll-Studien gezeigt, dass fast allen oben genannten Risikofaktoren keine entscheidende Bedeutung zukommt.

Auch wenn es sich bei etwa 10% der NEC-Patienten nicht um Frühgeborene handelt und etwa 5-10% der NEC-Patienten nie enteral ernährt worden waren, bleiben im Wesentlichen laut Mihatsch und Kliegman nur zwei Faktoren, die mit dem Auftreten der NEC in Zusammenhang gebracht werden können: Frühgeburtlichkeit und enterale Ernährung [Mihatsch WA, 2002; Kliegmann RM, 1984].

3 KRANKHEITSBILD DER NEC

3.1 Inzidenz der NEC

Die Inzidenz der NEC variiert beträchtlich von Krankenhaus zu Krankenhaus (Tab. 3.1, 3.2). Die meisten deskriptiven Studien untersuchten einzelne Intensivstationen über einen vorgegebenen Zeitraum und berichten über eine Häufigkeit in den USA und Europa zwischen weniger als 1 % und um 5 %. In einer Studie von Gortner beispielsweise, die an der Ulmer Universitätsklinik zwischen 1980 und 1991 durchgeführt wurde, ließ sich eine Inzidenz von rund 3 % bei ca. 3000 intensivpflegebedürftigen Früh- und Reifgeborenen errechnen [Gortner L, 1995].

In Multicenterstudien in den USA lag die Inzidenz, extrapoliert auf 1000 Lebendgeburten in einem Krankenhaus, zwischen 0,3 Fälle und 2,4 Fälle pro 1000 Neugeborenen. Hochgerechnet auf die gesamte Population der Neugeborenen der USA in einem Jahr ergeben sich 1200 bis 9600 NEC-Fälle pro Jahr.

Die NEC stellt also ein bedeutendes Problem dar.

Selektierte Multicenter-Studien über die Inzidenz und Mortalität der NEC (alle Gewichtsklassen)

Autor [Jahr]	Population	Anzahl der Geburten	Anzahl der NEC-Fälle	NEC-Fälle auf 1000 Lebendgeborene	Mortalität unter den NEC-Fällen in %
Ryder [1980]	12 US-Krankenhäuser	37 370	125	2,4	41
Wilson [1981]	Bundesland Georgia	161 886	148	0,9	38
Freeman [1988]	Grampian Schottland	-	92	2,2	9
Wiswell [1988]	alle US Armeekranken-häuser	264 789	338	1,3	11
Palmer [1989]	100 Intensiv-stationen in England und Irland	-	204	0,3	27

Tab. 3.1: Inzidenz und Mortalität der NEC: alle Gewichtsklassen

[Stoll BJ, 1994]

Nur VLBW-Kinder mit einem Geburtsgewicht kleiner 1500 g

Autor [Jahr]	Population	Anzahl der VLBW-Kinder	NEC-Fälle	%-Anzahl von VLBW-Kinder	Mortalität unter den NEC-Fällen in %
Uauy [1991]	7 US Krankenhäuser	2681	269	10 % aller VLBW	29
Vermont-Oxford [1993]	36 US und kanadische Krankenhäuser	2961	178	6 % aller VLBW	-

Tab. 3.2: Inzidenz und Mortalität der NEC: Geburtsgewicht < 1500 g (VLBW-Kinder)
[Stoll BJ, 1994]

62 % bis 94 % der NEC-Kinder sind Frühgeborene.

Einige Autoren zeigten eine steigende Inzidenz mit abnehmendem Geburtsgewicht und Gestationsalter.

Die höchste Inzidenz laut Wilson et al. ergibt sich in der Gruppe der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht kleiner 1000 g (42,1 Fälle pro 1000 Geburten), mit einem Geburtsgewicht von 2500 g dagegen erkranken nur noch 0,11 Kinder pro 1000 Geburten.

Es besteht kein Zusammenhang zwischen der NEC und dem Geschlecht, der Rasse und dem sozioökonomischen Status. Das Auftreten ist gleichmäßig über das Jahr verteilt [Stoll BJ, 1994; Ehrenkranz RA, 1999].

Trotz sonstiger Fortschritte in der Neonatologie ist die NEC in den letzten 10 Jahren nicht seltener geworden [Ehrenkranz RA, 1999].

Laut Gortner könnte ein Zusammenhang bestehen zwischen der z.T. sogar ansteigenden NEC-Inzidenz in den letzten Jahren und der parallel dazu ansteigenden Zahl an behandelten sehr kleinen Frühgeborenen [Gortner L, 1995].

3.2 Krankheitsbeginn

Das Alter bei Krankheitsbeginn ist wie die Inzidenz umgekehrt proportional zum Geburtsgewicht und Gestationsalter.

Stoll et al. berichteten von einem medianen Erkrankungsalter von 20,2 Tagen bei Kindern, die mit 30. SSW oder früher auf die Welt kamen, einem medianen Alter von

13,8 Tagen bei Kindern von 31. bis 33. SSW und einem medianen Alter von 5,4 Tagen bei Kindern ab 34. SSW [Stoll BJ, 1994].

Auch in der Untersuchung von Anderson et al. erkrankten die Frühgeborenen mit einem Geburtsalter unter 30. SSW deutlich später (30.5 ± 14 Tage) als die Kinder, die mit einem Gestationsalter über 30. SSW (12 ± 6 Tage) auf die Welt kamen. Untersuchungen an reifgeborenen Kindern zeigten einen sehr frühen Erkrankungsbeginn [Anderson C, 1984]. In der Studie von Wiswell ergab sich bei der Untersuchung von 42 reifgeborenen und an einer NEC erkrankten Kindern ein medianes Erkrankungsalter von 2 Tagen [Wiswell TE, 1988].

Yaseen et al. untersuchten 37 NEC-Kinder zwischen 1989 und 1999. Davon entwickelten 25 Kinder eine „early-onset“ NEC (Beginn ≤ 7 Tage) und 12 Kinder eine „late-onset“ NEC (Beginn > 7 Tage) mit unterschiedlichen epidemiologischen Merkmalen und unterschiedlichem Outcome.

Kinder mit einer „early-onset“ NEC waren reifer bei Geburt (Gestationsalter $35,4 \pm 2,5$ Wochen) als Kinder mit einer „late-onset“ NEC (Gestationsalter $27,7 \pm 2,8$ Wochen) und wurden trotz ihrer perinatalen Komplikationen früher enteral ernährt mit einem schnelleren Nahrungsaufbau (> 25 ml/kg/d).

Neugeborene mit einer „late-onset“ NEC zeigten häufiger Erbrechen und Apnoeanfälle im Krankheitsverlauf. Sie entwickelten häufiger Dünndarm- als Dickdarmnekrosen und hatten häufiger ein Kurzdarmsyndrom. Auch die Mortalität war signifikant erhöht [Yaseen H, 2002].

Gelegentlich tritt die NEC auch zu einem sehr viel späteren Zeitpunkt auf. Unter 123 Patienten, die zwischen 1970 und 1978 an einer NEC erkrankten, entwickelten 17 die NEC erst nach drei Wochen p.p., das älteste Kind erkrankte in einem Alter von $>$ drei Monaten. Die perinatalen Risikofaktoren, der Verlauf der Erkrankung und die Mortalität in dieser Untergruppe waren vergleichbar [Kliegman RM, 1981].

Laut Sigge zeigt die frühzeitig beginnende NEC meist einen foudroyanten Verlauf mit schlechter Prognose. Die sehr spät, oftmals erst nach der Neonatalperiode beginnende NEC verläuft dagegen uncharakteristischer und milder (Sigge W, 1984; Stoll BJ, 1980).

3.3 Einteilung/ Stadien

Eine NEC kann nur diagnostiziert werden bei einem Vorhandensein von klinischen und radiologischen Symptomen (Tab. 3.3).

Sonographische Befunde und Untersuchungen per Duplex und Doppler können die Diagnosestellung inzwischen erleichtern.

Stadium	Symptome allgemein	Gastrointestinale Symptome	Radiologische Zeichen	Therapie
Ia Verdacht auf NEC	Temperaturinstabilität, Apnoen, Bradykardie, Lethargie	erhöhte Magenrestmenge, leicht geblähter Bauch, Erbrechen, Hämoccult pos.	leichter Ileus, normale Darmschlingendarstellung oder leichte Dilatation	Nahrungskarenz, Antibiose über 3 Tage
Ib Verdacht auf NEC	wie Ia	hellrote Blutauflagerungen aus Rektum,	wie Ia	Wie Ia
Ila milde NEC	wie Ia	wie Ia und verringerte bis aufgehobene Darmgeräusche, Druckschmerzhaftigkeit	Dilatation, Ileus, Pneumatosis intestinalis	Karenz, Antibiose über 7–10 Tage
Ilb moderate NEC	wie Ia und milde metabolische Azidose, milde Thrombozytopenie	wie Ila und aufgehobene Darmgeräusche, starke Druckschmerzhaftigkeit, lokale Peritonitis	wie Ila und Luft im Portalvenensystem, evtl. Aszites	Karenz, Antibiose über 14 Tage, NaHCO ₃ bei Azidose
IIla fortgeschrittene NEC, systemisch schwer krank, Darm intakt	wie Ilb und Hypotonie, Bradykardie, schwere Apnoen, respiratorische und metabolische Azidose, DIC, Neutropenie	wie Ilb und generalisierte Peritonitis, Druckschmerzhaftigkeit, geblähtes Abdomen	wie Ilb und gesicherter Aszites	Karenz, Antibiose über 14 Tage, NaHCO ₃ bei Azidose und 200 ml/kg Flüssigkeit, inotropische Medikamente, Beatmung, Parazentese
IIlb fortgeschrittene NEC, systemisch schwer krank, Darmperforation	wie IIIa	wie IIIa	wie IIIa und Pneumoperitoneum	chirurgische Intervention

Tab. 3.3: Stadieneinteilung der NEC

[Walsh MC, 1986]

3.4 Symptome

3.4.1 Allgemeine Symptome

Die NEC zeigt ein weites Spektrum an klinischen Zeichen. Initial kommt es zu einer Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Zunehmende Ateminsuffizienz, Blässe der Haut, verlängerte Kapillarfüllzeit (> 3 sec), Unruhe, Temperaturlabilität, Nahrungsverweigerung, Dyspnoe oder Apnoeanfälle, Hypotonie, metabolische Stoffwechselstörungen und Bradykardien oder Tachykardien können der gastrointestinalen Symptomatik oft einige Stunden vorausgehen. Die NEC lässt sich aufgrund der allgemeinen Symptomatik oft nur schwer von einer neonatalen Sepsis unterscheiden [Walsh MC, 1986].

3.4.2 Gastrointestinale Symptome

Zum gastrointestinalen Symptomenkomplex gehören ein zunehmender Bauchumfang, Obstipation oder Diarrhö, erhöhte Magenrestmenge, galliges oder blutiges Erbrechen, blutige (okkult oder sichtbar) und schleimige Stühle, Abwehrspannung und Ileus. Als Zeichen einer Peritonitis bei fortgeschrittener Erkrankung gelten Aszites, Bauchhauterythem, Bauchhautödem und palpable Resistenzen. Abhängig von Verlauf und Schwere der Erkrankung können sich die Symptome verändern. Bei sehr unreifen Frühgeborenen sind die Symptome oftmals nicht sehr ausgeprägt, was den Zeitpunkt der Diagnosestellung verzögern kann.

Eine Studie an 123 erkrankten Kindern von Walsh et al. zeigte eine Reihe von Symptomen mit unterschiedlicher Häufigkeit (Tab. 3.4) [Walsh MC, 1986]:

Symptome	Häufigkeit (%)
Abdominale Distension	73
Blutiger Stuhl	28
Apnoe, Bradycardie	26
Abdominale Abwehrspannung	21
Erhöhte Magenreste	18
Guaiac-pos. Stuhl	17
„Septisches Bild“	12
Schock	11
Galliges Erbrechen	11
Azidose	10
Lethargie	9
Diarrhö	6
Tastbare Resistenz rechter Unterbauch	2

Tab. 3.4: Symptome der NEC

[Walsh MC, 1986]

3.5 Lokalisation

Die NEC kann sich im gesamten Gastrointestinaltrakt manifestieren.

Nach Literaturangaben sind bevorzugt Segmente im terminalen Ileum, Coecum, Colon ascendens und Colon transversum betroffen. Ursache dafür könnte sein, dass die A. ileocolica relativ weit weg vom Hauptstamm der A. mesenterica superior liegt, die zunächst das proximale Intestinum versorgt. In geringerem Maße sind Abschnitte im oberen Dünndarm, Magen und Rektum betroffen. In 50 % der Fälle sind Dünn- und Dickdarm zur gleichen Zeit betroffen, kontinuierlicher oder diskontinuierlicher Befall erscheint gleich häufig [Hsueh W, 2002].

Als Seltenheit muss noch die Totalnekrose des gesamten Gastrointestinaltraktes genannt werden [Brandesky G, 1978; Cikrit D, 1986].

Die Darmperforation wird intraoperativ häufiger gesehen, als es die radiologischen Befunde erwarten lassen. Meist perforieren das terminale Ileum und das rechte Hemicolon [Cikrit D, 1986; Pokorny WJ, 1986].

3.6 Diagnostik

3.6.1 Radiologische Untersuchungen

Radiologische Untersuchungen zeigen unspezifische Befunde. Klinische Symptome und radiologische Befunde sind häufig nicht konsistent. Radiologische Befunde erlauben oft die Diagnose einer NEC ohne entsprechende klinische Symptome oder lassen Komplikationen erkennen ohne eine offensichtliche klinische Verschlechterung. Laut Fotter sollten Röntgenaufnahmen a.p. hängend und in Linksseitenlage durchgeführt werden. Abhängig vom Schweregrad der klinischen Symptomatik sollten die Aufnahmen alle 4–6 Stunden oder alle 12–24 Stunden wiederholt werden, um das Fortschreiten der NEC beobachten und beurteilen zu können [Fotter R, 1994].

Erster und häufigster Befund ist eine Erweiterung der Darmschlingen, z. T. generalisiert, z.T. auf den Dünndarm beschränkt, als Zeichen einer partiellen Obstruktion. Der Grad der Erweiterung scheint mit dem Schweregrad der NEC übereinzustimmen und scheint durch eine intestinale Obstruktion oder einen paralytischen Ileus verursacht zu sein.

Die Pneumatosis intestinalis (intramurale Luft-/Gaseinschlüsse) bestätigt die Diagnose der NEC bei einem klinischem Verdacht. Man sollte aber nicht die Entwicklung der Pneumatosis intestinalis abwarten, wenn andere Symptome der NEC bereits bestehen.

Verwechselungen mit Fäces, vermischt mit Gas, sind möglich.

Die Inzidenz der Pneumatosis intestinalis variiert zwischen 19 % und 98 %.

Ebensowenig ist die Pneumatosis intestinalis pathognomonisch für die NEC. Auch bei einem M. Hirschsprung, bei einer intestinalen Obstruktion, bei einer Pylorusstenose und bei Thrombose nach NAK-Anlage konnte sie nachgewiesen werden.

Die Menge der intramuralen Luft entspricht nicht dem Schweregrad der NEC. Produziert werden die wasserstoffhaltigen Gase laut Engel durch Darmbakterien, die zugeführte Milch oder Formelnahrung fermentieren.

Diese Lufteinschlüsse im Portalvenensystem erscheinen vorübergehend, entsprechen jedoch nicht immer dem Schweregrad der NEC. Auch ein Verschwinden der Lufteinschlüsse bedeutet keine Verbesserung der NEC. Die Inzidenz variiert zwischen 16 % und 29 %. Luft im Portalvenensystem scheint also unabhängig von der Pneumatosis intestinalis zu sein [Engel RR, 1973].

Nach einer Perforation lässt sich radiologisch ein Pneumoperitoneum nachweisen. Die Inzidenz von freier intraperitonealer Luft nach einer Perforation liegt zwischen 14 % und 37 % und kann laut Rabinowitz nur in 50 % dieser Fälle radiologisch detektiert werden [Rabinowitz JG, 1976].

Folgende radiologische Befunde indizieren einen sofortigen chirurgischen Eingriff:

- freie intraperitoneale Luft
- freie Flüssigkeit
- asymmetrische Darmschlingen mit verkleinertem, luftgefülltem Lumen (Verdacht auf transmurale Nekrose bei flüssigkeitsgefüllten Darmschlingen)
- persistierende Erweiterung der Darmwände [Hsueh W, 2002]

3.6.2 Sonographische Untersuchungen

Die Sonographie hat inzwischen einen großen Stellenwert in der Diagnostik der NEC. Sie ist sensitiver als radiologische Aufnahmen in Bezug auf das Erkennen von Luft im Portalvenensystem als transientes Zeichen, Verdickung der Darmwände und freier intraperitonealer Flüssigkeit nach einer Perforation oder bei transmuraler Nekrose.

Farbkodierte Doppler- und Duplex-Untersuchungen der A. mesenterica superior erlauben Aussagen über die Blutversorgung des Darmes [Van Bel F, 1990].

3.6.3 Laborchemische Untersuchungen

Folgende laborchemische Daten tragen zur Diagnosestellung einer NEC bei:

- pathologische Leukozytenwerte: Leukopenie oder Leukozytose
- pathologische Granulozytenwerte: Neutropenie oder Neutophilie
- pathologisches C-reaktives Protein als Ausdruck einer Immunantwort auf infektiöse oder nicht-infektiöse Faktoren
- Erhöhung des I/T-Quotienten (Quotient aus unreifen [immaturen] Neutrophilen zur Gesamtneutrophilenzahl [total]) als Zeichen einer systemischen Entzündungsreaktion
- Thrombozytopenie < 150000 , allerdings erst nach einigen Stunden oder Tagen nach Beginn der NEC-Erkrankung als Zeichen einer DIC, im Verlauf Abnahme der Gerinnungsfaktoren und Auftreten von Fibrinolyseprodukten
- Metabolische Azidose [Gortner L, 1995]

3.6.4 Parazentese/Punktion der Bauchhöhle

Bei nicht eindeutigen radiologischen Aufnahmen kann eine Parazentese hilfreich sein, eine Nekrose des Darmes oder eine Perforation zu dokumentieren.

Ein positiver Aszitesbefund liegt vor bei:

- Bräunlich trüber Farbe
- Positivem Bakteriennachweis
- Nachweis von Stuhlpartikeln
- Granulozytenanteil $>40\%$, bezogen auf 100 kernhaltige Zellen

Der positive Punktionsbefund stellt eine weitere Indikation zur Operation dar, ein negativer Befund sollte jedoch bei einer klinischen Verschlechterung verifiziert werden [Ricketts RR, 1986].

3.7 Histopathologie

Histopathologisch zeigen sich folgende Befunde:

- Koagulationsnekrose und/oder ischämische Nekrose
- Intramurale Luft- oder Gaseinschlüsse meist im Colon, meist bei Reifgeborenen
- Intramurale Hämorrhagie
- Transmurale Nekrose
- Mukosale Pseudomembranen [Walsh MC, 1986; Hsueh W, 2002].

Makroskopisch zeigt sich ein stark erweiterter Darmabschnitt mit matter, grauer oder grüngrauer Farbe, bei Hämorrhagie dunkelrot bis schwarz verfärbt [Hsueh W, 2002].

Sowohl die NEC als auch thromboembolische Ereignisse mit Infarzierung als Folge beispielsweise eines NAK weisen initial eine Koagulationsnekrose auf.

Bei einem Infarkt findet man meist einen einzelnen Verschluss im Verlauf der arteriellen Versorgung mit Nekrose (kontinuierliche Nekrose), bei der NEC dagegen handelt es sich um einen entzündlichen Prozess, ausgehend vermutlich von einer Venole mit zufällig verstreuten betroffenen Bezirken (diskontinuierliche Nekrose), die nicht im Verlauf der arteriellen Versorgung liegen. Anfänglich besteht also eine Koagulationsnekrose, der dann inflammatorische Zellen folgen [Ballance WA , 1990].

3.8 Verlauf

Wird die NEC rechtzeitig erkannt und adäquat konservativ behandelt, so kann in vielen Fällen das Fortschreiten verhindert werden.

Diesem komplikationslosen Verlauf steht der foudroyante, der meist bei sehr kleinen und unreifen Frühgeborenen beobachtet wird, gegenüber. Bei diesen Kindern kommt es trotz maximaler konservativer Therapie zur Darmnekrose und Perforation mit Peritonitis.

Nach einem unterschiedlich langen Intervall verschlimmert sich das Krankheitsbild sehr dramatisch. Die Kinder werden lethargisch, die Haut ist blass, grau, marmoriert und kühl. Die Akren sind zyanotisch. Das Abdomen wird immer praller, glänzt und weist eine verstärkte Vaskularisierung auf.

Nicht selten folgen eine Bauchdeckenphlegmone und flächenhafte Nekrosen der Bauchdecke. Schließlich können sich Sepsis, Azidose und eine disseminierte intravasale Gerinnungsstörung einstellen. Unverzüglich, noch vor Dekompensation der vitalen Funktionen, müssen diese Kinder chirurgisch behandelt werden.

Nicht selten endet dieser aggressive Verlauf im Tod durch septischen Schock.

Der einzige prognostische Faktor ist laut Voss das Ausmaß des befallenen Darmes. In einer Studie an 128 NEC-Kindern starben z.B. alle Kinder mit einer Pannekrose des Darmes [Voss M, 1998].

3.9 Differentialdiagnosen

Im Stadium I ist eine Blähung des Darmes im Rahmen einer Beatmung, bei gestörter Mekonientleerung und beim M. Hirschsprung abzugrenzen. Auch sind Stenosen und Strikturen des Darmes auszuschließen. Auch bei Rechtsherzversagen können ähnliche Bilder angetroffen werden. Weiter auszuschließen sind ein paralytischer Ileus infolge Hypokaliämie, bei Meningomyelocele, Nierenvenenthrombose, Pankreatitis oder Nebennierenblutung. Häufiger noch kommt eine Verwechslung mit einer Rotavirusinfektion vor, die allerdings in eine NEC übergehen kann.

Im Stadium II ist die Abgrenzung anderer bakterieller Enteritiden oder Kolitiden erforderlich. Auch Nahrungsmittelintoleranzen, Nabelvenensepsis und Pfortaderthrombose ähneln klinisch und röntgenologisch dem Stadium IIa der NEC.

Das Stadium IIb wird mehr vom septischen Allgemeingeschehen beherrscht. Dieses kann durch eine schwere Meningitis, massive intrakranielle Blutung, Intoxikation, sowie komatöse Zustände bei Niereninsuffizienz oder Nebennierenblutung vorgetäuscht werden. Ebenso ist ein verschleppter Volvulus zu bedenken. Schließlich sind primäre und sekundäre bakterielle Peritonitiden, Mesenterialinfarkte oder Mesenterielvenenthrombosen auszuschließen.

Im Stadium III gleichen sich alle Krankheitsbilder des verschleppten akuten Abdomens. Sie sind im Allgemeinen erst durch die Laparotomie zu differenzieren [Pohlandt F, 1990].

4 THERAPIE UND PROGNOSE

4.1 Konservative Therapie

Da die NEC mit einer hohen Mortalität verbunden ist, muss reagiert werden, sobald der klinische Verdacht auf eine NEC besteht.

Die Behandlung muss darauf konzentriert sein, den infektiösen Prozess einzudämmen und den Kreislauf aufrechtzuerhalten. Die Therapie beinhaltet eine Nahrungskarenz oral, eine parenterale Flüssigkeitszufuhr, die Korrektur eines evtl. veränderten Hämatokrit und/oder Säure-Basen-Haushaltes und einer evtl. Thrombozytopenie, eine Unterstützung der Atmung bei Hypoxämie, eine Korrektur einer evtl. Hypothermie und ein Absaugen der Magenreste über eine dicklumige nasogastrale Magenablaufsonde. Eine zunächst kalkulierte antibiotische Kombinationstherapie parenteral, die gegen das gesamte Keimprofil der jeweiligen Station wirksam sein muss, muss nach Erhalt der mikrobiologischen Befunde angepasst werden.

Bis heute fehlt der Nachweis für einen Therapieerfolg von prophylaktisch applizierten Antibiotika, weshalb ihre Anwendung aufgrund von Resistenzentwicklung und nosokomialer Infektionen nicht empfohlen wird. Die orale Applikation von Antibiotika ist kontraindiziert, da bei einer geschädigten Darmschleimhaut besonders Aminoglykoside resorbiert und toxische Plasmakonzentrationen erreicht werden können.

Die therapeutische Antibiose beinhaltet meist eine Kombination aus Breitbandpenicillinen und Aminoglykosiden über mindestens 10 Tage. Für Metronidazol, das gegen Anaerobier wirksam ist, wurde keine besondere Wirksamkeit nachgewiesen [Pohlandt F, 1990].

Die peritoneale Drainage hat laut Rovin und Ahmed einen Stellenwert bei der Verbesserung eines akut schlechten Zustandes nach einer Perforation. Initial ermöglicht die peritoneale Drainage eine Stabilisierung, ersetzt aber nicht den chirurgischen Eingriff in Form einer Laparotomie [Rovin JD, 1999; Ahmed T, 1998].

4.2 Chirurgische Therapie

Es gibt keine eindeutige Indikation für den Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs. Wichtig ist, einer Perforation mit Kontamination des Abdomens zuvorzukommen. Eine Verschlechterung des allgemeinen Zustandes im Sinne eines Versagens der konservativen Therapie, einer metabolischen Azidose, Thrombozytopenie, Schocksymptomatik und ein zunehmend geblähtes Abdomen weisen auf eine fortschreitende Nekrose eines Darmabschnittes hin und zählen zu den **relativen Indikationen** für eine Operation.

Zusätzlich helfen radiologische und sonographische Befunde, den Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs zu bestimmen.

Obligate Indikationen zur Operation sind:

- Pneumoperitoneum als Zeichen einer Perforation
- Zeichen einer Peritonitis wie Bauchhauterythem
- Persistierende Ileussyptomatik
- Positiver Aszitesbefund als Ausdruck eines fortschreitenden Entzündungsprozesses

[Crissinger KD, Neonatal-Perinatal Medicine].

4.3 Operatives Vorgehen

Folgende chirurgische Maßnahmen werden durchgeführt:

- Peritoneale Drainage und Lavage
- Minimale Laparotomie und Stomaanlage
- Laparotomie, Resektion und Stomaanlage
- Laparotomie, Resektion und primäre Anastomose
- Bei Bedarf Second-look Laparotomie

Ziel einer operativen Therapie muss sein, möglichst viel des befallenen Darms zu erhalten unter Inkaufnahme einer eventuellen zweiten Laparotomie mit Nachresektion.

Das Stoma hat zum Ziel, die Durchblutung der Darmwand durch Ablaufen von flüssigem und gasförmigem Darminhalt zu verbessern und die proteolytische Wirkung des Darmsaftes auf die geschädigte Darmwand zu verhindern.

[Raine P, Diseases of the Fetus and Newborn; Pohlandt F, 1996].

4.4 Prognose und Komplikationen

Folgende Komplikationen wurden in der Literatur erwähnt:

- Kurzdarmsyndrom mit Gedeihstörungen und Malabsorptionssyndrom
- Pilz- Sepsis aufgrund einer Antibiose, Beatmung, Nahrungskarenz
- Wundheilungsstörung
- Anastomoseninsuffizienz und Reoperation
- Intestinale Strikturen (häufigste Komplikation in 4–20 %, häufig im terminalen Ileum oder Colon, symptomatisch im Allgemeinen nach 18 Monaten: Erbrechen, geblähter Bauch, Obstipation, Hämatochezie)
- Pseudoobstruktion

[Raine P, Diseases of the Fetus and Newborn]

Kinder, die die akute Phase einer NEC überlebten, haben eine relativ gute Prognose. In 5–10 % allerdings kommt es zu einem Rezidiv. Langzeitbeobachtungen von Kindern mit einem niedrigen Geburtsgewicht und einer schweren NEC ergaben in 15–39 % auf Dauer ein verringertes Körpergewicht, in 30 % einen verkleinerten Kopfumfang und in 83 % eine signifikante neurologische Entwicklungsverzögerung. Auch besteht bei Kindern nach einer Darmresektion während der Neonatalperiode ein erhöhtes Risiko, eine Sepsis zu entwickeln, im Mittel nach 4 Monaten (Spanne 1 Woche bis 3 Jahre nach Laparotomie). Fast alle Kinder hatten während der Zeit der NEC einen zentralen Venenkatheter, der die Ursache dafür zu sein scheint. Viele Überlebende leiden an einem Kurzdarmsyndrom [Simon NP, 1994].

4.5 Mortalität

Abhängig vom Schweregrad der NEC versterben etwa 10–50 % der Erkrankten [Stoll BJ, 1994]. Die Mortalität nach Perforation liegt bei 36 % [Ahmed T, 1998].

Laut Anderson ist die NEC verantwortlich für 1,9 % aller neonatalen Todesfälle in den USA [Anderson RN, 1999].

4.6 Prävention

Eine rationale Prävention der NEC ist nur dann möglich, wenn deren Pathogenese bekannt ist.

Folgende Interventionen wurden in einzelnen z.T. kontrollierten randomisierten Studien, z.T. aber auch nur in Studien mit geringer Fallzahl untersucht und könnten in Zukunft in der Prävention einer NEC zur Anwendung kommen:

Betamethason-Prophylaxe bei drohender Frühgeburt:

Um zu prüfen, ob eine pränatale Corticosteroidtherapie die Inzidenz der NEC reduziert, führten Halac et al. eine Studie mit 466 Müttern bei drohender Frühgeburt durch. 256 Müttern wurde pränatal ein Placebo verabreicht (Gruppe A), 210 Mütter bekamen nach einem genauen Schema Betamethason (Gruppe B). Post partum wurden die Kinder der Placebogruppe in zwei weitere Gruppen eingeteilt. Die Frühgeborenen der Gruppe A₁ mit n = 130 bekamen über 7 Tage 2 mg/kg/d Dexamethason infundiert, die Kinder der Gruppe A₂ mit n = 118 bekamen nur ein Placebo. Die Kinder der Gruppe B bekamen weder ein Corticosteroid noch ein Placebo. Die Inzidenz der NEC in Gruppe A₁ lag bei 6,9 % (9/130), in Gruppe A₂ bei 14,4 % (17/118), in Gruppe A gesamt bei 10,4 % (26/256) und in Gruppe B bei 3,4 % (7/205). Mit einem $p < 0,01$ besteht bezüglich der NEC-Inzidenz ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A und B. Es gab keine Todesfälle aufgrund einer NEC in der Gruppe B, auch eine chirurgische Intervention war in Gruppe B nicht notwendig. Die Mortalität in Gruppe A₁ (11 %) war mit einem $p < 0,02$ niedriger als in Gruppe A₂ (59 %). Auch kam es in Gruppe A₁ seltener zu einem chirurgischen Eingriff als in Gruppe A₂. Diese Daten zeigen, dass eine pränatale Gabe von Betamethason

die NEC-Inzidenz reduziert. Eine Gabe von Steroiden p.p. scheint nicht ganz so effektiv zu sein, verbessert aber das Outcome bei an einer NEC erkrankten Kindern im Vergleich zu Kindern ganz ohne Steroidtherapie [Halac E, 1990].

Substitution von oralen Immunglobulinen (IgG und IgA) bei Kindern, die keine Muttermilch erhalten:

Eibl et al. führten eine Studie durch, die zeigen sollte, ob eine Substitution von IgA und IgG bei untergewichtigen FG, die keine Muttermilch erhalten können, die NEC-Inzidenz verringern kann. Das Ergebnis war ein signifikanter Unterschied in der NEC-Inzidenz zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe (Studiengruppe: 0/91; Kontrollgruppe: 6/88; $p = 0,0143$) [Eibl MM, 1988].

Ansäuern der Milch mit HCL:

Untergewichtige FG sind häufig hypochlorämisch und ihr Gastrointestinaltrakt ist oft mit gram-neg. Bakterien besiedelt. Carrion et al. führten eine Studie durch, die prüfen sollte, ob die Kolonisierung des Darmes mit Bakterien vom Magen-pH-Wert abhängig sei und ob diese Kolonisierung kausal mit der Inzidenz einer NEC in Verbindung stehe. 68 FG wurden in die Studie eingeschlossen. In einer Doppel-Blind-Studie wurde 34 Kindern jeweils 0,01–0,02 ml HCL pro ml Milch zugeführt, bei 34 Kindern der Kontrollgruppe wurde der Milch nur Wasser beigemischt. Der mediane Magen-pH-Wert der Studiengruppe (3,0) war mit einem $p < 0,001$ signifikant niedriger als der pH-Wert der Kontrollgruppe (4,0). Die bakterielle Besiedelung korrelierte stark mit einem pH-Wert über 4 ($p < 0,001$). Die Inzidenz der NEC war mit einem $p = 0,02$ in der Studiengruppe (1/34) signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (8/34). Das Ergebnis dieser Studie ist, dass ein niedriger Magen-pH-Wert durch Ansäuern der Milch die bakterielle Proliferation hemmt und somit die Inzidenz der NEC verringert [Carrion V, 1990].

Anreicherung der Nahrung mit Arginin:

Zamora et al. führten eine Studie durch, die prüfen sollte, ob die L-Arginin-Konzentration (als Substrat für die NO-Synthese) bei an einer NEC erkrankten FG niedriger sei als bei Kontrollkindern. NO gilt als ein wichtiger Neurotransmitter, der die Relaxation der glatten Muskulatur bewirkt und somit auch die mesenterale Durchblutung fördert. Zusätzlich stellt NO laut Zamora einen anti-inflammatorischen

Mediator dar, der die Integrität der Mukosabarriere in Entzündungssituationen aufrechterhält. 53 Kinder wurden in die Studie eingeschlossen. Jeweils an den Tagen 3, 7, 14 und 21 p.p. wurde bei allen die Argininkonzentration gemessen. Bei 11 Kindern, die eine NEC (Stadium I–III) entwickelten wurde zusätzlich kurz vor Therapiebeginn eine Blutprobe zur Bestimmung der L-Arginin-Konzentration abgenommen. Mit einem $p < 0,032$ war die Argininkonzentration bei den NEC-Kindern signifikant niedriger als bei den nicht erkrankten Kindern. Abzüglich der Kinder, die nur eine NEC im Stadium I entwickelten, die letztlich nicht ganz bewiesen war, ergab sich weiterhin eine niedrigere Argininkonzentration bei den Kindern mit NEC-Stadium II und III ($n = 7$), allerdings ohne Signifikanz ($p = 0,16$).

Laut den Autoren dieser Studie könnte eine Zufuhr von Arginin p.p. bei gefährdeten FG einen vorteilhaften Effekt bezüglich der NEC-Inzidenz erzielen [Zamora SA, 1997].

Ernährung mit Proteinhydrolysat:

Mihatsch et al. untersuchten in einer kontrollierten Studie, ob Proteinhydrolysat-frühgeborenennahrung (HPF) die Nahrungstoleranz bei VLBW- Patienten verbessert. 68 Kinder bekamen HPF, 68 Kinder bekamen eine Standardformelnahrung, falls Muttermilch nicht verfügbar war.

Mit einem $p < 0,05$ war der Zeitpunkt des vollständigen Nahrungsaufbaus in der HPF-Gruppe signifikant früher als in der anderen Gruppe ($12,3 \pm 5$ versus $14,8 \pm 6$ Tage) [Mihatsch WA, 2001].

Phospholipid-angereicherte Nahrung:

Carlson et al. untersuchten den Einfluss einer mit Phospholipiden aus Eigelb angereicherten Formelnahrung auf die NEC-Inzidenz.

119 Kinder wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe A ($n = 85$) wurde mit Standardformelnahrung und Gruppe B ($n = 34$) mit angereicherter Nahrung (phospholipidhaltig) ernährt.

Es ergab sich eine signifikant niedrigere NEC-Inzidenz bei mit Phospholipiden ernährten Kindern ($1/34$ vs. $15/85$, $p < 0,05$) [Carlson SE, 1998].

Mögliche Wirkweise der Phospholipide:

Eine mit Phospholipiden (aus Eigelb gewonnen) angereicherte Nahrung stellt mehr Phosphatidylcholin, Arachidonsäure und Dokosahexaensäure bereit als herkömmliche Formelnahrung.

Phospholipide sind Bestandteil der Mukosamembran und Ausgangssubstanz für die Bildung von intestinalem Surfactant. Eicosanoide aus Arachidonsäure wirken vasodilatatorisch, regulieren die Peristaltik und Sekretionsvorgänge und steigern sowohl das intestinale Schleimhautwachstum als auch die Schleimproduktion intestinaler Zellen. Cholin (aus Phosphatidylcholin) ist ein Substrat für die Produktion des intestinal vasodilatatorisch wirkenden Neurotransmitters Acetylcholin. Eine oder mehrere dieser Komponenten könnten die Reifung der Darmschleimhaut bewirken und somit die Inzidenz der NEC verringern [Carlson SE, 1998].

Zufuhr von Probiotika (magensäure-, gallensäureresistente und sauerstoffunempfindliche Keime u.a. Bifidobakterien, Lactobacillus):

Lin zeigte, dass Infloran (ein Präparat mit Lactobacillus acidophilus und Bifidobacterium infantis) die NEC-Inzidenz bei untergewichtigen FG reduziert.

180 FG in der Studiengruppe bekamen zweimal täglich Infloran mit Muttermilch vermischt. 187 FG wurden in die Kontrollgruppe aufgenommen und bekamen nur Muttermilch. Das Ergebnis war eine signifikant niedrigere Inzidenz der NEC im Stadium II und III in der Studiengruppe (2/180 vs. 10/187; $p = 0,04$) [Lin H, 2005].

Zufuhr von Präbiotika (z.B. Oligosaccharide):

Präbiotika d.h. Kohlenhydrate (Oligosaccharide), die durch die Darmenzyme nicht verdaut werden und im Dickdarm eine wesentliche Kohlenhydratquelle für die dort ansässige Bifidus- und Lactobacillusflora darstellen, stimulieren die vorhandene bzw. gewünschte Flora, können potenziell pathogene Keime verdrängen und über eine pH-Verschiebung deren Wachstum verhindern [Gibson GR, 1995; Catala I, 1999].

Ernährung mit Muttermilch:

In einem 2004 erschienenen Übersichtsartikel beschreibt Updegrave die Vorteile einer Ernährung von allen Neugeborenen, ob Frühgeborene oder kranke Reifgeborene, mit Muttermilch.

Ausschlaggebend für diese Empfehlung sind:

1. **Der Gehalt an PAF-AH** in der Muttermilch, ein Enzym das den proinflammatorischen PAF schnell degradieren kann.
2. **Die schnellere Reifung der Darmwand** unter Muttermilchernährung, in dem Sinne, dass die Permeabilität des Darmepithels unter Muttermilch im Gegensatz zu Formelnahrung schneller abnimmt. Die anfänglich sinnvolle, zur Aufnahme von mütterlichen Immunglobulinen besonders hohe Permeabilität des Darmepithels bei FG, erlaubt eben auch das Eindringen von größeren Molekülen, wie Bakterien, Virenpartikel und Toxinen.
3. **Der Gehalt an protektiven Bifidobakterien** und die **Abwesenheit von schädlichen Bakterien** in der Muttermilch.

[Updegrave K, 2004; Catassi C, 1995]

5 ZIELSETZUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es anhand einer retrospektiven matched-pair Analyse Risikofaktoren für eine histologisch gesicherte NEC im Bereich der Ernährung zu untersuchen. Dazu wurden alle über einen Zeitraum von sechs Jahren an einer histopathologisch gesicherten NEC und in einer der kinderchirurgischen Abteilungen in München operierten Kinder mit gepaarten Kontrollkindern verglichen.

Folgende Fragestellungen sollen in dieser Arbeit untersucht werden:

- Hängt der Zeitpunkt, die Art und die Menge der ersten enteralen Ernährung mit der NEC-Inzidenz zusammen?
- Hängt die Höhe der täglichen enteralen Nahrungsmenge und die tägliche Steigerungsrate der enteralen Ernährung mit der NEC-Inzidenz zusammen?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des ersten Stuhlganges p.p. und der NEC-Inzidenz?
- Hängt die Art der Ernährung (Muttermilch, Formelnahrung) mit der NEC-Inzidenz zusammen?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der vollständigen enteralen Ernährung ($> 120 \text{ ml/kg/d}$ oder $> 150 \text{ ml/kg/d}$) und der NEC-Inzidenz?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen der Menge der Magenreste und verworfenen Magenreste (blutig, gallig) und der NEC-Inzidenz?

In einer anderen Doktorarbeit von Frau Katinka Eisele wird bei diesen Patienten der Zusammenhang zwischen nicht-nutritiven Risikofaktoren und der NEC untersucht („Nicht-nutritive Risikofaktoren für eine Nekrotisierende Enterokolitis“, Dissertation von Katinka Eisele, 2005).

6 METHODE UND AUSWERTUNG

6.1 Material und Methode

In der vorliegenden retrospektiven Fallkontrollstudie wurden alle Früh- und Reifgeborenen eingeschlossen, die von 1994 bis 1999 in einer Münchner Klinik geboren und in einer Münchner Klinik an einer NEC operiert wurden (Kinderklinik des 3. Ordens, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. v. Haunerschen Kinderspital, Kinderklinik und Poliklinik im Städtischen Krankenhaus München-Schwabing) und somit das NEC-Stadium III nach Bell und Walsh erfüllten.

Der positive chirurgische oder pathologische Bericht war ausschlaggebend für den Einschluss der Patienten in die Studie.

Ausschlusskriterien waren andere Darmerkrankungen wie isolierte Darmperforation, Invagination, Mekoniumileus, intestinale Atresien oder Stenosen, unvollständige Akten (> 2 Fehltag, n = 3) und einen Verlauf vom Tag der Geburt bis zum OP-Tag > 3 Monate (n = 2).

Für die Suche nach NEC-Patienten wurden OP-Bücher, Stationsbücher und radiologische Dokumentationen zu Hilfe genommen.

Durch die täglichen Dokumentationsbögen der jeweiligen Stationen, die Pflegeberichte und die ärztlichen Aufzeichnungen wurde der Verlauf von Geburt bis Operation für jeden Patienten nachvollzogen.

Durch die Dokumentationsbögen der Gynäkologie konnte der Verlauf von Schwangerschaft und Entbindung nachvollzogen werden.

Dokumentiert wurde anhand eines standardisierten Erfassungsbogen.

Folgende Parameter aus dem Bereich Ernährung wurden erfasst und ausgewertet:

- Erste Mahlzeit p.p. (Zeitpunkt, Menge und Art der ersten enteralen Ernährung)
- Erster Stuhlgang p.p. (Zeitpunkt, mit oder ohne rektaler Spülung)
- Tägliches Gesamtvolumen der oralen Ernährung, daraus errechenbar die tägliche Steigerung der enteralen Ernährung
- Art der enteralen Ernährung (Muttermilch oder Formelnahrung)

- Tägliches Volumen der Magenreste
- Tägliches Volumen der verworfenen Magenreste

Zusätzliche Parameter wurden von einer Mitdoktorantin untersucht:

- Allgemeine Parameter zum Schwangerschaftsverlauf und Entbindung
- Vitalparameter
- Apnoen/Bradykardien
- Beatmungsparameter
- Medikamente mit Einfluss auf Durchblutung oder mit hoher Osmolarität
- Darmflora

Jedem NEC-Patienten wurde nach folgenden Kriterien ein Kontrollkind zur Abschätzung des Einflusses möglicher Risikofaktoren für die Ausbildung einer NEC zugeordnet:

- Gleiche Geburtsklinik
- Vergleichbares Gestationsalter (+/- 2 Wochen)
- Vergleichbares Geburtsgewicht (+/- 200 g)
- Möglichst gleiches Geschlecht
- Bei Mehrlingsgeburten möglichst ebenfalls ein Kind aus einer Mehrlingsgeburt
- Möglichst zeitnahes Geburtsdatum
- Gleiche Länge des Krankenhausaufenthaltes

Pro Patient und Kontrollkind wurden insgesamt maximal 28 Tage erfasst und zwar die ersten zwei Wochen nach Geburt und die zwei Wochen unmittelbar vor der Operation. Der Operationstag eines NEC-Kindes entspricht dem letzten Tag der Dokumentation des zugeordneten Kontrollkindes.

Die Vergleichskinder wurden in einem gekürzten Dokumentationsbogen erfasst, da sich nach Erfassung der Daten der NEC-Kinder herausstellte, dass einige der gewünschten Parameter unzureichend oder gar nicht während des stationären Aufenthaltes dokumentiert worden waren und somit für die Arbeit irrelevant geworden sind.

6.2 Statistische Auswertung

Die Datenerfassung aus den Akten erfolgte mit dem oben erwähnten Dokumentationsbogen. Zur Erstellung von Tabellen und Grafiken wurden die Programme Word und Excel verwendet. Die statistische Erfassung und Auswertung erfolgte mit den bekannten statistischen Programmpaketen SPSS und BMDP.

Für stetige Daten wurde zum Vergleich der beiden Gruppen (NEC- und Kontrollgruppe) der U-Test von Mann-Whitney-Wilcoxon verwendet. Dieser Test wurde angewendet, weil die Voraussetzung für den entsprechenden parametrischen Test, dem studentischen t-Test, vor allem wegen der verhältnismäßig großen Streuung nicht erfüllt waren. Für qualitative und klassierte Daten wurde der Chi-Quadrat-Test von Pearson bzw. der exakte Test von Fisher verwendet, je nachdem, ob die zu den Klassenhäufigkeiten gehörigen Erwartungswerte größer als 10 bzw. kleiner als 10 waren.

Die Ergebnisse werden in Bezug auf das Signifikanzniveau entsprechend der folgenden Einteilung interpretiert:

- **nicht signifikant** mit einem $p > 0,05$
- **signifikant** mit einem $p \leq 0,05$
- **sehr signifikant** mit einem $p \leq 0,01$
- **hoch signifikant** mit einem $p \leq 0,001$

7 ERGEBNISSE

7.1 Beschreibung des Patientengutes

Im untersuchten Zeitraum wurden in den Münchner Kliniken insgesamt 66 Kinder an einer histologisch gesicherten NEC operiert.

Zwei Patientenakten waren nicht auffindbar, in drei Fällen waren die Akten unvollständig und zwei weitere Kinder entwickelten die NEC erst drei Monate p.p.

Von den 59 erfassten NEC-Kindern handelt es sich um 51 Früh- und 8 Reifgeborene (Abbildung 3).

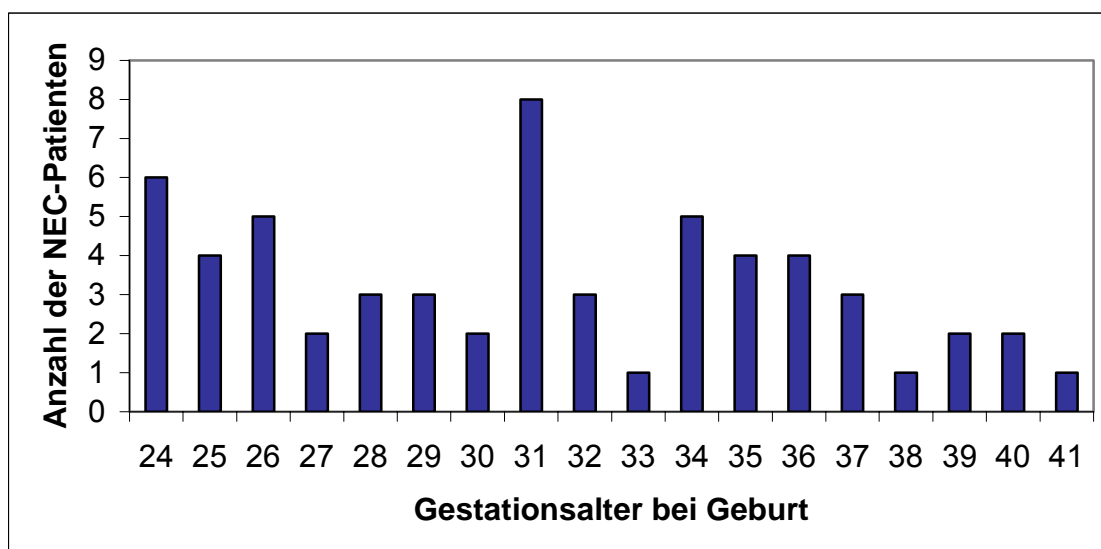


Abb. 7.1: Häufigkeit aller NEC-Patienten (n = 59) bezogen auf das Gestationsalter bei Geburt

18 NEC-Kinder stammten aus einer Mehrlingsgeburt (Kontrollgruppe: 11).

Das Verhältnis weiblich zu männlich betrug bei den erkrankten Kindern 24 zu 35 (Kontrollgruppe: 29 zu 30).

Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilung ($p = 0,1991$ nach exaktem Fisher-Test) sowie der Mehrlingsgeburten ($p = 0,4593$ nach exaktem Fisher-Test).

Das Geburtsgewicht betrug im Durchschnitt 1338 g (Kontrollgruppe: 1405 g).

Das Entlassungsgewicht betrug im Durchschnitt 2845 g (Kontrollgruppe: 2420 g).

Vier Kinder verstarben (Kontrollgruppe: 1 Kind) (Tab. 7.1).

Allgemeine Parameter		NEC-Gruppe (n = 59)	Kontrollgruppe (n = 59)
Mehrlingsgeburt	n	18	11
Geschlecht	weiblich	24	29
	männlich	35	30
Gestationsalter	Median (Spanne)	31,3 SSW (24,1–41,5)	30,8 SSW (23,4–40,0)
Frühgeburt	n	51	51
Geburtsgewicht	Median (Spanne)	1338 g (530–3600 g)	1405 g (530–3435 g)
SGA	n	16	11
Geburtsgröße	Median (Spanne)	40 cm (28–51)	40 cm (29–50)
Kopfumfang	Median (Spanne)	28,5 cm (21–35)	28,5 cm (20–35)
Stationäre Verweildauer	Median (Spanne)	14 Tage (3–52)	14 Tage (3–52)
Gewicht bei Entlassung	Median (Spanne)	2845 g (1920–4610)	2420 g (775–3580)
Körpergröße bei Entlassung	Median (Spanne)	48 cm (44–56,5)	46 cm (35–50,5)
Tod	n	4	1

Tab. 7.1: Allgemeine Parameter der NEC-Gruppe und Kontrollgruppe im Vergleich

Das Geburtsgewicht betrug bei den meisten Patienten < 2500 g („low-birthweight-infants“), wobei der große Anteil an „very-low-birthweight- infants“ (< 1500 g) auffällt (Abb. 7.2).

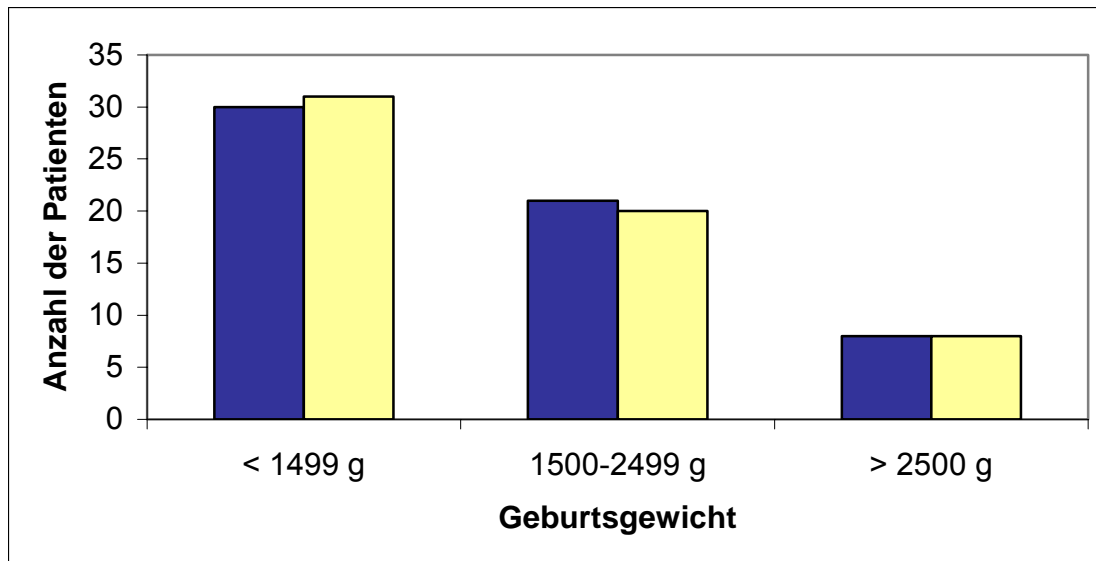


Abb. 7.2: Geburtsgewicht der NEC-Kinder (n = 59) und der Kontrollgruppe (n = 59) im Vergleich

NEC-Kinder: blauer Balken

Kontrollgruppe: gelber Balken

7.2 Stationäre Morbidität

In Abbildung 5 sind einige wichtige postnatale pathologische Befunde im Vergleich beider Gruppen aufgeführt.

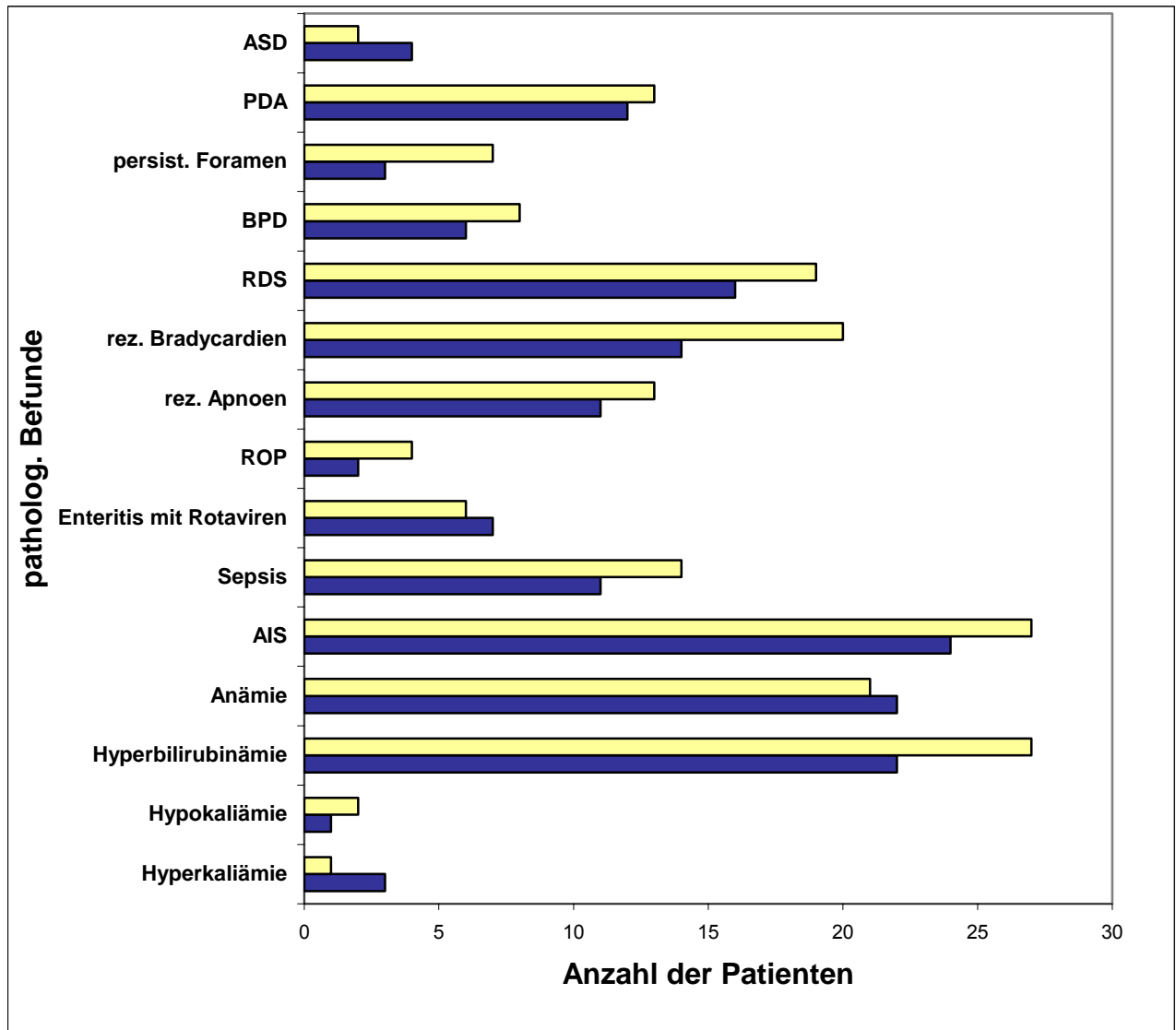


Abb. 7.3: Perinatale Befunde der NEC-Kinder und der Kontrollgruppe im Vergleich.

NEC-Kinder: blauer Balken

Kontrollgruppe: gelber Balken

7.3 Operationsverlauf

Im Median wurden die Kinder am 14. Lebenstag operiert mit einer Spanne zwischen 3 und 52 Tagen (Abbildung 6).

Entsprechend der Länge des Krankenhausaufenthaltes von Geburt bis Operation jedes NEC-Kind wurde das passende Kontrollkind über die gleiche Länge dokumentiert, um vergleichbare Phasen nach Geburt untersuchen zu können.

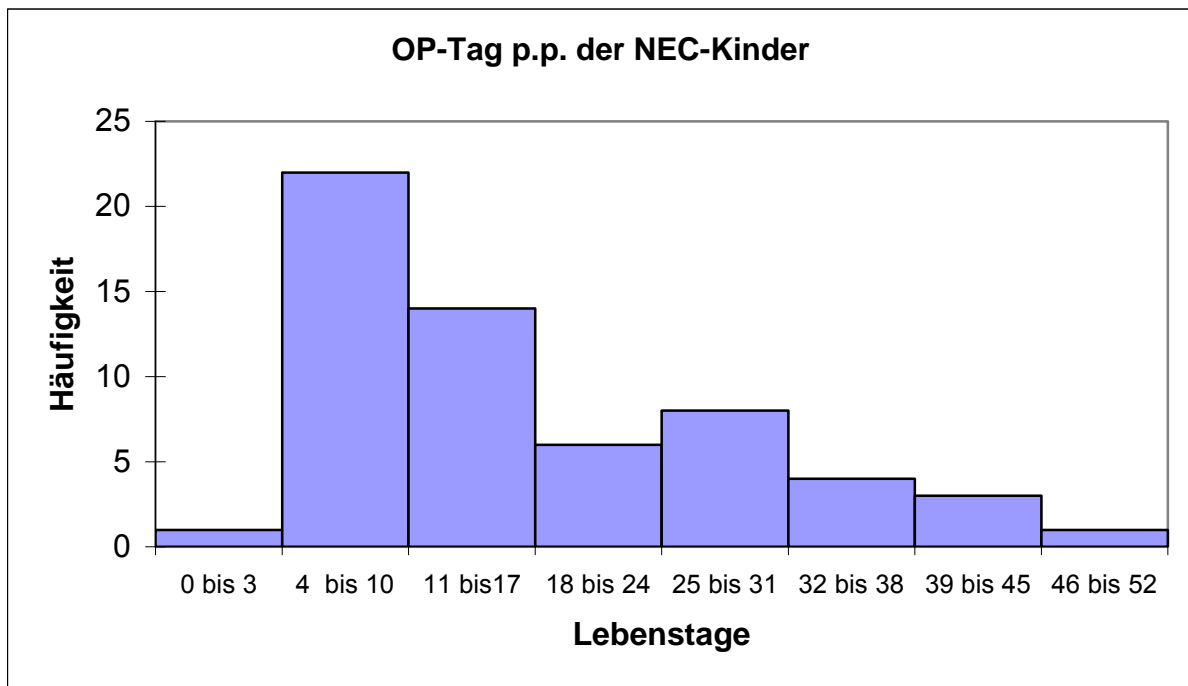


Abb. 7.4: Zeitpunkt der Operation der NEC-Kinder

Von der NEC betroffen waren in absteigender Häufigkeit folgende Darmabschnitte (Abb. 7): Ileum (n = 28), Colon transversum (n = 26), Colon ascendens (n = 23), Colon descendens (n = 17) und Sigma (n = 14).

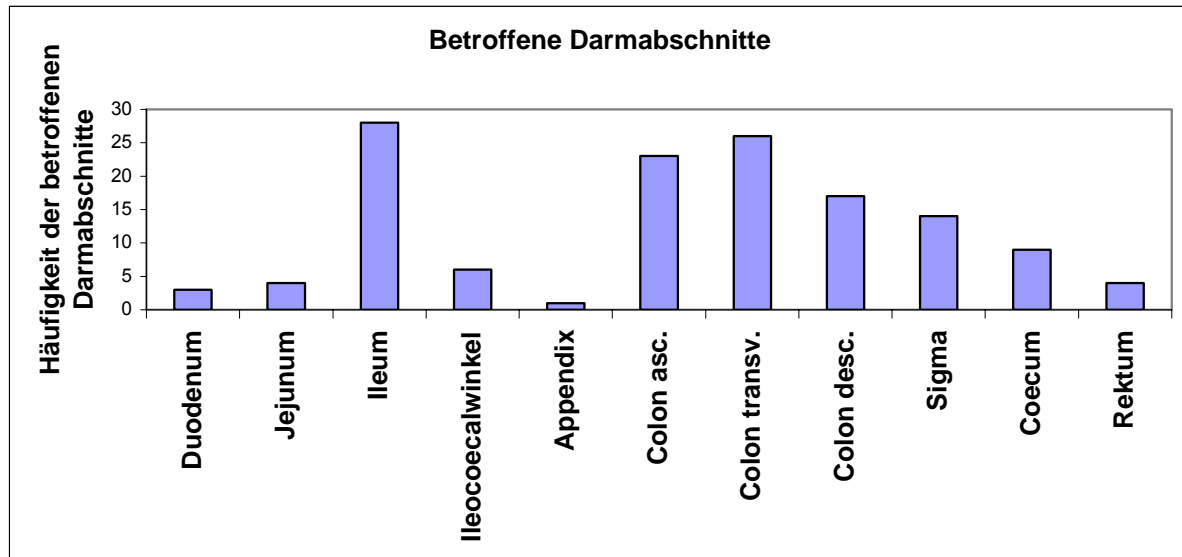


Abb. 7.5: Lokalisationsbefunde der NEC im Gastrointestinaltrakt
(z.T. mehrere Lokalisationen pro NEC-Kind)

Von den 59 NEC-Kindern wurden 13 im Dr. von Haunerschen Kinderspital, 15 in der Kinderklinik des 3. Ordens und 28 in der Kinderklinik München-Schwabing operiert. Die Operation fand im Median am 14. Lebenstag p.p. statt (Spanne 3–52 Tage). In 17 Fällen fand sich intraoperativ eine offene, in 7 Fällen eine gedeckte Perforation. In 35 Fällen war keine Perforation nachweisbar. Eine einfache Anus-*praeter*-Anlage erfolgte bei 45 Kindern, eine doppelte Anus-*praeter*-Anlage bei 9 Kindern. Bei 5 Kindern erfolgte eine primäre Anastomose. Die Dauer vom Operationstag bis zur Anus-*praeter*-Rückverlagerung betrug im Median 111 Tage (Spanne 19–317 Tage).

Insgesamt traten bei 21 Patienten Komplikationen nach der Operation auf, 9 Patienten mussten erneut operiert werden. 5 Kinder entwickelten postoperativ eine Anämie, jeweils 4 Kinder erlitten ein temporäres Nierenversagen und eine postoperative Stenose im Resektionsbereich, jeweils 3 Kinder wurden nachbeatmet und entwickelten eine Sepsis, 2 Kinder hatten rezidivierende Bradykardien, jeweils 1 Kind entwickelte einen abdominalen Abszess, eine Verbrauchskoagulopathie, ein Kurzdarmsyndrom, ein Hydrocephalus und eine Leisten-Hoden-Inkarzeration.

Eine Reoperation erfolgte in 4 Fällen aufgrund einer Stenose im Resektionsbereich, in 3 Fällen aufgrund einer bleibenden schlechten klinischen Situation zur Nachresektion und in 2 Fällen zur Anlage eines Doppel-Anus-*praeter*.

7.4 Risikoindex

Daten zur Schwangerschaft und zur unmittelbaren postpartalen Phase wurden genutzt, um alle Kinder einem Risikoindex zuzuordnen, der als Indikator für eine Gefährdung bezüglich der NEC gesehen werden kann, und um eventuelle Unterschiede in beiden Gruppen zu detektieren (Tab. 7.2).

Der Index beinhaltet folgende Parameter:

- **Mütterliche Parameter:** Vorhandensein von Hypertonus, HELLP/Gestose, Rauchen in der Schwangerschaft, pathologischem CTG
- **Kindliche objektive Parameter:** Vorhandensein von einem APGAR-Wert < 7 nach 5 min und NS pH-Wert bei Geburt < 7,2
- **Kindliche subjektive Parameter:** Vorhandensein von Herzfehler, AIS, SSW bei Geburt < 32, Gewicht bei Geburt < 1500 g, Vergabe eines zusätzlichen Punktes bei einem Geburtsgewicht < 1000 g
- **Weitere kindliche Parameter bezüglich des Outcomes:** Vorhandensein von Sepsis, FiO₂-Wert bei Geburt > 0,21, mechanische Ventilation, IVH, PDA

Pro Parameter wurde bei Vorhandensein ein Punkt vergeben.

Die Spanne liegt zwischen 0 Punkten (maximal guter Zustand) und 16 Punkten (maximal schlechter Zustand).

Parameter zur Bestimmung des Risikoindex		NEC (n = 59)	Kontrolle (n = 59)
		n	n
Hypertonus	ja	9	0
	nein	50	59
HELLP/ Gestose	ja	9	5
	nein	50	54
Rauchen	ja	3	4
	nein	56	55
CTG path.	ja	14	13
	nein	45	46
Apgar < 7,5 min	ja	8	5
	nein	51	54
NS-pH < 7,2	ja	9	7
	nein	50	52
Herzfehler	ja	16	16
	nein	43	43
AIS	ja	24	27
	nein	35	32
SSW < 32	ja	33	30
	nein	26	29
Gewicht < 1500 g	ja	30	31
	nein	29	28
Gewicht < 1000 g	ja	18	19
	nein	41	40
Sepsis	ja	16	14
	nein	43	45
FiO ₂ > 0,21	ja	14	16
	nein	45	43
Mechanische Ventilation	ja	26	29
	nein	33	30
IVH	ja	8	4
	nein	51	55
PDA	ja	12	13
	nein	47	46

Tab. 7.2: Parameter zur Bestimmung des Risikoindex im Vergleich zwischen NEC-Gruppe und Kontrollgruppe

Aus allen Parametern ergeben sich folgende Berechnungen:

Risikoindex (0–16 Punkte):

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 4; Spanne: 0–12
- Kontrollgruppe (n = 59): Median: 4; Spanne: 0–9
- p-Wert: $p = 0,7285$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Es besteht also kein signifikanter Unterschied zwischen der NEC-Gruppe und der Kontrollgruppe bezüglich der Voraussetzungen, dargestellt in Form eines Risikoindex. Durch diese nachgewiesene Strukturgleichheit der beiden Gruppen ist die Interpretation von Ergebnissen im Bereich der enteralen Ernährung als Riskofaktor vereinfacht.

7.5 Ernährung

7.5.1 Enterale Ernährung allgemein

Von allen Kindern (NEC-Kinder und Kontrollkinder) mit $n = 118$ wurden 117 Kinder oral ernährt. Ein Kind aus der Kontrollgruppe bekam während der ersten drei Lebensstage nur parenterale Ernährung.

Anzahl der Kinder mit enteraler Ernährung:

- NEC-Gruppe: 59/59
- Kontrollgruppe: 58/59
- p-Wert: $p = 1,000$ (exakter Fisher-Test)

7.5.2 Nahrungskarenz vor der Operation in der NEC-Gruppe

Einen Tag vor der Operation bekamen die Kinder in der NEC-Gruppe im Median keine enterale Ernährung mehr (Spanne der Nahrungskarenz: OP-Tag bis 7 Tage vor OP).

7.5.3 Ernährungsmanagement in den letzten zwei Tagen vor der Operation

Anzahl der Kinder mit Verringerung der Nahrungsmenge oder gleichbleibender Nahrungsmenge von Tag 2 vor OP auf Tag 1 und auf OP-Tag (an beiden Tagen):

- NEC-Gruppe: 37/59
- Kontrollgruppe: 9/59
- p-Wert: $p < 0,0001$ (Chi-Square-Test)

Anzahl der Kinder mit Verringerung der Nahrungsmenge oder gleichbleibender Nahrungsmenge von Tag 2 vor OP auf Tag 1 oder auf OP-Tag (mind. an einem von beiden Tagen):

- NEC-Gruppe: 58/59
- Kontrollgruppe: 34/59
- p-Wert: $p < 0,0001$ (Chi-Square-Test)

Anzahl der Kinder mit Verringerung der Nahrungsmenge von Tag 2 vor OP auf Tag 1 und auf OP-Tag (an beiden Tagen):

- NEC-Gruppe: 23/59
- Kontrollgruppe: 2/59
- p-Wert: $p < 0,0001$ (Chi-Square-Test)

Die Verringerung der Nahrungszufuhr oder gleichbleibende Nahrungszufuhr in der NEC-Gruppe an den zwei Tagen vor Operation ist bereits als Reaktion auf eine klinische Verschlechterung, evtl. schon mit dem Verdacht auf eine NEC zu sehen. Um Falschinterpretationen im Vergleich der beiden Gruppen zu vermeiden, werden die zwei Tage vor Operation in folgenden Berechnungen nicht einbezogen.

7.5.4 Erste Mahlzeit p.p.

Zeitpunkt der ersten Mahlzeit in Stunden p.p.:

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 5,5; Spanne: 0,5–192
- Kontrollgruppe (n = 58): Median: 5; Spanne: 1–78

- p-Wert: $p = 0,8295$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Erste Mahlzeit p.p. in ml/ kg Körpergewicht:

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 1,89; Spanne: 0,4–20,5
- Kontrollgruppe (n = 58): Median: 1,95; Spanne: 0,7–12,1
- p-Wert: $p = 0,2572$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Zeitpunkt der ersten unverdünnten Mahlzeit in Tagen p.p. :

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 2; Spanne: 1–21
- Kontrollgruppe (n = 57): Median: 2; Spanne: 1–9
- p-Wert: $p = 0,1472$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Erste unverdünnte Mahlzeit p.p. in ml/ kg Körpergewicht:

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 11,32; Spanne: 0,6–53,6
- Kontrollgruppe (n = 57): Median: 9,3; Spanne: 0,9–102,4
- p-Wert: $p = 0,5399$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Anzahl der Kinder, deren erste Mahlzeit aus einer unverdünnten Formelnahrung bestand:

- NEC-Gruppe: 10/59
- Kontrollgruppe: 5/58
- p-Wert: $p = 0,2687$ (exakter Fisher-Test)

Anzahl der Kinder, deren erste Mahlzeit aus einer verdünnten Formelnahrung bestand:

- NEC-Gruppe: 49/59
- Kontrollgruppe: 53/58
- p-Wert: $p = 0,2687$ (exakter Fisher-Test)

7.5.5 Menge der täglichen Nahrungszufuhr**Gesamtmenge der enteralen Nahrungszufuhr an den Tagen 1 und 2 p.p. in ml/kg Körpergewicht:**

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 25; Spanne: 0–117,6
- Kontrollgruppe (n = 58): Median: 25,56; Spanne: 1,8–186,8
- p-Wert: $p = 0,4870$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Gesamtmenge der enteralen Nahrungszufuhr an den Tagen 1 bis 7 p.p. in ml/kg Körpergewicht:

- NEC-Gruppe (n = 51): Median: 236,06; Spanne: 0–756,3
- Kontrollgruppe (n = 51): Median: 254,59; Spanne: 53,7–1104,6
- p-Wert: $p = 0,2144$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Gesamtmenge der enteralen Nahrungszufuhr von Geburt bis Tag 2 vor OP in ml/kg Körpergewicht:

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 380,17; Spanne: 12,3–4204
- Kontrollgruppe (n = 58): Median: 640,51; Spanne: 1,8–4525
- p-Wert: $p = 0,3702$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Gesamtmenge der enteralen Nahrungszufuhr von Tag - 6 bis Tag - 2 vor OP in ml/kg Körpergewicht:

- NEC-Gruppe (n = 51): Median: 293,83; Spanne: 0–1383
- Kontrollgruppe (n = 51): Median: 494,2; Spanne: 30,66–1210
- p-Wert: $p = 0,2903$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Gesamtmenge der enteralen Nahrungszufuhr von Tag -3 bis Tag -2 vor OP in ml/kg Körpergewicht:

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 108,36; Spanne: 0–598
- Kontrollgruppe (n = 58): Median: 174,27; Spanne: 0–502
- p-Wert: $p = 0,1303$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Gesamtmenge der enteralen Nahrungszufuhr von Tag 1 bis Tag 14 in ml/kg Körpergewicht:

- NEC-Gruppe (n = 31): Median: 712; Spanne: 78–1525)
- Kontrollgruppe (n=31): Median: 1026; Spanne: 225–2054
- p-Wert: $p = 0,0602$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Gesamtmenge der enteralen Nahrungszufuhr von Tag -14 bis Tag -2 vor OP in ml/kg Körpergewicht:

- NEC-Gruppe (n = 31): Median: 1170; Spanne: 12,6–3012)
- Kontrollgruppe (n = 31): Median: 1581; Spanne: 277–2662)
- p-Wert: p = 0,2233 (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

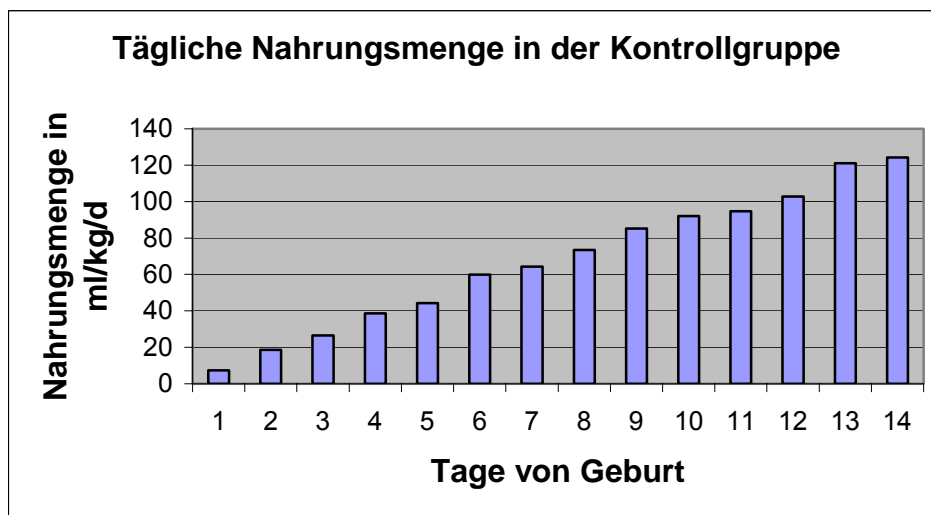


Abb. 7.6: Darstellung der täglichen Nahrungsmenge im Median in ml/kg Körpergewicht aller Kontrollkinder von Geburt bis Tag 14

(abnehmende Fallzahl: Tag 1: n = 59, Tag 4: n = 58, Tag 7: n = 51, Tag 10: n = 39, Tag 13: n = 34, Tag 14: n = 31)

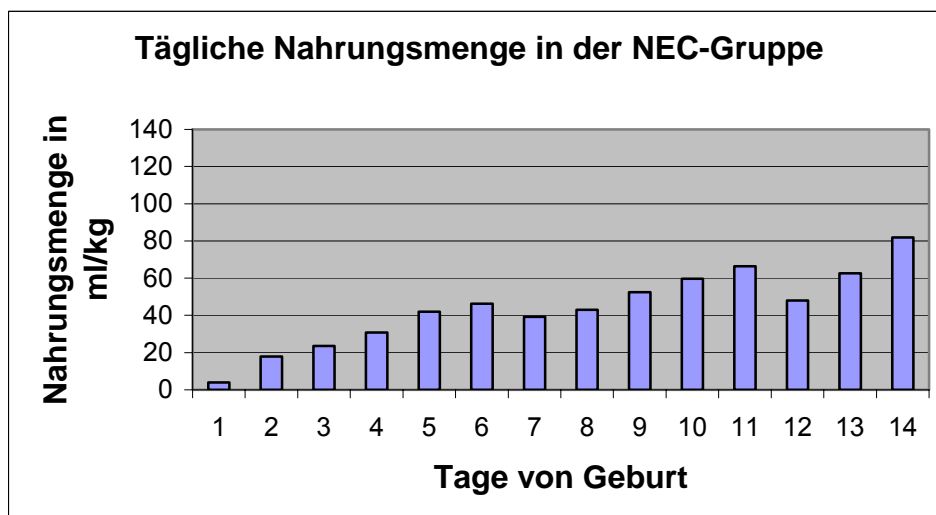


Abb. 7.7: Darstellung der täglichen Nahrungsmenge im Median in ml/kg Körpergewicht aller NEC-Kinder von Geburt bis Tag 14

(abnehmende Fallzahl: Tag 1: n = 59, Tag 4: n = 58, Tag 7: n = 51, Tag 10: n = 39, Tag 13: n = 34, Tag 14: n = 31)

7.5.6 Erster Stuhlgang p.p.

Zeitpunkt des ersten Stuhlgangs in Tagen p.p.:

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 2; Spanne: 1–35
- Kontrollgruppe (n = 59): Median: 1; Spanne: 1– 5
- p-Wert: $p = 0,001$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Der U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon errechnet mit einem $p = 0,001$ zwar einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Aufgrund eines Ausreißers in der NEC-Gruppe lässt sich das Ergebnis aber als nicht bedeutend bewerten. Nachforschungen über diesen Ausreißer in den Akten ergaben eine intrauterine Gastroschisis bei diesem Patienten, die am Tag der Geburt noch operativ behoben wurde. Postoperativ kam es dann an Tag 35 p.p. zum ersten Stuhlgang.

Sieht man von dem einen Ausreißer in der NEC-Gruppe ab, so ergibt sich in beiden Gruppen im Median der 1. Tag p.p.

Anzahl der Kinder, die rektal gespült wurden, um das Absetzen von Mekonium zu bewirken:

- NEC-Gruppe: 8/59
- Kontrollgruppe: 10/59
- p-Wert: $p = 0,7986$ (exakter Fisher-Test)

7.5.7 Muttermilchernährung

Anzahl der Kinder, die mindestens einmal Muttermilch bekamen:

- NEC-Gruppe: 34/59
- Kontrollgruppe: 38/58
- p-Wert: $p = 0,4486$ (exakter Fisher-Test)

Zeitpunkt der ersten Muttermilchgabe in Tagen p.p.:

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 4; Spanne: 0–21
- Kontrollgruppe (n = 58): Median: 4; Spanne: 0– 11

- p-Wert: $p = 0,8358$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Erste Muttermilch in ml/kg Körpergewicht:

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 4,29; Spanne: 0–183,2
- Kontrollgruppe (n = 58): Median: 8,78; Spanne: 0–69,2
- p-Wert: $p = 0,3273$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Gesamtmenge der Muttermilchzufuhr von Geburt bis Tag -2 vor OP in ml/kg**Körpergewicht:**

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 18,09; Spanne: 0–2367
- Kontrollgruppe (n = 58): Median: 59,17; Spanne: 0–2469
- p-Wert: $p = 0,3132$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Gesamtmenge der Muttermilchzufuhr von Tag 1 bis Tag 3 in ml/kg**Körpergewicht:**

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 0; Spanne: 0–26,4
- Kontrollgruppe (n = 58): Median: 0; Spanne: 0–25
- p-Wert: $p = 0,3319$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Gesamtmenge der Muttermilchzufuhr von Tag 1 bis Tag 7 in ml/kg**Körpergewicht:**

- NEC-Gruppe (n = 51): Median: 0; Spanne: 0–274,8
- Kontrollgruppe (n = 51): Median: 15,96; Spanne: 0–410
- p-Wert: $p = 0,1330$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Gesamtmenge der Muttermilchzufuhr von Tag -6 bis Tag -2 Vor OP in ml/kg**Körpergewicht:**

- NEC-Gruppe (n = 51): Median: 7,52; Spanne: 0–832
- Kontrollgruppe (n = 51): Median: 59,17; Spanne: 0–956
- p-Wert: $p = 0,1559$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Gesamtmenge der Muttermilchzufuhr von Tag -3 bis Tag -2 vor OP in ml/kg**Körpergewicht:**

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 0; Spanne: 0–335,8

- Kontrollgruppe (n = 58): Median: 16,09; Spanne: 0–392
- p-Wert: p = 0,0754 (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

7.5.8 Vollständige enterale Ernährung (> 120 ml/kg/d und 150 ml/kg/d)

Zeitpunkt der enteralen Nahrungsmenge > 120 ml/kg/d in Tagen p.p.:

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 0; Spanne: 0–33 (davon 1 Patient am Tag 1)
- Kontrollgruppe (n = 58): Median: 3,5; Spanne: 0–40 (davon 3 Kinder am letzten Tag)
- p-Wert: p = 0,2169 (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Zeitpunkt der enteralen Nahrungsmenge > 150 ml/kg/d in Tagen p.p.:

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 0; Spanne: 0–39 (davon 1 Patient am Tag 1)
- Kontrollgruppe (n = 58): Median: 0; Spanne: 0–44 (davon 1 Kinder an Tag 1, 1 Kind am letzten Tag)
- p-Wert: p = 0,4585 (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Anzahl der Tage mit einer enteralen Nahrungsmenge > 120 ml/kg/d bis Tag –2 vor OP:

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 0; Spanne: 0–19
- Kontrollgruppe (n = 58): Median: 3; Spanne: 0–21
- p-Wert: p = 0,2649 (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Anzahl der Tage mit einer enteralen Nahrungsmenge > 150 ml/kg/d bis Tag –2 vor OP:

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 0; Spanne: 0–16
- Kontrollgruppe (n = 58): Median: 0; Spanne: 0–18
- p-Wert: p = 0,5077 (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

7.5.9 Nahrungsaufbau

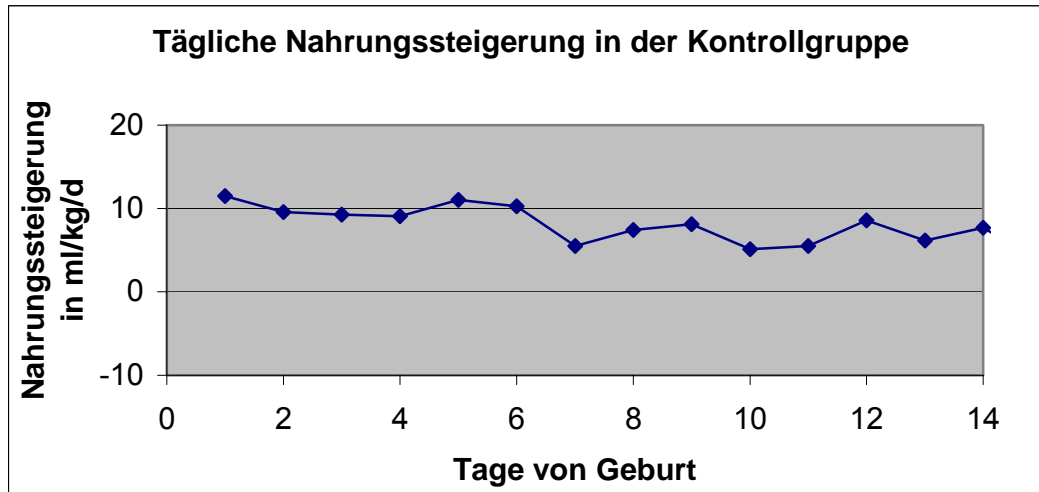


Abb. 7.8: Darstellung der täglichen Nahrungssteigerung im Median (auch negative Steigerung, d.h. Abnahme von einem auf den anderen Tag) aller Kontrollkinder in ml/kg Körpergewicht pro Tag im Verlauf von Geburt bis Tag 14 (abnehmende Fallzahl: Tag 1: n = 59, Tag 4: n = 58, Tag 7: n = 51, Tag 10: n = 39, Tag 13: n = 34, Tag 14: n = 31)

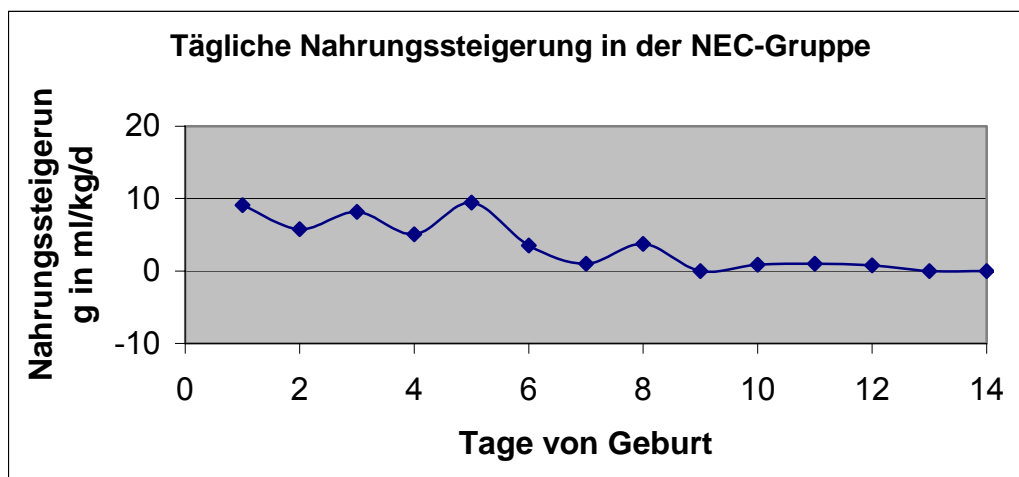


Abb. 7.9: Darstellung der täglichen Nahrungssteigerung im Median aller NEC-Kinder in ml/kg Körpergewicht pro Tag im Verlauf von Geburt bis Tag 14 (abnehmende Fallzahl: Tag 1: n = 59, Tag 4: n = 58, Tag 7: n = 51, Tag 10: n = 39, Tag 13: n = 34, Tag 14: n = 31)

Tägliche Steigerung der Nahrungszufuhr von Tag 1 bis Tag 7 in ml/kg**Körpergewicht:**

- NEC-Gruppe (n = 50): Median: 12,15; Spanne: 3,13–58,2 (nur Pat. mit ≥ 7 d von Geburt bis OP und Steigerung > 0)
- Kontrollgruppe (n = 51): Median: 10,99; Spanne: 2,9–45,9
- p-Wert: $p = 0,3736$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Tägliche Steigerung der Nahrungszufuhr von Tag -6 bis Tag -2 vor OP in ml/kg**Körpergewicht:**

- NEC-Gruppe (n = 49): Median: 13,53; Spanne: 1,46–127,86 (nur Pat. mit ≥ 7 d von Geburt bis OP und Steigerung > 0)
- Kontrollgruppe (n = 51): Median: 12; Spanne: 1,1–43,1
- p-Wert: $p = 0,5648$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Anzahl der Kinder, die mindestens einmal eine Steigerungsrate von **≥ 20 ml/kg/d vorweisen:**

- NEC-Gruppe: 42/59
- Kontrollgruppe: 34/58
- p-Wert: $p = 0,1780$ (exakter Fisher-Test)

Anzahl der Kinder, die mindestens einmal eine tägliche Steigerungsrate von **≥ 35 ml/kg/d vorweisen:**

- NEC-Gruppe: 23/59
- Kontrollgruppe: 14/58
- p-Wert: $p = 0,1118$ (exakter Fisher-Test)

Anzahl der Kinder, die mindestens einmal eine tägliche Steigerungsrate von **≥ 14 ml/kg/d vorweisen:**

- NEC-Gruppe: 52/59
- Kontrollgruppe: 47/58
- p-Wert: $p = 0,3165$ (exakter Fisher-Test)

Anzahl der Steigerungen ≥ 20 ml/kg/d pro Patient in Tagen:

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 1; Spanne: 0–8
- Kontrollgruppe (n = 58): Median: 1; Spanne: 0–10
- p-Wert: $p = 0,7915$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Anzahl der Steigerungen ≥ 35 ml/kg/d pro Patient in Tagen:

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 0; Spanne: 0–4
- Kontrollgruppe (n = 58): Median: 0; Spanne: 0–5
- p-Wert: $p = 0,2685$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Anzahl der Steigerungen ≥ 14 ml/kg/d pro Patient in Tagen:

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 3; Spanne: 0–10
- Kontrollgruppe (n = 58): Median: 3; Spanne: 0–12
- p-Wert: $p = 0,8168$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Maximale tägliche Steigerungsrate (alle Tage miteinbezogen) in ml/ kg Körpergewicht:

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 29,3; Spanne: 0–197,7
- Kontrollgruppe (n = 58): Median: 24; Spanne: 0–88
- p-Wert: $p = 0,1708$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Positive tägliche Steigerungen an Tag 1 bis 3 p.p. in ml/kg Körpergewicht:

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 11,43; Spanne: 0,9–58,2
- Kontrollgruppe (n = 58): Median: 11,06; Spanne: 2,9–45,9
- p-Wert: $p = 0,5797$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Erste Unterbrechung des Nahrungsaufbaus, d.h. erste Verringerung der Nahrungszufuhr in Tagen:

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 5; Spanne: 2–20
- Kontrollgruppe (n = 44): Median: 7; Spanne: 2–24 (15 Kinder hatten nur positive Steigerungen)
- p-Wert: $p = 0,0179$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

7.5.10 Magenrestmenge

Gesamtmenge des Magenrests an Tag 1 bis Tag 7 p.p. in ml/kg Körpergewicht:

- NEC-Gruppe (n = 51): Median: 16,15; Spanne: 0–148
- Kontrollgruppe (n = 51): Median: 20,54; Spanne: 0–77,5
- p-Wert: $p = 0,7607$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Gesamtmenge des Magenrests an Tag -6 bis Tag -2 vor OP in ml/kg Körpergewicht:

- NEC-Gruppe (n = 51): Median: 10,14; Spanne: 0–180
- Kontrollgruppe (n = 51): Median: 5,38; Spanne: 0–117,1
- p-Wert: $p = 0,2182$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Median der täglichen Magenrestmengen von Geburt bis Tag -2 vor OP in ml/kg Körpergewicht:

- NEC-Gruppe (n = 59): Median: 1,48; Spanne: 0–21,5
- Kontrollgruppe (n = 59): Median: 1,84; Spanne: 0–13,1
- p-Wert: $p = 0,7816$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Gesamtmenge des Magenrests von Geburt bis Tag -2 vor OP in ml/kg Körpergewicht:

- NEC-Gruppe (n=59): Median: 31,39; Spanne: 0 – 493,3
- Kontrollgruppe (n=59): Median: 27,03; Spanne: 0 – 279,4
- p-Wert: $p = 0,6129$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Anzahl der Kinder, die mindestens einmal Magenrest hatten (von Geburt bis Tag 2):

- NEC-Gruppe: 54/59
- Kontrollgruppe: 53/59
- p-Wert: $p = 0,3165$ (exakter Fisher-Test)

7.5.11 Verworfenener Magenrest (blutig, gallig)

Gesamtmenge des verworfenen Magenrests an Tag 1 bis Tag 7 p.p. in ml/kg Körpergewicht:

- NEC-Gruppe (n = 51): Median: 5,14; Spanne: 0–72,8
- Kontrollgruppe (n = 51): Median: 5,41; Spanne: 0–44,6
- p-Wert: $p = 0,6442$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Gesamtmenge des verworfenen Magenrests an Tag -6 bis Tag -2 vor OP in ml/kg Körpergewicht:

- NEC-Gruppe (n = 51): Median: 1,7; Spanne: 0–122,7
- Kontrollgruppe (n = 51): Median: 0; Spanne: 0–35,9
- p-Wert: $p = 0,0081$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Gesamtmenge des verworfenen Magenrests an Tag -6 bis Tag -3 vor OP in ml/kg Körpergewicht:

- NEC-Gruppe (n = 51): Median: 0,59; Spanne: 0–62,7
- Kontrollgruppe (n = 51): Median: 0; Spanne: 0–19,6
- p-Wert: $p = 0,0596$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Gesamtmenge des verworfenen Magenrests von Geburt bis Tag -2 vor OP in ml/kg Körpergewicht:

- NEC-Gruppe (n = 51): Median: 9,8; Spanne: 0–210,8
- Kontrollgruppe (n = 51): Median: 6,85; Spanne: 0–89,1
- p-Wert: $p = 0,1882$ (U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon)

Anzahl der Kinder, die mindestens einmal verworfenen Magenrest hatten (von Geburt bis Tag 2):

- NEC-Gruppe: 48/59
- Kontrollgruppe: 45/59
- p-Wert: $p = 0,6529$ (exakter Fisher-Test)

8 DISKUSSION

Obwohl die NEC seit vielen Jahren weltweit erforscht wird, bleibt die Ätiologie dieser Erkrankung weiterhin unklar.

Nach dem heutigen Stand der Forschung zählen die immunologische Unreife des Gastrointestinaltraktes von Neugeborenen, insbesondere Frühgeborenen, die Besiedelung des Gastrointestinaltraktes mit pathologischen Keimen und die enterale Ernährung zu den Risikofaktoren, eine NEC zu entwickeln [Hsueh W, 2002].

Die vorliegende Arbeit wurde mit der Intention durchgeführt, eventuelle Risikofaktoren im Bereich der Ernährung aufzudecken.

Die Berechnungen wurden aus retrospektiv erhobenen Daten ermittelt und dienen somit nur der Hypothesengenerierung mit der enteralen Ernährung als Risikofaktor. Prospektive Interventionsstudien müssten folgen, die aber wegen der geringen zu erwartenden Fallzahl schwer durchführbar sind.

Strukturgleichheit:

Die Strukturgleichheit zwischen der Fall- und Kontrollgruppe ist gewährleistet, da zwischen beiden Gruppen bezüglich der Geburtsklinik, des Gestationsalters, des Geschlechts, des Geburtsdatums und des Geburtsgewichts kein statistisch signifikanter Unterschied besteht.

Ein Risikoindex, der nach Auswahl der NEC- und Kontrollkinder angewendet wurde, zeigte auch bezüglich anderer Parameter, wie mütterliche und kindliche, perinatale Risikofaktoren, eine Strukturgleichheit zwischen den beiden Gruppen.

Enterale Ernährung:

Die enterale Ernährung im Allgemeinen steht laut einiger Autoren ursächlich mit der Entwicklung einer NEC im Zusammenhang. Eine erhöhte Osmolarität der Nahrung, die eine lokale relative Minderdurchblutung des Darmes bewirken kann, eine eventuelle Besiedelung der Nahrung mit Keimen und die Tatsache, dass orale Nahrung im Gastrointestinaltrakt als Nährstofflieferant die Proliferation pathologischer Keime bewirken kann, werden dafür verantwortlich gemacht [Santulli, 1975;

Kliegman RM, 1990; Hsueh, 2002]. Laut Pohlandt hingegen ist ein ursächlicher Zusammenhang zwischen enteraler Ernährung und der NEC nicht nachgewiesen [Pohlandt F, 1990].

In der vorliegenden Arbeit wurden mit einer Ausnahme alle Kinder oral ernährt. Ob aber das Weglassen der enteralen Ernährung in den ersten Lebenstagen, wie es im anglo-amerikanischen Raum üblich ist, zu einer veränderten Inzidenz geführt hätte, kann nicht beurteilt werden, da der Vergleich mit einer Gruppe nicht-ernährter Kinder fehlt.

Erste Mahlzeit:

Aufgrund der Annahme, dass die enterale Ernährung ein Risikofaktor für die Entstehung der NEC sein könnte, plädieren einige Autoren für einen späten enteralen Nahrungsaufbau nach einer Phase von ca. zwei Wochen mit rein parenteraler Ernährung [Lucas A, 1990; Mc Keown R, 1992].

Pohlandt empfiehlt dagegen einen Beginn der enteralen Ernährung ab dem ersten Lebenstag p.p. [Pohlandt F, 1990] und Ostertag und LaGamma beispielsweise konnten in ihren Studien nachweisen, dass ein später Beginn der enteralen Ernährung ab zwei Wochen p.p. die Inzidenz der NEC nicht verringert, sondern evtl. sogar erhöht [Ostertag SG, 1985; LaGamma EF, 1985].

In dieser Arbeit waren sowohl der Zeitpunkt als auch die Menge der ersten enteralen Ernährung zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die erste unverdünnte Nahrung bekamen beide Gruppen im Median am zweiten Tag p.p., die Menge der ersten unverdünnten Nahrung war nicht signifikant unterschiedlich. Auch gab es zwischen den Gruppen keinen Unterschied in der Anzahl der Kinder, deren erste enterale Nahrung aus einer unverdünnten Mahlzeit bestand. Daher scheinen der Zeitpunkt, die Menge und die Art der ersten enteralen Ernährung keinen Einfluss auf die Inzidenz der NEC zu haben.

Menge der täglichen enteralen Nahrungszufuhr:

Kontrovers diskutiert wird besonders im anglo-amerikanischen Raum ein Konzept der enteralen Ernährung, das unter der Bezeichnung MEN (minimal enteral nutrition) bekannt ist. MEN bedeutet eine geringe gleichbleibende enterale Zufuhr von Nahrung von ca. 20 ml/kg Körpergewicht pro Tag über die ersten 10-14 Lebenstage. Vorteil dieser Methode soll eine Minimierung des Risikos sein, durch die enterale

Ernährung eine NEC auszulösen, ohne aber die Darmreifung zu beeinträchtigen und eine Mukosaatrophie zu provozieren, wie es bei einer totalen parenteralen Ernährung (TPN) beobachtet wurde [Schanler RJ, 1990; McClure RJ, 2000; Berseth C, 2003]. In den Münchner Kliniken wurde dieses Konzept nicht verfolgt. Es erfolgte eine orale Nahrungszufuhr je nach Körpergewicht, klinischem Zustand, Verträglichkeit und Menge des Magenrests. Nach Berechnung der Summen der enteralen Nahrungszufuhr über unterschiedliche Zeiträume ergaben sich im Median keine signifikanten Unterschiede zwischen der NEC- Gruppe und der Kontrollgruppe. Eine Erklärung für diese nicht-signifikanten Ergebnisse bei z.T. stark differierenden Medianen der täglichen Zufuhr oraler Nahrung zwischen den beiden Gruppen könnte die sehr große Streubreite bei geringer Fallzahl sein. Eine abschließende Beurteilung der Menge der täglichen enteralen Nahrungszufuhr als Risikofaktor für eine NEC kann also nicht formuliert werden. Es müssen weitere Untersuchungen folgen mit einer größeren Fallzahl.

Erster Stuhlgang p.p.:

In der Literatur wird beschrieben, dass durch eine intestinale Minderdurchblutung die Peristaltik im Gastrointestinaltrakt der Neu- und insbesondere der Frühgeborenen beeinträchtigt ist [Kliegman RM, 1990]. In dieser Arbeit ergab sich zwar ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Zeitpunktes des ersten Stuhlganges. Dieser beruht allerdings auf einen einzigen Ausreißer in der NEC-Gruppe, der aufgrund einer Gastroschisis am Tag der Geburt operativ versorgt wurde und postoperativ erst am 35. Tag p.p. den ersten Stuhl absetzte. Sieht man von dem einen Ausreißer in der NEC-Gruppe ab, so ergibt sich in beiden Gruppen im Median der 1. Tag p.p.

Auch die Anzahl der Kinder, die rektal gespült wurden, um das Absetzen von Mekonium zu bewirken, war nicht signifikant unterschiedlich. Es ergibt sich also in dieser Untersuchung kein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des ersten Stuhlgangs, der indirekt Rückschlüsse auf die Funktionstüchtigkeit und Motilität des Gastrointestinaltraktes zulässt, und der Inzidenz der NEC.

Muttermilchernährung:

Muttermilch gilt in der Literatur aufgrund der protektiven Inhaltsstoffe und der Keimfreiheit als beste Neugeborenenernährung [Lucas A 1990; Schanler RJ, 1999].

Laut Mihatsch aber konnte bis heute noch kein signifikanter Nutzen der Fütterung von Muttermilch auf die NEC-Inzidenz durch prospektive und randomisierte Studien, die einen positiven Effekt der Muttermilch als primäres Zielergebnis haben, nachgewiesen werden [Mihatsch WA, 2002].

In dieser Arbeit ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Anzahl der Kinder, die Muttermilch bekamen und bezüglich der Menge der zugeführten Muttermilch. Eine Erklärung für diese nicht-signifikanten Ergebnisse bei z.T. stark differierenden Medianen zwischen den beiden Gruppen könnte die sehr große Streubreite bei geringer Fallzahl sein. Auch bezüglich der Muttermilchernährung als protektiven Faktor müssten also Untersuchungen mit einer größeren Fallzahl folgen.

Vollständige enterale Ernährung und Geschwindigkeit des Nahrungsaufbaus:

Der enterale Nahrungsaufbau gilt als abgeschlossen bei einer täglichen Zufuhr von Muttermilch oder Formelnahrung von >120 ml/ kg Körpergewicht oder > 150 ml/kg Körpergewicht. In der Literatur wird häufig ein zu schneller Nahrungsaufbau in den ersten Wochen p.p. im ursächlichen Zusammenhang mit einer NEC gesehen [McKeown R, 1992; Berseth C, 2003]. Andere Autoren dagegen konnten kein erhöhtes Risiko bei einer höheren täglichen Steigerungsrate bis zu 35 ml/kg/d nachweisen [Caple J, 1997; Rayyis S, 1999].

In dieser Arbeit waren weder der Tag, an dem ein tägliches Volumen von mehr als 120 ml/kg oder 150 ml/kg erreicht wurden, noch die Anzahl der Tage, an denen die NEC- und die Kontrollkinder diese Mengen an enteraler Nahrung bekamen unterschiedlich.

Auch die täglichen Steigerungsraten der enteralen Nahrungszufuhr p.p. waren zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich in den beiden Gruppen.

Die erste Unterbrechung des Nahrungsaufbaus, d.h. die erste Verringerung der Nahrungszufuhr von einem Tag auf den nächsten, erfolgte in der NEC-Gruppe im Median signifikant früher. Eventuell ist das ein Hinweis auf eine schlechtere allgemeine Nahrungstoleranz der Kinder in der NEC-Gruppe.

Magenrest:

Zu Beginn der Untersuchung bestand die Vermutung, dass die Kinder, die im Verlauf eine NEC entwickeln sollten, größere Magenreste vorweisen.

Verglichen wurde also die Magenrestmenge zwischen den beiden Gruppen mit der Frage, ob diese hinsichtlich der Entwicklung einer NEC einen prädiktiven Wert besitzt oder ob die Menge der Magenreste nur als Zeichen einer schon eingetretenen NEC zu bewerten ist.

Es bestand zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Bezug auf die Menge der Magenreste. Auch die Anzahl der Kinder, bei denen man mindestens an einem Tag Magenrest nachweisen konnte, war in beiden Gruppen vergleichbar.

Auch die Anzahl der Kinder, bei denen mindestens an einem Tag blutiger und/oder galliger Magenrest nachgewiesen werden konnte, war vergleichbar.

Der signifikante Unterschied in der Menge des verworfenen Magenrestes an den Tagen 6 bis 2 vor Operation ($p = 0,0081$) lässt sich bereits als Zeichen einer eingetretenen NEC erklären, da nach Weglassen des Tages 2 vor Operation (Berechnung der Summe aus den Tagen 6 bis 3) der Unterschied bereits nicht mehr signifikant war.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei Strukturgleichheit der beiden zu vergleichenden Gruppen die Voraussetzungen gut waren, eventuelle Unterschiede im Bereich der Ernährung aufzudecken.

Nur hinsichtlich der Unterbrechung des Nahrungsaufbaus, also der ersten Verringerung der Nahrungszufuhr von einem Tag auf den anderen, zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, was eventuell auf eine schlechtere Nahrungstoleranz der NEC-Kinder schließen lässt.

Alle anderen Ergebnisse dieser Arbeit lassen aber den Schluss zu, dass andere Faktoren als die Ernährung Auslöser der NEC sein müssen, da in keinem der Parameter signifikante Unterschiede bestanden.

Ob aber die enterale Ernährung als Risikofaktor der NEC weitgehend ausgeschlossen werden kann, können letztendlich nur prospektive Studien klären.

9 ZUSAMMENFASSUNG

Die NEC ist die häufigste Ursache für ein akutes Abdomen in der Neonatalperiode.

Sie ist eine schwere septische Erkrankung mit oftmals fulminantem Verlauf und gehört zu denjenigen Erkrankungen in der Neonatalperiode, die am häufigsten einer chirurgischen Intervention bedürfen. Pathologisch-anatomisch stellt sie eine akut auftretende inflammatorische Erkrankung des Darmes dar, die meist im Dün- und Dickdarm abläuft und häufig zu disseminierten Nekrosen der Darmwand führt.

Die Inzidenz liegt bei 0,3 bis 2,4 Fällen pro Tausend Neugeborene mit einer Mortalität zwischen 10 % und 50 %. 90 % der Betroffenen sind Frühgeborene.

Obwohl die NEC seit vielen Jahren international Objekt des Interesses ist, bleibt die Ätiologie dieser Erkrankung weiterhin unklar. Nach dem heutigen Stand der Forschung zählen die immunologische Unreife des Gastrointestinaltraktes von Neugeborenen, insbesondere Frühgeborenen, die Besiedelung des Gastrointestinaltraktes mit pathologischen Keimen und die enterale Ernährung zu den Risikofaktoren.

Die vorliegende Arbeit wurde mit der Intention durchgeführt, eventuelle Risikofaktoren im Bereich der Ernährung aufzudecken.

In einer retrospektiven Fallkontrollstudie wurden Daten von 59 Kindern, die zwischen Januar 1994 und Dezember 1999 in München geboren und an einer histopathologisch gesicherten NEC operiert wurden, bezüglich der enteralen Ernährung mit den Daten einer Kontrollgruppe verglichen.

Um Strukturgleichheit zwischen den beiden Gruppen zu erreichen, wurde die matched-pairs-Technik verwendet: Jedem NEC-Patienten wurde ein Kontrollkind zugeordnet, das in 7 Kriterien (Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht, Zwillingsgeburten, Geburtsklinik und Länge des Krankenhausaufenthaltes) möglichst ähnlich war.

Ein Risikoindex, der nach Auswahl der NEC- und Kontrollkinder angewendet wurde, zeigte auch bezüglich anderer Parameter wie mütterliche, kindliche oder perinatale Risikofaktoren eine Strukturgleichheit zwischen den beiden Gruppen.

Folgende Parameter aus dem Bereich der enteralen Ernährung wurden in dieser Arbeit zwischen den beiden Gruppen verglichen:

- Der Zeitpunkt, die Menge und die Art der ersten enteralen Nahrungszufuhr;
- Die Menge der täglichen enteralen Nahrungszufuhr, die tägliche Steigerungsrate und der Zeitpunkt der vollständigen enteralen Ernährung;
- Der Zeitpunkt des ersten Stuhlgangs und die Anzahl an Kindern, die für das Absetzen des Mekoniums rektal gespült werden mussten;
- Die Anzahl der Kinder, die mit Muttermilch ernährt wurden und die Menge der Muttermilchzufuhr
- Die Menge des täglichen Magenrests

Es ergaben sich in keinem dieser Parameter signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Nur hinsichtlich der Unterbrechung des Nahrungsaufbaus, also der ersten Verringerung der enteralen Nahrungszufuhr von einem Tag auf den anderen, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, was eventuell auf eine schlechtere Nahrungstoleranz der NEC-Kinder schließen lässt.

Ob aber die enterale Ernährung als Risikofaktor der NEC weitgehend ausgeschlossen werden kann, können letztendlich nur prospektive Studien klären.

10 TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Tabellenverzeichnis

- Tab. 2.1: Risikofaktoren für eine NEC
- Tab. 3.1: Inzidenz und Mortalität der NEC: alle Gewichtsklassen
- Tab. 3.2: Inzidenz und Mortalität der NEC: Geburtsgewicht < 1500 g (VLBW-Kinder)
- Tab. 3.3: Stadieneinteilung der NEC
- Tab. 3.4: Symptome der NEC
- Tab. 7.1: Allgemeine Parameter im Vergleich zwischen NEC-Gruppe und Kontrollgruppe
- Tab. 7.2: Risikoindex im Vergleich zwischen NEC-Gruppe und Kontrollgruppe

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 2.1: Mögliche Parameter/Auslöser einer NEC
- Abb. 2.2: Mögliches Flussdiagramm der Pathogenese der NEC
- Abb. 7.1: Häufigkeit aller Nec-Patienten (n = 59) bezogen auf das Gestationsalter bei Geburt
- Abb. 7.2: Anzahl der NEC-Kinder (n = 59) im Vergleich mit der Anzahl der Kontrollgruppe (n = 59) hinsichtlich des Geburtsgewichtes
- Abb. 7.3 : Vergleich der NEC-Kinder mit der Kontrollgruppe hinsichtlich einiger perinataler Befunde
- Abb. 7.4: Zeitpunkt der Operation der NEC-Kinder
- Abb. 7.5: Lokalisationsbefunde der NEC im Gastrointestinaltrakt
- Abb. 7.6: Darstellung der täglichen Nahrungsmenge im Median in ml/kg Körpergewicht aller Kontrollkinder von Geburt bis Tag 14
- Abb. 7.7: Darstellung der täglichen Nahrungsmenge im Median in ml/kg Körpergewicht aller NEC-Kinder von Geburt bis Tag 14
- Abb. 7.8: Darstellung der täglichen Nahrungssteigerung aller Kontrollkinder im Median in ml/kg Körpergewicht im Verlauf von Geburt bis Tag 14
- Abb. 7.9: Darstellung der täglichen Nahrungssteigerung aller NEC-Kinder im Median in ml/kg Körpergewicht im Verlauf von Geburt bis Tag 14

11 LITERATURVERZEICHNIS

- Ahmed T et al: The role of peritoneal drains in treatment of perforated nec: recommendations from recent experience. *J Pediatr Surg* 33(10):1468-70, 1998
- Amer MD et al: Neonatal nec increases platelet activating factor levels in the stool of newborn infants. *Clin Res* 42:372A, 1994
- Anderson C et al: A widespread epidemic of mild nec of unknown cause. *Am J Dis Child* 138:979-983, 1984
- Anderson RN et al: Infant, neonatal and postnatal deaths, percent of total deaths and mortality rates for the 10 leading causes of infant death by race and sex: United States, in: Deaths: leading causes for 1999. *National Vital Statistics Reports Vol 49 No.11*, 1999
- Ballance WA et al: Pathology of neonatal nec: a ten-year experience. *J Pediatr* 117:S6-S13, 1990
- Barlow A et al: An experimental study of acute nec-the importance of breast milk. *J Pediatr Surg* 9:587-594, 1974
- Barlow A et al: Importance of multiple episodes of hypoxia or cold stress on the development of enterocolitis in an animal model. *Surgery* 77:687-690, 1975
- Bailey RW et al: Pathogenesis of nonocclusive ischemic colitis. *Ann Surg* 203:590-599, 1986
- Beeby PJ et al: Risk factors for nec: the influence of gestational age. *Arch Dis Child* 67 (4 Spec No):432-5, 1992
- Berdon WE et al: Necrotizing enterocolitis in the premature infant. *Radiology* 83:879-887, 1964

Bernet MF et al: Lactobacillus acidophilus LA 1 binds to cultured human intestinal cell lines and inhibits cell attachment and cell invasion by enterovirulent bacteria. Gut 35:483-489, 1994

Berseth C et al: Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Pediatrics Vol. 111 No. 3:529-534, 2003

Black VD et al: Gastrointestinal injury in polycythemic term infants. Pediatrics 76:225, 1985

Book LS et al: Comparison of fast-and slow-feeding rate schedules to the development of nec. J Pediatr 89:463-466, 1976

Brandesky G et al: Die nekrotisierende Enterokolitis des Neugeborenen (NEC). Z Kinderchirurgie 24:215-230, 1978

Bunton GL et al: Nec: Controlled study of 3 years' experience in a neonatal intensive care unit. Arch Dis Child 52:772, 1977

Caplan MS et al: Role of platelet activating factor and tumor necrosis factor-alpha in neonatal nec. J Pediatr 116:960-964, 1990

Caplan MS et al: Bifidobacterial supplementation reduces the incidence of nec in a neonatal rat model. Gastroenterology 117:577-583, 1999

Caplan MS et al: New Concepts in necrotizing enterocolitis. Current opinion in Pediatrics 13:111-115, 2001

Caple J. et al : The effect of feeding volume on the clinical outcome in premature infants. Pediatr. Res. S.229A, 1997

Carlson SE et al: Lower incidence of nec in infants fed a preterm formula with egg phospholipids. *Pediatric Res* 44 (4):491-498, 1998

Carrion V et al: Prevention of neonatal nec. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 11:317-23, 1990

Cashore WJ et al: Clostridia colonization and clostridia toxin in neonatal nec. *J Pediatr* 98:308-311, 1981

Catala I et al: Oligofructose contributes to the protective role of bifidobacteria in experimental nec in quails. *J Med Microbiol* 48 (1):89-94, 1999

Catassi C et al: Intestinal permeability changes during the first month: effect of natural versus artificial feeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 21:383-386, 1995

Chancy C et al: Association of coronavirus infection with neonatal nec. *Pediatrics* 69:209-214, 1982

Cikrit D et al: Long-term Follow-up After Surgical Management of Nec: Sixty-three – Cases. *J Pediatr Surg* 21:533-535, 1986

Coconnier MH et al: Antagonistic activity against *Helicobacter* infection in vitro and in vivo by the human *Lactobacillus acidophilus* strain LB. *Appl Environ Microbiol* 64: 4573-4580, 1998

Coconnier MH et al: Antagonistic activity of *Lactobacillus acidophilus* LB against intracellular *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infecting human enterocyte-like Caco-2/TC-7 cells. *Appl Environ Microbiol* 66:1152-1157, 2000

Coombs RC et al : Abnormal gut blood flow velocities in neonates at risk of nec. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 15(1):13-19, 1992

Coutinho et al : Absence of lysozyme (muraminidase) in the intestinal Paneth cells of newborn infants with nec. *J Clin Pathol* 51 (7):512-4, 1998

Crissinger KD et al: Developmental intestinal vascular response to venous pressure elevation. *Am J Physiol* 130:537-542, 1981

Crissinger KD et al: NEC. *Neonatal-Perinatal Medicine*, Mosby Year Book, Avroy Farnaroff und R. Martin, S.1068-1073

Cushing HA et al: Nec with *E. coli*, heat-labile enterotoxin. *Pediatrics* 71:626-630, 1983

Dai D et al: Role of bacterial colonization in neonatal nec and its prevention. *Chung Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih* 39 (6):357-65, 1998

Davey R et al: Feeding premature infants while low umbilical artery catheters are in place: a prospective randomized trial. *J Pediatr* 124:795-9, 1994

Denes J et al: Nekrotisierende Enterokolitis der Frühgeborenen. *Z Kinderchirurgie* 12: 334-345, 1973

Eibl MM et al: Prevention of nec in low-birth-weight infants by IgA-IgG feeding. *N Engl J Med* 319:1-7, 1988

Egan EA et al: A prospective controlled trial of oral kanamycin in the prevention of neonatal nec. *J Pediatr* 89:467-470, 1976

Ehrenkranz RA et al: Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 104:280-289, 1999

Engel RR et al: Origin of mural gas in nec. *Pediatr Res* 7:292, 1973

Ernst JA et al: Osmolality of substances used in the intensive care nursery. *Pediatrics* 72:347-352, 1983

Finer NN et al: Vitamin E and nec. *Pediatrics* 73:387-393, 1984

- Ford H et al: The role of inflammatory cytokines and nitric oxide in the pathogenesis of nec. *J Pediatr Surg* 32(2):275-82, 1997
- Fotter R et al: Diagnostic imaging in nec. *Acta Paediatr Suppl* 396:41-4, 1994
- Freeman RB et al: Surgical treatment of necrotizing enterocolitis: a population-based study in the Grampian region, Scotland. *J Pediatr Surg* 23:942, 1988
- Furukawa M et al: Platelet-activating-factor-induced ischemic bowel necrosis: the effect of platelet-activating factor acetylhydrolase. *Pediatr Res* 34:237-241, 1993
- Genersich A et al: Bauchfellentzündung beim Neugeborenen infolge Perforation des Ileums. *Arch Pathol Anat* 126:485-487, 1891
- Gibson GR et al: Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 125:1401-1412, 1995
- Gortner L et al : Die nekrotisierende Enterokolitis: eine 12-Jahres-Retrospektive. *Klin Pädiatr* 207:28-33, 1995
- Graf JL et al : Nitroglycerin attenuates the bowel damage of nec in a rabbit model. *J Pediatr Surg* 32(2):283-5, 1997
- Grosfeld JL et al: Changing trends in nec: Experience with 302 cases in two decades. *Ann Surg* 214:300, 1991
- Gross SJ et al: Feeding the low birthweight infant. *Clin Perinatol* 20:193-209, 1993
- Guggenbichler JP et al: Die Nekrotisierende Enterokolitis des Neugeborenen. *Pädiatr Prax* 21:63-70, 1979
- Gupta et al: Endemic enterocolitis: lack of association with a specific infectious agent. *Pediatr Infect Dis J* 13:728-734, 1994

Halac E et al: Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal nec: a controlled trial. *J Pediatr* 117:132-8, 1990

Han VM et al: An outbreak of clostridium difficile nec: A case for oral vancomycin therapie?. *Pediatrics* 71:935-941, 1983

Hay WW et al: Workshop summary: nutrition of extremely low birth weight infant. *Pediatrics* 104:1360-1368, 1999

Hoyos AB et al: Reduced incidence of nec associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis* 3:197-202, 1999

Hsueh W et al: Neonatal Necrotizing Enterocolitis: Clinical Considerations and Pathogenetic Concepts. *Pediatric and Developmental Pathology* 6:6-23, 2002

Johnson L et al: The relationship of prolonged elevation of serum vitamin E levels to neonatal bacterial sepsis (SEP) and necrotizing enterocolitis (NEC). *Pediatr Res* 17: 319A, 1983

Juul SE et al: Why is erythropoietin present in human milk? Studies of erythropoietin receptors on enterocytes of human and rat neonates. *Pediatr Res* 46:263-268, 1999

Kennedy KA et al: Rapid vs. slow rate of advancement of feedings for promoting growth and preventing nec in parenterally fed low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* CD001241, 2000

Kliegman RM et al: Neonatal nec: Implications for an infectious disease. *Pediatr Clin North Am* 26:327-344, 1979

Kliegman RM et al: Clostridia as pathogens in nec. *J Pediatr* 95: 287-289, 1979

Kliegman RM et al: Neonatal nec: A nine-year experience, Outcome assessment. Am J Dis Child 135:608-611, 1981

Kliegman RM: Pathophysiology and Epidemiology of Necrotizing Enterocolitis. Chapter 103 aus Fetal and neonatal Physiology, Herausgeber: Polin and Fox, Volume II, Saunders Verlag, 1997

Kliegman RM et al: Nec. N Engl J Med 310:1093-1103, 1984

Kliegman RM et al: Neonatal nec: Bridging the basics science with the clinical disease. J Pediatr 117:833-835, 1990

Kliegman RM et al: Models of pathogenesis of nec. J Pediatr 117:2-5, 1990

Kosloske AM et al: Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis: a hypothesis based on personal observation and a review of the literature. Pediatrics 74 (6):1086-92, 1984

Kubes P et al: Nitric oxide and intestinal inflammation. Am J Med 109:150-158, 2000

LaGamma EF et al: Failure of delayed oral feedings to prevent nec. Am J Dis Child 132:385-389, 1985

LaGamma EF et al: Feeding practices for infants weighting less than 1500 g at birth and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol 21:271-306, 1994

Lawrence JP et al: Effects of epidermal growth factor and Clostridium difficile Toxin B in a model of mucosal injury. J Pediatr Surg 32:430-433, 1997

Ledbetter DJ et al: Erythropoietin and the incidence of nec in infants with very low birth weight. J Pediatr Surg 35:178-181, 2000

Lin H et al: Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Pediatrics 115:1-4, 2005

Lindner, Kernert-Bader 1 /1999 aus Neo-ABC, Herausgeber Roos u.a.

Lingaas E et al: Anaerobic infections in children. Scand J Gastroenterol 85:59-68, 1983

Lloyd JR et al: The etiology of gastrointestinal perforations in the newborn. J Pediatr Surg 4:77-84, 1969

Lucas A et al: Breast milk and neonatal nec. Lancet 336:1519-1523, 1990

Lui K et al: Nec in a perinatal centre. J Pediatr Child Health 28:47, 1992

Mangurten HH et al: Neonatal aspergillosis accompanying fulminant nec. Arch Dis Child 54:559-562, 1979

McClure RJ et al: Randomized controlled study of clinical outcome following trophic feeding. Arch Dis Child Fetal Neonatal 82: F29-F33, 2000

McGuire W et al: Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal 88:F11-F14, 2003

McKendrick W et al: Increase in plasma platelet-activating factor levels in enterally fed preterm infants. Biol Neonate 64:89-95, 1993

McKendrick W et al: Endogenous nitric oxide protects against platelet-activating factor-induced bowel injury in the rat. Pediatr Res 34:222-228, 1993

McKeown R et al: Role of delayed feeding and of feeding increments in necrotizing enterocolitis. J Pediatr 121: 764-70, 1992

Martinez Tallo E et al: Nec in full-term or near-term infants: risk factors. Biol Neonat 71(5):292-298, 1997

Meetze WH et al: Gastrointestinal priming prior to full enteral nutrition in very low birthweight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 15:163-170, 1992

Mihatsch WA et al: Hydrolysed protein improves the feeding tolerance in VLBW infants. *Pediatr res* 50:299 A (Abstract), 2001

Mihatsch WA et al: Frühzeitige enterale Ernährung bei sehr kleinen Frühgeborenen ist nicht mit nekrotisierender Enterokolitis assoziiert. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 150:724-733, 2002

Mizrahi A et al: The first american description of NEC. *J Pediatr* 66: 697-706, 1965

Mollitt et al: The role of the coagulase negative staphylococcus in neonatal nec. *J Pediatr Surg* 23:60-63, 1988

Morecroft JA et al: Plasma cytokine levels in nec. *Acta Paediatr Suppl* 396:18-20, 1994

Morley R et al: Influence of early diet on outcome in preterm infants. *Acta Paediatr Suppl* 405:123-126, 1994

Murdoch MM et al: Klebsiella pseudomembranous enterocolitis, report of two cases. *Med Ann District Columbia* 38:137-142, 1969

Musemeche C et al: Experimental nec: The role of polymorphonuclear neutrophils. *J Pediatr Surg* 26:1047-1050, 1991

Nanthakumar NN et al: Inflammation in the developing human intestine: a possible pathophysiologic contribution to nec. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 6043-6048, 2000

Nars PW et al: Ernährung des sehr kleinen Frühgeborenen mit konzentrierter Frauenmilch. *Monatsschr Kinderheilkd* 132:233-237, 1984

Nowicki P et al: Intestinal ischemia and nec. J Pediatr 117:14-S19, 1990

Obladen M et al: Orale Medikation bei Frühgeborenen? Physikalische Eigenschaften flüssiger Handelspräparate. Monatsschr Kinderheilkd 133:669-674, 1985

Obladen M et al: Nec, Pathogenese und iatrogene Faktoren. Monatsschr Kinderheilkd 134:515-519, 1986

Obladen M aus „Neugeborenenintensivpflege, Grundlagen und Richtlinien“ Springer-Verlag, 2002

Okamura M et al: Hepatocyte growth factor in human amniotic fluid promotes the migration of fetal small intestinal epithelial cells. Am J Obstet Gynecol 178:175-179, 1998

Ostertag SG et al: Early enteral feeding does not affect the incidence of necrotizing enterocolitis. Pediatrics 77 (3):275-280, 1986

Palmer SR et al: Birthweight-specific risk factors for necrotizing enterocolitis. J Epidemiol Comm Health 41:210, 1987

Peter CS et al: Nec: is there a relationship to specific pathogens?. Eur J Pediatr 158 (1):67-70, 1999

Pohlandt F et al: Prophylaxe und Behandlung der NEC des Neugeborenen aus pädiatrischer Sicht. Z Kinderchir 45:267-272, 1990

Pohlandt F et al: Neutrophil ratio, ascites and timing of surgery in infants with nec. Lancet 335:729, 1990

Pohlandt F et al: NEC. AWMF online Leitlinie, 1996

Pohlandt F et al: Wichtige Aspekte der enteralen Ernährung von sehr kleinen FG. Monatsschr Kinderheilkd 149:38-49, 2001

Pokorny WJ et al: Nec: Incidence, operative care and outcome. J Pediatr Surg 21: 1149-1154, 1986

Powell RW et al: Regional blood flow response to hypothermia in premature, newborn and neonatal piglets. J Pediatr Surg 34(1):193-8, 1999

Qu XW et al: Roles of nitric oxide synthases in platelet-activating factor-induced intestinal necrosis in rats. Crit Care Med 27:356-364, 1999

Rabinowitz JG et al: Changing clinical roentgenographic patterns of nec. Am J Roentgenol 126:560-6, 1976

Rabinowitz SS et al: Platelet -activating factor in infants at risk for nec. J Pediatr 118:81-86, 2001

Raine P.: Neonatal Necrotizing Enterocolitis. Diseases of the Fetus and Newborn, Reed, Claireaux, Verlag: Chapman and Hall, Volume 2:1485-1491

Rayyis S et al: Randomized trial of „slow“ versus „fast“ feed advancements on the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. J Pediatr 134: 293-297, 1999

Richter D et al: Prevention of nec in extremely low birth weight infants by IgG Feeding. Eur J Pediatr 157(11):924-5, 1998

Ricketts RR et al: The role of paracentesis in the management of infants with nec. Am Surg 52:61-65, 1986

Rotbart HA et al: Neonatal rotavirus-associated nec: Case control study and prospective surveillance during outbreak. J Pediatr 112:87-93, 1988

Rousett S et al: Intestinal lesions containing coronavirus-like particles in neonatal nec: an ultrastructural analysis. Pediatrics 70:218-224, 1984

Rovin JD et al: The role of peritoneal drainage for intestinal perforation in infants with and without nec. *J Pediatr Surg* 34(1):143-7, 1999

Ruchti C et al: Zur Barrierefunktion des menschlichen Darms: Mechanismen des Antigeneintritts und der antimikrobiellen Schutzfunktionen. *Therapeutische Umschau* 37:161-167, 1980

Ryder RW et al: Committee on Necrotizing Enterocolitis: Necrotizing enterocolitis: a prospective multicenter investigation. *Am J Epidemiol* 112:113, 1980

Salzman Nita H et al: Enteric Defensin Expression in Nec. *Pediatr Res* 44(1):20-26, 1998

Santulli TV et al: Acute nec in infancy: A review of 64 cases. *Pediatrics* 55:376, 1975

Schanler RJ et al: Feeding strategies for premature infants: randomized trial of gastrointestinal priming and tube-feeding method. *Pediatrics* 103:434-439, 1999

Schmid KO et al: Über eine besonders schwer verlaufende Form von Enteritis beim Säugling „Enterocolitis ulzerosa necroticans“. *Österr Z Kinderheilkd* 8:114-152, 1952

Schwartz JN et al: Ampicillin-induced enterocolitis: Implications of toxigenic clostridium perfringens type C. *J Pediatr* 97:661-663, 1980

Sechi LA et al: Autoradiographic characterization of angiotensin II receptor subtypes in rat intestine. *Am J Physiol* 265:1 Pt 1: G21-G27, 1993

Shulman RJ et al: Early feeding, antenatal glucocorticoids, and human milk decrease intestinal permeability in preterm infants. *Pediatr Res* 44:519-523, 1998

Shin CE et al: Diminished epidermal growth factor levels in infants with nec. *J Pediatr Surg* 35:173-176, 2000

Sigge W et al: Die NEC des Neugeborenen. Monatsschr Kinderheilkd 132:278-285, 1984

Simon NP et al: Follow-up for infants with nec. Clin Perinatol 21:411-424, 1994

Smith MF et al: Clinical and bacteriological findings in nec: A controlled study. J Infect 2:23, 1980

Srivastava MD et al: Hepatocyte growth factor in human milk and reproductive tract fluids. Am J Reprod Immunol 42:347-354, 1999

Stoll BJ et al: Epidemiology of nec: A case control study. J Pediatr 96:447-451, 1980

Stoll BJ et al: Epidemiology of nec. Clin Perinatol 21:205-218, 1994

The Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network Database Project: The Vermont-Oxford Trials Network: Very low birth weight outcomes for 1990. Pediatrics 91:540, 1993

Thelander HE et al: Perforation of the gastrointestinal tract of the newborn infant. Am J Dis Child 58:371, 1939

Touloukian RJ et al: Neonatal nec: An update on etiology, diagnosis and treatment. Surg Clin North Am 56:281-291, 1976

Tsang RC et al: Nutritional needs of the preterm infant. Waverly Europe, Baltimore, Hong Kong, London, Munich, 1993

Uauy RD et al: Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: Biodemographic and clinical correlates. J Pediatr 119:630, 1991

Updegrave K et al: Necrotizing Enterocolitis: the evidence for use of human milk in prevention and treatment. J Hum Lact 20(3):335-339, 2004

Van Bel F et al: Superior mesenteric artery blood flow velocity and estimated volume flow: Duplex Doppler US study of preterm and term neonates. *Radiology* 174:165-8, 1990

Viscardi RM et al: Inflammatory cytokine mRNAs in surgical specimens of nec and normal newborn intestine. *Pediatr Pathol Lab Med* 17(4):547-59, 1997

Voss M et al: Fulminating nec: outcome and prognostic factor. *Pediatr Surg Int* 13(8):576-80, 1998

Walker WA et al: Breast milk and the prevention of neonatal and preterm gastrointestinal disease states: a new perspective. *Chung Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih* 38:321-331, 1997

Walsh MC et al: Nec: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin of North America* 33:179-201, 1986

Willis DM et al: Unsuspected hyperosmolality of oral solutions contributing to nec in very-low birth-weight infants. *Pediatrics* 60:535-538, 1977

Wilson DC et al: Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 77:F4-F11, 1997

Wilson R et al: Epidemiologic characteristics of necrotizing enterocolitis: a population-based study. *Am J Epidemiol* 114:880, 1981

Wilson R et al: Risk factors for nec in infants weighting more than 2000 grams at birth: A case-control study. *Pediatrics* 71:19, 1983

Wiswell TE et al: Necrotizing enterocolitis in full-term infants: A case control study. *Am J Dis Child* 142: 532, 1988

Yaseen H et al: Epidemiology and outcome of „early-onset“ vs. „late-onset“ necrotizing enterocolitis. *Indian J Pediatr* 69 (6):481-484, 2002

Yu VY et al: Enteral feeding in the preterm infant. *Early Hum Develop* 56:89-115, 1999

Zamora SA et al: Plasma L-arginine concentrations in premature infants with nec. *J Pediatr* 131(2):226-32, 1997

12 LEBENS LAUF

Persönliche Daten	Gudrun Janssen, geboren am 25.06.1970 in Gräfelfing, ein Sohn (5 Jahre) mit Ludwig Schmid, Arzt
Schulbildung	
1976 – 1977	Grundschule in Port Harcourt/Nigeria
1977 – 1980	Grundschule in Gröbenzell bei München
1980 – 1989	neusprachliches Gymnasium Puchheim Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
Berufsausbildung	
1992 – 1994	Staatliche Berufsfachschule für Physiotherapie an der LMU München/Großhadern, Staatsexamen März 1994
1994 – 1995	Anerkennungsjahr Klinikum Großhadern
Hochschulstudium	
1990 – 1992	Drei Semester Studium des Lehramtes an Grundschulen an der LMU München, Hauptfach Sport an der TU München
1995 – 2003	Studium der Humanmedizin an der LMU München Physikum: 8/1997 1. Staatsexamen: 8/1998 2. Staatsexamen: 9/2000 3. Staatsexamen: 10/2003 Praktisches Jahr: Innere Medizin: Medizinische Klinik und Poliklinik I, Klinikum Großhadern, LMU München, Chirurgie: Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum Großhadern, LMU München, Physikalische Medizin und Rehabilitation (freies Fach): Klinik und Poliklinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Klinikum Großhadern, LMU München
Ärztliche Tätigkeit	
Jan. 2004 – Juni 2004	ÄIP in der Chirurgischen Abteilung im Kreiskrankenhaus München/ Pasing
Juli 2004 – Okt. 2004	ÄIP in der Kinderarztpraxis Prof. Dorsch in München/Solln
Okt. 2004 – Jan. 2005	Assistenzärztin in der Kinderarztpraxis Prof. Dorsch in München/Solln
Apr. 2005 – Juli 2005	Hospitantin in der Abteilung für Innere Medizin in der Kreisklinik Altötting
Juli 2005- Juni 2006	Assistenzärztin in der Chirurgischen Abteilung in der Kreisklinik Altötting
August 2006-Okttober 2006	Assistenzärztin in der Inneren Medizin im Krankenhaus Weilheim-Schongau
Seit Oktober 2006	Assistenzärztin in der gefäßchirurgischen Abteilung in der Klinik München/Pasing

13 DANKSAGUNG

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

Für die gute Betreuung, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre, danke ich Herrn Oberarzt Dr. med. H. Küster.

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

Ein Dank gilt auch meiner Mitdotorandin Katinka Eisele. Die Zusammenarbeit war sehr fruchtbar und hat Spaß gemacht.