
Nekrotisierende Enterokolitis -
Retrospektive Vergleichsstudie zur konservativen und operativen Therapie
in den Jahren 1995 – 2000

Eberhard Scheidig

Aus der Kinderchirurgischen Klinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Dietrich von Schweinitz

Nekrotisierende Enterokolitis -

Retrospektive Vergleichsstudie zur konservativen und operativen Therapie

in den Jahren 1995 – 2000

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

vorgelegt von
Eberhard Scheidig
aus
Georgsmarienhütte

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Holger Till

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Uwe Wintergerst

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: _____

Dekan : Prof. Dr. med. Dr. h. c. Klaus Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 15.07.2004

Gewidmet meiner Frau Ariane und meinen Eltern

1	<u>Einleitung</u>	9
1.1	<u>Definition der Nekrotisierenden Enterokolitis</u>	9
1.2	<u>Historie</u>	9
1.3	<u>Epidemiologie</u>	10
1.4	<u>Ätiologie und Risikofaktoren</u>	10
1.5	<u>Pathogenese</u>	11
1.6	<u>Pathologie</u>	12
1.7	<u>Klinische Zeichen</u>	13
1.7.1	<u>Symptome</u>	13
1.7.2	<u>Labor</u>	13
1.7.3	<u>Radiologische Zeichen</u>	14
1.8	<u>Einteilung der NEC</u>	14
1.9	<u>Diagnostik</u>	15
1.10	<u>Differentialdiagnose der NEC</u>	16
1.11	<u>Therapie der NEC</u>	16
1.11.1	<u>Konservative Therapie der NEC</u>	16
1.11.2	<u>Operative Therapie der NEC</u>	18
1.12	<u>Komplikationen</u>	19
1.13	<u>Prognose</u>	20
1.14	<u>Prophylaxe</u>	21
1.15	<u>Aktuelle Ausblicke und Studien der letzten Jahre</u>	21
1.16	<u>Zielsetzung der Arbeit</u>	23
2	<u>Patienten und Methodik</u>	24
2.1	<u>Patienten und behandelnde Kliniken</u>	24
2.1.1	<u>Konservativ behandelte Kinder</u>	25
2.1.2	<u>Operativ behandelte Kinder</u>	25
2.2	<u>Methodik</u>	26
2.3	<u>Erhobene Parameter</u>	27
2.3.1	<u>Krankheitsverlauf vor Diagnosestellung</u>	27
2.3.2	<u>Symptome und Diagnostik</u>	28
2.3.3	<u>Konservative Therapie</u>	29
2.3.4	<u>Operative Therapie</u>	29

2.3.5	Outcome Konservative und Operative Gruppe	30
2.4	Statistische Methoden	30
3	Ergebnisse	30
3.1	Krankheitsverlauf, Diagnostik, Therapie und Outcome	30
3.1.1	Krankheitsentwicklung und Diagnostik	30
3.1.2	Konservative Therapie	43
3.1.3	Operative Therapie	45
3.1.4	Outcome	50
3.2	Spezielle Fragestellungen	53
3.2.1	Darmperforation nach postnataler Steroidgabe vor NEC-Diagnose	53
3.2.2	Vergleich zwischen operierten ELBW-Kindern und Non-ELBW-Kindern	55
3.2.3	Bivariate und multivariate Analyse der OP-Prognosewahrscheinlichkeit	59
4	Diskussion	62
4.1	Krankheitsverlauf, Diagnostik, Therapie und Outcome	62
4.1.1	Diskussion der Krankheitsentwicklung und Diagnostik	62
4.1.2	Diskussion der Konservativen Therapie	69
4.1.3	Diskussion der operativen Therapie	70
4.1.4	Diskussion des Outcome	72
4.2	Diskussion der speziellen Fragestellungen	74
4.2.1	Diskussion der Darmperforation nach postnataler Steroidgabe vor NEC-Diagnose	74
4.2.2	Diskussion des Vergleichs zwischen operierten ELBW-Kindern und Non-ELBW-Kindern	75
4.2.3	Diskussion der bivariaten und multivariaten Analyse der OP-Prognosewahrscheinlichkeit	78
5	Zusammenfassung	81
6	Tabellenverzeichnis	84
7	Abbildungsverzeichnis	84
8	Abkürzungsverzeichnis	86
9	Literaturverzeichnis	87
10	Lebenslauf	93
11	Danksagung	95

1 Einleitung

1.1 Definition der Nekrotisierenden Enterokolitis

Die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist eine akut auftretende hämorrhagisch-inflammatorische Erkrankung des Dün- und Dickdarms, die in einem meist protrahierten Verlauf zu einem septischen Krankheitsbild mit disseminierten Darmnekrosen, Perforation und Peritonitis führen kann. Die NEC betrifft in der Regel frühgeborene Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 1.500g und ist die häufigste Ursache für ein akutes Abdomen auf neonatologischen Intensivstationen.^{23;55;63}

1.2 Historie

Die Erstbeschreibung der Nekrotisierenden Enterokolitis erfolgte im Jahr 1891 durch den ungarischen Arzt Antal Genersich²¹, der ein 45 Stunden altes Frühgeborenes mit Erbrechen, Zyanose und geblähtem Abdomen beschrieb. Das Kind verstarb innerhalb von 24 Stunden. Bei der Obduktion fand sich am Ileum ein entzündlicher Bereich mit Perforation. Für die Perforation konnte damals keine Ursache gefunden werden.

Die erste vergleichende Arbeit über eine Darmperforation bei Neugeborenen wurde dann im Jahr 1939 von Thelander veröffentlicht.⁶⁶ Eine Beschreibung der ersten erfolgreichen chirurgischen Behandlung erschien 1943 durch Agerty et al.⁵⁸

Im Jahr 1952 bekam die Erkrankung durch die anatomisch-pathologischen Studien von Schmid und Quaiser den Namen Nekrotisierende Enterokolitis.⁵⁰

Als in den 70er Jahren große Fortschritte in der Neonatologie gemacht wurden und sich so die Überlebenschancen der frühgeborenen Kinder verbesserte, wurde das Krankheitsbild der NEC genauer erforscht.

Santulli et al. veröffentlichten 1975 erstmals eine umfassende Arbeit über das Krankheitsbild der Nekrotisierenden Enterokolitis unter Berücksichtigung von Pathogenese und Therapiemöglichkeiten.⁵⁸

Seit dieser Zeit erschienen zahlreiche Studien und Arbeiten, welche die Erkrankung und deren Entwicklung verständlicher machten, so z.B. von Kliegman und Fanaroff im Jahr 1984.³⁶

Obwohl die Ätiologie der NEC bis heute letztlich unbekannt ist, haben ein verbessertes neonatologisches und operatives Management ab Mitte der 70er Jahre dazu beigetragen, die Mortalität dieser schweren Frühgeborenenenerkrankung deutlich zu senken.

1.3 Epidemiologie

Die Erkrankungshäufigkeit der NEC kann sich von Intensivstation zu Intensivstation weltweit, sowie auch auf ein und derselben Intensivstation von Jahr zu Jahr deutlich unterscheiden.⁶⁷

Die durchschnittliche Erkrankungshäufigkeit liegt, bezogen auf 1000 lebendgeborene Kinder, bei 0,3 - 2,4 NEC-Fällen und steigt mit fallendem Geburtsgewicht.^{44;48;65}

Angaben aus den USA zufolge findet man dort eine Inzidenz von etwa 10% der Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500g (VLBW). In Japan sind etwa 1%-2%, in Deutschland ca. 5%, in Österreich ca. 7%, in Argentinien ca. 14% und in China ca. 28% aller VLBW-Kinder von einer NEC betroffen.⁸ In der Literatur finden sich durchschnittliche Angaben von 5%-10% erkrankten Kindern aus der Gesamtheit der VLBW-Kinder.^{44;63}

Etwa 10% der an einer NEC erkrankten Kinder sind reifgeborene Kinder.¹⁶

Trotz weiterer Fortschritte in der Neonatologie in den letzten 10 Jahren, ist die NEC nicht seltener geworden. Man beobachtet weiterhin ein Ansteigen der Inzidenz bei jedoch gleichbleibender Mortalität.

Abhängig von der Schwere der Erkrankung liegt die Mortalität bei 10%-50%.⁶⁵

1.4 Ätiologie und Risikofaktoren

Obwohl in den letzten Jahrzehnten im Rahmen klinischer und experimenteller Studien viel unternommen wurde, das komplexe Krankheitsbild der NEC v.a. auch hinsichtlich verbesserter Therapiemöglichkeiten und prophylaktischen Maßnahmen weiter zu erforschen, bleibt die genaue Ätiologie bis heute ungeklärt.

Nach heutigem Stand der Wissenschaft geht man von einer multifaktoriellen Pathogenese aus.

Zahlreiche Risikofaktoren, die zum Erscheinungsbild der NEC führen, gelten hierbei als Prädispositionsfaktoren, so die Frühgeburtlichkeit, Schock, perinataler Stress mit Asphyxie, Atemnotsyndrom (ANS), Hypothermie, Hypoglykämie, Herzvitien (z.B. VSD, ASD), ein persistierender Ductus Arteriosus Botalli (PDA), Hypotension, Polyglobulie, Nabelkatheter, enterale Ernährung, Blutaustauschtransfusionen, Indomethazin-Gabe und mütterliche Cocaineinahme.

Einen genauen Zusammenhang zwischen einem spezifischen Prädispositionsfaktor und dessen Auswirkung herzustellen ist schwierig, da die an einer NEC erkrankten Kinder oft mehr als einen dieser Faktoren aufweisen. Man vermutet jedoch, dass die Unreife des Gastrointestinaltraktes das Hauptrisiko der Erkrankung darstellt.^{16;55}

1.5 Pathogenese

Als Hauptfaktoren, die pathogenetisch den größten Einfluss auf die Entstehung der NEC haben, gelten

- 1.) ein ischämisch-hypoxischer Insult, der durch eine Minderperfusion betroffener Darmanteile entsteht und
- 2.) eine sich daran anschließende inflammatorische Veränderung des Darms, die durch bakterielle und virale Überwucherung entstehen kann.

Als bakterielle und virale Erreger, die bei der Pathogenese der NEC eine Rolle spielen, konnten *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas*, *Salmonellen*, *Clostridium difficile* und *perfringens*, *Coxsackie B-Viren*, *Adenoviren* und *Rotaviren* identifiziert werden.

Neben den beiden Hauptfaktoren spielen die orale Ernährung und die Unreife der intestinalen Abwehrmechanismen eine Rolle.

Unter anderem ist das Zusammenwirken der in 1.4. beschriebenen Prädispositionsfaktoren gewissermaßen Voraussetzung für die komplexe Pathogenese der NEC:

Perinataler Stress verbunden mit Asphyxie, ANS, Hypotension, Hypothermie, PDA und Katheterisierung der Nabelgefäße können zur Unterversorgung der mesenterialen Blutgefäße und so letztlich zu einem hypoxisch-ischämischen Insult führen. Aufgrund der durch die Frühgeburtlichkeit bedingten Unreife der Darmwand kommt es zur Nekrose der Darmmukosa und der darunter liegenden Gewebsschichten. Bei schweren Krankheitsverläufen kann die Nekrose die gesamte Darmwand betreffen und zur Darmperforation führen.

Die genaue Rolle gastrointestinaler Mikroorganismen in der Pathophysiologie der NEC ist bis heute nicht ausreichend geklärt. Untersuchungen im Tiermodell besagen jedoch, dass eine lokale bakterielle und virale Besiedelung auf die ischämische Schädigung der Darmabschnitte folgen kann, wodurch eine inflammatorische Kaskade in Gang gesetzt wird. Dabei induzieren bakterielle Endotoxine die Produktion von Tumor-Nekrose-Faktor Alpha (TNF α). Dieses Zytokin stimuliert seinerseits wiederum die Produktion von Interleukinen und PAF (platelet activating factor), die als Entzündungsmediatoren fungieren. Diese Entzündungsmediatoren sind dann am weiteren intestinalen Gewebsuntergang beteiligt.

Ein anderer Erklärungsansatz bezieht sich auf die Tatsache, dass ca. 90% aller an einer NEC erkrankten Kinder vor Krankheitsbeginn enteral ernährt wurden (Muttermilch und Formelnahrungen).

Untersuchungen haben hierbei gezeigt, dass die bakterielle Mikroflora des Darmes nach Milchgabe durch Kohlenhydratvergärung größere Mengen an H₂ produziert, als üblicherweise.

Die erhöhte Gasproduktion – sichtbar als Pneumatosis intestinalis (s.u.) – kann dann zu einer verminderten Peristaltik und so zur Nekrose durch ischämische Schädigung des Darmes führen. Desweiteren kann hyperosmolare Formelnahrung als mechanischer Faktor eine Rolle bei der NEC-Entstehung spielen.

Insgesamt ist die Rolle der enteralen Ernährung jedoch umstritten. Sicher ist, dass die NEC bei Muttermilchgabe seltener auftritt, als bei Ernährung mit einer Formelnahrung.

Dies kann daran liegen, dass die lokale Schleimhautabwehr, sowie die Verdauung der Nahrung durch Muttermilch günstig beeinflusst und so die gastrointestinale und immunologische Unreife der Kinder kompensiert werden kann. Von Bedeutung hierbei können der Gehalt an Makrophagen, Lymphozyten, sekretorischem IgA sowie Verdauungsenzymen sein, was an der Tatsache deutlich wird, dass vor allem un-pasteurisierte Muttermilch einen protektiven Platz einnimmt.

Die Annahme, dass ein zu rascher Nahrungsaufbau (>20 kal/kg/Tag) mit einer damit verbundenen bakteriellen Mehrbesiedelung des Darmes ein wichtiger Pathogenesefaktor ist, hat sich bis heute nicht bestätigt.^{23;35;44;48}

Neueren Untersuchungen zu Folge begünstigt zusätzlich die Gabe von postnatalen Steroiden die Gefahr einer Darmperforation. Pränatale mütterliche Steroidgabe hingegen scheint eine protektiven Rolle bezüglich der Entwicklung einer NEC zu spielen.^{45;64}

Der Mechanismus der Steroidwirkung ist in diesem Zusammenhang ebenfalls noch nicht hinreichend geklärt. Bezüglich einer protektiven Rolle (pränatal) könnten Steroide die Bildung unspezifischer Enzyme induzieren, was zu einer beschleunigten Ausreifung des Gastrointestinaltraktes führen könnte.

Zusammenfassend lässt sich die Pathogenese der NEC als ein Aufeinanderfolgen eines hypoxisch-ischämischen Insults mit konsekutiver Darmwandnekrose beschreiben, bei der es in der Folge durch ein Zusammentreffen weiterer Prädispositionsfaktoren zu einer bakteriellen Überwucherung betroffener Darmabschnitte mit begleitender Ausschüttung von Entzündungsmediatoren kommen kann, welche das Krankheitsbild unterhalten und verstärken.

1.6 Pathologie

Die Nekrotisierende Enterokolitis ist pathologisch durch eine Infarzierung intestinalen Gewebes charakterisiert.

Die Erkrankung betrifft hauptsächlich das terminale Ileum und das Colon ascendens, bei schweren Fällen ist jedoch auch der Befall des gesamten Darmes möglich.

Die pathologischen Befunde sind unterschiedlich und reflektieren das rasche Fortschreiten der Erkrankung.

Makroskopisch finden sich meist geblähte und hämorrhagische Darmabschnitte, subseröse Gasansammlungen, gangränöse, nekrotische Veränderungen der Darmwand mit und ohne Perforationen, Fibrinablagerungen und stenotische Veränderungen.

Mikroskopisch lassen sich hämorrhagische Abschnitte und Ödeme in der Darmmukosa darstellen, die zur transmuralen Nekrose führen können. Ebenso zeigen sich Gasansammlungen, sekundäre bakterielle Infiltration, und Hinweise auf eine Entzündung, sowie Gefäßthromben als Ausdruck einer DIC mit Thrombozytopenie.⁴⁸

1.7 Klinische Zeichen

90% der Erkrankten sind frühgeborene, 10% der Erkrankten sind reifgeborene Kinder. Die reifgeborenen Kinder zeigen im allgemeinen häufiger angeborene Herzfehler und protrahierte Diarrhoen unbekannter Herkunft.

Die Symptome beginnen bei der Hälfte aller NEC-Kinder innerhalb der ersten fünf Lebenstage, wobei die Spannweite des Symptombeginns vom ersten Lebenstag bis zur vierten Lebenswoche reichen kann. Auffällig ist ein inverser Zusammenhang zwischen Auftreten der ersten Symptome und Gestationsalter, d.h. die Beobachtung, dass Kinder mit einem höheren Gestationsalter und Geburtsgewicht wesentlich früher und milder erkranken, als Kinder mit einem niedrigeren Gestationsalter und Geburtsgewicht.^{48;62}

1.7.1 Symptome

Die NEC ist gekennzeichnet durch folgende Symptome:

- Magenreste, als frühes Zeichen einer Nahrungsintoleranz.
- Galliges, blutiges Erbrechen
- Allgemeine Lethargie und Sepsiszeichen
- Geblähtes und druckschmerzhaftes Abdomen
- Fehlen von Darmgeräuschen
- Absetzen blutiger Stühle, Diarrhoen oder fehlender Stuhlgang
- Flankenrötung als Ausdruck einer fortgeschrittenen Peritonitis

Weiterhin treten Temperaturinstabilität, Apnoen, Muskelhypotonie und bei schweren Verläufen zusätzlich Hypotension und eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) mit Verbrauchskoagulopathie auf.

1.7.2 Labor

Laborchemisch können neben den Zeichen eines septischen Krankheitsbilds mit Leukozytose, Linksverschiebung und CRP-Anstieg zudem eine Thrombozytopenie, eine metabolische Azidose sowie schwere refraktäre Elektrolytverschiebungen (Hyponatriämie) beobachtet werden.

Ein spezifischer Erreger findet sich bei Untersuchungen von Stuhl- und Blutkulturen nicht.⁵¹ Die identifizierten bakteriellen und viralen Mikroorganismen entsprechen hierbei weitgehend der Normalbesiedelung des Darmes (s.1.5).

1.7.3 Radiologische Zeichen

1.) Sonographie des Abdomens:

Bei der Sonographie des Abdomens können sich verdickte Darmwände und Luft in den Darmwänden, sowie in den Portalvenen (positives Pneumportogramm) als Zeichen vermehrter intestinaler Gasproduktion darstellen lassen.

Mittels Sonographie kann das Pneumportogramm sensitiver als auf der Abdomenübersichtsaufnahme dargestellt werden. Im Bild zeigen sich im Portalvenensystem der Leber helle, punktförmige, intraluminal Strukturen, die sich in Richtung auf die Peripherie bewegen. Bei einer Zunahme der Luftansammlungen wird die Leber in der Peripherie durch Ansammlung der dichten Punkte zunehmend echogen.⁶⁰

2.) Röntgen des Abdomens:

Bei der Anfertigung von a.p.-Aufnahmen in Rücken- und Seitenlage finden sich in Abhängigkeit vom Stadium der Krankheit folgende Zeichen:

- Auffallende Darmdistension und Darmwandverdickung zu Beginn der Erkrankung.
- Pneumatosis intestinalis als Ausdruck einer fortgeschrittenen Gasbildung in den Darmwänden. Dieses Zeichen lässt sich auf Grund der rasch fortschreitenden Erkrankung nicht immer darstellen, gilt jedoch als eines der Hauptkriterien der radiologischen Diagnostik und zur Einteilung der NEC (s.1.8).³⁵ Es zeigt sich hierbei eine perlschnurartige Ansammlung von Gasblasen in der Darmwand.
- Positives Pneumportogramm (Luft in den Portalvenen) als Folge einer Extension der Gasbildung über die Mesenterialgefäße.
- Football-Sign (ventral der Leber) als Zeichen einer Darmperforation, wobei sich freie intraabdominelle um das Ligamentum falciforme hepatis ansammelt.
- Freie intraabdominelle Luft als sicheres Zeichen einer Darmperforation.

In manchen Fällen kann die freie intraabdominelle Luft auf Grund von lokalisierter Abszessbildung übersehen werden.^{23;35;60}

1.8 Einteilung der NEC

Im Jahre 1978 veröffentlichten Bell et al. eine Studie, die es erstmals erlaubte, die NEC anhand klinischer Zeichen in verschiedene Stadien einzuteilen.⁴ Diese Einteilung wurde dann 1986 von Walsh und Kliegman modifiziert und hat sich seitdem zur Beurteilung der Erkrankung sowie zur Einleitung der Therapiemaßnahmen bewährt.⁶⁹

Tabelle I: Einteilung der NEC nach Kliegman und Walsh

STADIUM	Klassifikation	Systemische Zeichen	Intestinale Zeichen	Radiologische Zeichen
IA	Verdacht	Temperaturinstabilität, Apnoen, Bradykardie, Lethargie	Vermehrte Magenreste, leichte abdominelle Distension, Erbrechen, positiver Hämocult	Unauffällig bis leichte Ileuszeichen
IB	Verdacht	wie IA	wie IA, zusätzlich heller, roter Stuhl	wie IA
IIA	Gesichert, wenig Krank	wie IA	wie IB, zusätzlich fehlende Darmgeräusche mit oder ohne Abwehrspannung	Intestinale Dilatation, Ileus, Pneumatoxis intestinalis
IIB	Gesichert, mäßig krank, systemische Toxizität	wie IA, zusätzlich milde metabolische Azidose und Thrombozytopenie	wie IIA, zusätzlich sichere Abwehrspannung	wie IIA, zusätzlich positives Pneumopneumogramm und ev. Aszites
IIIA	Fortgeschritten, sehr krank, drohende Perforation	wie IIB, zusätzlich Hypotension, schwere Apnoen, kombinierte respiratorische und metabolische Azidose, DIC und Neutropenie	wie IIB, zusätzlich Zeichen einer generalisierten Peritonitis, deutlicher Abwehrspannung und distendiertem Abdomen	wie IIB, zusätzlich sicherer Aszites
IIIB	Fortgeschritten, sehr krank, gesicherte Perforation	wie IIIA	wie IIIA	wie IIIA, zusätzlich sichere Perforation

1.9 Diagnostik

Die Diagnostik der NEC sollte folgende Punkte erfassen:

1.) Körperlicher Untersuchungsbefund:

- Inspektion (Distension, Flankenrötung)
- Auskultation des Abdomens (Darmgeräusche)
- Palpation des Abdomens (Abwehrspannung, Resistenzen)
- Allgemeine klinische Beurteilung (Lethargie)
- Frühzeitige und wiederholte Kinderchirurgische Konsile

2.) Labordiagnostik:

- Differenzialblutbild, CRP (als Verlaufsparemeter) und Thrombozyten
- Gerinnung
- Astrup- Kontrollen mit Elektrolyten
- Blutkultur (aerob /anaerob)
- Stuhlkultur bakteriologisch und virologisch, Hämocult

3.) Radiologische Diagnostik mit Sonographie des Abdomens und Röntgen-Abdomen a.p. in Rücken- und Seitenlage (s. 1.7).⁵⁵

1.10 Differentialdiagnose der NEC

Die Differentialdiagnose der NEC umfasst

- Analfissuren: Im Zusammenhang mit der NEC wurde das Auftreten von Analfissuren immer wieder beobachtet, eine direkte Verbindung ist jedoch nicht herzustellen. Bei Hämocult-positiven Stühlen und offensichtlich blutigen Stühlen sollte an die Möglichkeit einer Analfissur gedacht werden.⁴⁸
- Infektiöse Enterokolitis
- Neonatale Appendizitis
- Intestinale Obstruktionen (Invagination, Volvulus, Mekoniumileus, Atresien)
- Morbus Hirschsprung
- Spontane und iatrogene Perforation

1.11 Therapie der NEC

Die Behandlung der NEC hängt von der Schwere der Erkrankung ab. Die Staging-Kriterien nach Walsh und Kliegman⁶⁹ können hierbei zur Einteilung in eine konservative und in eine operative Therapie nützlich sein, wobei die operative Therapie die Merkmale einer konservativen Therapie weitgehend einschließt und in schweren, fortgeschrittenen Fällen (drohende oder nachgewiesene Perforation) zusätzlich notwendig wird.

1.11.1 Konservative Therapie der NEC

Bei Verdacht auf eine NEC (Stadium I) sollten die Kinder sehr zurückhaltend ernährt werden.

Zeigen sich eindeutige Zeichen einer Darmdistension, die sich v.a. radiologisch durch vermehrte Gasbildung verifizieren lassen, sollte eine sofortige Nahrungskarenz eingeleitet und mit einer parenteralen Ernährung begonnen werden. Bei Auftreten blutiger Stühle, persistierender Darmdistension und radiologischen Zeichen sollte eine offene Magensonde angelegt werden und die Nahrungspause – eine rückläufige Symptomatik vorausgesetzt – mindestens für sieben Tage eingehalten werden.

Zusätzlich ist eine breite antibiotische Therapie notwendig, die der Therapie einer Sepsis entspricht. Eingesetzt wird hier meist eine Kombination aus Aminopenicillinen (z.B. Ampicillin), Aminoglykosiden (z.B. Tobramycin) und Cephalosporinen mit einem sehr breiten Spektrum (z.B. Ceftazidim). Daneben werden auch Glykopeptidantibiotika (z.B. Vancomycin) eingesetzt. Ein zusätzlicher Nutzen von Metronidazol zur Abwehr von anaeroben Infektionen ist nicht bewiesen. In vielen neonatologischen Zentren wird Metronidazol jedoch zusätzlich in das Therapieschema eingebunden.

Die antibiotische Therapie sollte für mindestens 10 Tage angewandt werden.

Kinderchirurgische Konsile sollten frühzeitig und wiederholt durchgeführt werden.

Bei der gesicherter NEC (Stadium II) sollte unverzüglich mit einer Nahrungskarenz begonnen werden und entsprechend dem Therapieregime des Stadium I behandelt werden.

Zusätzlich kann eine Beatmung der Kinder notwendig werden, wobei auf eine CPAP-Beatmung verzichtet werden sollte, da es dabei zu einer vermehrten Darmdistension und so letztlich zu einer Verschlechterung der Darmperfusion kommen kann.

Weiterhin müssen eventuell die Kreislaufverhältnisse durch Volumengaben unterstützt werden. Dabei wird FFP aufgrund des Gehalts an Gerinnungsfaktoren bevorzugt angewandt. Dopamin in niedriger Dosierung (3-5 µg/kg/min) kann zur Verbesserung der Nieren- und Darmdurchblutung beitragen.

Eine Azidose sollte frühzeitig durch Natriumbikarbonat ausgeglichen werden, verbessert sich jedoch häufig schon durch Volumengaben. Ein weiteres Augenmerk muß auf die Entstehung einer Thrombozytopenie gerichtet werden, die großzügig mit Thrombozytenkonzentraten ausgeglichen werden sollte.

Zusätzlich müssen natürlich frühzeitig mögliche Risikofaktoren behandelt werden, so zum Beispiel ein PDA durch eine Indomethazintherapie oder eine Ductusligatur.

Der Nahrungsaufbau sollte grundsätzlich vorsichtig begonnen werden. Die Menge der Nahrung – wenn möglich Muttermilch – sollte zunächst zwischen 8-16 ml/kg/Tag liegen.

Während all diesen Maßnahmen sind neben regelmäßigen Status- und Laborkontrollen wiederholte radiologische Untersuchungen und eine enge Zusammenarbeit mit der Kinderchirurgie notwendig, um frühzeitig eine drohende Perforation zu erkennen und wenn nötig operative Maßnahmen einzuleiten.^{35;55;69}

1.11.2 Operative Therapie der NEC

Zwischen 40% und 50% der an einer NEC erkrankten Kinder müssen operiert werden. Bis Anfang der 90er Jahre lag die durchschnittliche OP-Rate noch unter 40%.⁶⁵ In den letzten Jahren jedoch nahm die Anzahl der operierten Kinder stetig zu. Dies liegt vor allem an den Fortschritten in der neonatologischen und kinderchirurgischen Intensivmedizin, wodurch die Überlebenschancen vor allem auch der extrem frühgeborenen und unreifen Kinder entscheidend verbessert wurden. So finden sich heute wesentlich mehr an einer NEC erkrankten Kinder im Stadium III, bei denen jedoch das Bild der NEC teilweise fulminanter verläuft.^{7:20}

Die sichere Indikation zum operativen Eingreifen ergibt sich bei nachgewiesener Darmperforation (Stadium IIIB) und Hinweisen auf nekrotisches Darmgewebe. Eine prophylaktische interventionell-operative Strategie wird kontrovers diskutiert. In manchen Kliniken wird bereits bei drohender Perforation (Stadium IIB und IIIA), gemessen an klinischer Verschlechterung und Zunahme von Pneumatosiszeichen, ein frühes operatives Vorgehen bevorzugt, um der oftmals dramatischen Entwicklung des Krankheitsbildes entgegenzuwirken.³³

Die Indikationstellung zur Operation – abgesehen von einer eindeutigen Perforation – ist nicht einfach. Der für die extrem kleinen Kinder anstrengende operative Eingriff muß gegen die schonendere konservative Therapie vor allem hinsichtlich der Komplikationen abgewogen werden. Andererseits lässt das oft schnelle Fortschreiten der Erkrankung keine Alternative zum operativen Eingriff zu.

Indikationsentscheidend sind hierbei eine rasche klinische Verschlechterung der Kinder, die sich in starker Temperaturinstabilität, Bradykardie, Apnoen, persistierender metabolischer Azidose, schwerer Hyponatriämie und Thrombozytopenie äußern können.

Zudem sind Zeichen intestinaler Obstruktionen sowie beginnender Peritonitis mit stark abwehrgespanntem Abdomen und Flankenrötung weitere Wegweiser zur Entscheidung für ein operatives Eingreifen.

Drei Verfahren zur chirurgischen Intervention stehen hierbei zur Auswahl:

- 1.) Enterostomie mit oder ohne Darmresektion
- 2.) Resektion und primäre Anastomose
- 3.) Peritonealdrainage

Zu 1.): Die Enterostomie stellt heutzutage den allgemein bevorzugten und erfolgversprechendsten Eingriff dar. Sie entspricht dem Prinzip, frühzeitig einen Anus Praeter anzulegen und so wenig wie möglich Darmanteile zu reseziieren. Wenn eine Resektion notwendig ist, sollte sich diese allein auf eindeutig nekrotische Anteile des Darmes beschränken. Dabei muss berücksichtigt werden, dass auch schwerst geschädigte Darmabschnitte in der Lage sind, sich zu erholen.

Der belassene Darm kann Second Look Eingriffe nach sich ziehen, die insgesamt jedoch zu sparsameren Resektionen führen.

Zu 2.): Die Resektion mit primärer Anastomose stellt einen Eingriff dar, der nur in sehr schweren Fällen ausgedehnter Nekrosen und Perforationen unternommen werden sollte, da er bei ausgedehnten Resektionen zu einem Kurzdarmsyndrom mit seinen nachfolgenden Komplikationen führen kann.

Zu 3.): In den letzten Jahren gab es vermehrt Studien und Untersuchungen zur alternativen Möglichkeit einer alleinigen Peritonealdrainage.

Die Untersuchungen zeigten, dass die Mortalität insgesamt im Vergleich zur Laparotomie mit Anus Praeter-Anlage nicht entscheidend abnimmt. Jedoch wurde für extrem frühgeborene Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1.000g teilweise eine Verbesserung der Mortalitätsrate beim Einsatz einer Peritonealdrainage gegenüber dem Verfahren der Laparotomie gefunden.¹

Auf Grund des Mangels an randomisierten Studien kann jedoch bislang über den grundsätzlichen Einsatz einer Peritonealdrainage im operativen Verfahren keine konkrete Aussage gemacht werden.⁴⁷

Insgesamt variiert von Klinik zu Klinik der Einsatz der einzelnen OP-Verfahren, was sich einerseits durch jeweilige Erfahrungswerte und andererseits wiederum durch das komplexe und individuell differierende Erscheinungsbild der NEC erklären lässt.

Neben den operativen Verfahren muß die operative Therapie der NEC natürlich auch durch das Therapieregime der konservativen Behandlung (Nahrungskarenz, Magenablaufsonde, antibiotische Therapie, kreislaufunterstützende Maßnahmen) ergänzt werden.^{7;8;33;47;49;53;69}

1.12 Komplikationen

Die Komplikationen der NEC können frühzeitig oder erst im späteren Verlauf der Erkrankung auftreten und variieren in der Häufigkeit ihres Erscheinens.

Die akuten Komplikationen bestehen aus Sepsis (ca. 60%), Peritonitis (20-30%), Meningitis, Abszessbildung, Thrombozytopenie, disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) mit Verbrauchskoagulopathie sowie intestinalen und extraintestinalen Blutungen.

Die späten Komplikationen umfassen im wesentlichen Ileus, Stenosen, intestinale Atresien, pericolische Abszessbildung, Fistelbildung und das Kurzdarmsyndrom mit Malabsorptionsstörungen.

Die häufigsten Komplikationen machen hierbei intestinale Stenosen aus, die zwischen 9% und 36% der konservativ behandelten Kinder und weniger häufig die operativ behandelten Kinder betreffen.

Der Zeitraum, in dem Stenosen auftreten können, erstreckt sich auf den 1. bis zum 20. Monat nach Beginn der NEC. Im Allgemeinen finden sie sich jedoch 2 Monate nach der

akuten Episode. Ca. 80% der Stenosen sieht man am Colon (dort am häufigsten am Colon ascendens), jedoch auch am terminalen Ileum und am Jejunum.

Hinsichtlich des Auftretens von Stenosen gibt es keinen Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht, Gestationsalter und Schwere der Erkrankung. Die Therapie besteht in der operativen Entfernung, wobei Resektion und primäre Anastomose die Methode der Wahl sind.⁴⁸

Ein durch ausgedehnte Resektionen entstandenes Kurzdarmsyndrom geht mit Komplikationen einher, die nach einem Verlust von mehr als 70% des Darmes entstehen. Führende Symptome sind Diarrhoen, Gewichtsverlust und Malnutrition, die in erster Linie durch die verminderte Absorptionsfläche entsteht.¹⁹

Eine signifikante Malabsorption kann postoperativ bei etwa 9% der Kinder entstehen. Hier kann eine verlängerte parenterale Ernährung notwendig werden, die in schweren und langwierigen Fällen bis zu einer Cholestase führen kann.⁴⁶

Ebenso wurde eine Vitamin B12-Malabsorption ohne Megaloblastäre Anämie beschrieben, die sich nach Resektion im Bereich des terminalen Ileums und der Ileozökal-Klappe entwickelte. In diesen Fällen wurde eine ausgedehnte Vitamin B12 Substitution notwendig.⁴⁸

1.13 Prognose

Seit den späten 80er Jahren hat sich die Prognose der NEC entschieden verbessert, was sowohl mit dem verbesserten neonatologischen und kinderchirurgischen Management, als auch mit den Fortschritten im Verständnis des Krankheitsbildes und der Therapie der NEC zusammenhängt.

Die Prognose hängt entscheidend vom Grad der Frühgeburtlichkeit ab und verschlechtert sich mit abfallendem Geburtsgewicht und Gestationsalter.

Die Late-onset NEC hat eine wesentlich bessere Aussicht auf eine komplikationslose Heilung als die Early-onset NEC.

Zusätzlich spielen respiratorische Probleme und die Anwendung atmungsunterstützender Maßnahmen eine weitere Rolle für die Prognosestellung.

Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1.000g (ELBW) repräsentieren zudem eine Untergruppe von Frühgeborenen, die Studien zufolge schwerer erkranken, später NEC-Symptome entwickeln, häufiger operiert werden und eine größere Mortalität aufweisen, als Kinder mit einem Geburtsgewicht über 1.000g. Da die Anzahl der ELBW-Kinder stetig zunimmt, sind besondere Bemühungen notwendig, der Entwicklung einer NEC in dieser Gruppe von Kindern entgegenzuwirken.

Etwa 50% der überlebenden Kinder entwickeln sich zu normalen, gesunden Kindern.

15% der Kinder weisen neurologische Schwächen auf, wobei diese Defizite wahrscheinlich nicht in direkte Beziehung zur NEC zu setzen sind, sondern vielmehr

Ausdruck der allgemeinen Unreife und/oder perinatalen Stressoren mit Asphyxie und Schock sind.

Späte gastrointestinale Folgeerkrankungen sieht man nur bei etwa 10% der Kinder. Langzeitbeobachtungen dieser Kinder von 1-10 Jahren zeigen, dass sich nach einer vormals bis zu 25%igen Darmresektion die komplette gastrointestinale Funktion wieder einstellt.

Eine kleine Anzahl von Kindern kann nach sehr ausgedehnten Resektionen persistierende Diarrhoen und eine vermehrte Darmperistaltik aufweisen, die jedoch meist auf eine Laktoseintoleranz oder ein Kurzdarmsyndrom zurückzuführen sind.^{48;62}

1.14 Prophylaxe

Grundsätzlich sollte versucht werden, die genannten Risikofaktoren, die das Auftreten einer NEC begünstigen, zu beseitigen. Mit der Behandlung eines bestehenden PDA sollte frühzeitig begonnen werden. Die Einleitung kreislaufunterstützender Maßnahmen zu Vermeidung einer Hypotension ist dabei ebenso wichtig. Es ist zudem beispielsweise ratsam, den enteralen Nahrungsbeginn zu verschieben, falls eine Therapie mit Nabelkathetern notwendig ist, um den mesenterialen Blutfluss nicht zusätzlich zu beeinträchtigen.

Trotz bislang nicht vollständig geklärter Zusammenhänge zwischen Zeitpunkt des Ernährungsbeginns sowie der Ernährungsmenge und dem Auftreten der NEC, sollte ein aggressives Nahrungsregime vermieden werden. Bei Fütterung mit Muttermilch sollte diese nicht pasteurisiert werden, da sie Wachstumsfaktoren, Antikörper, zelluläre Immunfaktoren sowie PAF-AH enthalten.

Eine Prophylaxe durch Immunglobulingabe i.v. oder oral ist bis heute nicht ausreichend gesichert.^{35;44;55}

1.15 Aktuelle Ausblicke und Studien der letzten Jahre

In den letzten Jahren wurde in klinischen und experimentellen Studien viel unternommen, dass Krankheitsbild hinsichtlich Ätiologie, Risikofaktoren, Diagnostik, neuer Therapiemöglichkeiten und Prävention weiter zu erforschen. Einige Erkenntnisse sollen hier kurz vorgestellt werden:

1.) Pathophysiologie und die Möglichkeit neuer Therapiekonzepte:

Ende der 80er Jahre ergaben Untersuchungen, dass PAF und TNF- α als Induktoren von Entzündungskaskaden eine wichtige Rolle in der Entwicklung der NEC spielen. Im Tiermodell an neonatalen Ratten wurde dies Anfang der 90er Jahre von Caplan et. Al. bestätigt.¹² In den letzten Jahren ordneten weitere Untersuchungen dem PAF eine Schlüsselrolle in der komplexen Pathophysiologie der NEC zu: Im Tiermodell wurde wiederholt gezeigt, dass die Injektion von PAF eine intestinale Nekrose erzeugt und

dass PAF-Antagonisten der Entwicklung von Darmschädigungen entgegenwirken können. Bei an einer NEC erkrankten Kindern wurden bei verschiedenen Untersuchungen hohe Plasmaspiegel an PAF und eine erniedrigte Aktivität der PAF-Acetylhydrolase (PAF-AH) gefunden.^{9;30}

Die Vermutung, dass die Ernährung mit unpasteurisierter Muttermilch die NEC-Inzidenz erniedrigt, könnte so beispielsweise durch die Tatsache gestützt werden, dass in unpasteurisierter Muttermilch im Vergleich zur Formelnahrung PAF-AH enthalten ist.¹⁶

Es lässt sich dadurch die Hypothese aufstellen, dass die Anwendung von Substanzen, die PAF antagonisieren eine zusätzliche Therapieoption im Management der NEC darstellen könnten.^{10;17;30}

Zwei im Jahr 1999 und 2000 veröffentlichte Studien beschäftigten sich mit der Frage des Zusammenhangs vom Einsatz rekombinanten Erythropoetins und der NEC-Inzidenz.

Juul et al. zeigten, dass die Gabe von Erythropoetin vor programmiertem Zelltod im intestinalen Gewebe schützt und, dass sich bei Entzündungsvorgängen im Darm neugeborener Kinder eine Vermehrung von Erythropoetin-Rezeptoren nachweisen lässt.³⁴

Ledbetter et al. konnten daraufhin in einer retrospektiven Vergleichstudie von 483 frühgeborenen Kindern zeigen, dass die NEC-Inzidenz in der Gruppe, die mit rekombinanten Erythropoetin behandelt wurde (n=260) gegenüber der Gruppe, die kein Erythropoetin erhielt (n=223) signifikant geringer war (p=0,028).³⁸ Dies lässt die Vermutung zu, dass die Gabe von Erythropoetin ebenfalls eine Rolle hinsichtlich neuer Therapiekonzepte spielen könnte, was aber durch weitere Studien belegt werden muss.

2.) Diagnostik:

Eine 1997 von Lieberman et al. und eine 1999 veröffentlichte Studie von Edelson et al. untersuchte jeweils den Zusammenhang von intestinalen Fettsäurebindungsproteinen (IFSBP) und dem Auftreten der NEC. Das IFSBP findet sich an der Spitze der Darmzotten, die bei der NEC betroffen sind und wird bei zunehmender Erkrankung in den Blutkreislauf ausgeschwemmt. In der Studie von Edelson et al. zeigte sich in einer allerdings recht kleinen Gruppe von insgesamt 7 Patienten mit NEC Stadium III bei allen Patienten eine Erhöhung der Plasmakonzentration von IFSBP, wohingegen nur 3 von 24 Kinder im Stadium I der NEC eine Erhöhung von IFSBP zeigten. Die Autoren vermuten somit im IFSBP einen Schlüssel zur Früherkennung der NEC. Weitere Studien, diese Vermutung eingehend zu beweisen, stehen aus.^{15;41}

Eine weitere Möglichkeit zur Früherkennung der NEC liefert die von Maalouf et al. 2000 veröffentlichte Studie über eine zur bislang üblichen radiologischen Untersuchung hinzugezogene Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens.

Darin untersuchten die Autoren 6 Kinder mit Verdacht auf eine NEC mittels MRT und konnten bei vier der Kinder eine blasenartige Ansammlung in der Darmwand

nachweisen. Bei anschließender Laparatomie wurde bei 5 der Kinder intraoperativ die Diagnose der NEC bestätigt. In einer Kontrollgruppe fand sich bei keinem der Kinder ein ähnliches Zeichen in der MRT des Abdomens. Diese noninvasive Diagnostik der intestinalen Nekrose lässt laut Maalouf et al. die Hypothese zu, eventuell frühzeitiger aufgrund sicherer Zeichen operativ zu intervenieren. Weitere Studien zur Bestätigung dieser Theorie stehen aus.⁴²

3.) Prophylaxe:

In mehreren Studien wurde untersucht, welchen Einfluss die Gabe von Pro- und Präbiotika auf die Inzidenz der NEC hat.

Unter der Voraussetzung, dass der bakteriellen Besiedelung des Darms eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese der NEC zukommt, wurde gezeigt, dass *Lactobacillus acidophilus* das Anheften pathogener Bakterien an menschliche Enterozyten verhindern kann^{5 13;14} und, dass Bifidusbakterien im Tierexperiment die Inzidenz und die Schwere der NEC reduzieren konnten.¹¹

In einer ersten Kohortenstudie schien die enterale Gabe von *Lactobacillus acidophilus* und *Bifidobacterium infantis* die NEC-Inzidenz zu reduzieren.²⁹ Der protektive Effekt von Prä- und Probiotika gegenüber der NEC wird gegenwärtig in kontrollierten randomisierten Studien untersucht.⁴⁴

1.16 Zielsetzung der Arbeit

Zielsetzung dieser Arbeit ist es, anhand einer retrospektiven Vergleichstudie den Verlauf der konservativen und der operativen Therapie der NEC von insgesamt 58 Kindern zu vergleichen. Diese Kinder wurden in den Jahren 1995 bis 2000 auf den neonatologischen Intensivstationen und in der kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der Ludwig-Maximilians-Universität München behandelt.

Zunächst wird hierbei der Krankheitsverlauf, die verschiedenen Therapieregime und das Outcome in beiden Gruppen gegenübergestellt und mit der gegenwärtigen Literatur verglichen.

In den vergangenen Jahren erschienen mehrere Studien, die einen direkten Zusammenhang zwischen früher postnataler Steroidgabe und konsekutiven isolierten Darmperforationen bei frühgeborenen Kindern fanden. In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluss der postnatalen Steroidgabe auf eine mögliche Darmperforation in beiden Gruppen untersucht, mit den oben genannten Studien verglichen und in einen möglichen differentialdiagnostischen Zusammenhang zum Erkrankungsbild der NEC gebracht werden.

Anschließend soll innerhalb der Gruppe der operierten Kinder der Unterschied zwischen extrem kleinen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.000g (ELBW) und Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht über 1.000g (in der vorliegenden Arbeit als „Non-ELBW-Kinder“ bezeichnet) hinsichtlich Symptombeginn,

Krankheitsverlauf, OP-Situs, und Outcome (Therapiedauer und Mortalität) herausgestellt und mit der dazu erschienenen Literatur verglichen werden.

In beiden Gruppen soll abschließend anhand von 24-48 Stunden vor Diagnosestellung signifikant veränderten Laborwerten mittels induktiver Statistik (bivariate und multivariate Testmethoden) eine Prognosewahrscheinlichkeit für die Operation herausgestellt und mit der gegenwärtigen Literatur verglichen werden.

Auf Grund der kleinen Fallzahlen (gesamt n=58; konservative Gruppe n=18; operative Gruppe n=40), muss einschränkend bemerkt werden, dass Teile der hier vorliegenden Ergebnisse keine statistischen Signifikanzen aufweisen und so keine definitiven Aussagen zulassen. Es lassen sich jedoch Tendenzen erkennen, die präsentationswürdig sind.

2 Patienten und Methodik

2.1 Patienten und behandelnde Kliniken

Ausgewertet wurden die Krankenakten von insgesamt 58 Kindern (n=58), die in den Jahren 1995-2000 in der Neonatologischen Abteilung des Klinikums Großhadern (Universitätsklinik der LMU München), sowie in der Kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals (Universitätsklinik der LMU München) wegen einer Nekrotisierenden Enterokolitis behandelt wurden.

56 der untersuchten 58 Kinder waren Frühgeborene mit einem Gestationsalter <37 SSW. Die beiden reifgeborenen Kinder hatten ein Gestationsalter von 39 bzw. 40 SSW.

Von diesen 58 Kindern wurden 18 Kinder (n=18) in der neonatologischen Abteilung des Klinikums Großhadern mittels konservativer Therapie und 40 Kinder (n=40) in der Kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals mittels operativer Therapie behandelt.

16 der operierten Kinder wurden zunächst auf der neonatologischen Intensivstation des Klinikums Großhadern konservativ behandelt, dann jedoch auf Grund der Progression ihres Krankheitsbildes (drohende oder nachgewiesene Darmperforation) in die Kinderchirurgische Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals verlegt und dort operiert. Diese Kinder wurden in der vorliegenden Arbeit der operativen Gruppe zugeordnet (Tabelle II).

Tabelle II: Gesamtzahlen der behandelten Kinder LMU München (1995 – 2000)

Jahr	Konservative Therapie	Initial konservativ behandelt	Operative Therapie *
1995	8	2	7
1996	2	4	7
1997	2	2	7
1998	2	2	6
1999	3	2	6
2000	1	4	7
Gesamt	18	16	40

* In diesen Zahlen sind die initial konservativ behandelten Kinder enthalten.

2.1.1 Konservativ behandelte Kinder

Alle im Klinikum Großhadern konservativ versorgten Kinder (n=18) wurden im Klinikum Großhadern geboren und unmittelbar nach Geburt auf die dortige neonatologische Intensivstation verlegt.

2.1.2 Operativ behandelte Kinder

Von den insgesamt 40 in der Kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals operativ behandelten Kindern wurden 16 im Universitätsklinikum Großhadern geboren, auf der dortigen neonatologischen Intensivstation aufgenommen, initial konservativ behandelt und dann zur operativen Therapie in die Kinderchirurgische Klinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital verlegt (s.o.).

15 Kinder wurden in der 1. Frauenklinik Maisstraße (Universitätsklinik der LMU) geboren, auf der dortigen neonatologischen Intensivstation aufgenommen und bei Verdacht auf eine perforierte NEC in die Kinderchirurgische Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals verlegt.

Bei Verdacht auf eine perforierte NEC wurden 2 Kinder aus der Kinderklinik an der Lachnerstraße in München, 2 Kinder aus der Kinderklinik Starnberg, 2 Kinder aus der Kinderklinik Altötting und jeweils 1 Kind aus den Kinderkliniken Kempten, Ravensburg und Rosenheim in die Kinderchirurgische Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals verlegt (Tabelle III).

Tabelle III: Anzahl der OP- Kinder aus den überweisenden Kinderkliniken 1995 - 2000

Klinik	Anzahl der überwiesenen OP-Kinder 1995 - 2000
Neonatologie Klinikum Großhadern	16
Neonatologie 1. Frauenklinik Maistraße, München	15
Kinderklinik Lachnerstraße, München	2
Kinderklinik Starnberg	2
Kinderklinik Altötting	2
Kinderklinik Kempten	1
Kinderklinik Ravensburg	1
Kinderklinik Rosenheim	1

2.2 Methodik

Die Anzahl sowie die Namen der an einer NEC erkrankten Kinder wurde in beiden Gruppen über die jeweiligen Stationsbücher (Arztbriefe), bzw. in der OP-Gruppe zusätzlich über die OP-Bücher aus den Jahren 1995-2000 ermittelt.

Die Auswertung beider Patientenkollektive erfolgte dann anhand eines vergleichenden Krankheitsverlaufbogens.

In beiden Kollektiven (konservativ und operativ) wurden zunächst gemeinsame Verlaufsparemeter vor dem jeweiligen Therapiebeginn erhoben. Diese Verlaufsparemeter erstreckten sich über den Zeitraum von der Aufnahme der Kinder bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Nekrotisierenden Enterokolitis (NEC).

Daran anschließend wurde in beiden Gruppen die radiologische Diagnostik ausgewertet und die Kinder der Stadien-Einteilung nach Welsh und Kliegman⁶⁹ zugeordnet.

Für beide Kollektive wurde nun ein jeweiliger Krankheitsverlaufbogen entworfen, der in der einen Gruppe die konservative Therapie und in der anderen Gruppe die operative Therapie untersuchte.

Beide Gruppen wurden dann hinsichtlich der posttherapeutischen Entwicklung beurteilt, wobei in beiden Kollektiven die Komplikationen nach Therapie untersucht wurden.

Die operativ versorgten Kinder wurden zusätzlich hinsichtlich der Nachbehandlung beurteilt.

Abschließend wurde in beiden Kollektiven das jeweilige Outcome untersucht.

Der Untersuchungszeitraum umfasste in der konservativen Gruppe den Zeitpunkt der Aufnahme auf die neonatologische Intensivstation des Klinikums Großhadern bis zur Entlassung in die häusliche Betreuung durch die Kinderärzte.

In der operativen Gruppe umfasste der untersuchte Zeitraum den Zeitpunkt der Aufnahme auf die neonatologische Intensivstation des Dr. von Haunerschen Kinderspitals bis zur Entlassung in die häusliche Betreuung durch die Kinderärzte nach Anus Praeter-Rückverlagerung.

2.3 Erhobene Parameter

Im Folgenden werden die für die vorliegende Arbeit erhobenen Parameter aufgeführt.

2.3.1 Krankheitsverlauf vor Diagnosestellung

Als endgültiger Tag der Diagnosestellung wurde der Tag der abschließenden radiologischen Diagnose gewählt.

Die Mehrzahl der in der vorliegenden Arbeit erhobenen Laborwerte wurden 24h vor Diagnosestellung bestimmt. Bei fehlenden Werten wurde die Erhebung auf einen Zeitraum von bis zu 48h vor Diagnosestellung erweitert.

Dadurch zeigt sich in der statistischen Auswertung also kein genauer 24h-Abstand zwischen Laborwerten und radiologischer Diagnose.

Die Einheiten und Normalwerte der Laborwerte entsprechen den an den Universitätskliniken Großhadern und Dr. von Haunersches Kinderspital verwendeten Laboreinheiten.

Folgende Parameter wurden bezüglich des Krankheitsverlaufs vor Diagnosestellung in beiden Gruppen erhoben:

- SSW, Geschlecht und Geburtsgewicht (GG)
- APGAR-Werte nach 1 Minute, 5 und 10 Minuten
- Herzfehler ab LT der Diagnose
- Hypotonus ab LT der Diagnose
- Katheterisierung der Nabelgefäße ab LT (NAK/NVK)
- Ernährung:
 - 1.) Gabe von Muttermilch ab LT in ml/d
 - 2.) Pasteurisierung der Muttermilch ab LT
 - 3.) Gabe von Formelnahrung ab LT in ml/d
 - 4.) Gabe von Nahrungsverstärker (FM) ab LT in g/d
 - 5.) Maximale Nahrungsmenge 24h vor Diagnose NEC in ml

- Steroidgabe vor Diagnose ab LT
- Antibiotische Therapie vor Diagnose NEC ab LT
- Intubation und Beatmung vor Diagnose NEC ab LT
- CPAP-Beatmung vor Diagnose NEC

2.3.2 Symptome und Diagnostik

Folgende Parameter wurden bezüglich Symptome und Diagnostik in beiden Gruppen erhoben:

- Symptombeginn ab LT
- Symptome:
 - 1.) Distendiertes Abdomen ab LT
 - 2.) Galliges Erbrechen ab LT
 - 3.) Magenreste ab LT
 - 4.) Blutige Stühle ab LT
 - 5.) Flankenrötung ab LT
 - 6.) Sepsiszeichen ab LT
- Labordiagnostik 24h vor Diagnosestellung:
 - 1.) Säure-/Basenhaushalt über pH-Wert und Base Excess in mmol/l
 - 2.) Natriumwert in mmol/l
 - 3.) Thrombozytenwert in g/l
 - 4.) CRP-Wert in mg/dl
- Bakteriologie: Stuhlkultur und Blutkultur
- Radiologische Diagnostik:
 - 1.) Sonographie: Freie Flüssigkeit, Darmwandverdickung
 - 2.) Röntgen-Abdomen: Darmdistension, Pneumoperitoneum, Pneumatosis intestinalis, Football sign, Steigleiterphänomen, Ileus, Freie intraabdominelle Luft, Freie intraabdominelle Flüssigkeit
- Stadien-Einteilung nach Welsh und Kliegman⁶⁹

2.3.3 Konservative Therapie

Folgende Parameter wurden bezüglich der konservativen Therapie erhoben:

- Therapiebeginn (LT)
- Einsatz einer offenen Magenablaufsonde
- Nahrungskarenz und -dauer in Tagen
- Parenterale Ernährung in Tagen
- Antibiotische Therapie: Medikamente
- Komplikationen während der Therapie: Ileus, Stenose, Erneute NEC-Symptome

2.3.4 Operative Therapie

Folgende Parameter wurden bezüglich der operativen Therapie erhoben:

- Therapiebeginn (LT)
- Einsatz einer offenen Magenablaufsonde
- Nahrungskarenz und -dauer in Tagen
- Parenterale Ernährung in Tagen
- Antibiotische Therapie: Medikamente
- OP an LT
- OP - Situs: Darmnekrose, Darmperforation, Volvulus, Invagination, Stenose
- Resektion und / oder AP-Anlage
- Resektionslänge in cm bei Erst-OP
- Nahrungsbeginn post OP
- Second look OP
- Resektion und / oder AP-Anlage bei Second look OP
- Resektionslänge in cm bei Second look-OP
- Komplikationen post OP: Erneute NEC-Symptome, Bridenbildung, Adhäsions-ileus, Stenose, Ileus, Kurzdarmsyndrom
- AP-Rückverlagerung an Tag post OP
- Resektion im Rahmen der AP-Rückverlagerung
- Resektionslänge in cm bei AP-Rückverlagerung
- Adhäsioolyse im Rahmen der AP-Rückverlagerung
- Second look OP nach AP-Rückverlagerung

- Resektion bei Second look OP nach AP-Rückverlagerung
- Resektionslänge in cm bei Second look OP nach AP-Rückverlagerung
- Gesamtresektionslänge in cm

2.3.5 Outcome Konservative und Operative Gruppe

Folgende Parameter wurden bezüglich des Outcomes bei beiden Gruppen erhoben:

- Überleben
- Dauer der Therapie in Wochen
- Entlassungsgewicht in g
- Dauer der Therapie der verstorbenen Kinder in Wochen
- Letztes Gewicht der verstorbenen Kinder in g
- Todesursachen

2.4 Statistische Methoden

Zur Analyse der einzelnen Fragestellungen wurde das Statistikprogramm SPSS 10.0 für Windows verwendet.

Neben Berechnungen von Häufigkeiten und Mittelwerten wurden für die Analysen der speziellen Fragestellungen der T-Test für unabhängige Stichproben, der Chi-Quadrat-Test nach Pearson in Verbindung mit Kreuztabellen (bivariate Testmethoden), sowie die Logistische Regression (multivariate Testmethode) angewandt.

3 Ergebnisse

3.1 Krankheitsverlauf, Diagnostik, Therapie und Outcome

Im Folgenden wird der gesamte Krankheitsverlauf mit Symptomen, Diagnostik und Therapie, sowie das Outcome der an einer NEC erkrankten und konservativ bzw. operativ behandelten Kinder dargestellt.

3.1.1 Krankheitsentwicklung und Diagnostik

Zunächst werden die Ergebnisse der Studie des Zeitraumes von der Aufnahme der Kinder bis zum Therapiebeginn der NEC aufgezeigt. Diese Ergebnisse beinhalten allgemeine Parameter, Risikofaktoren, Symptome, Therapie vor NEC-Diagnose, Diagnostik und Stadien-Einteilung.

Sämtliche Laborwerte wurden hierbei 24-48 Stunden vor Diagnosestellung erhoben.

Die Einheiten und Normalwerte entsprechen den an den Universitätskliniken Großhadern und Dr. von Haunerschen Kinderspital verwendeten Laboreinheiten.

3.1.1.1 Geschlecht, Schwangerschaftswoche, Geburtsgewicht, APGAR-Werte nach 1, 5 und 10 Minuten

Im Folgenden wurden Geschlecht und die durchschnittliche Schwangerschaftswoche bei Geburt mit Aufteilung in frühgeborene (<37. SSW) und reifgeborene (>37. SSW) Kinder erhoben. Weiterhin wurde das durchschnittliche Geburtsgewicht untersucht und hier eine Unterteilung nach Geburtsgewicht in Unterklassen vorgenommen. Dabei wurden Kinder mit einem Geburtsgewicht über 2.500g von Low-birth-weight (LBW) Kindern mit einem Geburtsgewicht zwischen 1.500g und 2.500g, Very-low-birth-weight (VLBW) Kindern zwischen 1.000g und 1.500g, und Extremely-low-birth-weight (ELBW) Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1.000g unterschieden. Zuletzt wurde der durchschnittliche APGAR-Wert nach 1min, 5min und 10min erhoben.

Tabelle IV: G, SSW, GG, APGAR

Patientendaten	Konservativ behandelte Kinder n=18	Operativ behandelte Kinder n=40
Geschlecht weiblich	n=10 (55,5 %)	n=15 (37,5%)
Geschlecht männlich	n=8 (44,5 %)	n=25 (62,5%)

Gestationsalter	Mittelwert	Mittelwert
Schwangerschaftswoche	28,17	27,65
Davon :	Anzahl	Anzahl
Frühgeborene	n=18 (100%)	n=38 (95%)
Reifgeborene	n=0 (0%)	n=2 (5%)

Gewicht	Mittelwert	Mittelwert
Geburtsgewicht in g	1015,28	959,37
Davon :	Anzahl	Anzahl
Kinder > 2500g	n=0 (0%)	n=1 (2,5%)
LBW-Kinder	n=3 (16,7%)	n=3 (7,5%)
VLBW-Kinder	n=7 (38,8%)	n=6 (15 %)
ELBW-Kinder	n=8 (44,5%)	n=30 (75%)

APGAR	Mittelwert	Mittelwert
Min 1	5,5	5,47
Min 5	7,83	7,52
Min 10	8,22	8,2

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung ist das Verhältnis in der konservativen Gruppe relativ ausgewogen (55,5% weiblich und 44,5% männlich), in der operativen Gruppe findet sich ein Verhältnis von etwa 1:2 (37,5% weiblich und 62,5% männlich).

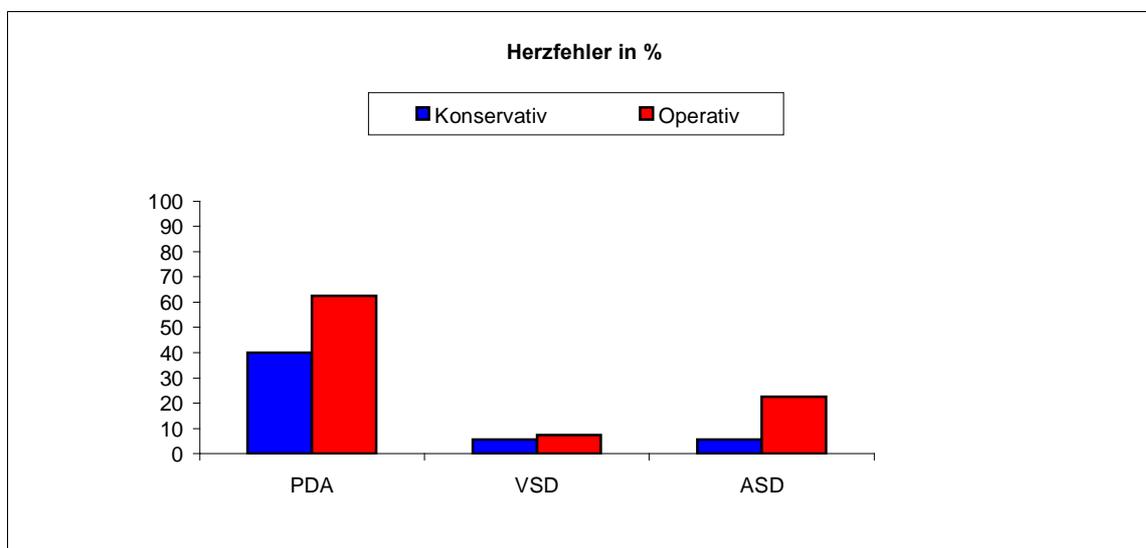
Das durchschnittliche Gestationsalter liegt in beiden Gruppen bei etwa 28 Wochen, wobei in der operativen Gruppe 2 reifgeborene Kinder miterfasst wurden. Die Kinder der konservativen Gruppe haben im Mittel ein Geburtsgewicht von 1.015,28g gegenüber 959,37g in der operativen Gruppe. In beiden Gruppen überwiegt die Zahl der ELBW-Kinder (konservative Gruppe 44,5%, operative Gruppe 75%).

Der durchschnittliche APGAR -Wert nach 1min., 5min. und 10min. ist in beiden Gruppen annähernd gleich (5,50 / 5,47 ; 7,83 / 7,52 ; 8,22 / 8,20) (Tabelle IV).

3.1.1.2 Risikofaktoren : Herzfehler, Hypotonie, Katheterisierung der Nabelgefäße, Ernährung

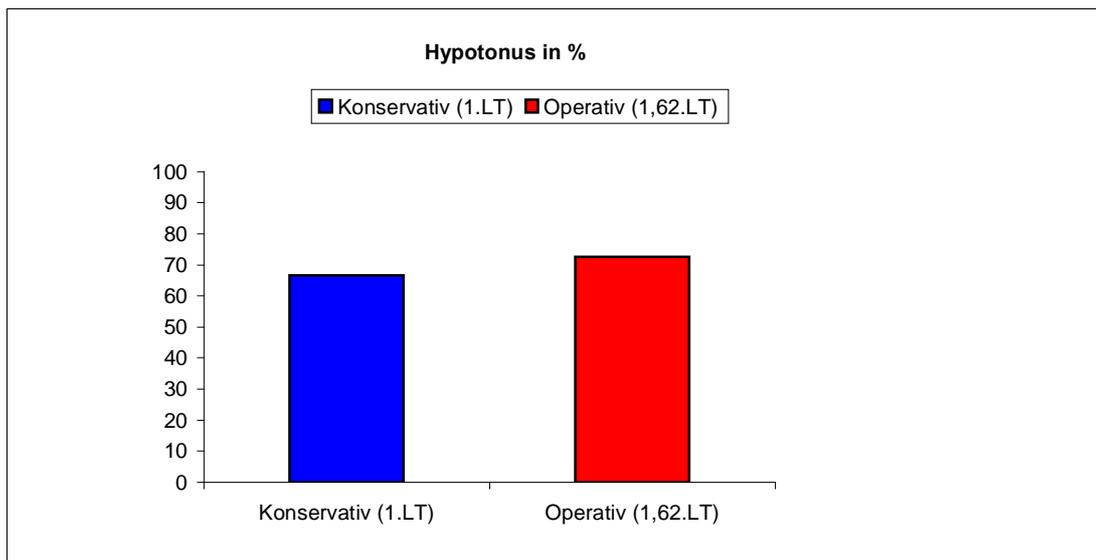
Im Folgenden wurden die Risikofaktoren der NEC erfasst. Dabei wurden Herzfehler (PDA, VSD, ASD), Hypotonus mit durchschnittlichem ersten Auftreten, Katheterisierung der Nabelgefäße, Muttermilchgabe bzw. Formelnahrungsgabe, Pasteurisierung und Verstärkung der Muttermilch, sowie durchschnittlicher Nahrungsbeginn und durchschnittliche Nahrungsmenge vor Diagnose erhoben.

Abbildung 1: Herzfehler



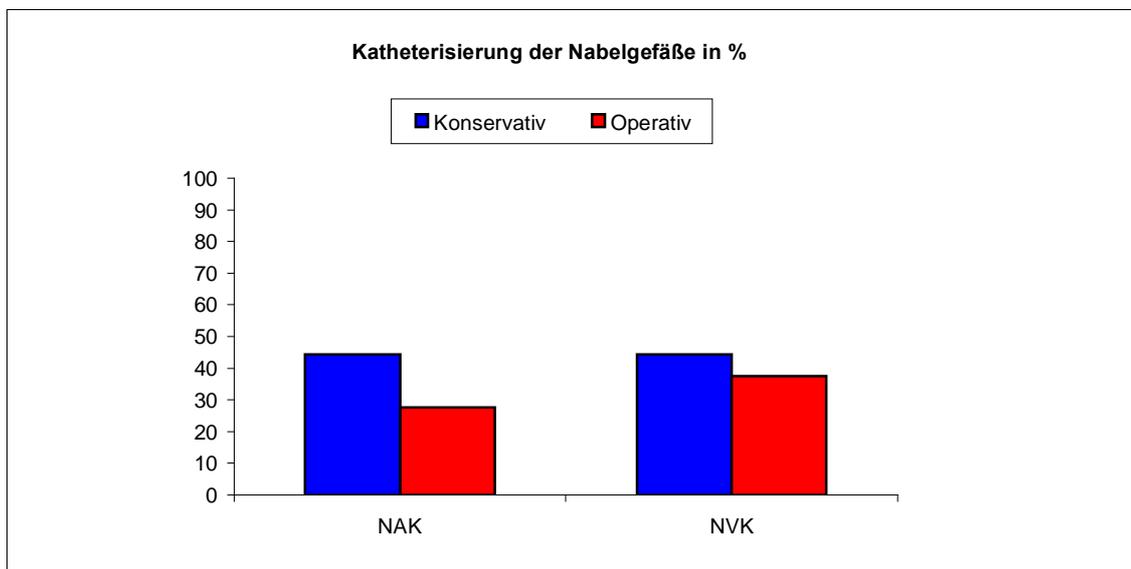
Bei 38,89% der konservativ behandelten Kinder und 62,5% der operativ behandelten Kinder wurde vor NEC-Diagnose ein PDA festgestellt. Zusätzlich finden sich in beiden Gruppen Kinder mit einem VSD (5,56% / 7,5%) und einem ASD (5,56% / 22,5%) (Abbildung 1).

Abbildung 2: Hypotonus



Einen behandlungsbedürftigen Hypotonus in den ersten Lebenstagen sieht man bei 66,66% der konservativ und bei 72,5% der operativ behandelten Kinder. Dieser manifestierte sich bei den konservativ behandelten Kindern ausschließlich am 1. Lebenstag, bei den operativ versorgten Kinder am durchschnittlich 1,62. Lebenstag (Abbildung 2).

Abbildung 3: Katheterisierung der Nabelgefäße



Bei je 44,44% der konservativ behandelten Kinder wurden zu therapeutischen Zwecken vor Diagnosestellung die Nabelgefäße (Nabelarterien- und venenkatheter) katheterisiert. In der operativen Gruppe findet man eine geringere Katheterisierungshäufigkeit (27,50% NAK und 37,50% NVK) (Abbildung 3).

Abbildung 4: Ernährung 1

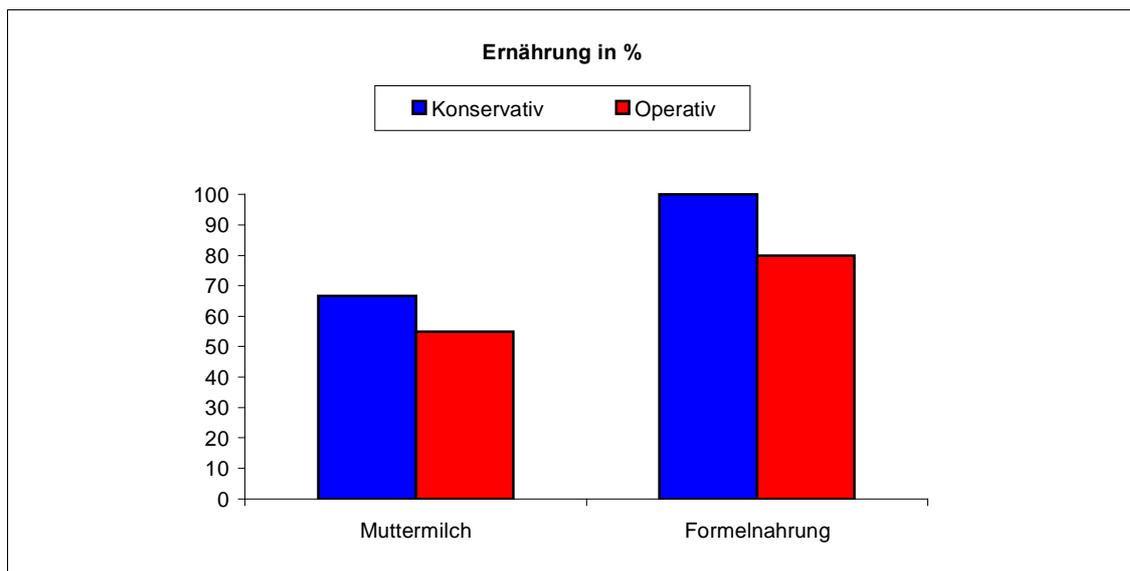
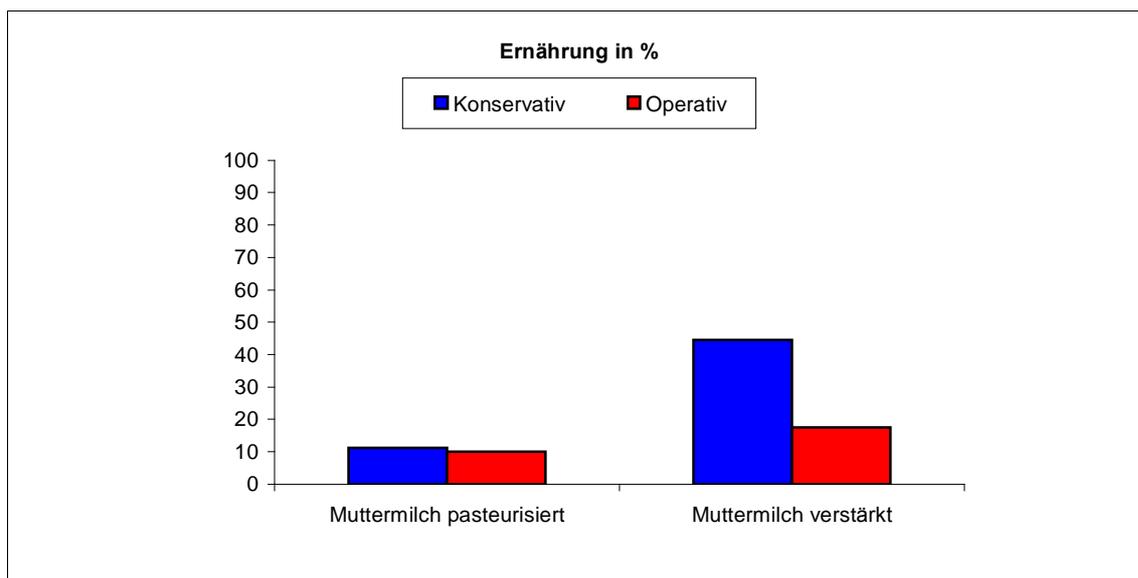


Abbildung 5: Ernährung 2



Alle konservativ behandelten Kinder wurden vor NEC-Diagnose mit Formelnahrung, zwei Drittel (66,66%) dieser Kinder zusätzlich mit Muttermilch ernährt. Bei 11,11% dieser Kinder wurde die Muttermilch pasteurisiert, bei 44,44% der Kinder zusätzlich verstärkt (Abbildung 4 und 5).

In der operativen Gruppe wurden 55% der Kinder mit Muttermilch und 80% der Kinder mit Formelnahrung ernährt. Pasteurisierte Muttermilch erhielten hierbei 10% der Kinder, bei 17,5% der Kinder wurde die Milch verstärkt (Abbildung 4 und 5).

Tabelle V: Ernährungsbeginn und Ernährungsmenge

Ernährung	Konservativ	Operativ
Durchschnittliche Muttermilchgabe ab LT	4,5	5,23
Durchschnittliche Formelnahrungsgabe ab LT	1,28	1,75
Maximale durchschnittliche Muttermilchgabe vor Diagnose in ml/d	73,63	59,9
Maximale durchschnittliche Formelnahrungsgabe vor Diagnose in ml/d	51,7	51,53
Maximale durchschnittliche Nahrungsverstärkung vor Diagnose in g/d	0,83	0,83

Der durchschnittliche Ernährungsbeginn mit Muttermilch lag in der konservativen Gruppe bei 4,5 Lebenstagen und in der operativen Gruppe bei 5,23 Lebenstagen.

Mit der Formelnahrungsgabe wurde durchschnittlich frühzeitiger begonnen (1,28. LT in der konservativen und 1,75. LT in der operativen Gruppe).

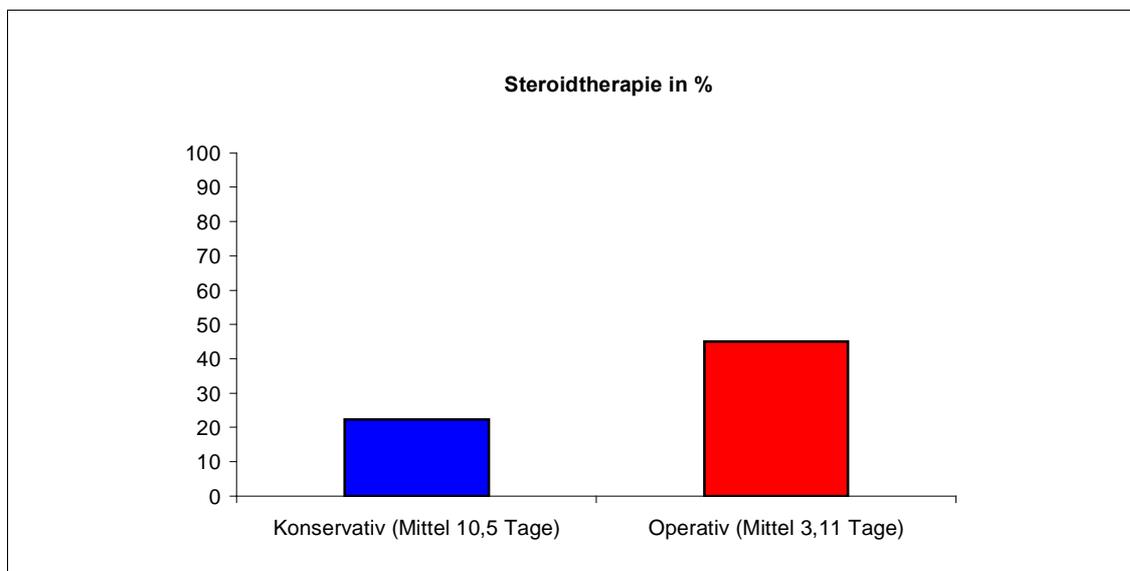
In Abhängigkeit vom Gewicht wurde in der konservativen Gruppe im Mittel eine maximale Muttermilchmenge von 73,63ml/d und in der operativen Gruppe eine maximale Menge von 59,9ml/d 24 Stunden vor Diagnosestellung gegeben.

Bezüglich maximaler Formelnahrungs- sowie Nahrungsverstärkergabe 24 Stunden vor NEC Diagnose finden sich in beiden Gruppen annähernd gleiche Werte von 51,7ml/d bzw. 51,53ml/d sowie 0,83 g/d (Tabelle V).

3.1.1.3 Medikamente vor Diagnose: Steroide und Antibiotika

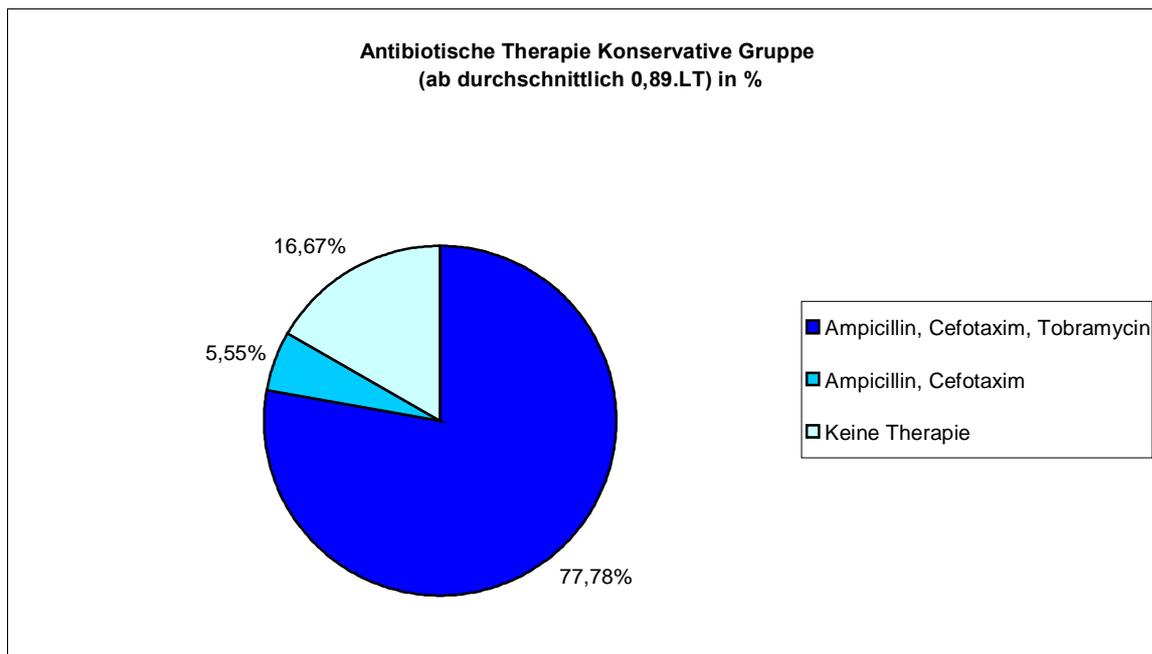
Im Folgenden wurde die Medikation vor Diagnosestellung erhoben. Zunächst wurde die Häufigkeit einer Steroidtherapie und deren durchschnittliche Dauer der Gabe untersucht. Daraufhin wurde die Häufigkeit der antibiotischen Therapie erhoben und in verschiedene Regime unterteilt.

Abbildung 6: Steroidtherapie: Häufigkeit und durchschnittliche Therapiedauer



Vor Diagnosestellung wurden 22,22% der konservativ und 45% der operativ versorgten Kinder mit Steroiden behandelt, wobei die Behandlungsdauer in der konservativen Gruppe bei durchschnittlich 10,5 Tagen und in der operativen Gruppe bei durchschnittlich 3,11 Tagen lag (Abbildung 6).

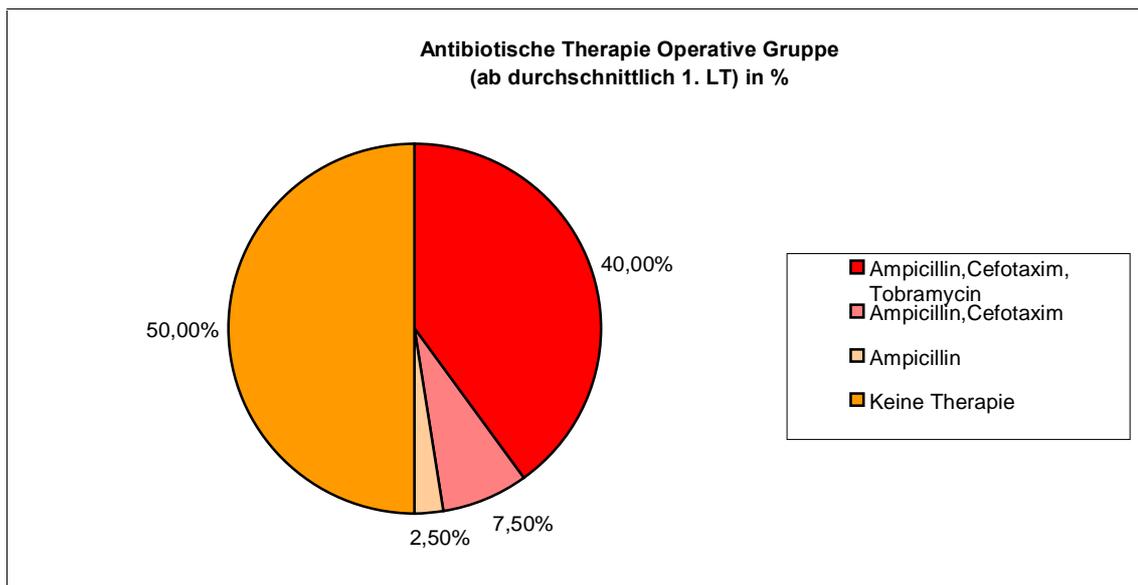
Abbildung 7: Antibiotische Therapie konservative Gruppe



In der konservativen Gruppe wurden vor Diagnosestellung 77,78% der Kinder mit einer antibiotischen Dreifachkombination aus Ampicillin, Cefotaxim und Tobramycin

behandelt. 5,55% der Kinder erhielten eine Zweifachkombination aus Ampicillin und Cefotaxim (Abbildung 7).

Abbildung 8: Antibiotische Therapie operative Gruppe

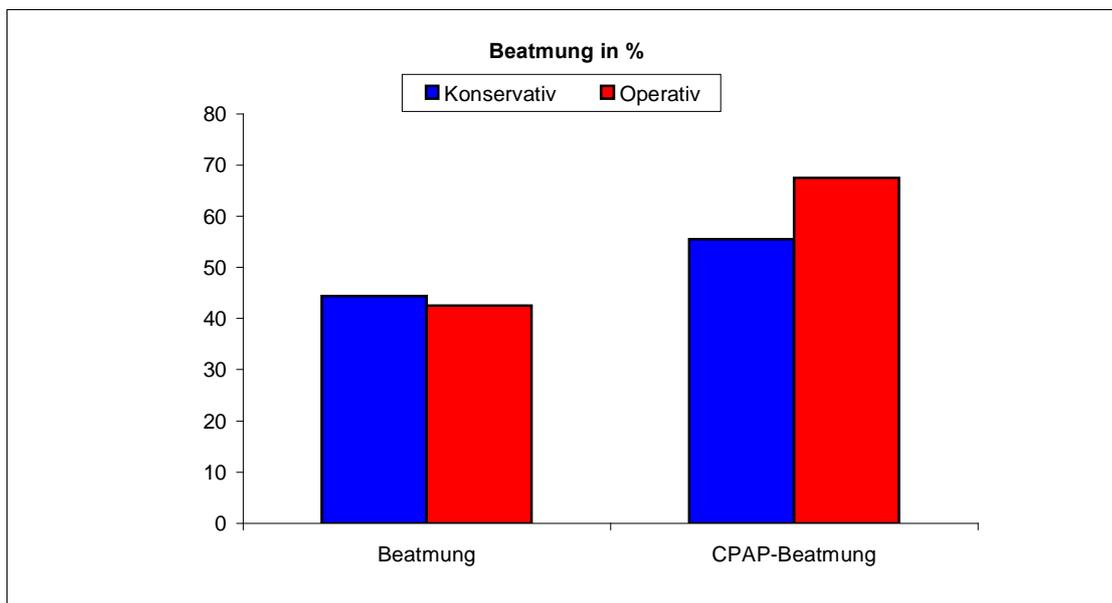


In der operativen Gruppe bekamen 40% der Kinder die oben beschriebene Dreifachkombination, 7,5% der Kinder wurden mit der Zweifachkombination und 2,5% der Kinder ausschließlich mit Ampicillin behandelt (Abbildung 8).

3.1.1.4 Beatmung vor Diagnose

Im Folgenden wurde die Beatmungspflichtigkeit sowie die CPAP - Beatmung vor Diagnosestellung erhoben.

Abbildung 9: Beatmung



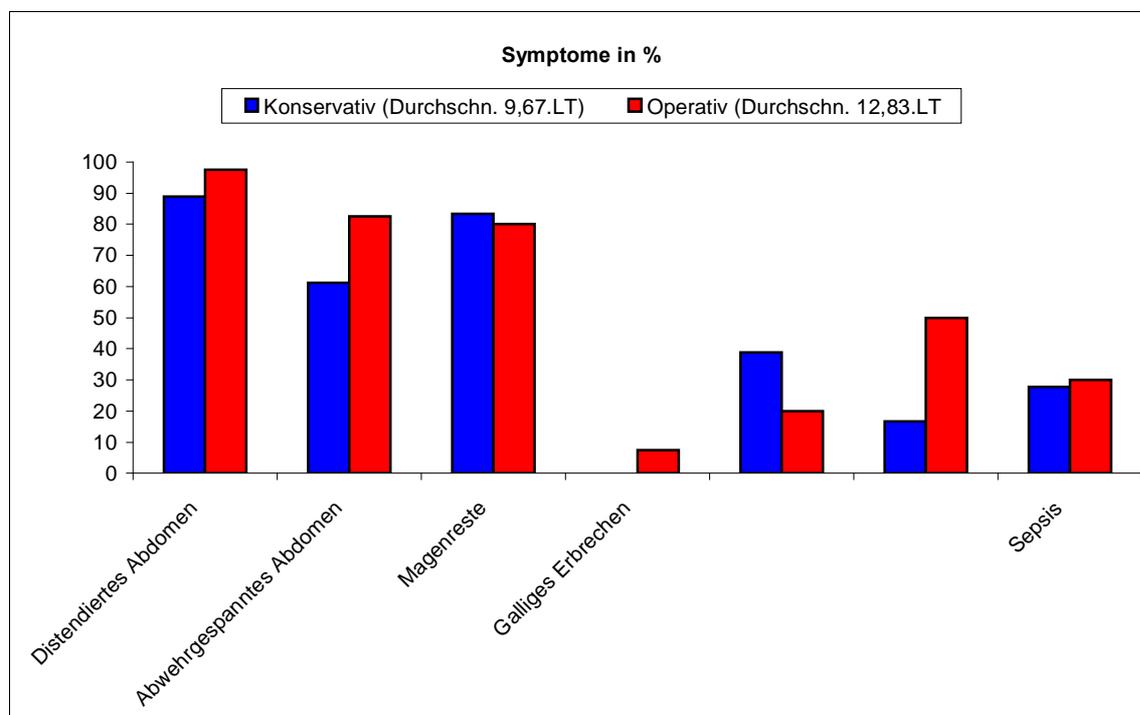
Vor NEC-Diagnose waren 44,44% der konservativ behandelten und 42,5% der operativ behandelten Kinder intubations- und beatmungspflichtig.

55,56% der konservativ versorgten und 67,5% der operativ versorgten Kinder erhielten vor Diagnose eine CPAP-Beatmung (Abbildung 9).

3.1.1.5 Symptome

Im Folgenden wurden für beide Gruppen der durchschnittliche Tag des Symptombeginns sowie die einzelnen Symptome erhoben.

Abbildung 10: Symptome



Der durchschnittliche Symptombeginn war bei den konservativ behandelten Kinder am 9, 67. LT, bei den operativ versorgten Kindern am 12,83. LT.

In der konservativen Gruppe entwickelten 88,89% der Kinder ein distendiertes Abdomen, 61,11% zeigten ein abwehrgespanntes Abdomen, 83,33% Magenreste und 38,89% blutige Stühle. Eine Flankenrötung fand man bei 16,67% der Kinder, 27,78% zeigten Zeichen einer Sepsis.

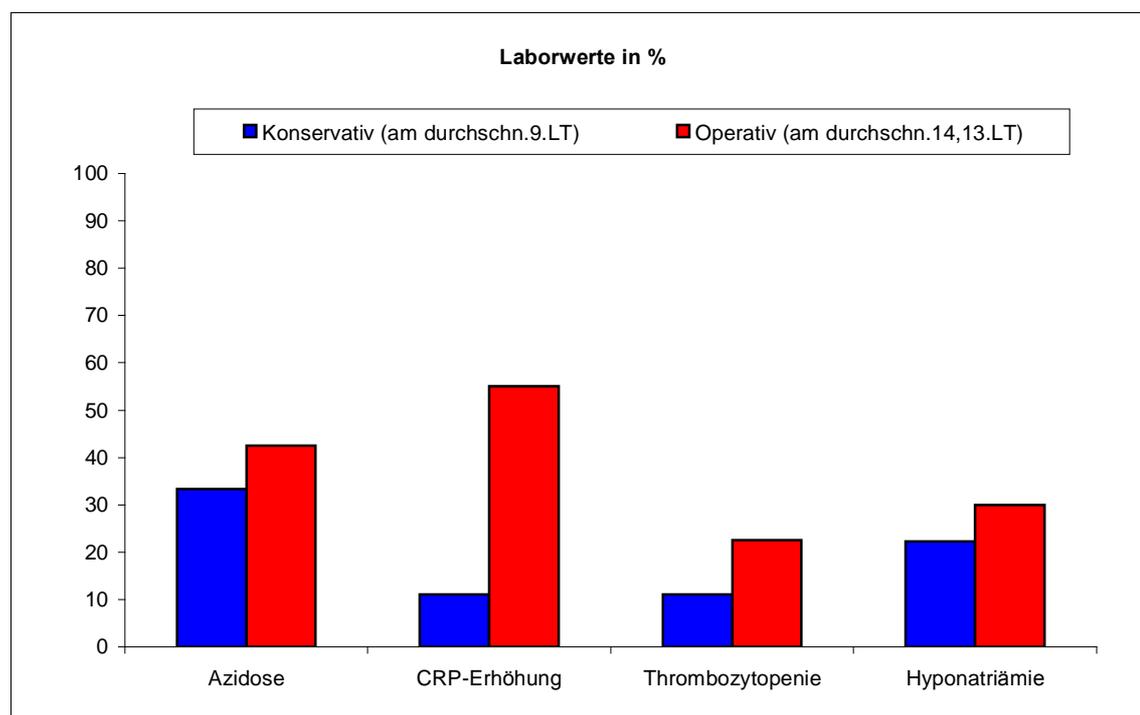
97,5% der operativ behandelten Kinder hatten bei Symptombeginn ein distendiertes, 82,5% ein abwehrgespanntes Abdomen. Magenreste fanden sich bei 80% der Kinder. 7,5% der Kinder zeigten galliges Erbrechen, 20% blutige Stühle, 50% eine Flankenrötung und 30% der Kinder Anzeichen einer Sepsis (Abbildung 10).

3.1.1.6 Diagnostik – Laborwerte

Folgende auffällige Laborveränderungen wurden im Rahmen der Diagnostik erhoben: Metabolische Azidose, CRP-Erhöhung, Thrombozytopenie und Hyponatriämie.

Diese Werte wurden zwischen 24h und 48h vor radiologischer Diagnosestellung ermittelt. In der konservativen Gruppe wurden die Laborwerte am durchschnittlich 9. LT, in der operativen Gruppe am durchschnittlich 14,13. LT erhoben.

Abbildung 11: Laborwerte



Bei 33,33% der konservativen Gruppe und bei 42,5% der operativen Gruppe zeigt das Zusammenwirken von pH-Wert und Base-Excess (pH-Wert <7,36mmol/L und Base-Excess <-3,3mmol/L) eine metabolische Azidose.

Eine CRP-Erhöhung >0,5mg/dl findet sich in der konservativen Gruppe bei 11,11%, in der operativen Gruppe bei 55% der Kinder.

Eine Thrombozytopenie mit Werten <100G/l tritt bei 11,11% der konservativ und bei 22,5% der operativ behandelten Kindern auf.

Eine klinisch relevante Hyponatriämie (Na <135mmol/l) zeigen 22,22% der Kinder aus der konservativen Gruppe und 30% der Kinder aus der operativen Gruppe (Abbildung 11).

3.1.1.7 Diagnostik - Bakteriologie und Virologie

Im Folgenden wurden bakteriologische und virologische Veränderungen anhand von Blut- und Stuhlkulturen untersucht.

Tabelle VI: Bakteriologie und Virologie

Bakteriologie und Virologie	Konservativ	Operativ
Positive Blutkultur	5,56%	10%
Positive Stuhlkultur	33,33%	10%
davon Rotavirus	5,56%	7,5%
davon Adenovirus	5,56%	5%
davon Staphylococcus aureus	11,11%	0%
davon Enterokokkus faecium	16,67%	2,5%

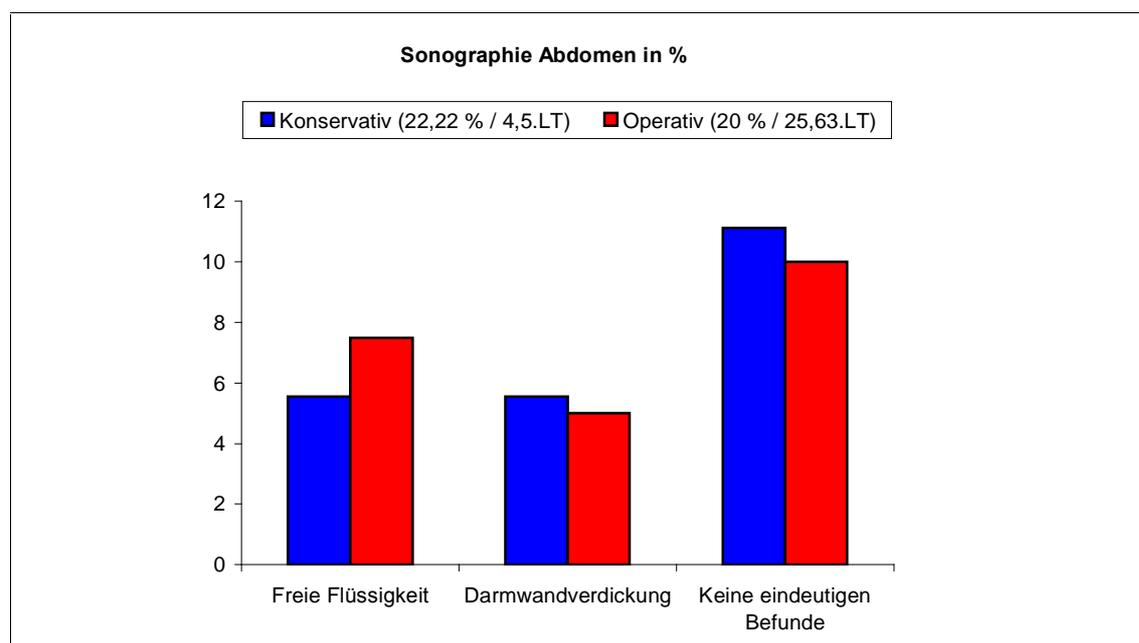
Eine positive Blutkultur wiesen 5,56% der konservativ und 10% der operativ behandelten Kinder auf. Bei 33,33% der Kinder aus der konservativen und bei 10% aus der operativen Gruppe fanden sich vor Diagnose eine positive Stuhlkultur.

Nachgewiesen wurden bei der konservativen Gruppe Rotaviren (5,56%), Adenoviren (5,56%), Staphylococcus aureus (11,11%) und Enterokokkus faecium (16,67%) im Stuhl. In der operativen Gruppe fanden sich Rotaviren (7,5%), Adenoviren (5%) und Enterokokkus faecium (2,5%) im Stuhl (Tabelle VI).

3.1.1.8 Diagnostik – Radiologie

Im Folgenden wurden zunächst die Ergebnisse der Sonographie des Abdomens und anschließend die Ergebnisse des Röntgen Abdomens erhoben.

Abbildung 12: Sonographie Abdomen



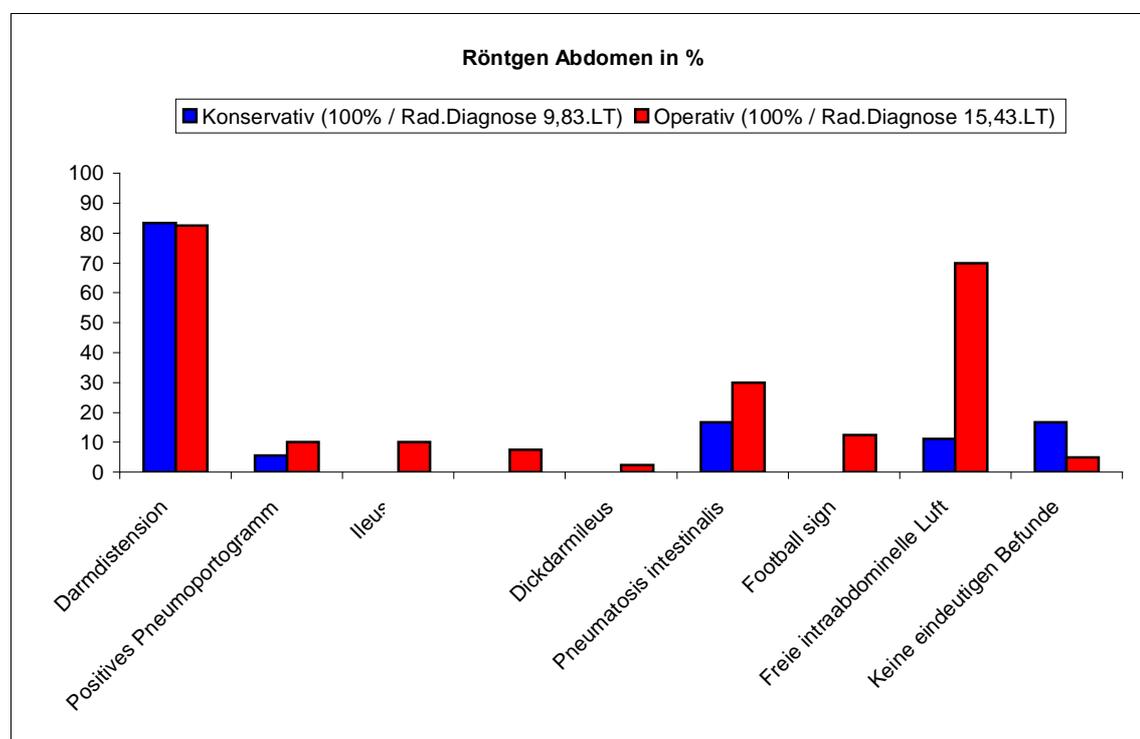
Eine Sonographie des Abdomens wurde in der konservativen Gruppe bei 22,22% am durchschnittlich 4,5. LT durchgeführt.

Dabei fand sich bei 5,56% der Kinder freie Flüssigkeit und bei ebenfalls 5,56% der Kinder eine Darmwandverdickung. 11,11% der Kinder zeigten keine eindeutigen Befunde.

In der operativen Gruppe wurde bei 20% der Kinder am durchschnittlich 25,63. LT eine Sonographie des Abdomens durchgeführt.

7,5% dieser Kinder zeigten freie Flüssigkeit, 5% eine Darmwandverdickung. Bei 10% der Kinder konnten keine eindeutigen Befunde erhoben werden (Abbildung 12).

Abbildung 13: Röntgen Abdomen



Eine Röntgenaufnahme des Abdomens wurde in beiden Gruppen bei allen Kindern durchgeführt.

Die Aufnahmen wurden in der konservativen Gruppe am durchschnittlich 9,83. LT und in der operativen Gruppe am durchschnittlich 15,43. LT durchgeführt.

Eine Darmdistension zeigte sich bei 83,33% der konservativ und bei 82,5% der operativ versorgten Kinder.

Ein positives Pneumoportogramm (Luft in den Portalvenen) fand sich bei 5,56% der konservativ und bei 10% der operativ behandelten Kinder.

In der operativen Gruppe zeigten 10% der Kinder Zeichen eines Ileus, wovon bei 7,5% der Kinder auf einen Dünndarm-Ileus und bei 2,5% der Kinder auf einen Dickdarm-

Ileus zu schließen war. In der konservativen Gruppe sah man radiologisch keine Anzeichen für einen Ileus.

Eine nachgewiesene Pneumatosis intestinalis zeigten in der konservativen Gruppe 16,67% der Kinder gegenüber 30% der Kinder aus der operativen Gruppe.

Ein Football Sign als erste Anzeichen einer Darmperforation fand sich bei 12,5% der operierten Kinder, während keines der konservativ behandelten Kinder dieses Zeichen aufwies.

Freie intraabdominelle Luft als sicheres Zeichen einer Darmperforation zeigten 11,11% der konservativ versorgten und 70% der operativ versorgten Kinder.

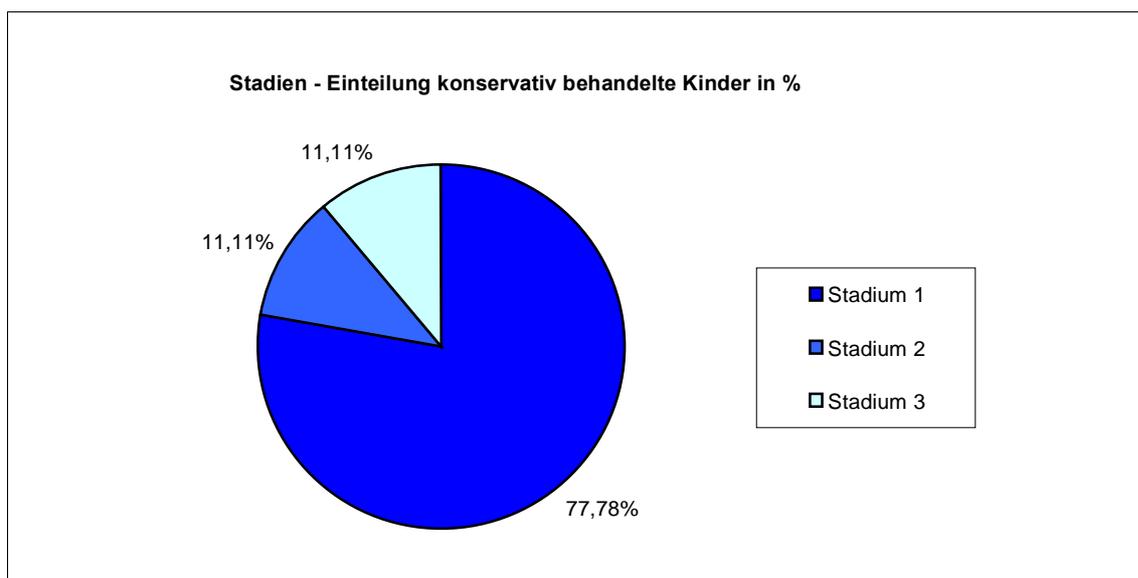
Bei 16,67% der Kinder aus der konservativen Gruppe und bei 5% der Kinder aus der operativen Gruppe fanden sich keine eindeutigen Befunde.

Die radiologische Diagnose der NEC wurde in der konservativen Gruppe am durchschnittlich 9,83. LT und in der operativen Gruppe am durchschnittlich 15,43. LT gestellt (Abbildung 13).

3.1.1.9 Stadien - Einteilung

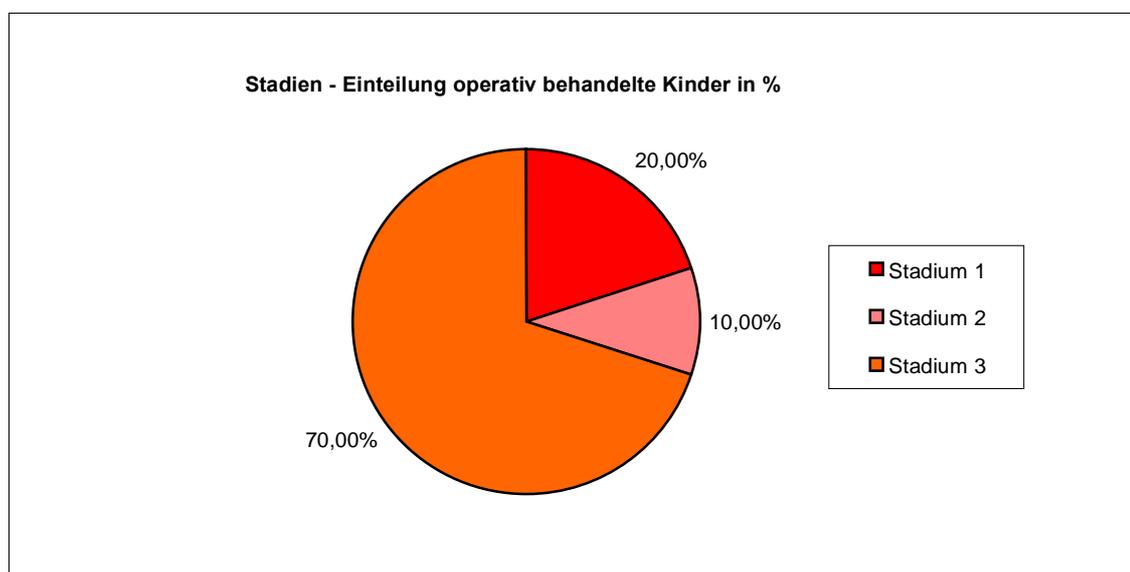
Im Folgenden wurden beide Gruppen nach der Stadien-Einteilung nach Walsh und Kliegman (vgl. Tabelle 1) beurteilt.

Abbildung 14: Stadien – Einteilung konservativ behandelte Kinder



In der konservativen Gruppe wurden 77,78% der Kinder dem Stadium 1, 11,11% dem Stadium 2 und 11,11% dem Stadium 3 zugeordnet (Abbildung 14).

Abbildung 15: Stadien – Einteilung operativ behandelte Kinder



In der operativen Gruppe wurden 20% der Kinder dem Stadium 1, 10% dem Stadium 2 und 70% dem Stadium 3 zugeordnet (Abbildung 15).

3.1.2 Konservative Therapie

Im Folgenden wird die konservative Therapieform für beide Gruppen dargestellt. Hierbei ist zu beachten, dass die operierten Kinder zusätzlich eine unterstützende konservative Therapie erhielten.

3.1.2.1 Ernährung

Bei beiden Gruppen wurde die konservative Therapie hinsichtlich Magenablaufsonde, Nahrungskarenz, parenteraler Ernährung und Nahrungsaufbau untersucht.

Tabelle VII: Magenablaufsonde und Ernährung

Ernährung	Konservativ	Operativ
Offene Magenablaufsonde	100%	100%
Offene Magenablaufsonde	ab durchschnittlich 12. LT	ab durchschnittlich 13,93. LT
Nahrungskarenz	94,44%	100%
Nahrungskarenz	ab durchschnittlich 10,31. LT	ab durchschnittlich 13,75. LT
Dauer der Nahrungskarenz	3,5 Tage	8,73 Tage
Rein parenterale Ernährung	von 10,31. LT bis 12,81. LT	von 13,75. bis 21,48. LT
Nahrungsaufbau	72,22%	90%
Nahrungsaufbau	ab 15,15. LT	ab 23,5. LT

In beiden Gruppen wurde allen Kindern kurz vor bzw. nach endgültiger Diagnose der NEC eine offene Magenablaufsonde gelegt (konservativ behandelte Kindern am durchschnittlich 12. LT; operativ behandelte Kindern am durchschnittlich 13,93 LT.).

Eine Nahrungskarenz wurde bei 94,44% der Kinder aus der konservativen Gruppe am durchschnittlich 10,31. LT mit einer durchschnittlichen Dauer von 3,5 Tagen durchgeführt. Die Kinder wurden dabei vom 10,31. LT bis zum 12,81. LT parenteral ernährt.

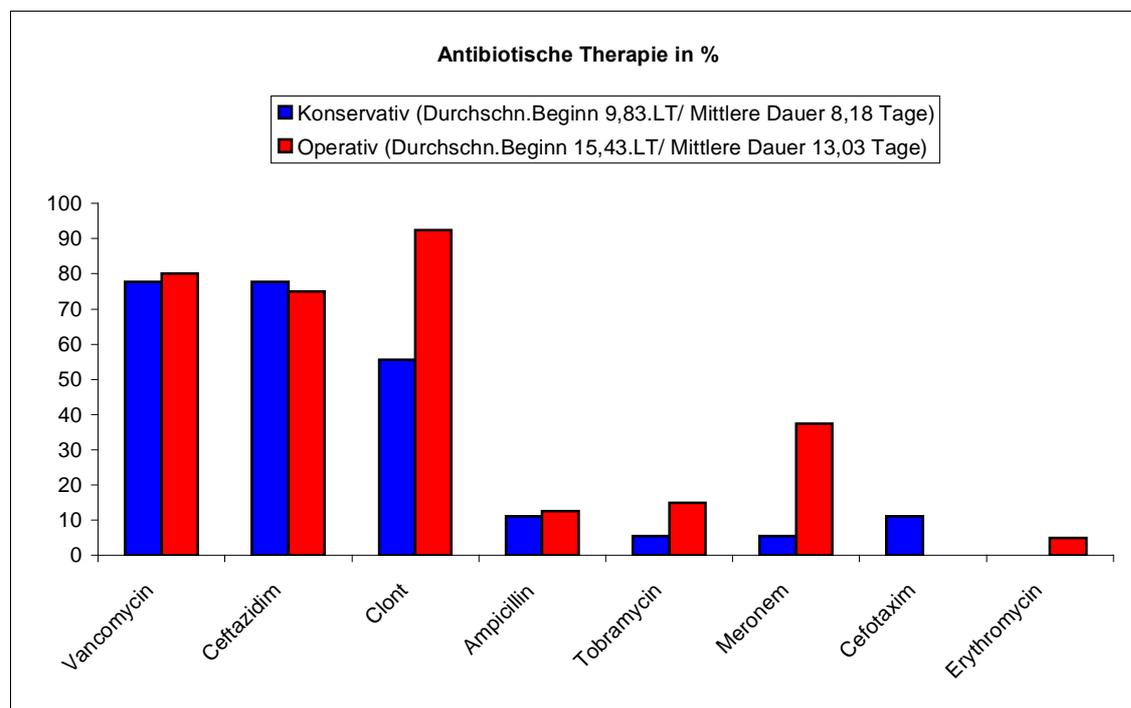
In der operativen Gruppe wurde bei 100% der Kinder am durchschnittlich 13,75. LT mit der Nahrungskarenz begonnen. Sie wurde im Durchschnitt für 8,73 Tage fortgeführt. Während dieser Zeit wurden die Kinder vom 13,75. LT bis zum 21,48. LT parenteral ernährt.

Der Nahrungsaufbau erfolgte in der konservativen Gruppe bei 72,22% der Kinder am durchschnittlich 15,15. LT. In der operativen Gruppe wurde bei 90% der Kinder am durchschnittlich 23,5. LT wieder mit dem Nahrungsaufbau begonnen (Tabelle VII).

3.1.2.2 Antibiotische Therapie

Im Folgenden wird für beide Gruppen die Antibiotische Therapie dargestellt.

Abbildung 16: Antibiotische Therapie



In der konservativen Gruppe wurde am durchschnittlich 9,83. LT mit der antibiotischen Therapie begonnen, die dann für 8,18 Tage fortgesetzt wurde.

Durchschnittlich 77,78% der Kinder erhielten Vancomycin, ebenso viele Kinder erhielten gleichzeitig Ceftazidim. Eine Anaerobier abdeckende Therapie mit Clont

wurde bei 55,56% der Kinder durchgeführt. Ampicillin bekamen 11,11% der konservativ versorgten Kinder. Zusätzlich wurden 5,56% der Kinder je mit Meronem und Tobramycin behandelt. 11,11% der Kinder bekamen anstelle von Ceftazidim Cefotaxim verabreicht.

In der operativen Gruppe wurde am durchschnittlich 15,43. LT mit der antibiotischen Therapie begonnen, die dann für 13,03 Tage fortgesetzt wurde. Vancomycin erhielten hierbei 80% der Kinder. Ceftazidim wurde 75% der Kinder verabreicht. Die Anaerobiertherapie mit Clont erfolgte bei 92,50%, Ampicillin erhielten 12,5% der Kinder. Zusätzlich wurden 37,5% der operativ versorgten Kinder mit Meronem, 15% mit Tobramycin und 5% mit Erythromycin behandelt (Abbildung 16).

3.1.2.3 Komplikationen in der konservativen Gruppe

Die 18 ausschließlich konservativ behandelten Kindern der Gruppengesamtheit (n=58) wurden hinsichtlich eventueller Komplikationen (erneute NEC-Symptomatik, Stenosen, Ileus) im therapeutischen Verlauf untersucht. Bei keinem der 18 Kinder trat eine dieser Komplikationen auf.

3.1.3 Operative Therapie

Aus der Gruppengesamtheit (n=58) der in der vorliegenden Studie untersuchten Kinder wurden 40 Kinder operativ versorgt. Im Folgenden wird die operative Therapie dargestellt. Hierbei wurde der gesamte operative und postoperative Verlauf (Erst-OP, Second Look-OP, postoperative Komplikationen und Nachbehandlung) untersucht.

3.1.3.1 Operative Therapieformen im Allgemeinen

Zunächst wurde die operative Gruppe hinsichtlich des allgemeinen Einsatzes der operativen Verfahren untersucht. Diese Ergebnisse beziehen sich auf die Gesamtheit der operativen Therapie, umfassen also Primärtherapie, Second Look-Operationen und Nachbehandlungen.

Tabelle VIII: Operative Therapie

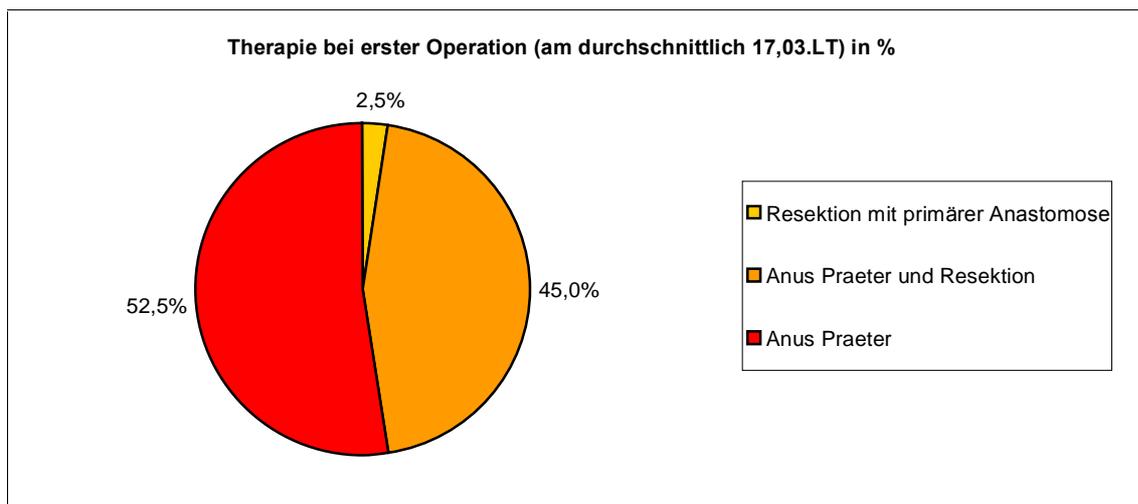
Therapieform	Operative Gruppe
Resektion gesamt	72,5%
Resektionslänge gesamt	17,02cm
AP-Anlage gesamt	97,5%

Im Rahmen der operativen Therapie wurde bei insgesamt 72,5% der Kinder eine Resektion durchgeführt. Die Gesamtlänge der Resektion betrug durchschnittlich 15,98cm. Bei 97,5% der Kinder wurde ein Anus Praeter angelegt (Tabelle 8).

3.1.3.2 Ergebnisse der ersten Operation

Es wurden im Folgenden die einzelnen gängigen Therapieverfahren bei der ersten Operation, sowie der jeweilige intraoperative Befund erhoben.

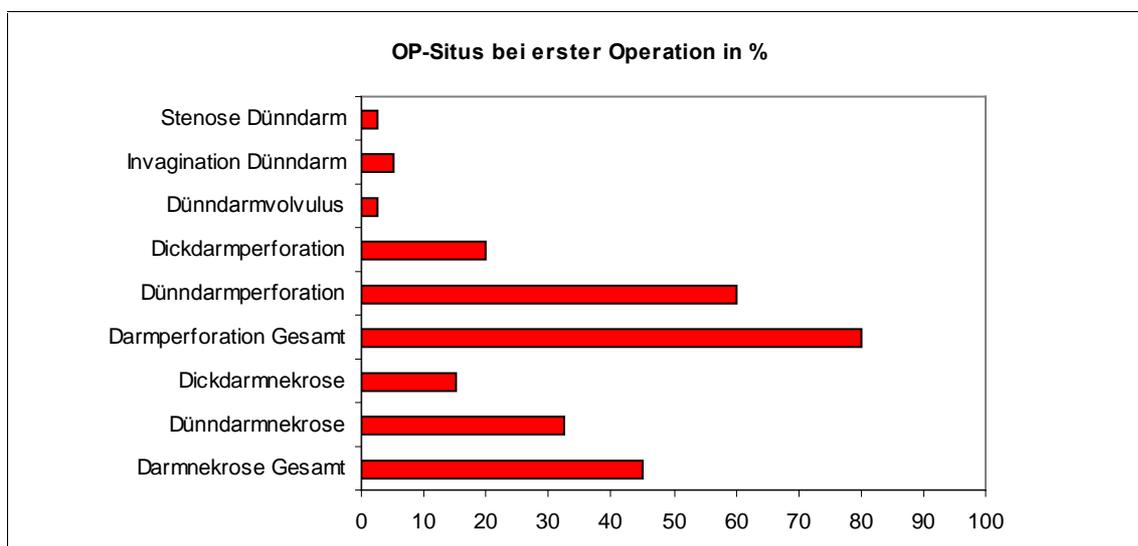
Abbildung 17: Therapie bei erster Operation (1)



Nach Diagnosestellung wurde die erste OP am durchschnittlich 17,03. LT durchgeführt. Hinsichtlich der einzelnen Therapiemöglichkeiten bei der ersten Operation ergab sich folgende Aufteilung:

Eine Resektion mit primärer Anastomose wurde bei einem der Kinder (2,5%) durchgeführt. Das Therapieverfahren der Anus Praeter-Anlage mit Resektion wurde bei 18 Kindern (45%) angewandt. 21 Kinder (52,5%) wurden ausschließlich mit einem Anus Praeter versorgt (Abbildung 17).

Abbildung 18: Therapie bei erster OP (2)



Im OP-Situs fand sich bei 45% der Kinder eine Darmnekrose, wobei 32,5% eine Dünndarm- und 15% eine Dickdarmnekrose entwickelt hatten. Eines dieser Kinder (2,5%) zeigte eine Pannekrose.

Eine Darmperforation fand man bei insgesamt 80% der Kinder, wobei zu 60% der Dünndarm und zu 20% der Dickdarm betroffen war.

Ein Kind (2,5%) wies intraoperativ einen Dünndarmvolvulus auf, bei 2 Kindern (5%) fand man eine Invagination des Dünndarms. Eines der Kinder (2,5%) zeigte eine Stenose des Dünndarms (Abbildung 18).

Tabelle IX: Therapie bei erster OP (3)

Therapie bei erster OP	
Resektion Dünndarm	42,5 %
Resektionslänge Dünndarm	6,91 cm
Resektion Dickdarm	7,5 %
Resektionslänge Dickdarm	3,25 cm
Anus Praeter Anlage Dünndarm	82,5 %
Anus Praeter Anlage Dickdarm	30 %
Mehr als ein doppelläufiges Stoma	22,5 %

Eine Resektion des Dünndarms wurde im Rahmen der Primärtherapie bei 42,5% der Kinder durchgeführt. Die durchschnittliche Resektionslänge betrug 6,91cm. Eine Dickdarmresektion wurde bei 7,5% der Kinder notwendig. Hier betrug die mittlere Resektionslänge 3,25cm.

Die Anlage eines Anus Praeter betraf bei 82,5% der Kinder den Dünndarm und bei 30% der Kinder den Dickdarm.

Mehr als ein endständiges bzw. doppelläufiges Stoma musste bei 22,5% der Kinder angelegt werden (Tabelle IV).

3.1.3.3 Postoperative Therapie und Komplikationen

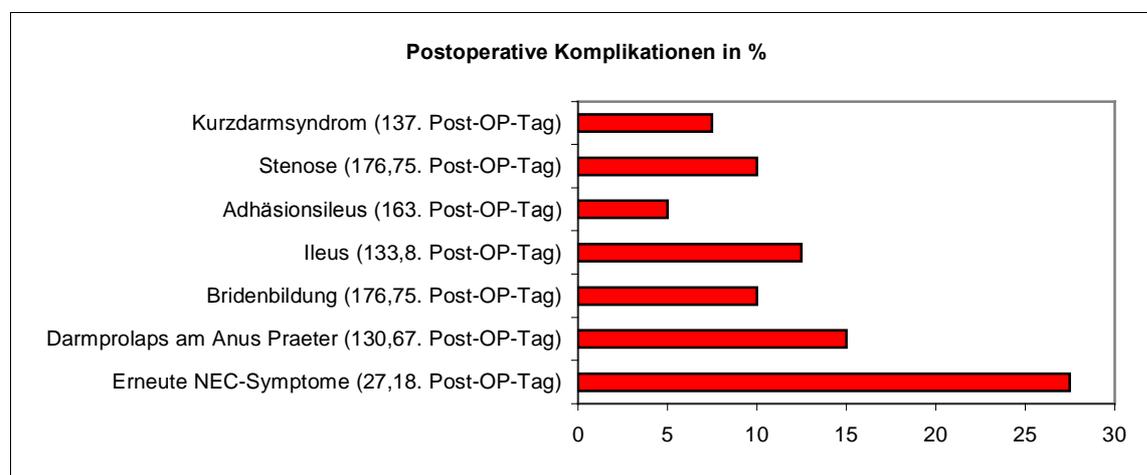
Im Folgenden wurden postoperative Therapie und Komplikationen erhoben.

Tabelle X: Postoperative Therapie und Komplikationen

Postoperative Therapie	
Erste Nahrung post OP	90 %
Erste Nahrung post OP	am durchschnittlich 7,17. Tag
Second look OP vor AP-Rückverlagerung	22,5 %
Second look OP vor AP-Rückverlagerung	am durchschnittlich 40,89. Tag
Grund : Erneute NEC-Symptome	20 %
Grund : Sigmastenose	2,5 %
Dünndarmresektion bei Second look	10 %
Resektionslänge Dünndarm	42,8 cm
Dickdarmresektion bei Second look	5 %
Resektionslänge Dickdarm	7,25 cm
Anus Praeter Anlage Dünndarm	10 %

Mit dem postoperativen Nahrungsaufbau wurde bei 90% der Kinder am durchschnittlich 7,17. Tag nach der ersten Operation begonnen. Eine Zweitoperation (Second Look-OP) wurde bei insgesamt 22,5% der Kinder am durchschnittlich 40,89. postoperativen Tag notwendig. Der Grund hierfür waren bei 20% der Kinder erneute NEC-Symptome. Ein Kind (2,5%) musste aufgrund einer Sigmastenose neu operiert werden. Bei der Second Look-OP musste bei 10% der Kinder eine mittlere Dünndarmlänge von 42,8cm reseziert werden. Eine Dickdarmresektion mit durchschnittlich 7,25cm Resektionslänge wurde bei 5% der Kinder notwendig. Zusätzlich musste 10% der Kinder ein Anus Praeter des Dünndarms angelegt werden.

Abbildung 19: Postoperative Komplikationen



27,5 % der Kinder entwickelten am durchschnittlich 27,18. postoperativen Tag erneute NEC-Symptome. Ein Darmprolaps am Anus Praeter fand sich bei 15% der Kinder am 130,67. postoperativen Tag. 10% der Kinder wiesen am durchschnittlich 176,75. postoperativen Tag eine Bridenbildung auf. Eine Ileussympptomatik zeigten 12,5% der Kinder am 133,8. postoperativen Tag, 5% der Kinder hatten am 163. Tag nach Operation einen Adhäsionsileus. 10% der Kinder entwickelten am 176,75. Tag eine Stenose. Ein Kurzdarmsyndrom fand sich bei 7,5% der Kinder am durchschnittlich 137. postoperativen Tag (Abbildung 19).

3.1.3.4 Nachbehandlung

Im Folgenden wird die operative Nachbehandlung dargestellt. Hierbei wurden AP-Rückverlagerung und damit verbundene Eingriffe erfasst.

Tabelle XI: Nachbehandlung

Nachbehandlung	
Anus Praeter Rückverlagerung	74,35 %
Anus Praeter Rückverlagerung post OP	167,48. Tag
Anus Praeter Resektion im Rahmen der Rückverlagerung	35 %
Dünndarmresektion im Rahmen der Rückverlagerung	30 %
Resektionslänge Dünndarm	6,58 cm
Dickdarmresektion im Rahmen der Rückverlagerung	17,5 %
Resektionslänge Dickdarm	8,47 cm
Adhäsiolyse im Rahmen der Rückverlagerung	22,5 %
Adhäsiolyse im Rahmen der Rückverlagerung post OP	169. Tag
Second Look OP nach Anus Praeter Rückverlagerung	5 %
Second Look OP nach Anus Praeter Rückverlagerung post OP	238,5. Tag
Grund: Sigmastenose	2,5 %
Grund: Mechanischer Dünndarmileus	2,5 %
Resektionen bei Second Look OP nach Anus Praeter Rückverlagerung	5 %
Resektionslänge bei Second Look OP nach Anus Praeter Rückverlagerung	5 cm

Bei 74,35% der Kinder konnte der Anus Praeter am durchschnittlich 167,48. postoperativen Tag rückverlagert werden.

Im Rahmen dieser Rückverlagerung musste bei 35% der Kinder Anteile des Anus Praeters reseziert werden. Bei 30% der Kinder mussten dabei Dünndarmanteile mit einer mittleren Resektionslänge von 6,58cm reseziert werden. Eine Resektion von Dickdarmanteilen mit einer mittleren Resektionslänge von 8,47cm war bei 17,5% der Kinder notwendig. Bei 22,5% der Kinder wurde im Rahmen der Rückverlagerung am durchschnittlich 169. postoperativen Tag eine Adhäsioolyse durchgeführt.

Aufgrund einer Sigmastenose (2,5%) sowie eines mechanischen Dünndarmileus (2,5%) musste bei 5% der Kinder nach AP-Rückverlagerung eine weitere Operation durchgeführt werden (238. postoperativer Tag). Dabei wurde bei beiden Kindern jeweils 5 cm Darm reseziert (Tabelle XI).

3.1.4 Outcome

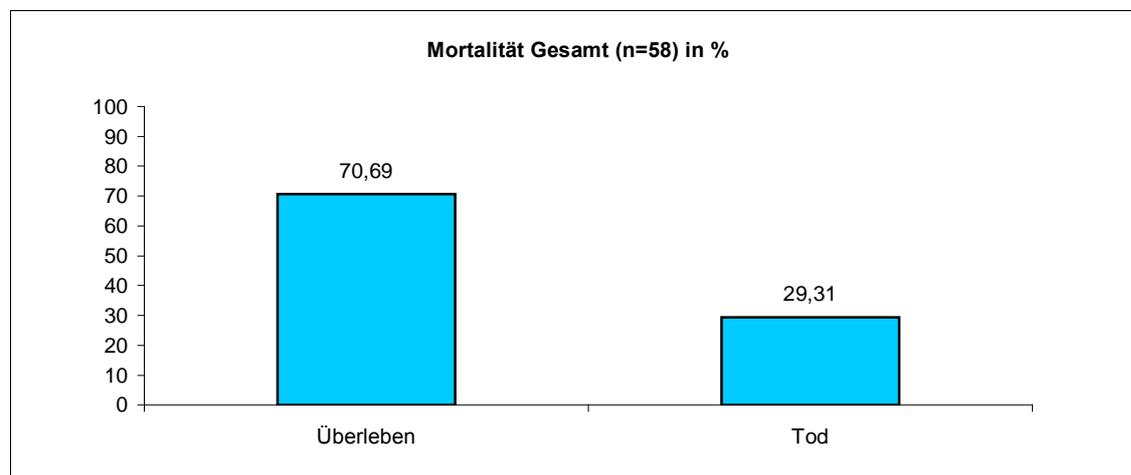
Im Folgenden wird das Outcome der konservativ und operativ behandelten Kinder hinsichtlich Therapiedauer, Entlassgewicht, Mortalität und Todesursachen dargestellt.

Tabelle XII: Therapiedauer und Entlassgewicht

Outcome	Konservativ	Operativ
Dauer der Therapie	12,09 Wochen	30,03 Wochen
Entlassgewicht	2.460,29g	4.822,59g

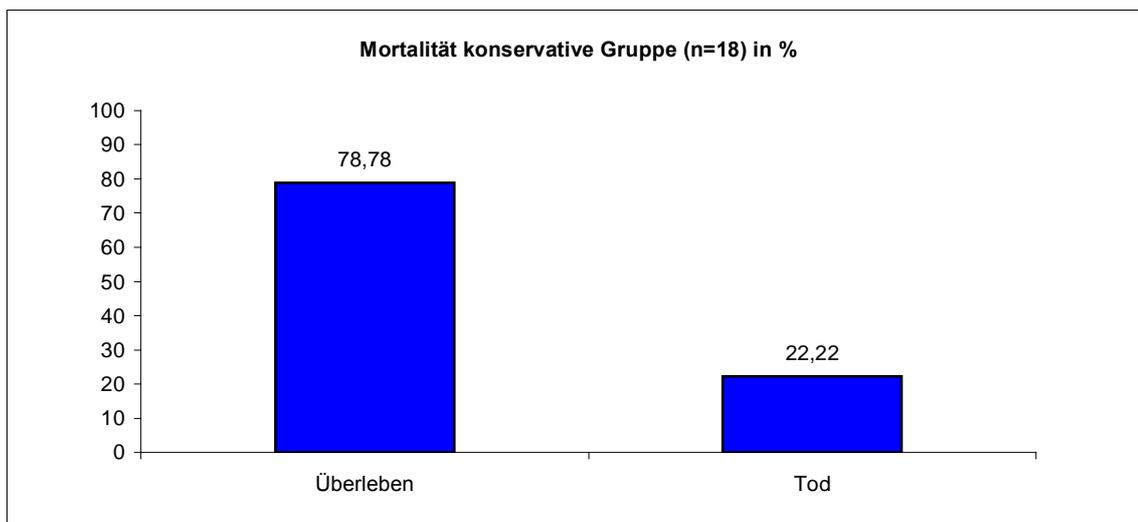
Die Therapiedauer der überlebenden Kinder lag in der konservativen Gruppe bei durchschnittlich 12,09 Wochen. Die Kinder wurden mit einem mittleren Gewicht von 2.460,29g nach Hause entlassen. In der operativen Gruppe dauerte die Therapie durchschnittlich 30,03 Wochen. Hier wurden die Kinder mit einem mittleren Gewicht von 4.822,59g entlassen.

Abbildung 20: Mortalität Gesamt



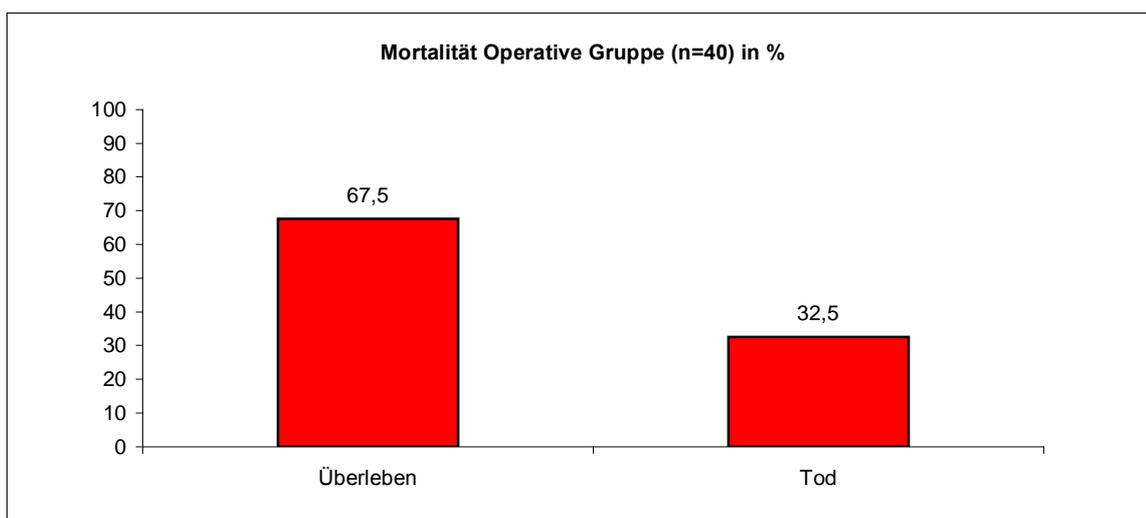
Die Mortalität lag in der Gruppengesamtheit (n=58) bei 29,31%. Dies entspricht 17 verstorbenen Kindern (Abbildung 20).

Abbildung 21: Mortalität konservative Gruppe



Die Mortalität lag in der konservativen Gruppe (n=18) bei 22,22%. Dies entspricht 4 verstorbenen Kindern (Abbildung 21).

Abbildung 22: Mortalität operative Gruppe



Die Mortalität lag in der operativen Gruppe (n=40) bei 32,5%. Dies entspricht 13 verstorbenen Kindern (Abbildung 22).

Tabelle XIII: Alter und Gewicht bei Tod

Verstorbene Kinder	Konservativ	Operativ
--------------------	-------------	----------

Alter	1,18 Wochen	20,97 Wochen
Gewicht bei Tod	708,75g	3.158,46g

In der konservativen Gruppe hatten die verstorbenen Kinder im Mittel ein Alter von 1,18 Wochen bei einem Gewicht von durchschnittlich 708,75g.

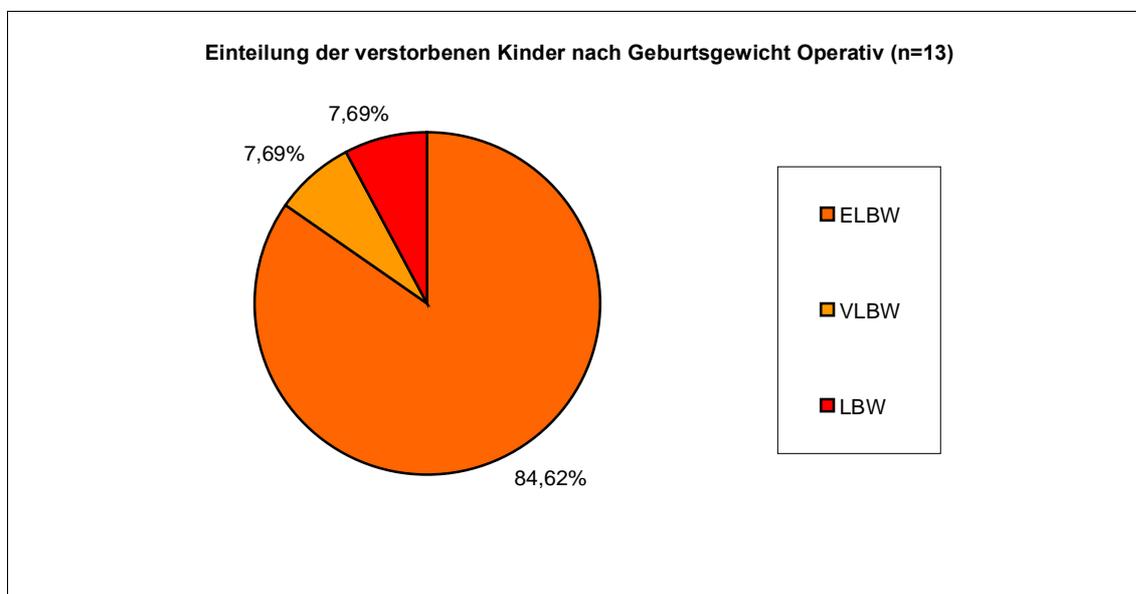
In der operativen Gruppe hatten die verstorbenen Kinder im Mittel ein Alter von 20,97 Wochen bei einem Gewicht von durchschnittlich 3.158,46g (Tabelle XIII).

Die verstorbenen Kinder wurden anschließend nach Geburtsgewicht untersucht.

In der konservativen Gruppe zeigte sich hierbei, dass alle verstorbenen Kinder (100%) ein Geburtsgewicht <1.000g aufwiesen (ELBW).

In der operativen Gruppe ergab sich folgende Aufteilung:

Abbildung 23: Einteilung der verstorbenen Kinder nach Geburtsgewicht (operative Gruppe)



84,62% der verstorbenen Kinder waren ELBW-Kinder. Ein Kind (7,69%) wurde der Gruppe der VLBW-Kinder und eines (7,69%) der Gruppe der LBW-Kinder zugeordnet (Abbildung 23).

Tabelle XIV: Todesursachen

Todesursache	Konservativ	Operativ
--------------	-------------	----------

NEC / Herz-Kreislaufversagen	22,22 %	32,5 %
------------------------------	---------	--------

zusätzlich:

Lungenvenenfehlmündung	5,56 %	0 %
Intracraniale Hämorrhagie IV°	5,56 %	0 %
Sepsis / DIC	0 %	10 %
Multiorganversagen	0 %	7,5 %

An den Folgen der NEC verstarben im Herz-Kreislaufversagen in der konservativen Gruppe 22,22% und in der operativen Gruppe 32,5% der Kinder.

In der konservativen Gruppe fanden sich bei je einem Kind (5,56%) zusätzlich eine Lungenvenenfehlmündung und eine intracraniale Hämorrhagie IV°.

Bei 10% der operativ behandelten Kinder fand sich zudem eine Sepsis mit disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) und bei 7,5% der Kinder ein Multiorganversagen (Tabelle XIV).

3.2 Spezielle Fragestellungen

Im Folgenden werden, ausgehend von in den letzten Jahren veröffentlichten Studien zum Krankheitsbild der NEC, Ergebnisse bezüglich spezieller Fragestellungen dargestellt.

3.2.1 Darmperforation nach postnataler Steroidgabe vor NEC-Diagnose

Im Folgenden wird anhand von Kreuztabellen, sowie dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson die Häufigkeit einer Darmperforation nach postnataler Steroidgabe dargestellt. Die Steroidgabe bezieht sich hierbei auf den Zeitraum vor Diagnosestellung der NEC.

Die durchschnittliche Therapiedauer lag in der konservativen Gruppe bei 10,5 Tagen und in der operativen Gruppe bei 3,11 Tagen (vgl. 3.1.1.3). Es wurden keine Mengenangaben erhoben.

Tabelle XV: Steroidtherapie – Darmperforation

Gesamt (n=58)

		Darmperforation		Gesamt
		nein	ja	
Steroidgabe	nein	17	19	36
	%	47,22	52,78	100,00
	ja	7	15	22
	%	31,82	68,18	100,00
Gesamt		24	34	58
%		41,38	58,62	100,00

Chi-Quadrat nach Pearson mit Irrtumswahrscheinlichkeit $p = 0,19$

Konservativ (n=18)				
		Darmperforation		Gesamt
		nein	ja	
Steroidgabe	nein	13	1	14
	%	92,86	7,14	100
	ja	3	1	4
	%	75,00	25,00	100
Gesamt		16	2	18
%		88,89	11,11	100

Chi-Quadrat nach Pearson mit Irrtumswahrscheinlichkeit $p = 0,41$

Operativ (n=40)			
		Darmperforation	Gesamt

		nein	ja	
Steroidgabe	nein	4	18	22
	%	18,18	81,82	100,00
	ja	4	14	18
	%	22,22	77,78	100,00
Gesamt		8	32	40
%		20,00	80,00	100,00

Chi-Quadrat nach Pearson mit Irrtumswahrscheinlichkeit $p = 0,53$

In der Gesamtbetrachtung ($n=58$) zeigt sich, dass 15 (68,18 %) der insgesamt 22 vor Diagnosestellung mit Steroiden behandelten Kinder eine Darmperforation entwickelt hatten.

Das Ergebnis des Chi-Quadrat Tests der Gesamtbetrachtung zeigt, dass kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Steroidgabe und einer Darmperforation vorliegt ($p=0,19$).

In der getrennten Betrachtung ergibt sich bei den konservativ behandelten Kindern ($n=18$), dass eines (25%) von vier vor Diagnosestellung mit Steroiden behandelten Kinder eine Darmperforation entwickelt hatte ($p=0,41$).

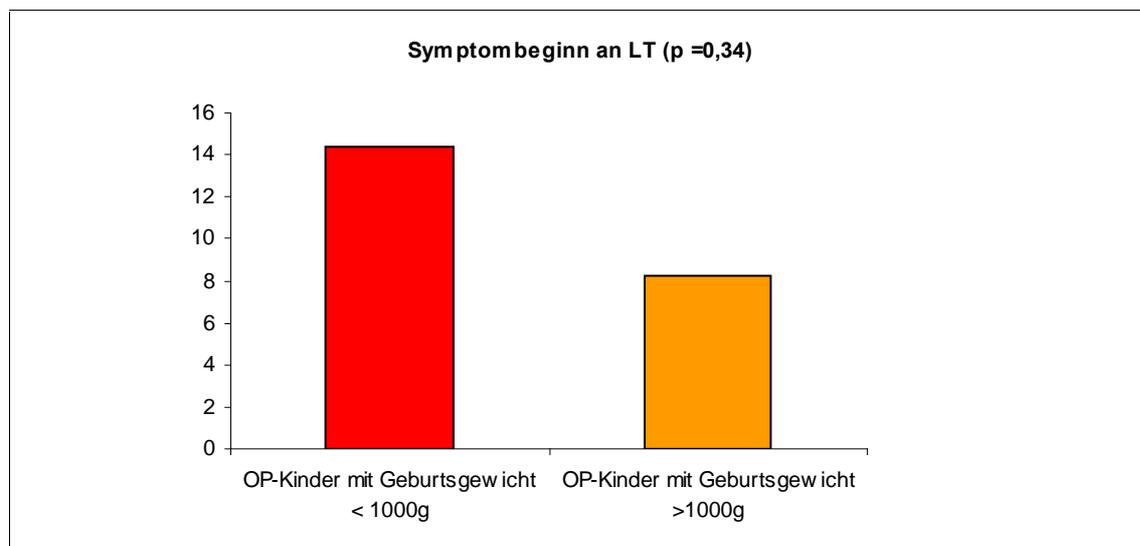
In der operativen Gruppe entwickelten 14 (77,78%) von insgesamt 18 vor Diagnosestellung mit Steroiden behandelten Kinder eine Darmperforation ($p = 0,53$).

Auch in diesen Einzelbetrachtungen ergibt sich für den Zusammenhang zwischen postnataler Steroidgabe und konsekutiver Darmperforation kein statistisch signifikantes Ergebnis (konservativ: $p= 0,41$ / operativ: $p = 0,53$) (Tabelle 15).

3.2.2 Vergleich zwischen operierten ELBW-Kindern und Non-ELBW-Kindern

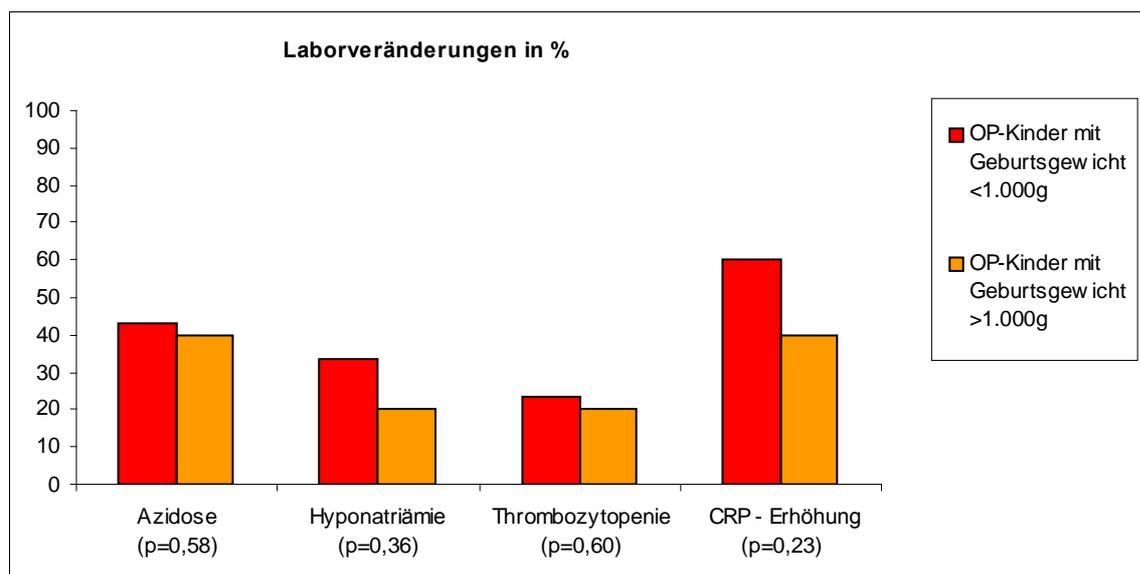
Im Folgenden wird der Unterschied zwischen operierten Kindern mit einem Geburtsgewicht $<1.000g$ (ELBW) ($n=30$) und operierten Kindern mit einem Geburtsgewicht $>1.000g$ (im Folgenden als „Non-ELBW-Kinder“ bezeichnet) ($n=10$) hinsichtlich Symptombeginn, Laborveränderungen, radiologischen Ergebnissen, OP-Situs, Therapiedauer und Mortalität dargestellt.

Abbildung 24: Symptombeginn operierter ELBW- / Non-ELBW Kinder



Der durchschnittliche Symptombeginn war in der Gruppe der operierten Kinder mit einem Geburtsgewicht <1.000g (n=30) am 14,37. LT. In der Vergleichsgruppe der Kinder mit einem Geburtsgewicht >1.000g (n=10) lag der durchschnittliche Symptombeginn am 8,20. LT. Der T-Test auf Gleichheit der Mittelwerte zeigt, dass diese Unterschiede im Symptombeginn bei den beiden Gruppen nicht signifikant sind ($p=0,34$) (Abbildung 24).

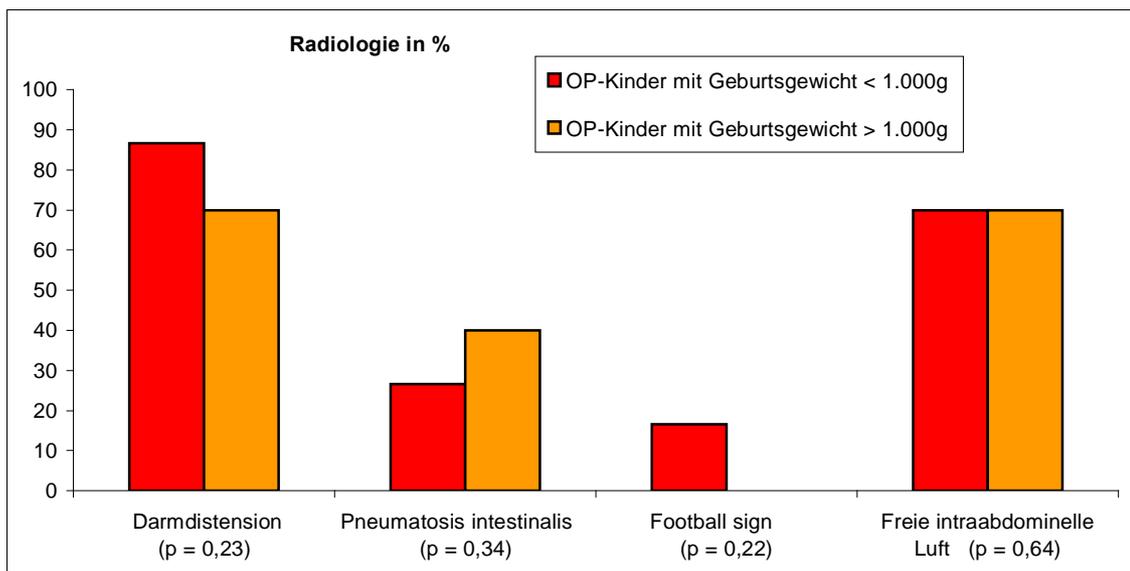
Abbildung 25: Laborveränderungen operierter ELBW- / Non-ELBW Kinder



Mittels des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson zeigt sich, dass das Auftreten einer Azidose, einer Hyponatriämie, einer Thrombozytopenie sowie einer CRP-Erhöhung in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ist. Eine Azidose entwickelten 43,33% der ELBW-Kinder gegenüber 40% der Non-ELBW-Kinder ($p=0,58$). 33,33%

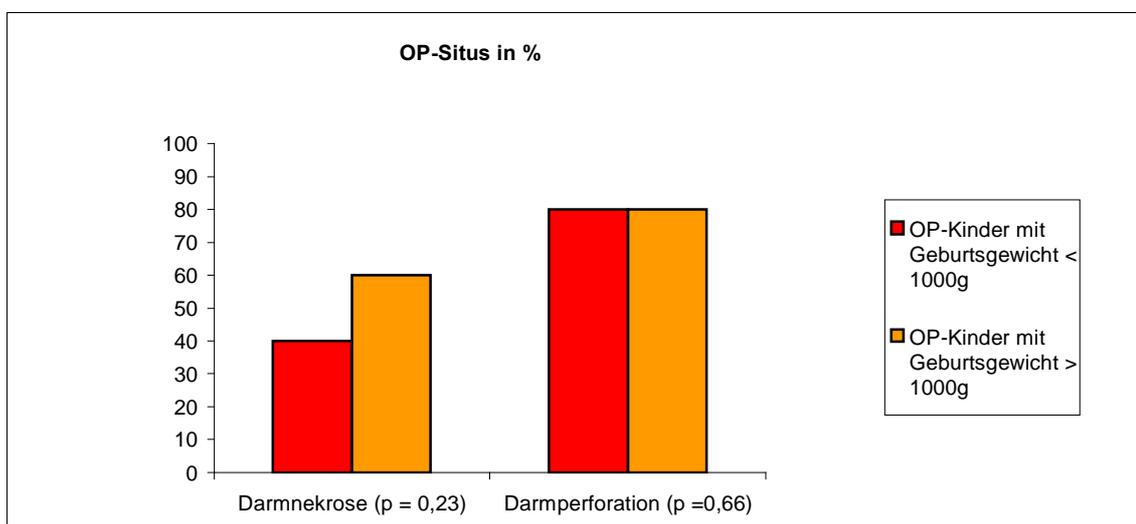
der ELBW-Kinder zeigten eine Hyponatriämie gegenüber 20% der Non-ELBW-Kinder ($p=0,36$). Eine Thrombozytopenie fand sich bei 23,33% der ELBW-Kinder gegenüber 20% der Non-ELBW-Kinder ($p=0,60$). 60% der ELBW-Kinder und 40% der Non-ELBW-Kinder entwickelten eine CRP-Erhöhung ($p = 0,23$) (Abbildung 25).

Abbildung 26: Radiologie operierter ELBW- / Non-ELBW Kinder



86,67% der ELBW-Kinder und 70% der Non-ELBW-Kinder zeigten radiologisch eine Darmdistension ($p=0,23$). Eine Pneumatosis intestinalis fand sich bei 26,67% der ELBW-Kinder gegenüber 40% der Non-ELBW-Kinder ($p=0,34$). Ein Football Sign fand sich nur bei den ELBW-Kindern mit einer Häufigkeit von 16,67% ($p=0,22$). Freie intraabdominelle Luft sah man radiologisch bei jeweils 70% der Kinder in beiden Gruppen ($p=0,64$) (Abbildung 26).

Abbildung 27: OP – Situs operierter ELBW- / Non-ELBW Kinder



Intraoperativ fand sich bei 40% der ELBW-Kinder und bei 60% der Non-ELBW-Kinder eine Darmnekrose ($p=0,23$). Eine Darmperforation hatten jeweils 80% der Kinder in beiden Gruppen entwickelt ($p=0,66$) (Abbildung 27).

Tabelle XVI: Operationszeitpunkt und Therapiedauer ELBW- / Non-ELBW Kinder

	Operierte ELBW-Kinder	Operierte Non-ELBW-Kinder
Operation ($p = 0,18$)	19,53. LT	9,5. LT
Therapiedauer überlebende Kinder ($p = 0,16$)	31,9 Wochen	25,59 Wochen
Therapiedauer verstorbene Kinder ($p = 0,12$)	24,61 Wochen	0,93 Wochen

Die ELBW-Kinder wurden am durchschnittlich 19,53. LT, die Non-ELBW-Kinder am durchschnittlich 9,50. LT operiert. Der T-Test auf Gleichheit der Mittelwerte zeigt, dass die Abweichung im Operationstag der beiden Gruppen nicht signifikant ist ($p=0,18$).

Die Therapiedauer der überlebenden Kinder lag bei 31,90 gegenüber 25,59 Wochen. ($p=0,16$).

Die verstorbenen Kinder wurden in den Gruppen durchschnittlich 24,61 bzw. 0,93 Wochen behandelt ($p=0,12$) (Tabelle XVI).

Abbildung 28: Mortalität operierter ELBW-Kinder

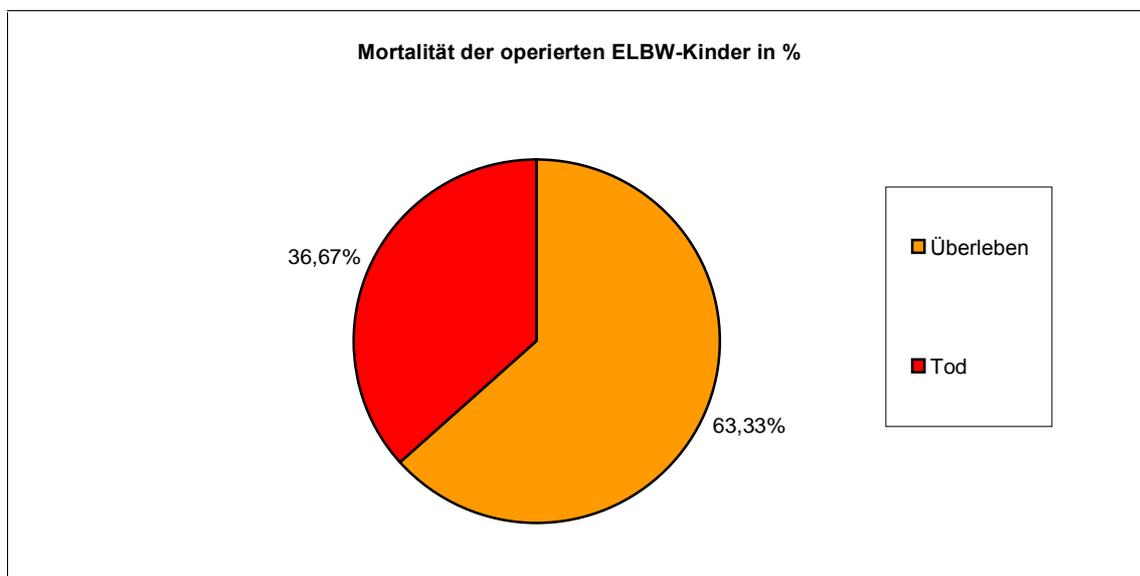
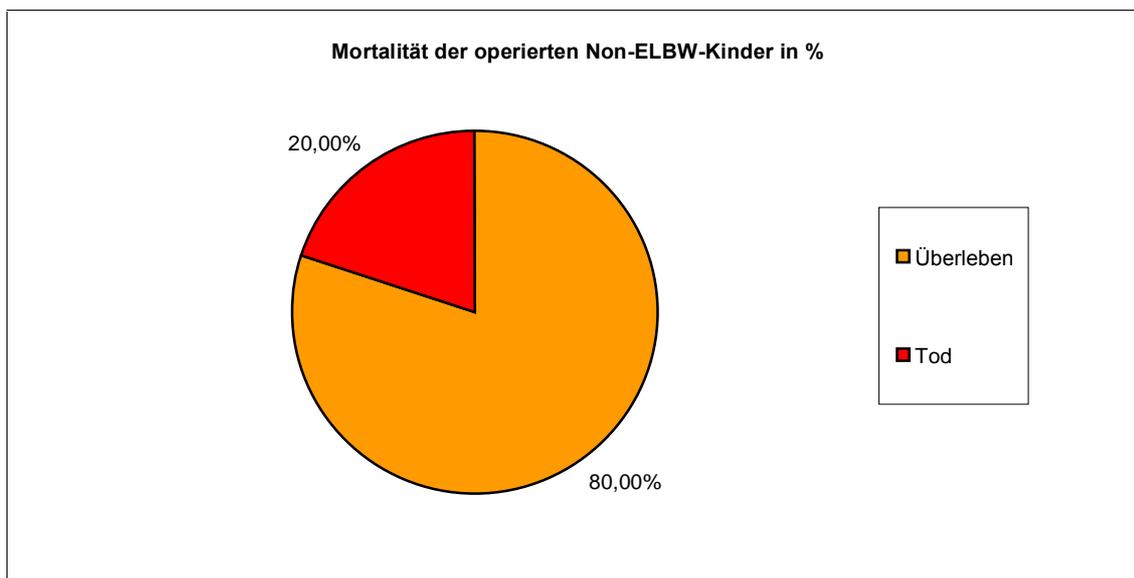


Abbildung 29: Mortalität operierter Non-ELBW-Kinder



Die Mortalität lag in der Gruppe der operierten ELBW-Kinder bei 36,67% gegenüber 20% bei den Non-ELBW-Kindern. Der T-Test auf Gleichheit der Mittelwerte zeigt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,29$ (Abbildung 28 und 29).

3.2.3 Bivariate und multivariate Analyse der OP-Prognosewahrscheinlichkeit

Im Folgenden wurde der Zusammenhang zwischen vor Diagnose signifikant veränderten Laborwerten und einer sich daraus ergebenden Operationswahrscheinlichkeit für die Gruppengesamtheit ($n=58$) ermittelt. Dies wird anhand der Parameter Azidose, Thrombozytopenie und CRP-Erhöhung dargestellt.

Tabelle XVII: Bivariate Analyse der Laborveränderungen für die Gruppengesamtheit

Gesamt (n=58)				
		Operation		Gesamt
		nein	ja	
Azidose	nein	12	23	35
	%	34,29	65,71	100
	ja	6	17	23
	%	26,09	73,91	100
Gesamt		18	40	58
%		31,03	68,97	100

Chi-Quadrat nach Pearson mit Irrtumswahrscheinlichkeit $p=0,57$

Gesamt (n=58)				
		Operation		Gesamt
		nein	ja	
Thrombozytopenie	nein	16	31	47
	%	34,04	65,96	100
	ja	2	9	11
	%	18,18	81,82	100
Gesamt		18	40	58
%		31,03	68,97	100

Chi-Quadrat nach Pearson mit Irrtumswahrscheinlichkeit $p=0,47$

Gesamt (n=58)				
		Operation		Gesamt
		nein	ja	
CRP-Erhöhung	nein	16	18	34
	%	47,06	52,94	100
	ja	2	22	24
	%	8,33	91,67	100
Gesamt		18	40	58
%		31,03	68,97	100

Chi-Quadrat nach Pearson mit Irrtumswahrscheinlichkeit $p=0,02$

In der bivariaten Analyse zeigt sich, dass 17 Kinder (73,91%) von insgesamt 23 Kindern, die vor Diagnosestellung eine Azidose zeigten, operiert wurden. Neun (81,82%) von insgesamt 11 Kindern, die eine Thrombozytopenie entwickelt hatten, wurden operiert. 22 (91,67%) von insgesamt 24 Kindern, die vor Diagnosestellung eine CRP-Erhöhung entwickelt hatten, wurden ebenfalls operiert.

Nach dem Chi-Quadrat Test nach Pearson zeigt ausschließlich die CRP-Erhöhung einen signifikanten Zusammenhang mit dem Eintritt der Operation (Tabelle XVII).

Tabelle XVIII: Multivariate Analyse zur Prognosewahrscheinlichkeit für die Operation (1)

		prognostiziert	
		Operation	nein
beobachtet	konservative Gruppe	11	7
	operative Gruppe	7	33

Trefferquote = 75,9 %

Die oben bivariat untersuchten klinischen Parameter wurden anschließend in der Gesamtheit durch das Testverfahren der logistischen Regression hinsichtlich ihrer Prognosewahrscheinlichkeit für die Operation untersucht.

Es konnte mit einer kreuzvalidierten Trefferquote von 75,9% gezeigt werden, dass anhand des Zusammenspiels der klinischen Parameter Azidose, Thrombozytopenie und Erhöhung des CRP-Werts, die 24 bis maximal 48 Stunden vor NEC-Diagnose erhoben wurden, bei 33 (82,5%) von 40 tatsächlich operierten Kindern eine Operation vorausgesagt hätte werden können.

Gleichwohl hätte man für 7 (38,88%) von 18 Kindern aus der konservativ behandelten Gruppe anhand des Zusammenwirkens der veränderten Laborparameter ebenfalls eine Operation voraussagen können (Tabelle XVIII).

Tabelle XIX: Multivariate Analyse zur Prognosewahrscheinlichkeit für die Operation (2)

Parameter	Regressionskoeffizient B	Exp. (B)	Wald	Signifikanz
Azidose	0,69	1,99	1,09	0,30
Thrombozytopenie	0,26	1,30	0,08	0,78
CRP-Erhöhung	2,34	10,41	7,66	0,01

In diesem Modell ist der Parameter CRP-Erhöhung der mit Abstand beste Prädiktor für die Operationswahrscheinlichkeit. Aus der Spalte Exp. (B) der Tabelle XIX sind die odd ratios der Prädiktoren ablesbar. Diese zeigen, wie sich das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit für Operation zu Nicht-Operation bei Eintreten des jeweiligen Parameters verändert. Ob die klinischen Parameter Azidose, Thrombozytopenie und CRP-Erhöhung einen signifikant positiven Einfluss haben, kann mittels der Wald-Statistik überprüft werden, die neben der Höhe des Regressionskoeffizienten noch die Standardabweichung des Regressionskoeffizienten einbezieht. Die Wald-Statistik passt sich approximativ einer Chi-Quadrat-Verteilung an. Gemäß der Wald-Statistik besitzt in den vorliegenden Ergebnissen ausschließlich der Parameter CRP-Erhöhung einen signifikanten Einfluss auf die Operationswahrscheinlichkeit ($p=0,01$). Die anderen

Parameter zeigen ebenfalls odd ratios >1 und damit einen positiven Einfluss. Sie sind jedoch nicht signifikant hinsichtlich der Operationswahrscheinlichkeit. Dennoch verstärken die Parameter Azidose und Thrombozytopenie im Zusammenhang mit dem Parameter CRP-Erhöhung die Aussagekraft des Regressionsmodells (Tabelle XIX).

4 Diskussion

4.1 Krankheitsverlauf, Diagnostik, Therapie und Outcome

4.1.1 Diskussion der Krankheitsentwicklung und Diagnostik

Untersucht wurden die Krankenakten von insgesamt 58 Kindern, von denen 18 Kinder konservativ auf der neonatologischen Intensivstation des Klinikums Großhadern und 40 Kinder operativ in der Kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspiitals behandelt wurden.

4.1.1.1 Diskussion von Gestationsalter, Geburtsgewicht und APGAR-Werten

Das mittlere Gestationsalter lag in beiden Gruppen bei etwa 28 Schwangerschaftswochen, das mittlere Geburtsgewicht bei der konservativen Gruppe bei 1.015,28g und in der operativen Gruppe bei 959,37 g. Diese Werte stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Werten zum Gestationsalter und Geburtsgewicht überein.^{3 8;48}

Dies wird vor allem an der Tatsache, dass insbesondere Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500g von der NEC betroffen sind, deutlich. In der vorliegenden Studie finden sich insgesamt 83,3% der Kinder aus der konservativen und 90% der Kinder aus der operativen Gruppe mit einem Geburtsgewicht unter 1.500g.

Die in der Literatur gefundene Angabe, dass nur etwa 10% der an einer NEC erkrankten Kinder reifgeborene Kinder sind¹⁶ und die NEC somit überwiegend eine Erkrankung frühgeborener Kinder ist, zeigt sich in der vorliegenden Studie ebenfalls. Nur zwei (3,4%) der insgesamt 58 an einer NEC erkrankten Kinder hatten ein Gestationsalter über 37 Schwangerschaftswochen. Diese Kinder fanden sich in der Gruppe der operativ versorgten Kinder.

Die in dieser Studie gefundenen Ergebnisse hinsichtlich der APGAR-Werte belegen die Frühgeburtlichkeit der Kinder. Auch wenn ein niedriger APGAR-Score als zusätzlicher Risikofaktor für das Entstehen einer NEC gesehen wird,⁴⁸ lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen kein Zusammenhang zur Erkrankungshäufigkeit herstellen.

4.1.1.2 Diskussion der Risikofaktoren

Zu den mit dem Auftreten der NEC assoziierten Risikofaktoren zählen unter anderem angeborene Herzfehler, Hypotonie, Katheterisierung der Nabelgefäße, sowie enterale Ernährung.

Die vorliegenden Ergebnisse decken sich hierbei mit dem in der Literatur beschriebenen Auftreten der Risikofaktoren.^{16;23;35;48}

Bei 38,89% der konservativ und sogar 62,5% der operativ versorgten Kinder fand sich vor Diagnosestellung ein persistierender Ductus Arteriosus Botalli. Zusätzlich fanden sich in beiden Gruppen Kinder mit einem VSD und einem ASD.

66,66% der Kinder aus der konservativen und 72,5% der Kinder aus der operativen Gruppe entwickelten kurz nach Geburt einen behandlungsbedürftigen Hypotonus.

Eine Katheterisierung der Nabelgefäße wurde bei etwa 40% der Kinder in beiden Gruppen vorgenommen.

PDA, Hypotonie sowie Katheterisierung der Nabelgefäße können zur Unterversorgung der mesenterialen Blutgefäße und so zu einem hypoxisch-ischämischen Insult führen, der die intestinale Nekrose bedingt.

In der vorliegenden Studie findet sich das Auftreten dieser Risikofaktoren vor Diagnose der NEC mit einem teilweise hohen Prozentsatz, was die These zur Pathogenese der NEC untermauert.

In großen epidemiologischen Arbeiten gilt die enterale Ernährung als ein wesentlicher Faktor, der mit dem Auftreten der NEC assoziiert ist. Bis heute ist jedoch die genaue Rolle der Ernährung bei der Entstehung der NEC nicht hinreichend geklärt.

Weder minimale enterale Ernährung, noch ein frühzeitiger enteraler Nahrungsaufbau, noch die Geschwindigkeit des Nahrungsaufbaus bis max. 35ml/d scheinen neueren Studien zufolge einen Einfluss auf die Häufigkeit der NEC zu haben. Ein später Beginn der enteralen Ernährung hat ebenfalls keinen Einfluss auf die Inzidenz der NEC, sondern verschiebt nur den Zeitpunkt des Auftretens. Als gesichert gilt die Tatsache, dass die Gabe hyperosmolarer Formelnahrung als mechanischer Faktor zur Schädigung der Mukosa beitragen kann.^{44;55;63}

In der vorliegenden Studie wurden in beiden Gruppen etwa 60% der Kinder mit Muttermilch ernährt. Mit einer Formelnahrung wurden in der konservativen Gruppe 100% und in der operativen Gruppe 80% der Kinder ernährt.

Der durchschnittliche Nahrungsbeginn lag in der konservativen Gruppe bei 1,28 LT, in der operativen Gruppe bei 1,75 LT. Begonnen wurde jeweils mit Formelnahrung. Daran anschließend wurden die Kinder in beiden Gruppen ab dem 4,5. LT (konservative Gruppe) bzw. ab dem 5,23. LT (operative Gruppe) entweder zusätzlich oder ausschließlich mit Muttermilch ernährt.

Ein einheitliches Nahrungsregime wurde in beiden Gruppen nicht angewandt, was vermutlich auf die jeweils unterschiedlichen Situationen, in denen sich die Kinder befanden (differierender Krankheitsbeginn, weitere neonatologische Probleme vor NEC-Diagnose u.ä.) zurückzuführen ist.

Es zeigt sich jedoch, dass sich hinsichtlich der Nahrungsart Formelnahrung und Muttermilchgabe in der maximalen Menge vor NEC-Diagnose wenig voneinander unterscheiden.

Inwieweit nun die Nahrung einen Einfluss auf die Entwicklung der NEC hatte, lässt sich aber aus den vorliegenden Daten nicht ableiten.

4.1.1.3 Diskussion der Medikamente vor Diagnose

In mehreren Studien wurde der Einfluss einer pränatalen und postnatalen Steroidgabe auf die Entwicklung der NEC beschrieben.^{2;22;43;64}

Während sich eine pränatale Steroidgabe positiv auf die Reifung der Organsysteme (und somit auch des Gastrointestinaltraktes) auswirkt, scheint eine frühe postnatale Steroidgabe unter anderem in einigen Fällen mit der Entwicklung einer isolierten Darmperforation einherzugehen.

Die Fragestellung nach dem Zusammenhang zwischen postnataler Steroidgabe und einer isolierten Darmperforation in differentialdiagnostischer Abgrenzung zur NEC wird in 4.2.1 bezugnehmend auf die vorliegenden Ergebnisse diskutiert.

In der vorliegenden Studie erhielten in der konservativen Gruppe 22,22% und in der operativen Gruppe 45% der Kinder vor NEC-Diagnose aufgrund anderer neonatologischer Erkrankungen (z.B. Prophylaxe einer CLD) eine Steroidtherapie.

Aufgrund postnataler Infektionen (z.B. Amnioninfektionssyndrom) mussten kurz nach Geburt 15 von 18 konservativ behandelten und 20 von 40 operativ behandelten Kinder antibiotisch behandelt werden. Überwiegend wurde ein Kombinationsschema aus Aminopenicillinen, Cephalosporinen und Aminoglykosiden angewandt, welches sich an den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI) orientierte.⁵⁴ Rückschlüsse auf die Entwicklung und die Schwere der NEC lassen sich bezüglich der Steroid- bzw. antibiotischen Therapie vor NEC-Diagnose in der vorliegenden Studie jedoch nicht ziehen.

4.1.1.4 Diskussion der Beatmung vor Diagnose

Aufgrund früher neonatologischer Probleme mussten vor NEC-Diagnose 44,44% der konservativ behandelten und 42,5% der operativ behandelten Kinder intubiert und beatmet werden. 55,56% der konservativ versorgten und 67,5% der operativ versorgten Kinder erhielten vor Diagnose eine CPAP-Beatmung.

Inwieweit die verschiedenen Beatmungsmodi vor Diagnose die Entwicklung der NEC beeinflussten, lässt sich nicht sagen.

In einer Studie, die den Zusammenhang zwischen CPAP-Beatmung und konsekutiver gashaltiger Darmdistension untersuchte, konnte kein Rückschluss auf eine vermehrte NEC-Entwicklung gezogen werden.³²

Da vermehrte Gasansammlung und zunehmende Darmdistension jedoch Vorboten einer Darmperforation sein können, sollte bei NEC-Verdacht auf eine CPAP-Beatmung verzichtet werden.

4.1.1.5 Diskussion der NEC-Symptome

Der Symptombeginn der NEC variiert in Abhängigkeit von Gestationsalter und Geburtsgewicht. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1.000g und einem Gestationsalter unter 30 Schwangerschaftswochen wesentlich später an einer NEC erkranken, als Kinder mit einem Geburtsgewicht über 1.000g und einem Gestationsalter über 30 Schwangerschaftswochen.

Der durchschnittliche Symptombeginn kann zwischen den ersten Lebenstagen und einem Alter von 4 Wochen liegen.⁴⁸

In der vorliegenden Studie lag der durchschnittliche Symptombeginn bei der konservativen Gruppe am 9,67. LT und bei der operativen Gruppe am 12,83. LT. Dieses Alter deckt sich mit den in der Literatur gefundenen Studien.⁴⁰

Die Tatsache, dass sich in der operativen Gruppe ein späterer Symptombeginn findet, ist vermutlich darauf zurück zu führen, dass das durchschnittliche Gestationsalter und Geburtsgewicht in dieser Gruppe unter den Vergleichswerten der konservativen Gruppe liegt. Dies stützt wiederum die These des späteren Symptombeginns bei leichteren und jüngeren Kindern (s.o.).

Frühe klinische Zeichen einer NEC sind, neben einer zunehmenden Lethargie, Magenreste als Zeichen einer Nahrungsintoleranz. Zu diesem Zeitpunkt findet sich bei den erkrankten Kindern meist ein distendiertes Abdomen und mit zunehmender Schwere der Erkrankung eine deutliche Abwehrspannung. Galliges Erbrechen und blutige Stühle sind Zeichen einer fortschreitenden Erkrankung, Flankenrötung und Sepsiszeichen weisen auf eine drohende oder bereits stattgefundene Darmperforation hin.^{35;48;55}

In der vorliegenden Studie zeigten sich diese Symptome in unterschiedlicher Ausprägung (s. Abbildung 10). Häufigstes Symptom war in beiden Gruppen ein distendiertes Abdomen gefolgt von Abwehrspannung und Magenresten. Galliges Erbrechen fand sich nur in der operativ versorgten Gruppe, blutige Stühle zeigten sich in beiden Gruppen. Flankenrötung und Sepsiszeichen zeigten sich häufiger bei den operativ versorgten Kindern.

Insgesamt finden sich die klinischen Symptome in größerer Ausprägung in der operativ versorgten Gruppe, was sich auf die Tatsache zurückführen lässt, dass die operativ behandelten Kinder a priori schwerer erkranken und somit aufgrund eines dramatischeren Krankheitsverlaufes eine Operation nötig wird.

Zusätzlich entspricht dieses Ergebnis wiederum der These, dass Kinder unter 1.000g, von denen sich eine größere Anzahl in der operativen Gruppe findet (75% gegenüber 44,5%), wesentlich schwerer erkranken, als Kinder mit einem Geburtsgewicht über 1.000g.⁶²

4.1.1.6 Diskussion der Laborwerte

Die im Rahmen der NEC-Entwicklung gefundenen pathologischen Laborwerte entsprechen den klinischen und pathologischen Stadien der NEC.

Während sich der CRP-Wert als allgemeiner Entzündungsverlaufparameter eignet, weisen eine fortschreitende metabolische Azidose (pH-Wert und Base Excess) auf ein schweres Krankheitsgeschehen und eine Thrombozytopenie auf eine zunehmende Darmnekrose hin. Ebenso findet sich bei vielen Kindern mit fortschreitender NEC-Entwicklung eine Hyponatriämie.³⁵ In der vorliegenden Studie wurde versucht, diese Laborparameter 24 Stunden vor radiologischer Diagnosestellung zu erheben. Aufgrund teilweise zu diesem Zeitpunkt fehlender Werte, wurden manche Werte bis zu 48 Stunden vor radiologischer Diagnose erhoben.

Das durchschnittliche Auftreten veränderter Laborwerte war in der konservativen Gruppe der 9. LT und in der operativen Woche der 14,13. LT.

Die beschriebenen Laborveränderungen fanden sich in beiden Gruppen in unterschiedlicher Ausprägung (s. Abbildung 11)

Es zeigt sich, dass die operativ versorgten Kinder durchschnittlich später und häufiger pathologische Laborwerte entwickelten, als die Kinder aus der konservativen Vergleichsgruppe.

Vor allem hinsichtlich der Erhöhung des CRP-Wertes findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (55% operativ gegenüber 11,11% konservativ), was darauf hindeutet, dass diesem Wert nicht nur ein Verlaufscharakter, sondern eventuell auch ein prädiktorischer Charakter bezüglich der weiteren Entwicklung der NEC (z.B. Operationswahrscheinlichkeit) zukommen könnte. Auf diese Fragestellung (auch bezüglich der anderen Laborwerte) wird in Kapitel 4.2.3 gesondert eingegangen.

Grundsätzlich lässt sich auch bei der Betrachtung dieser Ergebnisse sagen, dass die operativ versorgten Kinder vor Diagnosestellung eine größere Progredienz im Krankheitsbild zeigten, als die konservativ versorgten Kinder. Dies lässt sich anhand der größeren Häufigkeit pathologischer Laborparameter untermauern.

4.1.1.7 Diskussion der bakteriologischen und virologischen Ergebnisse

Die Rolle gastrointestinaler Mikroorganismen bei der Pathologie der NEC ist bislang nicht eindeutig geklärt. Sicher ist jedoch, dass die Schädigung des Darms durch das hypoxisch-ischämische Geschehen eine Überwucherung durch Mikroorganismen begünstigt und die Darmnekrose durch die darauf folgende Toxinausschüttung unterhalten wird.

Die im Rahmen der NEC identifizierten Erreger spiegeln im Wesentlichen die mikrobiologische Flora des Darms wieder, können jedoch zusätzlich durch weitere Keimspektren ergänzt sein.

In der vorliegenden Studie hatten 5,56% der konservativ und 10% der operativ behandelten Kinder vor NEC-Diagnose eine positive Blutkultur.

Eine Stuhlkultur war bei 33,33% der konservativ und bei 10% der operativ versorgten Kinder positiv.

Das in der Stuhlkultur nachgewiesene Keimspektrum entspricht dem in der Literatur beschriebenen Spektrum.⁴⁸

Da die Zahl der nachgewiesenen Erreger in der vorliegenden Studie relativ gering ist, lässt sich jedoch keine Aussage über den Zusammenhang zwischen der mikrobiologischen Diagnostik und der Erkrankungshäufigkeit machen.

4.1.1.8 Diskussion der radiologischen Diagnostik

Den radiologischen Verfahren (Sonographie und Röntgenaufnahme des Abdomens) kommt neben dem klinischen Erscheinungsbild der NEC ein großer Stellenwert zu, da sie wichtige Anhaltspunkte für die Stellung der Diagnose, der Einteilung der NEC und für die Entscheidung des therapeutischen Vorgehens liefern.

In der vorliegenden Arbeit beziehen sich die vor Therapie erhobenen Parameter auf den Zeitraum vor der radiologischen Diagnose, welche wiederum durch die Abdomenübersichtsaufnahme gestellt wurde (s. 3.1.1.8). Die Sonographie des Abdomens wurde zwar miterfasst, der Abdomenübersichtsaufnahme kommt jedoch in der Klinik bei Diagnosestellung die größere Bedeutung zu, wenn auch beispielsweise das Pneumoportogramm in der Sonographie sensitiver dargestellt werden kann.⁶⁰

Die radiologische Diagnose wurde bei den konservativ behandelten Kindern am durchschnittlich 9,83. LT und bei den operativ behandelten Kindern am durchschnittlich 15,43. LT gestellt.

Bei der konservativen Gruppe lag die Diagnosestellung somit ungefähr zeitgleich mit dem durchschnittlichen Symptombeginn (9,67.LT). In der operativen Gruppe wurde die endgültige radiologische Diagnose durchschnittlich knapp drei Tage nach Symptombeginn (12,83.LT) gestellt.

Die Anzahl der Röntgenaufnahmen wurden in der vorliegenden Studie nicht erfasst, der zeitliche Unterschied zwischen konservativer und operativer Therapie hinsichtlich Symptombeginn und radiologischer Diagnose lässt sich vermutlich jedoch durch die Schwere des Krankheitsbildes in der operativen Gruppe und der dadurch diffizileren Entscheidungsfindung und Abwägung zwischen konservativer und operativer Therapie erklären.

Die Ergebnisse der abdominalen Sonographie lassen es aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Studie nicht zu, eindeutige Aussagen zur Entwicklung der NEC zu treffen

sondern liefern vielmehr Anhaltspunkte zur weiteren radiologischen Diagnostik mittels Abdomenübersichtsaufnahme.

Eine Röntgenaufnahme des Abdomens wurde bei allen Kindern in beiden Gruppen angefertigt (s. 3.1.1.8). Hierbei fand sich bei der großen Mehrheit der Kinder eine deutliche Darmdistension (83,33% bzw. 82,5%).

Eine Pneumatosis intestinalis wurde bei 16,67% der konservativ behandelten und bei 30% der operativ behandelten Kindern gefunden. Dieses Ergebnis weist, wie die bisher diskutierten Ergebnisse, wiederum auf den Unterschied hinsichtlich der Progredienz des Krankheitsbildes in den beiden Gruppen hin.

Die Pneumatosis intestinalis ist Ausdruck einer fortgeschrittenen Gasentwicklung in den Darmwänden. Da sich dieses Zeichen aufgrund der oftmals raschen Progredienz des Krankheitsbildes nicht immer nachweisen lässt, ist die Anzahl der Kinder, bei denen eine Pneumatosis intestinalis auftrat vermutlich höher, als in den vorliegenden Ergebnissen dargestellt.

Am deutlichsten ist der Unterschied in den beiden Gruppen bei den radiologischen Zeichen Football Sign und Freie intraabdominelle Luft:

Als erstes Zeichen einer Darmperforation kann man das Football Sign beobachten, welches sich bei 12,5% der operativ versorgten Kindern, jedoch bei keinem der konservativ versorgten Kindern nachweisen ließ.

Eindeutige Zeichen einer Perforation im Sinne freier intraabdomineller Luft fand man in der operativen Gruppe bei 70% und in der konservativen Gruppe bei 11,11% der Kinder.

Dieses Ergebnis kann als entscheidendes Kriterium zur Einteilung der Kinder in die beiden Gruppen gewertet werden, da eine Hauptindikation zur Operation der radiologische Nachweis freier intraabdomineller Luft ist.^{60;69}

4.1.1.9 Diskussion der Stadien-Einteilung

Die 1986 von Walsh und Kliegman⁶⁹ modifizierte Einteilung der NEC nach Bell⁴ erlaubt es, die erkrankten Kinder in drei Gruppen einzuteilen (s. Kapitel 1.8.) und unter anderem anhand dieser Einteilung die Entscheidung zur Therapie (konservativ oder operativ) zu treffen.

Hierbei werden neben systemischen Zeichen wie z.B. Temperaturinstabilität, Lethargie, Azidose, Apnoe und intestinalen Zeichen wie z.B. Magenreste, abdominelle Distension, Erbrechen, Abwehrspannung und Peritonitis auch die radiologischen Zeichen wie Darmdistension, Pneumatosis intestinalis und freie intraabdominelle Luft bewertet.

Gemäß dieser Einteilung wurden die Kinder in der vorliegenden Studie nachträglich klassifiziert. Der überwiegende Anteil der konservativ behandelten Kinder konnte hierbei Stadium 1 zugeordnet werden (77,78%), was dem bei diesen Kindern angewandten Behandlungsregime entspricht. Der größte Anteil der operierten Kinder wurde

Stadium 3 zugeordnet (70%), was ebenfalls die Vorgehensweise bei der Therapie bestätigt.

Die beiden Kinder der konservativen Gruppe, die aufgrund einer sicher nachgewiesenen Darmperforation Stadium 3 zugeordnet wurden, verstarben, wobei jedoch in diesen Einzelfällen aufgrund der rasch fortschreitenden Erkrankung und der extremen Frühgeburtlichkeit (beide ELBW-Kinder) eine Operation nicht mehr durchgeführt werden konnte.

Im Gegensatz dazu wurden insgesamt 12 Kinder der operativen Gruppe (30%) den Stadien 1 und 2 zugeordnet. Die Tatsache, dass diese Kinder dennoch operiert wurden, lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass die radiologischen Zeichen nicht eindeutig waren und die Kinder aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes operativ versorgt werden mussten. Diese Vermutung wird durch die bei 80% der operierten Kinder intraoperativ gefundene Darmperforation bestätigt (s. Abbildung 18).

4.1.2 Diskussion der Konservativen Therapie

Da die operative Therapie keine rein operative Therapie ist, sondern immer auch durch konservative Maßnahmen ergänzt werden muss, wird im Folgenden die konservative Therapie in beiden Gruppen diskutiert.

4.1.2.1 Diskussion der Ernährung

Eine offene Magenablaufsonde zur Entlastung des Magens wurde bei allen Kindern in beiden Gruppen angelegt. Eine Nahrungskarenz wurde bei 94,44% der konservativ behandelten und bei 100% der operativ behandelten Kinder angesetzt. Ein Kind aus der konservativen Gruppe (5,56%) wurde aufgrund der sehr milden Symptomatik und radiologisch nicht nachweisbaren NEC enteral weiter ernährt. Die durchschnittliche Nahrungskarenz dauerte in der konservativen Gruppe 3,5 Tage und in der operativen Gruppe 8,73 Tage. In dieser Zeit wurden die Kinder parenteral ernährt.

Der Unterschied der Nahrungskarenzdauer ist wiederum in der unterschiedlichen Schwere und Progredienz der Erkrankung in den beiden Gruppen begründet.

Ein Nahrungsaufbau konnte in der konservativen Gruppe bei 72,22% der Kinder durchgeführt werden, 22,22% der Kinder verstarben, bevor ein Nahrungsaufbau möglich war und ein Kind (5,56%) wurde durchgehend enteral ernährt (s.o.). In der operativen Gruppe konnte bei 90% der Kinder wieder mit einem postoperativen Nahrungsaufbau begonnen werden, 10% der Kinder verstarben bevor eine erneute enterale Ernährung möglich wurde.

Hinsichtlich der Nahrungsregime und dem Legen einer offenen Magenablaufsonde wurden den in der Literatur empfohlenen Therapieoptionen in beiden Gruppen entsprochen.¹⁶

4.1.2.2 Diskussion der antibiotischen Therapie

Eine antibiotische Therapie wurde in einem Zeitraum von 8,18 Tagen in der konservativen Gruppe und einem Zeitraum von 13,03 Tagen in der operativen Gruppe durchgeführt. Die dabei angewandten Antibiotikaregime orientierten sich an den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI).^{54;59}

Sowohl in der konservativen als auch in der operativen Gruppe erhielten die Kinder meist eine Dreifachkombination aus Vancomycin, Ceftazidim und Clont. Zusätzlich kamen neben weiteren Cephalosporinen auch Aminopenicilline, Carbapeneme, Aminoglykoside und Makrolide zum Einsatz (s. Abbildung 16).

Der Benefit von Metronidazol (Clont) zur Verhinderung einer Anaerobierinfektion ist nicht hinreichend bewiesen, was sich in der abnehmenden Therapiehäufigkeit seit 1998 in der konservativen Gruppe zeigt. Aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes und der invasiven (operativen) Therapie kam dieses Antibiotikum jedoch in der operativen Gruppe im gesamten Zeitraum der Studie zum Einsatz.

4.1.2.3 Diskussion der Komplikationen in der konservativen Gruppe

Die Komplikationen, die im fortgeschrittenen Verlauf der NEC auftreten können, umfassen im wesentlichen Ileus, Stenosen, intestinale Atresien, pericolische Abszessbildung, Fistelbildung und das Kurzdarmsyndrom mit Malabsorptionsstörungen.

Die häufigsten Komplikationen machen hierbei intestinale Stenosen aus, die zwischen 9% und 36% der konservativ behandelten Kinder und weniger häufig die operativ behandelten Kinder betreffen. Der Zeitraum, in dem Stenosen auftreten können, erstreckt sich auf den 1. bis zum 20. Monat nach Beginn der NEC. Im Allgemeinen finden sie sich jedoch 2 Monate nach der akuten Episode.⁴⁸

Die durchschnittliche Behandlungsdauer lag in der konservativen Gruppe bei 12,03 Wochen, also etwa bei drei Monaten. In diesem Zeitraum traten bei keinem der 18 ausschließlich konservativ behandelten Kindern im therapeutischen Verlauf die oben beschriebenen Komplikationen auf.

Bezüglich des weiteren Verlaufs (Spätkomplikationen nach Entlassung) ließen sich in der vorliegenden Studie keine Ergebnisse ermitteln.

Die Ergebnisse der Komplikationen bei operativer Therapie werden im folgenden Kapitel diskutiert.

4.1.3 Diskussion der operativen Therapie

4.1.3.1 Diskussion der operativen Therapieformen im Allgemeinen

Bei insgesamt 72,5% der Kinder wurde im Rahmen der operativen Therapie eine Resektion durchgeführt und eine Gesamtlänge von durchschnittlich 15,98cm Darm reseziert. Ein Anus Praeter wurde in insgesamt 97,5% der Fälle angelegt.

Diese Zahlen spiegeln die Gesamtheit der Therapie wieder und umfassen somit Primärtherapie, notwendig gewordene Second Look-Operationen und die Nachbehandlung (AP-Rückverlagerung), was die große Gesamtresektionslänge erklärt

4.1.3.2 Diskussion der Therapieform bei erster Operation

Die erste OP fand am durchschnittlich 17,03. LT statt. Hierbei wurde nur bei einem Kind (2,5%) das Verfahren der Resektion mit primärer Anastomose angewandt. Bei dem Großteil der Kinder wurde entweder ein Anus Praeter angelegt und nekrotische Darmabschnitte reseziert (45%) oder nur ein Anus Praeter angelegt (52,5%) (s. Abbildung 17).

Die beiden letzten Verfahren entsprechen den heutigen Empfehlungen³³ und stellen die schonendsten Eingriffe dar, da alleinige Resektionen oft mit weiteren Komplikationen einhergehen, welche weitere Resektionen erfordern und im ungünstigsten Fall zu einem Kurzdarmsyndrom führen können.

Die Resektionen bezogen sich bei der ersten OP hauptsächlich auf Dünndarmanschnitte (meist terminales Ileum) (42,5%), wobei durchschnittlich 6,91 cm Darm reseziert wurde.

Bei 7,5% der Kinder wurde eine Dickdarmresektion mit einer durchschnittlichen Resektionslänge von 3,25cm nötig. Reseziert wurden hier die eindeutig nekrotischen Anteile des Darms.

Dementsprechend häufiger fanden sich Anus Praeter-Anlagen des Dünndarms (82,5%) gegenüber Anus Praeter-Anlagen des Dickdarms (30%), wobei in diese Zahlen das bereits oben beschriebene Verfahren der reinen AP-Anlage miteinbezogen ist.

Bei insgesamt 22,5% der Kinder wurde bei der ersten OP eine Anlage von mehr als einem Anus Praeter notwendig, da unterschiedliche Darmabschnitte von der NEC betroffen waren.

Intraoperativ fand sich bei 80% der Kinder der klinische und radiologische Verdacht einer Darmperforation bestätigt, wobei sich wiederum häufiger eine Perforation von Dünndarmanteilen (60%) als von Dickdarmanteilen zeigte (20%). Bei keinem der Kinder war eine gleichzeitige Perforation von Dünndarm und Dickdarm zu finden.

Nekrotische Darmanteile fanden sich ebenfalls häufiger am Dünndarm (32,5%) als am Dickdarm (15%). Ein Kind wies eine Pannekrose auf.

Diese Ergebnisse decken sich mit den in der Literatur gefundenen Angaben zur Lokalisation der NEC, die sich in absteigender Häufigkeit im Bereich des terminalen Ileums, des Colon ascendens, des Colon transversum, des Colon descendens und schließlich am Colon sigmoideum finden lässt.⁵³

Neben den eindeutigen Charakteristika der NEC (Nekrose und Darmperforation) fanden sich zusätzlich bei einem Kind ein Dünndarmvolvulus, bei zwei Kindern eine Dünndarminvagination und bei einem Kind eine Stenosierung des Dünndarms.

4.1.3.3 Diskussion der postoperativen Phase und Komplikationen

Entsprechend den heutigen Empfehlungen, vor allem nach einer Anus Praeter-Anlage möglichst frühzeitig mit dem postoperativen Nahrungsaufbau zu beginnen,^{33 52} fand die erste postoperative Nahrungsgabe am durchschnittlich 7,17. LT statt.

Bei insgesamt 9 Kindern wurde am durchschnittlich 40,89. postoperativen Tag eine Second look-Operation nötig. Der Grund hierfür waren bei 8 der 9 Kindern eine erneute NEC-Symptomatik, bei einem Kind erfolgte die erneute Laparatomie aufgrund einer Sigmastenosierung. Im Rahmen dieser Zweiteingriffe wurden erneute Resektionen notwendig, bei vier Kindern wurde im Rahmen der OP ein Anus Praeter angelegt (s. Tabelle X).

Diese postoperativen Komplikationen entsprechen den in der Literatur beschriebenen Angaben^{48;53}. Sie erstreckten sich von akuten Komplikationen wie z.B. erneute NEC-Symptome bis zur Entwicklung eines Kurzdarmssyndroms, welches man bei drei der Kinder im weiteren Verlauf aufgrund ausgedehnter Resektionen fand (s. Abbildung 19).

4.1.3.4 Diskussion der Nachbehandlung

Die Anus Praeter-Rückverlagerung erfolgte bei insgesamt 74,35% der Kinder am durchschnittlich 167,48. postoperativen Tag, also etwa fünf Monate nach Erst-OP. Im Rahmen der Rückverlagerung kam es erneut zu Resektionen, die jedoch direkt die Anus-Praeter-Anteile betrafen (s. Tabelle XI).

Eine Second Look-OP nach Rückverlagerung wurde bei zwei der Kinder nötig, von denen eines eine Sigmastenose und eines einen mechanischen Dünndarmileus entwickelt hatte. Auch im Rahmen dieser Operationen mussten erneut Darmanteile reseziert werden (s. Tabelle XI).

Insgesamt kann festgestellt werden, dass die operative Therapie der vorliegenden Studie dem in der Literatur empfohlenen Vorgehen entspricht. Auch die hier gesehenen postoperativen Ergebnisse finden sich in der Literatur wieder.^{7;33;48;53;69}

4.1.4 Diskussion des Outcome

Im Folgenden wird das Outcome der beiden Gruppen gegenübergestellt.

Hierzu wurde bei den überlebenden Kindern die durchschnittliche Therapiedauer und das Entlassgewicht und bei den verstorbenen Kindern das Alter und Gewicht zum Todeszeitpunkt, sowie die Todesursache erhoben.

In der Konservativen Gruppe lag die mittlere Therapiedauer bei 12,09 Wochen. Die Kinder konnten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 2.460,29g in die hausärztliche Betreuung entlassen werden (s. Tabelle XII).

Die Bandbreite der behandelten Kinder reichte von weniger schwer erkrankten Kindern, die bereits nach wenigen Wochen entlassen werden konnten, bis zu schwer erkrankten

Kindern, die zwar nicht operiert werden mussten, jedoch eine maximale intensiv-medizinische Therapie benötigten.

In der operativen Gruppe wurden die Kinder nach durchschnittlich 30,03 Wochen entlassen. Das mittlere Entlassgewicht lag hier bei 4.822,59g (s. Tabelle XII).

Die längere Therapiedauer gegenüber der konservativen Gruppe erklärt sich sowohl durch die Schwere der Erkrankung, der damit verbundenen operativen Therapie und deren Folgen (Second Look-OP, postoperative Komplikationen), als auch durch die durchschnittlich nach 5 Monaten postoperativ durchgeführte AP-Rückverlagerung, die in das Zeitfenster der Therapie eingeschlossen wurde. Entsprechend unterscheidet sich das Entlassungsgewicht in beiden Gruppen.

Die Gesamtmortalität der untersuchten Kinder (n=58) liegt bei 29,31% (17 verstorbene Kinder). Bei den konservativ behandelten Kindern findet sich eine Mortalität von 22,22%, bei den operativ behandelten Kindern eine Mortalität von 32,5% (s. Abbildung 20, 21 und 22).

Diese Ergebnisse entsprechen den in der Literatur gemachten Angaben mit einer durchschnittlichen Gesamtmortalität zwischen 20% und 30%.^{48;63}

Verbessertes neonatologisches und kinderchirurgisches Management, welches unter anderem erlaubt, die Diagnose der NEC frühzeitiger zu stellen und damit früher mit der Therapie zu beginnen, hat seit den siebziger Jahren zu einer insgesamt abfallenden Mortalität geführt:

In einer von Stoll im Jahre 1994 veröffentlichten Arbeit über die Epidemiologie der NEC⁶⁵ finden sich Ergebnisse über die Mortalitätsraten in verschiedenen Studien aus den Jahren 1970 bis 1991. In 11 verschiedenen Studien mit einer durchschnittlichen Fallzahl von 88 Kindern sah man eine deutlich abnehmende Gesamtmortalität zwischen 1970 und 1991. Lag Anfang der siebziger Jahre die Gesamtmortalität noch bei 65% (Frantz et al.), fand sich Anfang der achtziger Jahre bereits ein Rückgang der Gesamtmortalität auf 33% (Beasley et al.).

Heutzutage findet man teilweise einen Rückgang der Gesamtmortalität bis auf 10%.⁶³

Die Mortalität der an einer NEC erkrankten Kinder, bei denen eine Darmperforation sicher nachgewiesen konnte, liegt Studien zufolge jedoch immer noch bei etwa 30%, was sich wiederum mit dem in der vorliegenden Studie gefundenen Ergebnis einer Mortalität von 32,5% der operativ behandelten Kinder deckt.

Eine besondere Rolle im Erscheinungsbild, in der Häufigkeit sowie im Outcome der NEC kommt in den letzten Jahren mehr und mehr den Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1.000g zu (ELBW-Kinder).

Eine Arbeit von Snyder et al. beschreibt in einer Langzeitstudie von 25 Jahren den Unterschied zwischen ELBW-Kindern und Non-ELBW-Kindern, die an einer NEC erkrankt waren und deshalb behandelt wurden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1.000g im allgemeinen später und schwerer an einer NEC erkranken, wesentlich häufiger operiert werden müssen und eine größere Mortalitätsrate als Kinder mit einem Geburtsgewicht über 1.000g aufweisen.⁶²

In der vorliegenden Studie zeigt sich, dass sowohl bei den operativ, als auch bei den konservativ behandelten Kindern der Anteil der ELBW-Kinder am größten ist. In der konservativen Gruppe sind dies 44,5%, in der operativen Gruppe sogar 75% aller an einer NEC erkrankten Kinder. Gleichwohl findet sich in der Gruppe der ELBW-Kinder die größte Mortalitätsrate. In der Gesamtbetrachtung hatten 88,24% aller verstorbenen Kinder ein Geburtsgewicht unter 1.000g, bei den konservativ behandelten Kindern waren dies 100%, bei den operativ behandelten Kindern 84,62% aller an der NEC verstorbenen Kinder (s. Abbildung 23).

Diese Zahlen decken sich mit den Erkenntnissen, dass zwar durch verbessertes neonatologisches und kinderchirurgisches Management die Prognose und Überlebenschance der extrem frühgeborenen Kinder stetig verbessert wurde,²⁷ gleichzeitig jedoch die Inzidenz und die Mortalität der NEC in dieser Gruppe gleichbleibend bis zunehmend ist.^{28;39}

4.2 Diskussion der speziellen Fragestellungen

4.2.1 Diskussion der Darmperforation nach postnataler Steroidgabe vor NEC-Diagnose

Eine lokalisierte isolierte Darmperforation als eigenes Krankheitsbild, abgegrenzt gegenüber der NEC, wird in den letzten Jahren immer häufiger beobachtet. Diese Perforationen finden sich insbesondere bei sehr unreifen Frühgeborenen. Intraoperativ sieht man meist eine isolierte Perforation ohne größere Nekroseherde. Meistens sind die betroffenen Kinder nicht so schwer erkrankt, wie die am Vollbild der NEC erkrankten Kinder. Als möglicher Auslöser für die Perforationen wird neben anderen Faktoren wie z.B. Einschränkung der lokalen Blutversorgung oder Katheterisierung der Nabelgefäße auch eine frühe postnatale Steroidtherapie vermutet.⁵⁵

In den letzten Jahren erschienen mehrere Arbeiten, die sich mit der Frage nach möglicher Darmperforationshäufung nach postnataler Steroidgabe bei frühgeborenen Kindern beschäftigten.^{22;25;26}

In einer im Jahre 2001 veröffentlichten Studie von Stark et al., in der 220 Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen 501g und 1.000g hinsichtlich der Wirkung einer frühen postnatalen Steroidtherapie (<24h post partum) untersucht wurden, konnte eine deutliche Zunahme von spontanen gastrointestinalen Perforationen beobachtet werden.⁶⁴

Es zeigte sich, dass in der Gruppe von Kindern, die Dexamethason postpartal bekamen, wesentlich häufiger spontane Darmperforationen zu beobachten waren, als in der Kontrollgruppe von Kindern, die ein Placebo verabreicht bekamen.

Ein vermehrtes Auftreten des NEC-Vollbildes sah man im Zusammenhang mit der postpartalen Dexamethasongabe in dieser Studie nicht. In anderen Studien fand sich jedoch eine Erhöhung der NEC-Rate nach früher postpartaler Steroidgabe, auch wenn diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant erhöht waren.³¹

In der vorliegenden Studie wurde mittels Kreuztabellen (s. Kapitel 3.2.1) die Häufigkeit von Darmperforationen nach postnataler und vor NEC-Diagnose durchgeführter Steroidtherapie untersucht. Die Therapie fand in der konservativen Gruppe vor dem durchschnittlich 9,83. LT und in der operativen Gruppe vor dem durchschnittlich 15,43. LT statt. Dies war jeweils der Tag der endgültigen Diagnosestellung.

Anschließend wurde mittels Chi-Quadrat Test nach Pearson die statistische Signifikanz für den Zusammenhang zwischen Steroidgabe und vermehrter Darmperforation überprüft.

In der Gesamtbetrachtung (n=58) zeigt sich, dass 15 (68,18%) von 22 mit Steroiden behandelten Kindern eine Darmperforation entwickelten (p=0,19). In der konservativen Gruppe (n=18) wurden nur 4 Kinder vor NEC-Diagnose mit Steroiden behandelt. Eines der Kinder (25%) entwickelte eine Darmperforation (p=0,41). In der operativen Gruppe (n=40) wurden insgesamt 18 Kinder mit Steroiden behandelt. Davon entwickelten 14 Kinder (77,78%) eine Darmperforation (p=0,53).

Aufgrund der sehr geringen Fallzahlen in der vorliegenden Studie, lässt sich keine statistisch signifikante Aussage bezüglich einer vermehrten Häufung von Darmperforationen im Zusammenhang mit der postnatalen Kortisongabe treffen. Auffallend ist jedoch, dass in der OP-Gruppe ein großer Anteil der Kinder mit nachgewiesener Darmperforation vor NEC-Diagnosestellung mit Steroiden behandelt wurde (77,78%). Ob es sich dabei zum Teil um die oben beschriebenen isolierten Darmperforationen handelt, lässt sich anhand der untersuchten Daten nicht sagen, da die Kinder in erster Linie aufgrund des Vollbildes der NEC behandelt wurden.

Die Ergebnisse könnten jedoch eine Tendenz aufzeigen, das Zusammenspiel einer der NEC ähnlichen Symptomatik und einer nachgewiesenen Perforation zumindest im Rahmen der Diagnostik hinsichtlich einer isolierten Darmperforation nach postnataler Steroidgabe differentialdiagnostisch abzugrenzen.

Um diese Tendenz mit statistisch signifikanten Ergebnissen zu untermauern, bedarf es größer angelegter Studien, in denen eine genauere Abgrenzung zwischen dem Krankheitsbild der NEC und der isolierten Darmperforation in Zusammenhang mit postnataler Steroidgabe möglich ist.

4.2.2 Diskussion des Vergleichs zwischen operierten ELBW-Kindern und Non-ELBW-Kindern

Wie bereits in der Diskussion des Outcome der an einer NEC erkrankten Kinder unter 4.1.4 gezeigt wurde, sieht man in den letzten Jahren eine Zunahme der erkrankten Kinder in der Gruppe mit einem Geburtsgewicht unter 1.000g (ELBW-Kinder).

Dies liegt vor allem an den verbesserten neonatologischen und kinderchirurgischen Möglichkeiten der letzten Jahre, die dazu führten, die Überlebenschance dieser Kinder entscheidend zu verbessern. Gleichzeitig nimmt dabei jedoch die Anzahl der Kinder zu, deren Gastrointestinalsystem noch extrem unreif und anfällig für das multifaktorielle Geschehen der Entwicklung einer NEC ist.

In einer 1994 erschienenen Arbeit von Rowe et al. wurde die NEC bei ELBW-Kindern mit der NEC bei Kindern mit einem Geburtsgewicht über 1.000g hinsichtlich klinischer Laborparameter, radiologischer, pathologischer und bakteriologischer Ergebnisse, sowie der Therapie und der Mortalität verglichen.⁵⁷

Es zeigte sich, dass wesentlich mehr Kinder der ELBW-Gruppe eine Pannekrose aufwiesen, als die Kinder der Vergleichsgruppe (71% gegenüber 40%), der Nachweis pathologischer Mikroorganismen in dieser Gruppe größer war und sich schließlich die Mortalität in beiden Gruppen deutlich unterschied. Der Mortalität von 16% in der Gruppe der Non-ELBW-Kinder stand eine Mortalität von 45% in der Gruppe der ELBW-Kinder gegenüber. Bei Kindern der ELBW-Gruppe, die eine Pannekrose zeigten, lag die Mortalität sogar bei 93%.

1997 erschien eine Arbeit von Snyder et al. in der ebenfalls ELBW-Kinder mit Non-ELBW-Kindern verglichen wurden.⁶² Hier fanden sich die Ergebnisse der Studie von Rowe et al. bestätigt und ergänzt:

Snyder et al. zeigten im Rahmen einer Studie, die an einer NEC erkrankte Kinder in einem Zeitraum von 25 Jahren untersuchte, dass Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1.000g durchschnittlich später die erste Nahrung erhielten, später NEC-Symptome entwickelten, signifikant geringere APGAR-Werte hatten, häufiger operiert werden mussten und eine größere Mortalität aufwiesen (44% gegenüber 28%), als die Vergleichsgruppe der Kinder mit einem Geburtsgewicht über 1.000g.

Ausgehend von diesen Arbeiten wurde in der vorliegenden Studie versucht, diese Ergebnisse durch Beispiele aus den vorliegenden Daten zu bestätigen, sowie durch erweiterte Betrachtungen zu ergänzen.

Hierbei wurde ein Gruppenvergleich innerhalb der Gruppe der operierten Kinder (n=40) durchgeführt (s. Kapitel 3.2.2). Es fanden sich in dieser Gruppe 30 der operierten Kinder (75%) mit einem Geburtsgewicht unter 1.000g und 10 der operierten Kinder (25%) mit einem Geburtsgewicht über 1.000g.

In beiden Gruppen wurden Mittelwerte und Häufigkeiten bezüglich verschiedener Parameter erhoben. Anschließend wurden die Unterschiede zwischen den Gruppen mittels des T-Tests auf ihre statistische Signifikanz geprüft.

Erhoben wurden hierbei der durchschnittliche Symptombeginn, sowie die Laborveränderungen, die zu Azidose, Hyponatriämie, Thrombozytopenie und CRP-Erhöpfung führten. Radiologisch wurden die Entwicklung einer Darmdistension, einer Pneumatosis intestinalis, eines Football Signs, sowie der Nachweis freier intraabdomineller Luft

verglichen. Weiterhin wurde der OP-Situs in beiden Gruppen hinsichtlich Darmnekrose und Darmperforation erhoben. Schließlich wurde der Tag der Operation, die Therapiedauer der überlebenden sowie der verstorbenen Kinder, und die Mortalität als Outcome-Parameter in beiden Gruppen verglichen.

Betrachtet man die Ergebnisse von Kapitel 3.2.2, so zeigt sich, dass sich die in den oben aufgeführten Arbeiten von Rowe und Snyder gefundenen Ergebnisse weitgehend bestätigen lassen.

Es finden sich in den Daten der vorliegenden Studie aufgrund der geringen Fallzahl zwar keine statistisch signifikanten Ergebnisse, jedoch zeigt sich bei fast allen der erhobenen und verglichenen Parametern ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen:

Wie in der Studie von Snyder findet sich in der Gruppe der ELBW-Kinder ein durchschnittlich späterer Symptombeginn als in der Vergleichsgruppe (14,37. LT ELBW gegenüber 8,20. LT Non-ELBW).

Hinsichtlich der Laborveränderungen, findet sich in der ELBW-Gruppe eine häufigere pathologische Erhöhung bzw. Erniedrigung für alle erhobenen Werte, als in der Non-ELBW-Gruppe.

Dies erlaubt einen Rückschluss auf die unterschiedliche Schwere der Erkrankung in beiden Gruppen und bestätigt das Ergebnis von Snyder, der postuliert, dass Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1.000g aufgrund der größeren Unreife schwerer an der NEC erkranken, als Kinder mit einem Geburtsgewicht über 1.000g.

Auch hinsichtlich der radiologischen Ergebnisse lässt sich eine Tendenz zum ausgeprägteren Erscheinungsbild der NEC finden, wenn auch hier die Ergebnisse nicht so eindeutig sind.

Bezüglich des OP-Situs finden sich in den vorliegenden Daten keine bedeutenden Unterschiede. Hier sieht man in beiden Gruppen eine gleich stark ausgeprägte Häufigkeit der Darmperforation (je 80%) und in der Non-ELBW-Gruppe sogar ein häufigeres Auftreten von Darmnekrosen (60% gegenüber 40%).

Die unterschiedliche Ausprägung der NEC in beiden Gruppen schlägt sich weiterhin in der Dauer der Therapie nieder. Während die Non-ELBW-Kinder durchschnittlich 25,59 Wochen behandelt wurden, findet sich bei den ELBW-Kindern eine ausgedehntere Therapiedauer von durchschnittlich 31,90 Wochen.

Einen deutlichen Unterschied sieht man schließlich in der Mortalitätsrate der beiden Gruppen. Während die Gruppe der Non-ELBW-Kinder eine Mortalität von 20% aufweist, findet sich in der Gruppe der ELBW-Kinder eine Mortalität von 36,67% (s. Abbildung 28 und 29).

Auch wenn die Mortalität in der vorliegenden Studie im Vergleich zu den oben genannten Arbeiten in beiden Gruppen insgesamt gesunken ist, kann man zusammenfassend sagen, dass sich die hier beschriebenen Ergebnisse mit den in der Literatur

gefundenen Angaben weitgehend decken. Während sich die Überlebenschance der NEC über die Jahre hinweg insgesamt verbessert hat, repräsentiert die steigende Anzahl der an einer NEC erkrankten ELBW-Kinder eine Untergruppe, die später Symptome entwickelt, schwerer erkrankt, häufiger operativ versorgt werden muß und eine größere Mortalität aufweist, als die Gruppe der Non-ELBW-Kinder.

Diese Ergebnisse könnten Anlass zu weiteren Untersuchungen im Rahmen klinischer Forschung geben, um langfristig die Prognose dieser extrem unreifen Kinder, die an einer NEC erkranken, zu verbessern.

4.2.3 Diskussion der bivariaten und multivariaten Analyse der OP-Prognosewahrscheinlichkeit

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ist die Indikation zur Operation der NEC abhängig von mehreren Faktoren.

Bis heute gibt es kein einheitliches Vorgehen hinsichtlich des Zeitpunkts der Operation. Gemäß den Stadien-Einteilung von Walsh und Kliegman⁶⁹ gilt eine nachgewiesene Darmperforation als absolute Operationsindikation (Stadium IIIB).

Andere Autoren empfehlen dagegen, schon frühzeitiger eine Operation durchzuführen (Stadium IIB und IIIA) und sich dabei an relativen Operationsindikationen zu orientieren. So fanden beispielsweise Farkash et al. ein besseres Outcome in einer Gruppe von frühzeitiger operierten Kindern gegenüber Kindern, die erst bei nachgewiesener Darmperforation operiert wurden.¹⁸

Als relative Operationsindikationen gelten im allgemeinen ein rascher klinischer Verfall der Kinder, fortschreitende radiologische Untersuchungsergebnisse, sowie der Verdacht einer Darmnekrose, der sich oft anhand von Laborveränderungen, wie metabolische Azidose, Thrombozytopenie und CRP-Erhöhung erhärten lässt.³⁵

Ausgehend von mehreren in der Literatur gefundenen Studien hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Laborveränderungen und operativer Therapie (s.u.), ist es Ziel dieser Analyse, anhand von Laborveränderungen vor Diagnosestellung eine Operationswahrscheinlichkeit für die Gesamtheit (n=58) der untersuchten Kinder herauszustellen. Es wurde hierbei untersucht, inwieweit eine 24h bis 48h vor Diagnosestellung nachgewiesene metabolische Azidose, eine Thrombozytopenie sowie eine CRP-Erhöhung als Prädiktoren für eine spätere Operation dienen und so zu einer frühzeitigeren Entscheidungsfindung hinsichtlich der Therapie beitragen können.

In der Literatur finden sich hierzu mehrere Arbeiten, die der Fragestellung nach dem Zusammenhang zwischen Laborveränderungen und sich einer daraus ergebenden möglichen OP-Indikation nachgegangen sind.

In einer Studie von Gupta et al. konnte der Zusammenhang zwischen signifikant von der Norm abweichenden Laborparametern und einer operativen Therapie herausgestellt werden. Neben einer Gruppe von Kindern, die aufgrund der absoluten OP-Indikation (Pneumoperitoneum) operativ behandelt wurde, zeigte eine weitere Gruppe von

Kindern, die initial konservativ behandelt wurde, im weiteren Verlauf jedoch operiert werden musste, neben anderen klinisch fortschreitenden Zeichen signifikant veränderte Werte für Thrombozytenzahl und Base Excess.²⁴

Koloske et. al beschrieben in einer 1994 erschienenen Studie unter anderem eine Thrombozytenzahl unter $100.000/\text{mm}^3$ als Hinweis auf eine beginnende Darmnekrose und somit als relative OP-Indikation.³⁷

Auch Ververidis et al. stellten in einer 2001 erschienenen Studie die Thrombozytopenie als einen klinisch signifikanten Faktor hinsichtlich des Krankheitsverlaufs der NEC heraus.⁶⁸

In Arbeiten von Buras et al., sowie Ross et al. wurde neben anderen Parametern eine zunehmende metabolische Azidose als Kriterium für die Schwere der Erkrankung beschrieben.^{6;56}

In einer retrospektiven Studie von Schober et al. konnte zudem das C-Reaktive Protein (CRP) als statistisch signifikanter Parameter für das Fortschreiten der Erkrankung gefunden werden.⁶¹

Es zeigt sich somit, dass neben anderen Faktoren wie beispielsweise zunehmende radiologische Zeichen oder dem allgemeinen klinischen Erscheinungsbild der Kinder, von der Norm abweichende Laborparameter wichtige Indikatoren zur Entscheidung hinsichtlich der notwendigen Therapie sind und darüber hinaus als Prädiktoren für eine frühzeitige Operation dienen können.

In der vorliegenden Studie wurde anhand einer bivariaten und multivariaten Analyse versucht, mittels 24h bis maximal 48h vor Diagnosestellung erhobener Werte für CRP, pH und Base Excess, sowie der Thrombozytenzahl, die Prognosewahrscheinlichkeit für eine mögliche Operation in der Gruppengesamtheit (n=58) herauszustellen.

Hierbei wurden zunächst die Häufigkeiten für die Kriterien (mögliche Prädiktoren) metabolische Azidose, Thrombozytopenie sowie CRP-Erhöhung ermittelt. Anschließend wurde mittels Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Test nach Pearson der Zusammenhang zwischen Laborveränderungen und Operation untersucht (s. Kapitel 3.2.3).

Hierbei ergab sich nur für die Erhöhung des C-Reaktiven Proteins ein statistisch signifikantes Ergebnis. Von 24 Kindern, die eine CRP-Erhöhung 24h bis 48h vor Diagnosestellung aufwiesen, wurden 22 Kinder (91,67%) operiert ($p=0,02$).

Auch wenn für die Parameter Azidose und Thrombozytopenie in der Gesamtbetrachtung die Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren, fällt dennoch auf, dass die Mehrzahl der Kinder, die jeweils eine Veränderung der Laborwerte zeigten, später auch operiert wurden. So hatten von insgesamt 58 Kindern 23 Kinder eine metabolische Azidose, von denen wiederum 17 Kinder (73,91%) operiert wurden. Eine Thrombozytopenie fand sich bei 11 der 58 Kinder, von denen 9 Kinder (81,82%) operiert wurden.

Diese bivariat untersuchten Parameter wurden danach gemeinsam mittels einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse hinsichtlich ihrer Eignung untersucht, das Eintreten einer Operation zu prognostizieren.

Hierbei konnte mit einer Trefferquote von 75,9% gezeigt werden, dass anhand des Auftretens einer Erhöhung des CRP, einer Azidose sowie einer Thrombozytopenie in einem Zeitraum zwischen 24h und 48h vor Diagnosestellung eine Operation bei 33 (82,5%) von 40 tatsächlich operierten Kindern vorausgesagt hätte werden können.

In der konservativ behandelten Gruppe hätte man aufgrund der Laborveränderungen für 7 (38,88%) der 18 Kinder eine Operation voraussagen können. Die Prognosewahrscheinlichkeit für eine Operation dieser 7 Kinder hat hier selbstverständlich eher einen theoretischen Charakter, da zur Entscheidungsfindung der Therapie immer auch das Gesamtbild der Erkrankung mit weiterer Diagnostik (z.B. Radiologie) sowie das klinische Erscheinungsbild berücksichtigt werden muss. Eine Erklärung dafür, dass diese Kinder nicht operiert, sondern konservativ behandelt wurden, könnte beispielsweise eine klinische Stabilisierung hinsichtlich der Erkrankung sein.

In der vorliegenden Analyse ist der Parameter CRP-Erhöhung der mit Abstand beste Prädiktor. In der Spalte Exp. (B) der Tabelle XIX finden sich die odd ratios der Prädiktoren, welche zeigen, wie sich das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit für Operation zu Nicht-Operation bei Eintreten des jeweiligen Parameters verändert. Gemäß der Wald-Statistik hat ausschließlich der Parameter CRP-Erhöhung (odd ratio=10,41) einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Operationswahrscheinlichkeit ($p=0,01$).

Die Parameter Azidose und Thrombozytopenie zeigen zwar ebenfalls odd ratios größer eins (1,99 bzw. 1,30) und somit einen positiven Einfluss auf die Analyse, sind jedoch separat betrachtet nicht statistisch signifikant bezüglich der Operationswahrscheinlichkeit ($p=0,30$ bzw. $p=0,78$). Im Gesamtzusammenhang erhöhen jedoch beide Parameter die Aussagekraft des Regressionsmodells.

Daraus lässt sich folgern, dass sich in der vorliegenden Studie zumindest die Erhöhung des CRP-Wertes als guter Prädiktor für die Operationswahrscheinlichkeit eignet. Die Parameter Thrombozytopenie und Azidose erhöhen trotz fehlendem signifikanten Einfluss der Einzelparameter die Prognosegüte des gemeinsamen Modells zusätzlich.

Das deskriptive Ergebnis lässt vermuten, dass zumindest der Parameter Azidose und eventuell auch der Parameter Thrombozytopenie bei einer umfangreicheren Fallzahl ebenfalls signifikante Einzeleinflüsse aufweisen könnten. Dies könnte beispielsweise in einer größer angelegten Studie verifiziert werden.

Diese Ergebnisse lassen den Rückschluss zu, dass sich ein frühzeitiges Screening der Laborparameter zur zusätzlichen Entscheidungsfindung hinsichtlich der notwendigen Therapie und des Zeitpunktes der Therapie eignen könnte.

Selbstverständlich können dabei nicht die veränderten Laborparameter allein über das geeignete Therapieregime entscheiden. Es sollte stets die Gesamtheit der Erkrankung mit klinischem Erscheinungsbild und radiologischer Diagnostik in die weitere Therapieentscheidung einfließen.

5 Zusammenfassung

Die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist eine akut auftretende hämorrhagisch-inflammatorische Erkrankung des Dün- und Dickdarms, die in einem meist protrahierten Verlauf zu einem septischen Krankheitsbild mit disseminierten Darmnekrosen, Perforation und Peritonitis führen kann. Die NEC betrifft in der Regel frühgeborene Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 1.500g und ist die häufigste Ursache für ein akutes Abdomen auf neonatologischen Intensivstationen. In den vergangenen Jahrzehnten wurden unterschiedliche Anstrengungen unternommen, um die Überlebenschance der an einer NEC erkrankten Kinder zu verbessern, was vor allem durch große Fortschritte im neonatalen und kinderchirurgischen Management erreicht wurde. Lag die Gesamtmortalität Anfang der siebziger Jahre noch zwischen 60% und 70%, findet man heutzutage abhängig von der Schwere der Erkrankung eine Mortalität zwischen 10% und 50%.

Hinsichtlich der Therapie unterscheidet man zwischen einer konservativen und einer operativen Therapie. Die konservative Therapie besteht aus Nahrungskarenz, Magenablaufsonde, Sepsistherapie und Antibiotikakombination. Eine eindeutige Operationsindikation ergibt sich aus Komplikationen wie Peritonitis, Perforation und Ileus (absolute OP-Indikationen) und umfasst wahlweise die Enterostomie mit oder ohne Darmresektion, Resektion und primäre Anastomose sowie die Möglichkeit einer Peritonealdrainage. Einige Autoren diskutieren eine prophylaktische interventionell-operative Strategie, d.h. eine Operation vor Eintritt absoluter OP-Indikationen, um so ein weiteres Fortschreiten des Krankheitsbildes frühzeitig zu unterbinden und spätere Komplikationen zu vermeiden.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Krankenakten von 58 Kindern, die in den Jahren 1995 bis 2000 an den Universitätskliniken der LMU München (Dr. von Haunersches Kinderspital und Klinikum Großhadern) aufgrund einer NEC konservativ (n=18) und operativ (n=40) behandelt wurden, mittels eines Krankheitsverlaufbogens ausgewertet. Es wurde hierbei der initiale Krankheitsverlauf, die Diagnostik, die Therapieformen und das Outcome in den beiden Gruppen gegenübergestellt.

Das durchschnittliche Gestationsalter der Kinder lag bei 28,17 SSW (konservativ) bzw. 27,65 SSW (operativ). Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 1.015,28g bzw. 959,37g. Hierbei zeigte sich, dass sowohl in der konservativen Gruppe als auch in der operativen Gruppe der Anteil der Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1.000g (ELBW-Kinder)

am größten war (44,5% bzw. 75%). In der konservativen Gruppe lag der durchschnittliche Symptombeginn am 9,67. Lebenstag, in der operativ versorgten Gruppe am 12,83. Lebenstag. Der Tag der endgültigen Diagnosestellung war in der konservativen Gruppe der durchschnittlich 9,83. Lebenstag und in der operativen Gruppe der 15,43. Lebenstag. Hinsichtlich Krankheitsentwicklung und Diagnostik konnten in beiden Gruppen die in der Literatur gefundenen Angaben weitgehend bestätigt werden.

Hinsichtlich der konservativen Therapie konnte festgestellt werden, dass diese den in der Literatur gefundenen Empfehlungen entsprach.

In der operativen Gruppe (n=40) wurden die Kinder am durchschnittlich 17,03. Lebenstag erstmals operiert. 45% der Kinder zeigten intraoperativ Darmnekrosen, 80% Darmperforationen. Bei einem der Kinder (2,5%) wurde eine Resektion mit primärer Anastomose durchgeführt, eine Anus Praeter-Anlage mit Resektion erhielten 18 Kinder (45%), 12 Kinder (52,5%) wurden ausschließlich mit einem Anus Praeter versorgt.

Im Rahmen der ersten Operation wurden durchschnittlich 6,91cm Dünndarm und 3,25cm Dickdarm reseziert. Die erste Nahrung postoperativ wurde am durchschnittlich 7,17. Tag gegeben. Eine Second Look-OP wurde bei 9 Kindern (22,5%) durchgeführt. Dabei wurde bei 4 Kindern (10%) eine Dünndarmresektion mit durchschnittlich 42,8cm Resektionslänge notwendig, bei 2 Kinder (5%) wurde hierbei 7,25cm Dickdarm reseziert, 4 Kinder (10%) erhielten einen Anus Praeter.

Die postoperativen Komplikationen umfassten erneute NEC-Symptome, Darmprolaps am Anus Praeter, Bridenbildung, Ileussyndromatik, Stenosenbildung und das Kurzdarmsyndrom. Die durchschnittliche Anus Praeter Rückverlagerung erfolgte am 167,48. postoperativen Tag.

Die durchschnittliche Therapiedauer lag in der konservativ behandelten Gruppe bei 12,09 Wochen. In der operativ versorgten Gruppe fand sich eine mittlere Behandlungsdauer von 30,03 Wochen. Die konservativ behandelten Kinder wurden mit einem durchschnittlichen Gewicht von 2.460,29g entlassen, bei den operativ versorgten Kindern war das mittlere Entlassgewicht 4.822,59g.

Die Gesamtmortalität der untersuchten Kinder (n=58) lag bei 29,31% (17 verstorbene Kinder). Bei den konservativ behandelten Kindern fand sich eine Mortalität von 22,22%, bei den operativ behandelten Kindern eine Mortalität von 32,5%. Diese Ergebnisse decken sich mit den in der Literatur gemachten Angaben. Es finden sich hier durchschnittliche Gesamtortalitätsraten zwischen 20% und 30%.

In beiden Gruppen sah man die größte Mortalitätsrate in der Gruppe der ELBW Kinder (100% konservativ gegenüber 84,62% operativ). In einem Vergleich zwischen operierten Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1.000g (ELBW-Kinder) und operierten Kindern mit einem Geburtsgewicht über 1.000g fand sich anhand der vorliegenden Daten eine Bestätigung der Erkenntnisse der letzten Jahre hinsichtlich der unterschiedlichen Krankheitsausprägung der NEC. Es konnte gezeigt werden, dass ELBW-Kinder durchschnittlich später und schwerer an einer NEC erkranken,

deutlichere radiologische Untersuchungsergebnisse zeigen, eine längere Behandlungsdauer haben und eine deutlich höhere Mortalitätsrate aufweisen, als die Kinder der Vergleichsgruppe mit einem Geburtsgewicht über 1.000g.

Eine differentialdiagnostische Abgrenzung der NEC ist die in den letzten Jahren zunehmend beobachtete isolierte Darmperforation, die unter anderem durch eine frühe postnatale Steroidgabe ausgelöst werden kann. Anhand der vorliegenden Daten wurde die Häufigkeit von Darmperforationen nach postnataler Steroidgabe ermittelt. Es zeigte sich hierbei eine Tendenz zur Häufung von Darmperforationen nach Steroidgabe, die aber aufgrund der kleinen Fallzahl keine statistische Signifikanz aufwies. Obwohl sich anhand der vorliegenden Daten keine Aussage hinsichtlich der Diagnose von isolierten Darmperforationen machen lässt, zeigen die Ergebnisse dennoch die Notwendigkeit dieser differentialdiagnostischen Überlegung bei postnataler Steroidgabe im Rahmen der NEC Diagnostik.

Mittels des Testverfahrens der Logistischen Regression wurde in einer weiteren Analyse die Operationswahrscheinlichkeit der Gruppengesamtheit anhand signifikanter Laborveränderungen ermittelt. Es zeigte sich hierbei mit einer kreuzvalidierten Trefferquote von 75,9%, dass anhand vor NEC-Diagnosestellung erhobener Laborveränderungen (CRP-Erhöhung, Azidose, Thrombozytopenie) für 33 der tatsächlich 40 operierten Kinder eine Operation vorausgesagt hätte werden können. In Hinblick auf Überlegungen, Kinder mit einer manifesten NEC, jedoch ohne absolute OP-Indikation (Darmperforation) frühzeitiger zu operieren, könnte die frühe Labordiagnostik und deren weiterer Verlauf somit neben weiteren Bedingungen (Klinik, Radiologie) zur Entscheidungsfindung hinsichtlich der Therapie beitragen.

Abschließend muss bemerkt werden, dass die in dieser Studie herausgestellten Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahl keine allgemein gültigen Aussagen zulassen, sondern Tendenzen beschreiben, die Anlass für Metaanalysen im Rahmen multizentrischer Studien geben sollen.

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle I: Einteilung der NEC nach Kliegman und Walsh	15
Tabelle II: Gesamtzahlen der behandelten Kinder LMU München (1995 – 2000)	25
Tabelle III: Anzahl der OP- Kinder aus den überweisenden Kinderkliniken 1995-2000	26
Tabelle IV: G, SSW, GG, APAGAR	31
Tabelle V: Ernährungsbeginn und Ernährungsmenge	35
Tabelle VI: Bakteriologie und Virologie	40
Tabelle VII: Magenablaufsonde und Ernährung	43
Tabelle VIII: Operative Therapie	45
Tabelle IX: Therapie bei erster OP (3)	47
Tabelle X: Postoperative Therapie und Komplikationen	48
Tabelle XI: Nachbehandlung	49
Tabelle XII: Therapiedauer und Entlassgewicht	50
Tabelle XIII: Alter und Gewicht bei Tod	51
Tabelle XIV: Todesursachen	52
Tabelle XV: Steroidtherapie – Darmperforation	53
Tabelle XVI: Operationszeitpunkt und Therapiedauer ELBW- / Non-ELBW Kinder	58
Tabelle XVII: Bivariate Analyse der Laborveränderungen für die Gruppengesamtheit	59
Tabelle XVIII: Multivariate Analyse zur Prognosewahrscheinlichkeit für die Operation (1)	61
Tabelle XIX: Multivariate Analyse zur Prognosewahrscheinlichkeit für die Operation (2)	61

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Herzfehler	32
Abbildung 2: Hypotonus	33
Abbildung 3: Katheterisierung der Nabelgefäße	33
Abbildung 4: Ernährung 1	34
Abbildung 5: Ernährung 2	34

Abbildung 6: Steroidtherapie: Häufigkeit und durchschnittliche Therapiedauer	36
Abbildung 7: Antibiotische Therapie konservative Gruppe	36
Abbildung 8: Antibiotische Therapie operative Gruppe	37
Abbildung 9: Beatmung	37
Abbildung 10: Symptome	38
Abbildung 11: Laborwerte	39
Abbildung 12: Sonographie Abdomen	40
Abbildung 13: Röntgen Abdomen	41
Abbildung 14: Stadien – Einteilung konservativ behandelte Kinder	42
Abbildung 15: Stadien – Einteilung operativ behandelte Kinder	43
Abbildung 16: Antibiotische Therapie	44
Abbildung 17: Therapie bei erster Operation (1)	46
Abbildung 18: Therapie bei erster OP (2)	46
Abbildung 19: Postoperative Komplikationen	48
Abbildung 20: Mortalität Gesamt	50
Abbildung 21: Mortalität konservative Gruppe	51
Abbildung 22: Mortalität operative Gruppe	51
Abbildung 23: Einteilung der verstorbenen Kinder nach Geburtsgewicht (operative Gruppe)	52
Abbildung 24: Symptombeginn operierter ELBW- / Non-ELBW Kinder	56
Abbildung 25: Laborveränderungen operierter ELBW- / Non-ELBW Kinder	56
Abbildung 26: Radiologie operierter ELBW- / Non-ELBW Kinder	57
Abbildung 27: OP – Situs operierter ELBW- / Non-ELBW Kinder	57
Abbildung 28: Mortalität operierter ELBW-Kinder	58
Abbildung 29: Mortalität operierter Non-ELBW-Kinder	59

8 Abkürzungsverzeichnis

ANS	Atemnotsyndrom
AP	Anus Praeter
a.p.	anterior-posterior
ASD	Vorhofseptumdefekt
CLD	Chronic Lung Disease
CPAP	Continious positive airway pressure
CRP	C-reaktives Protein
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
ELBW	Extremely-low-birth-weight
FFP	Fresh frozen plasma
GG	Geburtsgewicht
IFSBP	Intestinales Fettsäurebindungsprotein
LBW	Low-birth-weight
LT	Lebenstag
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NAK	Nabelarterienkatheter
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NVK	Nabelvenenkatheter
PAF	Platlet activating factor
PAF-AH	Platlet activating factor-Acetylhydrolase
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus Botalli
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF α	Tumor Nekrose Faktor Alpha
VLBW	Very-low-birth-weight
VSD	Ventrikelseptumdefekt

9 Literaturverzeichnis

1. Azarow KS, Ein SH, Shandling B, Wesson D, Superina R, Filler RM. Laparotomy or drain for perforated necrotizing enterocolitis: who gets what and why? *Pediatr.Surg.Int.* 1997;12:137-139.
2. Bauer CR, Morrison JC, Poole WK, Korones SB, Boehm JJ, Rigatto H, Zachman RD. A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy. *Pediatrics* 1984;73:682-688.
3. Beeby PJ, Jeffery H. Risk factors for necrotising enterocolitis: the influence of gestational age. *Arch.Dis.Child* 1992;67:432-435.
4. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann.Surg.* 1978;187:1-7.
5. Bernet MF, Brassart D, Neeser JR, Servin AL. Lactobacillus acidophilus LA 1 binds to cultured human intestinal cell lines and inhibits cell attachment and cell invasion by enterovirulent bacteria. *Gut* 1994;35:483-489.
6. Buras R, Guzzetta P, Avery G, Naulty C. Acidosis and hepatic portal venous gas: indications for surgery in necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1986;78:273-277.
7. Butter A, Flageole H, Laberge JM. The changing face of surgical indications for necrotizing enterocolitis. *J.Pediatr.Surg.* 2002;37:496-499.
8. Caplan MS, Jilling T. New concepts in necrotizing enterocolitis. *Curr.Opin.Pediatr.* 2001;13:111-115.
9. Caplan MS, Lickerman M, Adler L, Dietsch GN, Yu A. The role of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. *Pediatr.Res.* 1997;42:779-783.
10. Caplan MS, MacKendrick W. Necrotizing enterocolitis: a review of pathogenetic mechanisms and implications for prevention. *Pediatr.Pathol.* 1993;13:357-36
11. Caplan MS, Miller-Catchpole R, Kaup S, Russell T, Lickerman M, Amer M, Xiao Y, Thomson R, Jr. Bifidobacterial supplementation reduces the incidence of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. *Gastroenterology* 1999;117:577-583.

12. Caplan MS, Sun XM, Hseuh W, Hageman JR. Role of platelet activating factor and tumor necrosis factor-alpha in neonatal necrotizing enterocolitis. *J.Pediatr.* 1990;116:960-964.
13. Coconnier MH, Bernet MF, Kerneis S, Chauviere G, Fourniat J, Servin AL. Inhibition of adhesion of enteroinvasive pathogens to human intestinal Caco-2 cells by Lactobacillus acidophilus strain LB decreases bacterial invasion. *FEMS Microbiol.Lett.* 1993;110:299-305.
14. Coconnier MH, Lievin V, Bernet-Camard MF, Hudault S, Servin AL. Antibacterial effect of the adhering human Lactobacillus acidophilus strain LB. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1997;41:1046-1052.
15. Edelson MB, Sonnino RE, Bagwell CE, Lieberman JM, Marks WH, Rozycki HJ. Plasma intestinal fatty acid binding protein in neonates with necrotizing enterocolitis: a pilot study. *J.Pediatr.Surg.* 1999;34:1453-1457.
16. Engum SA, Grosfeld JL. Necrotizing enterocolitis. *Curr.Opin.Pediatr.* 1998;10:123-130.
17. Ewer AK. Role of platelet-activating factor in the pathophysiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr.Suppl* 2002;91:2-5.
18. Farkash U, Freud E, Merlov P, Davidson S, Wilonsky E, Zer M. Necrotizing enterocolitis: the impact of the establishment of a Department of Pediatric Surgery on the Beilinson Medical Campus. *Isr.J.Med.Sci.* 1996;32:1265-1270.
19. Farrell MK., Short-Bowel-Syndrome. Disorders of Digestion and Absorption *Rudolphs Pediatrics.* 2002;1427-1429.
20. Fasoli L, Turi RA, Spitz L, Kiely EM, Drake D, Pierro A. Necrotizing enterocolitis: extent of disease and surgical treatment. *J.Pediatr.Surg.* 1999;34:1096-1099.
21. Genersich A. Bauchfellentzündung beim Neugeborenen infolge Perforation des Ileums. *Arch.Path.Anat.* 126 1891;485-487.
22. Gordon PV, Young ML, Marshall DD. Focal small bowel perforation: an adverse effect of early postnatal dexamethasone therapy in extremely low birth weight infants. *J.Perinatol.* 2001;21:156-160.
23. Groneck P. Nekrotisierende Enterokolitis. *Speer,Gahr:Paediatric.* 2000:218-220.

-
24. Gupta SK, Burke G, Herson VC. Necrotizing enterocolitis: laboratory indicators of surgical disease. *J.Pediatr.Surg.* 1994;29:1472-1475.
 25. Halliday HL. The effect of postnatal steroids on growth and development. *J.Perinat.Med.* 2001;29:281-285.
 26. Halliday HL, Ehrenkranz RA. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane. Database. Syst.Rev.* 2000;CD001146.
 27. Harper RG, Rehman KU, Sia C, Buckwald S, Spinazzola R, Schlessel J, Mestrandrea J, Rodgers M, Wapnir RA. Neonatal outcome of infants born at 500 to 800 grams from 1990 through 1998 in a tertiary care center. *J.Perinatol.* 2002;22:555-562.
 28. Holman RC, Stoll BJ, Clarke MJ, Glass RI. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am.J.Public Health* 1997;87:2026-2031.
 29. Hoyos AB. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int.J.Infect.Dis.* 1999;3:197-202.
 30. Hsueh W, Caplan MS, Qu XW, Tan XD, De Plaen IG, Gonzalez-Crussi F. Neonatal Necrotizing Enterocolitis: Clinical Considerations and Pathogenetic Concepts. *Pediatr.Dev.Pathol.* 2002;6.
 31. Hummler HD, Groneck P, Speer CP. Vor-und Nachteile einer postnatalen Glukokortikosteroidtherapie. *Monatsschr.Kinderheilkd.* 2002;150:710-723.
 32. Jaile JC, Levin T, Wung JT, Abramson SJ, Ruzal-Shapiro C, Berdon WE. Benign gaseous distension of the bowel in premature infants treated with nasal continuous airway pressure: a study of contributing factors. *AJR Am.J.Roentgenol.* 1992;158:125-127.
 33. Joppich, I. Nekrotisierende Enterokolitis (NEC). *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie.* 2002.
 34. Juul SE, Joyce AE, Zhao Y, Ledbetter DJ. Why is erythropoietin present in human milk? Studies of erythropoietin receptors on enterocytes of human and rat neonates. *Pediatr.Res.* 1999;46:263-268.

35. Kitterman JA. Necrotizing Enterocolitis. Disorders specifically related to premature birth. *Rudolphs Pediatric*. 2002;140-144.
36. Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis. *N.Engl.J.Med*. 1984;310:1093-1103.
37. Kosloske AM. Indications for operation in necrotizing enterocolitis revisited. *J.Pediatr.Surg*. 1994;29:663-666.
38. Ledbetter DJ, Juul SE. Erythropoietin and the incidence of necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight. *J.Pediatr.Surg*. 2000;35:178-181.
39. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, Verter J, Temprosa M, Wright LL, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA, Stark A, Carlo W, Tyson JE, Donovan EF, Shankaran S, Stevenson DK. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001;107:E1.
40. Leong GM, Drew JH. Necrotizing enterocolitis: a 15-year experience. *Aust.N.Z.J.Obstet.Gynaecol*. 1987;27:40-44.
41. Lieberman JM, Sacchetti J, Marks C, Marks WH. Human intestinal fatty acid binding protein: report of an assay with studies in normal volunteers and intestinal ischemia. *Surgery* 1997;121:335-342.
42. Maalouf EF, Fagbemi A, Duggan PJ, Jayanthi S, Counsell SJ, Lewis HJ, Fletcher AM, Lakhoo K, Edwards AD. Magnetic resonance imaging of intestinal necrosis in preterm infants. *Pediatrics* 2000;105:510-514.
43. Maher JE, Cliver SP, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL. The effect of corticosteroid therapy in the very premature infant. March of Dimes Multicenter Study Group. *Am.J.Obstet.Gynecol*. 1994;170:869-873.
44. Mihatsch WA, Franz AR, Pohlandt F. Frühzeitige enterale Ernährung bei sehr kleinen Frühgeborenen ist nicht mit Nekrotisierender Enterokolitis assoziiert. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2002;150:724-733.
45. Moise AA, Wearden ME, Kozinetz CA, Gest AL, Welty SE, Hansen TN. Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature infants. *Pediatrics* 1995;95:845-850.

-
46. Moss RL, Das JB, Raffensperger JG. Necrotizing enterocolitis and total parenteral nutrition-associated cholestasis. *Nutrition* 1996;12:340-343.
 47. Moss RL, Dimmitt RA, Henry MC, Geraghty N, Efron B. A meta-analysis of peritoneal drainage versus laparotomy for perforated necrotizing enterocolitis. *J.Pediatr.Surg.* 2001;36:1210-1213.
 48. Motil KJ. Necrotizing Enterocolitis. *Oski's Pediatric Principle and Practice.* 1999:325-335.
 49. Nadler EP, Upperman JS, Ford HR. Controversies in the management of necrotizing enterocolitis. *Surg.Infect.(Larchmt.)* 2001;2:113-120.
 50. Obladen M. Necrotizing enterocolitis. Pathogenesis and iatrogenic factors. *Monatsschr.Kinderheilkd.* 1986;134:515-519.
 51. Peter CS, Feuerhahn M, Bohnhorst B, Schlaud M, Ziesing S, von der HH, Poets CF. Necrotising enterocolitis: is there a relationship to specific pathogens? *Eur.J.Pediatr.* 1999;158:67-70.
 52. Pohlandt, F. Nekrotisierende Enterokolitis *Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin.* 1996.
 53. Pokorny WJ. Necrotizing Enterocolitis. *Pediatric Surgery.* 1995:411-422.
 54. Roos R. Neonatale bakterielle Infektionen. *Handbuch zu Infektionen bei Kindern und Jugendlichen , Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI).* 2000:774-785.
 55. Roos R, Proquitte H, .Genzel-Boroviczeny O. Nekrotisierende Enterokolitis. *Checkliste Neonatologie- Das NEO-ABC.* 2000:346-349.
 56. Ross MN, Wayne ER, Janik JS, Hanson JB, Burrington JD, Chang JH. A standard of comparison for acute surgical necrotizing enterocolitis. *J.Pediatr.Surg.* 1989;24:998-1002.
 57. Rowe MI, Reblock KK, Kurkchubasche AG, Healey PJ. Necrotizing enterocolitis in the extremely low birth weight infant. *J.Pediatr.Surg.* 1994;29:987-990.
 58. Santulli TV, Schullinger JN, Heird WC, Gongaware RD, Wigger J, Barlow B, Blanc WA, Berdon WE. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. *Pediatrics* 1975;55:376-387.

59. Schaad UB, Scharf J. Sepsis. *Handbuch zu Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie(DGPI)*. 2000:797-804.
60. Schmidt H, Kirchner J. Necrotizing enterocolitis (NEC). *Der Radiologe* 1997;37:426-431.
61. Schober PH, Nassiri J. Risk factors and severity indices in necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr.Suppl* 1994;396:49-52.
62. Snyder CL, Gittes GK, Murphy JP, Sharp RJ, Ashcraft KW, Amoury RA. Survival after necrotizing enterocolitis in infants weighing less than 1,000 g: 25 years' experience at a single institution. *J.Pediatr.Surg.* 1997;32:434-437.
63. Speer CP. Intestinale Krankheiten. *Schulte, Spranger, Lentze, Schaub, Paediatric*. 2000:422-423.
64. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile LA, Wright LL, Shankaran S, Donovan EF, Oh W, Bauer CR, Saha S, Poole WK, Stoll BJ. Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N.Engl.J.Med.* 2001;344:95-101.
65. Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin.Perinatol.* 1994;21:205-218.
66. Thelander HE. Perforation of the gastrointestinal tract of the newborn. *Am.J.Dis.Child.* 1939;58:371.
67. Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, Phillips EA, Phillips JB, Wright LL. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J.Pediatr.* 1991;119:630-638.
68. Ververidis M, Kiely EM, Spitz L, Drake DP, Eaton S, Pierro A. The clinical significance of thrombocytopenia in neonates with necrotizing enterocolitis. *J.Pediatr.Surg.* 2001;36:799-803.
69. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr.Clin.North Am.* 1986;33:179-201.

10 Lebenslauf

Eberhard Scheidig
Kazmairstraße 81
80339 München

Persönliche Daten:

28.06.1972 geboren in Georgsmarienhütte bei Osnabrück
Familienstand: verheiratet (09/2003)
Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildung:

1978 – 1982 Grundschule in Schwäbisch Hall
1982 – 1991 Gymnasium bei St. Michael, Schwäbisch Hall
Allgemeine Hochschulreife

1991 – 1992 Grundwehrdienst (Sanitätsdienst)
Deutsch-Französische Brigade, Böblingen

1992 – 1993 Freiwilliges Soziales Jahr an der
Universitätsklinik Tübingen, Allgemein Chirurgie

1993 – 1994 Beginn des Studiums der Humanmedizin
an der Universität Rostock

1994 – 2001 Fortsetzung des Studiums an der
Ludwigs-Maximilians-Universität München

März 1997 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)

März 1998 1. Staatsexamen

September 2000 2. Staatsexamen

Dezember 2001 3. Staatsexamen

Berufstätigkeit :

1. Januar – 31. Dezember 2002	Arzt im Praktikum Kinderkrankenhaus Josefinum, Augsburg
17. März – 15. September 2003	Arzt im Praktikum Innere Abteilung, Kreiskrankenhaus Ebersberg
15. September 2003	Ärztliche Approbation
seit 15. September 2003	Assistenzarzt Innere Abteilung, Kreiskrankenhaus Ebersberg

11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt folgenden Personen, die mich beim Erstellen der Dissertation unterstützt haben:

PD Dr. med . Holger Till

PD Dr. med. Orsolya Genzel-Boroviczeny

Dipl. Volksw. Gernot Hennig

Dipl. Buchw. Ariane Scheidig

Dr. med. Nikolaus Schmidt-Sibeth

Andreas Marksteiner