

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Passagezeit von Mekonium  
bei Neugeborenen unter 1000 g Geburtsgewicht -  
Ein klinischer Marker der gastrointestinalen Funktion

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johannes Trapp

aus Köln

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H. Mau  
2. Prof. Dr. med. S. Hosie  
3. Priv.-Doz. Dr. med. B. Tillig

Datum der Promotion: 30.01.2009

# Inhalt

Abkürzungsverzeichnis .....	5
<b>1. Einleitung</b> .....	6
1.1. Hintergrund .....	6
1.2. Ziele .....	10
1.3. Hypothese .....	10
1.4. Pathogenese verzögerte Mekoniumpassage .....	11
<b>2. Patienten und Methoden</b> .....	14
2.1. Studiendesign .....	14
2.2. Einschlusskriterien für OP-Gruppe .....	14
2.3. Ausschlusskriterien für OP-Gruppe .....	15
2.4. Vorgehen zur Erfassung der Kontrollgruppe (Matched Pair System) .....	16
2.5. Datenerfassung .....	17
<b>3. Ergebnisse</b> .....	23
3.1. Fallzahlen OP- und Kontrollgruppe .....	23
3.2. Beschreibung der Matched Pair Ergebnisse .....	24
3.3. Allgemeine beschreibende Daten .....	27
3.4. Verteilung weicher Konfounder in beiden Gruppen .....	32
3.5. Spezielle Ergebnisse in Bezug auf den Mekoniumabgang .....	36
<b>4. Diskussion</b> .....	45
4.1. Einschätzung der Vergleichbarkeit .....	45
4.2. Einschätzung der Fallzahlen .....	47
4.3. Einschätzung der Ergebnisse .....	47

4.4.	Einschätzung der weichen Konfounder .....	48
4.5.	Vergleich der erhobenen Mekoniumzeiten zu anderen Studien .....	50
4.6.	Schlussfolgerung .....	57
4.7.	Therapeutische Möglichkeiten .....	59
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>61</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis (alphabetisch)</b> .....	<b>63</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>69</b>
7.1.	Abbildungsverzeichnis .....	69
7.2.	Tabellenverzeichnis .....	70

## Abkürzungsverzeichnis (alphabetisch)

ACC	Acetylcystein
AGA	appropriate for gestational age
ASD	atrialer Septumdefekt
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
CCM	Campus Charité Mitte
CF	Zystische Fibrose
CPAP	continuous positive airway pressure
CRIB	clinical risk index for babies
CVK	Campus Virchow Klinikum
ELBW	extremely low birth weight
FIP	fokale intestinale Perforation
HELLP	haemolysis, elevated liver function test, low platelets
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
LBW	low birth weight
LGA	large for gestational age
M1	erster Mekoniumabgang
Mdauer	Dauer der Mekoniumpassage
Mlast	letzter Mekoniumabgang
NAK	Nabelarterienkatheter
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
NVK	Nabelvenenkatheter
PDA	persistierender Ductus arteriosus
RDS	respiratory distress syndrome
ROP	retinopathy of prematurity
SGA	small for gestational age
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
VLBW	very low birth weight
VSD	Ventrikelseptumdefekt

# 1. Einleitung

## 1.1. Hintergrund

In Mitteleuropa kommen rund 5% aller Kinder als Frühgeborene (Gestationsalter < 37 SSW) zur Welt. Die Sterblichkeit von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g liegt in Mitteleuropa bei rund 10%, die Rate dauerhafter Behinderungen (vorwiegend psychomotorische Entwicklungsdefizite) bei über 20% [Bührer, 2008]. Eines der Hauptziele der Neonatologie, beim Frühgeborenen ein extrauterines Überleben mit akzeptablem medizinischem Outcome sicherzustellen, wird mit jedem Jahr der zunehmenden klinischen Erfahrung und Forschung realistischer. Dementsprechend sinken die Gestationsalters- und Geburtsgewichtsgrenzen der überlebenden Frühgeborenen stetig weiter.

Mit dieser Entwicklung sind neue Patientengruppen entstanden: Neben dem Begriff der LBW-Kinder (low birth weight, Geburtsgewicht < 2500 g), und der VLBW-Kinder (very low birth weight, Geburtsgewicht < 1500 g) entstand der Begriff der ELBW-Kinder (extremely low birth weight, Geburtsgewicht < 1000 g) [Fanaroff, 2002].

Im Vergleich zum durchschnittlichen Geburtsgewicht (10. bis 90. Perzentile) von 2600 g bis 3700 g in der 38. SSW wurde z.B. im Jahrgang 2000 ein im Virchow Klinikum Berlin zur Welt gekommenes Frühgeborenes mit einem Geburtsgewicht von 400 g in der 22+0 SSW behandelt, jedoch verstarb dieses Kind. Unter den Kindern, die überlebten, wog das Leichteste 465 g (24+6 SSW) und das Jüngste befand sich in der 24+0 SSW (580 g).

Derzeit gibt es „Empfehlungen zur Betreuung von Frühgeborenen an der Grenze der Lebensfähigkeit“ von der Swiss Society of Neonatology auf der Grundlage europäischer, amerikanischer und kanadischer Fachgruppen, welche die Grenze im Bereich zwischen der 22. und 26. SSW setzt und empfiehlt, die Betreuung von Frühgeborenen < 24. SSW auf Palliativmaßnahmen zu beschränken. Das Gestationsalter wird in der „International Classification of Disease“ als das postmenstruelle Alter definiert und in Wochen und Tagen angegeben. Die Berechnungen des Gestationsalters basieren neben der anamnestischen Angabe der letzten Periode auf Ultraschallmessungen der Scheitel-Steiss-Länge in der Frühschwangerschaft. Wenn keine sonographische Gestationsalterbestimmung vorliegt, kann

eine postnatale Beurteilung der kindlichen Reifezeichen das anamnestische Gestationsalter revidieren. Bei der Entscheidung zwischen postnatalen intensivmedizinischen Maßnahmen mit therapeutischem Ziel oder palliativen Maßnahmen spielen neben dem Gestationsalterbestimmung die biologische Variabilität (Reifezeichen), die allgemeinen aktuellen Mortalitäts- und Morbiditätsraten sowie jene des behandelnden Perinatalzentrums eine Rolle, da die Prognose erheblich zwischen verschiedenen Zentren variiert [Berger, 2002]. Ein 2008 von Pignotti online publiziertes Review fasst die derzeitigen internationalen Empfehlungen zur perinatalen Versorgung bei Frühgeborenen an der Grenze zur Lebensfähigkeit zusammen. Hieraus geht hervor, dass aktuell bei modernsten Standards intensivmedizinische Maßnahmen ab der 25. SSW anzuwenden sind. Palliative Maßnahmen werden vor der 22. SSW empfohlen. Ein individueller Ansatz ist in der 23. und 24. SSW unter Einbeziehung des kindlichen Gesundheitszustandes bei Geburt sowie der elterlichen Wünsche gerechtfertigt [Pignotti, 2008].

Die aufgrund ihrer Neuheit in der Forschung noch wenig untersuchte Patientengruppe der ELBW-Kinder hat in den letzten Jahren an Größe und Bedeutung zugenommen. Von dieser Tendenz kann weiterhin ausgegangen werden. Darin liegt der Hintergrund der vorliegenden Arbeit, die gerade auf die Gruppe der ELBW-Kinder fokussiert. Mit dieser neuen Patientengruppe entstehen ebenso neue medizinische Probleme, die anfänglich unbekannt oder irrelevant waren, da diese Kinder zuvor nicht als überlebensfähig galten. Beispielsweise kann ein Frühgeborenes die Hyaline-Membranen-Krankheit durch die inzwischen etablierte Therapiekombination aus fetaler Lungenreife mit Betamethason sowie postnatal exogener Surfactantsubstitution, CPAP und Sauerstoffgabe überleben. Gleichzeitig kann jedoch dasselbe Kind infolge der iatrogenen Sauerstofftherapie eine BPD aufgrund der unphysiologisch frühen Sauerstoffexposition entwickeln. So treten mit fortschreitenden neonatologischen Therapiemöglichkeiten neue Probleme und Diagnosen auf, die es zu bewältigen gilt.

Bei Frühgeborenen lassen sich die Probleme der Unreife anhand verschiedener Organsysteme beobachten: Neben der Lunge (RDS), dem Augenhintergrund (ROP), den Hirngefäßen (IVH) oder dem Atemzentrum (Apnoe-Bradykardie-Syndrom) gibt es auch Probleme aufgrund der Unreife des Verdauungstraktes: viele ELBW-Frühgeborene zeigen als Symptom ihrer Darmunreife gastrointestinale Passagestörungen [Jhaveri, 1987], Entzündungen oder Perforationen [Greenholz, 1996]. Die Mehrheit der Kinder, die in der Neonatalperiode (erste 28 Lebenstage) chirurgisch vorgestellt werden, leiden an gastrointestinaler Obstruktion [Nasir, 2000].

Aus kinderchirurgischer Sicht werden bei diesen Fällen die Mekoniumobstruktion, eine nekrotisierende Enterocolitis (NEC), die fokale intestinale Perforation (FIP) oder ein Volvulus diagnostiziert [Krasna, 1996]. Die NEC gilt dabei als häufigste Ursache intestinaler Perforationen bei ELBW-Kindern [Tan, 1989; Lin, 2006], spontane Perforationen von unbekannter Ätiologie werden am zweithäufigsten beschrieben [Bell, 1985]. Bell beschrieb die klassischen NEC-Kriterien bestehend aus systemischen Manifestationen (Apnoe, Schock, disseminierte intravaskuläre Koagulation) oder signifikanten Manifestationen des Gastrointestinaltraktes (blutige Stühle, Darmwanderytheme, Ödeme oder Aszites) oder typischen radiologischen Zeichen (Pneumatosis intestinalis, portalvenöse Luft, Spiegelbildung oder „Sentinel“ Darmschlingen) und klassifizierte das Krankheitsbild in drei Stadien [Bell, 1978]. In der Literatur finden sich NEC-Fälle ohne diese klassischen Bell-Kriterien: Novack beschreibt die Klinik seiner beobachteten NEC-Fälle mit schlechtem Allgemeinzustand (Hypotension, Azidose), Nahrungsintoleranz (Erbrechen, protrahierte Magenpassage), blutigen Stühlen, Pneumatosis intestinalis und Assoziation mit Infektionen gram-negativer pathogener Keimen. Vergleichsweise baten seine Fälle mit isolierter intestinaler Perforation in früheren Lebensstunden die Perforation bei insgesamt weniger kritischem Allgemeinzustand. Diese fokalen isolierten Perforationen zeigten sich klinisch durch ein ausladendes Abdomen mit blauer Verfärbung der anterioren Bauchwand vor der Perforation und hatten assoziierte Infektionen mit häufiger nosokomialen Keimen ohne Nachweis blutiger Stühle oder Pneumatosis intestinalis. Die beste Unterscheidung ergab der intraoperative Befund: Bei der NEC der Nachweis einer Darmwandnekrose mit Pneumatosis intestinalis, bei der FIP eine fokale Perforationen auf der antimesenterialen Grenze des distalen Ileums [Novack, 1994]. Ebenso lässt sich der Volvulus deutlich intraoperativ durch die Verdrehung des Darmes diagnostizieren, während die Diagnose der Mekoniumobstruktion eher auf der funktionellen Einschränkung der Darmpassage durch zähes Mekonium nach Ausschluss der Differentialdiagnosen beruht. Galliges Erbrechen gilt generell als wichtiges Zeichen neonataler intestinaler Obstruktion, wobei es innerhalb der ersten 24 Lebenstunden eher auf eine hohe Obstruktion (duodenal oder jejunal) hinweist, während ein späterer Beginn zusammen mit fehlender Mekoniumausscheidung symptomatisch für eine tiefere intestinale Obstruktion ist [Nasir, 2000].

Noch bevor es zu einer dieser Diagnosen kommt, wird entsprechend unserer Hypothese (Kap. 1.3.) Mekonium tendenziell verzögert oder gar nicht ausgeschieden. Aus diesem Grunde ist es wichtig und in der neonatologischen Pflegepraxis üblich, den Zeitpunkt des Mekoniumabganges als Zeichen der Verdauungstraktfunktion festzuhalten. Mekonium, im deutschsprachigen Raum

auch „Kindspech“ und im Englischen „meconium“ genannt, ist ein griechischstämmiges Wort mit der Bedeutung „Opium“ oder „Mohnsaft“, im griechischen „laudanum“ oder „meconim“. Aristoteles wird als Namensgeber angenommen und soll einen Zusammenhang zwischen mekoniumhaltigen grünem Fruchtwasser und einem schläfrigen intrauterinen Fetalzustand beschrieben haben [Emery, 1957; Grand, 1976]. Mekonium füllt intrauterin den fetalen Darm aus und hat typischerweise eine zäh-schleimig Konsistenz von gallenbedingter dunkelgrün-bräunlicher Farbe. Mit seiner Viskosität, Farbe und chemischer Zusammensetzung ist Mekonium gut gegenüber Stuhl abgrenzbar, welcher bei Reifgeborenen in der Regel am zweiten oder dritten Lebenstag die Mekoniumauscheidung ablöst. Gesunde Reifgeborene scheiden eine Mekoniumgesamtmenge zwischen 60 und 200g aus [Antonowicz, 1979]. Mekonium ist im Gegensatz zum Stuhl kein Verdauungs-Endprodukt. Vielmehr besteht es zu primär 72 bis 80% aus Wasser mit zusätzlichen Bestandteilen aus gastrointestinalem Sekret, Zellresten, Gallenpigmenten und -säuren, okkultem Blut, Pankreasenzymen, freien Fettsäuren, Proteinen, Porphyrinen, Interleukin-8, Phospholipase sowie intrauterin geschluckter Lanugobehaarung und Vernix aus dem Fruchtwasser [Antonowicz, 1979]. Im fetalen Ileum bildet sich Mekonium zwischen der 10. und 16. SSW [Ahanya, 2004; Acosta, 2005]. Mit dem postnatalen Beginn der Darmtätigkeit entleert der Darm zunächst Mekonium, dann den so genannten Übergangsstuhl und anschließend Stuhl. Intrauteriner Mekoniumabgang wird generell bei etwa 12% der Geburten anhand von grünem Fruchtwasser bemerkt. Dies ist bei reifen Neugeborenen mit fetomaternalen Stressfaktoren, Hypoxie oder Infektion assoziiert, während intrauteriner Mekoniumabgang bei übertragenen Neugeborenen mit deren gastrointestinaler Reife erklärt wird und mit einer Häufigkeit von bis zu 30% vorkommt. Dagegen ist ein intrauteriner Mekoniumabgang vor der 32. SSW selten und Neugeborene mit grünem Fruchtwasser liegen meist über der 37. SSW [Ahanya, 2004].

Die klinischen Beobachtungen der Kinderchirurgen und Neonatologen der Charité lassen vermuten, dass Kinder mit akutem Abdomen bereits zuvor einen verzögerten Mekoniumabgang aufwiesen. Weaver kommt in seiner Studie zur Schlussfolgerung, dass Verzögerung in der Mekoniumpassage bereits während der ersten 24 Lebensstunden ein Zeichen für intestinale Störungen sein kann. Es wird zum Beispiel beschrieben, dass z.B. 94% der Neugeborenen mit Morbus Hirschsprung und bis zu 25% der Kinder mit zystischer Fibrose innerhalb der ersten 24 Lebensstunden noch kein Mekonium ausgeschieden haben [Weaver, 1993]. Verzögerte Mekoniumausscheidung wird als eines der ersten möglichen Zeichen intestinaler Obstruktion oder anatomischer Abnormalität gewertet, was die Erfassung der Mekoniumpassagezeit

notwendig macht [Chih, 1991]. Sicherlich sollte bei Frühgeborenen eine verzögerte Mekoniumausscheidung grundsätzlich immer abgeklärt werden, die Frage stellt sich jedoch ab welchem Zeitpunkt. So kann eine verspätete Mekoniumpassage beim Frühgeborenen einfach nur physiologisch aufgrund der gestationsalterbedingten zäheren Zusammensetzung sein (siehe Kap. 1.4), ebenso gut kann aber auch eine pathologische Ursache für die Passageverzögerung vorliegen, wie z.B. ein Mekoniumileus bei CF, ein Morbus Hirschsprung, eine Hypothyreose, intestinale Fehlbildungen, ein Volvulus etc. Durch diese große Bandbreite von harmlosen bis lebensbedrohlichen Ursachen wird die klinische Entscheidung zum Zeitpunkt diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen bei verzögerter Mekoniumpassage von Frühgeborenen erschwert.

## **1.2. Ziele**

Mit Hilfe der Studie soll überprüft werden, ob der Mekoniumabgang ein klinisch anwendbarer Marker für die Darmfunktion ELBW-Neugeborener ist. Gerade in der Gruppe der ELBW-Neugeborenen sind die Symptome von gastrointestinalen Störungen häufig zunächst schwer zu erkennen sowie unspezifisch oder nicht obligatorisch und werden wie beispielsweise bei der NEC erst nach einigen Tagen deutlicher, wenn die Krankheit einen zunehmenden Verlauf bietet [Pohlandt, 1990]. In diesem Zusammenhang soll der Zeitpunkt der Mekoniumpassage als möglicher Frühmarker für gastrointestinale Störungen dienen. Dies hätte die klinische Relevanz, dass bei Kindern mit verspätetem Mekoniumabgang ab einem definierten Zeitpunkt therapeutisch interveniert würde. In einem solchen Fall könnte der Patient von einer zunächst medikamentösen Prophylaxe profitieren wie z.B. mit ACC oral, um die Mekoniumpassage zu unterstützen. Damit könnten bei dieser Patientengruppe die Entstehung des akuten Abdomens und daraus resultierende operative Eingriffe reduziert werden.

Ein weiteres Ziel ist es, für ELBW-Neugeborenen den Zeitpunkt zu definieren, ab wann genau die Mekoniumpassage verzögert ist.

## **1.3. Hypothese**

In der retrospektiven Studie soll geprüft werden, ob bei ELBW-Kindern der Zeitpunkt der Mekoniumabgänge bei denjenigen bereits verspätet war, die ein akutes Abdomen mit Notwendigkeit zur Operation entwickelten. Hierfür werden die Zeitpunkte der

Mekoniumabgänge zwischen akut gastrointestinal erkrankten mit gastrointestinaler Operation und gastrointestinal nicht erkrankten ELBW-Kindern verglichen.

Dabei lautet die Hypothese: Die Mekoniumpassage (erhoben durch M1 = erster Mekoniumabgang und Mlast = letzter Mekoniumabgang) der OP-Gruppe ist gegenüber der Kontrollgruppe verzögert. Diese Hypothese beruht auf dem klinischen Eindruck von Neonatologen und Kinderchirurgen der Charité, dass Frühgeborene mit akutem Abdomen häufig bereits zuvor verzögert Mekonium abgesetzt haben.

#### **1.4. Pathogenese verzögerte Mekoniumpassage**

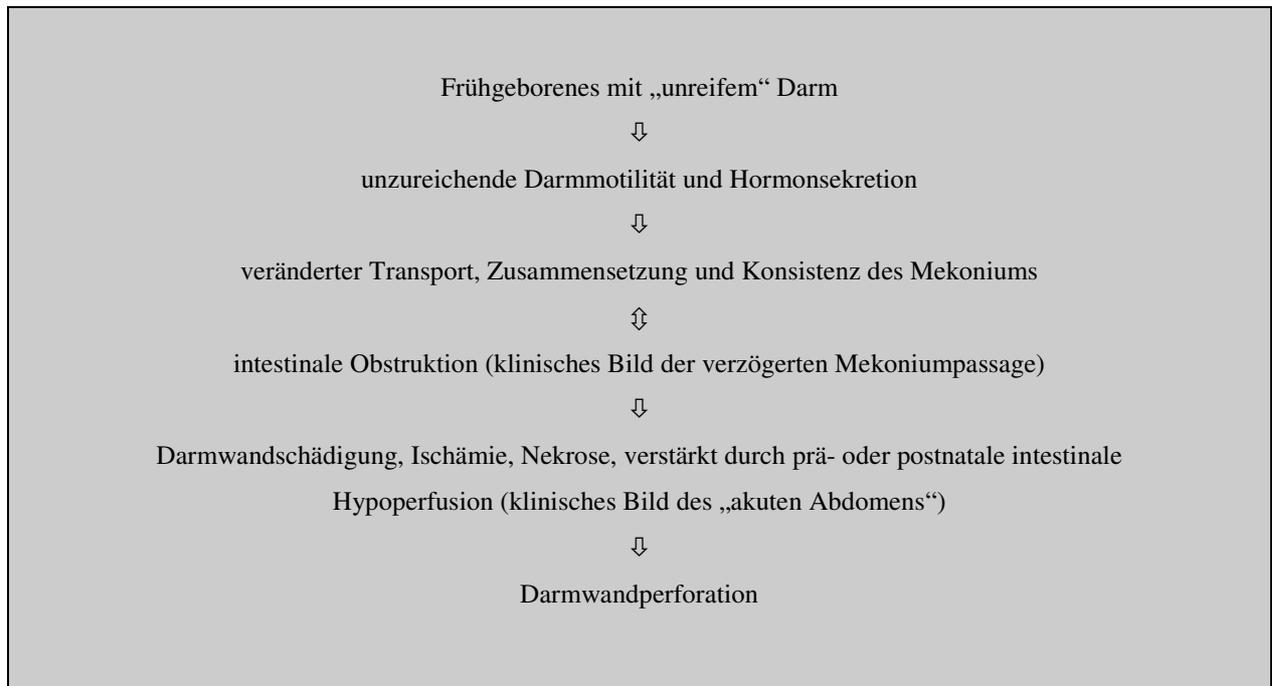
Verspäteter Mekoniumabgang korreliert mit jungem Gestationsalter [Jhaveri, 1987; Chih, 1991; Verma, 1993; Weaver, 1993; Wang, 1994; Kumar, 1995; Gulcan, 2006; Bekkali, 2008] bzw. niedrigem Geburtsgewicht [Chih, 1991; Suc, 1992; Siddiqui, 1997; Bekkali, 2008] aufgrund der eingeschränkten Funktion des Verdauungstraktes [Greenholz, 1996]. Die neuromuskuläre Entwicklung des menschlichen Darmtraktes findet hauptsächlich während des ersten SS-Trimenon statt. Der embryonale Gastrointestinaltrakt entwickelt sich aus Endoderm und Mesoderm ab dem 14. Tag nach Fertilisation. Intestinale Villi entstehen in der 7. SSW, longitudinale und zirkuläre Muskelstrukturen sind im Dünndarm ab der 8. SSW und im Dickdarm ab der 10. SSW gemeinsam mit neuroendokrinen Zellen in der gastrointestinalen Mukosa erkennbar. Aktive Absorption von Glucose und Aminosäuren beginnt mit der 11. SSW und ab der 12. SSW können Auerbachsche- und Meissnersche-Plexi, Taeniae-coli und Haustrae sowie erstmalig Mekonium identifiziert werden. Die Funktion des Analsphinkters entwickelt sich etwa in der 21. SSW und erste motorische Aktivität ist im Dünndarm ab der 26. SSW als kurze, unorganisierte und zufällige Kontraktionen nachweisbar. Zu diesem Zeitpunkt wird der kontraktile Druck im Intestinaltrakt auf etwa 60% dessen eines reifen Neugeborenen geschätzt. Ab der 30. SSW zeigt diese motorische Darmaktivität sich wiederholende, reguläre Kontraktionen, die sich ab der 33. SSW verlängert und peristaltisch wandernd darstellen, etwa zu dem Zeitpunkt, zu welchem auch die Fähigkeit des koordinierten Saugen und Schluckens erlangt wird [Grand, 1976; Wozniak, 1984; Milla, 1984; Berseth, 1989; Ahanya, 2004]. In einer Studie wurde mittels Amniographie gezeigt, dass die Kontrastmittelpassage vom Mund bis zum Kolon beim Feten in der 32. SSW 9 Stunden beträgt, in der 40. SSW jedoch nur noch halb so lange dauert [McLain, 1963].

Bei Frühgeborenen zeigt sich die Unreife des Darmes in veränderter Darmmotilität und Hormonsekretion: Die unzureichende Darmmotilität erhöht die Passagezeit, während die unreife Hormonsekretion Konsistenz und Zusammensetzung des Mekoniums verändert: es ist zäh und kann in Kombination mit der erhöhten Passagezeit schwer ausgeschieden werden [Wang, 1994; Haram-Mourabet, 1998; Dimmitt, 2000; Bekkali, 2008]. Die noch nicht ausgereifte enterale Hormonsekretion von Motilin trägt dazu bei, dass sich der Dickdarm noch nicht entleeren kann. Daher wird vor der 36. SSW beim intrauterin gestressten Fetus selten grünes Fruchtwasser durch intrauterinen Mekoniumabgang beobachtet [Lucas, 1979; Matthews, 1979]. Gleichzeitig werden Verdauungshormone wie Gastrin, Sekretin, Cholezystokinin und Enteroglukagon durch enterale Nahrungsaufnahme getriggert. Diese Hormonstimulation erfolgt gerade bei extrem frühgeborenen Neonaten nicht zu Beginn aufgrund des üblicherweise in den ersten Lebenstagen durchgeführten parenteralen Ernährungsplans.

Als weiterer pathophysiologischer Erklärungsansatz werden intrauterine Perfusionsstörungen diskutiert, welche postnatal zu gastrointestinalen Problemen führen können [Robel-Tillig, 2002]. Robel-Tillig beschreibt in ihrer Studie Frühgeborene mit abdominellen Problemen und verzögertem Mekoniumabgang aufgrund pathologischer intrauteriner Perfusion. Greenholz diskutiert, dass die Risikofaktoren wie intrauterine Wachstumsretardierung, mütterlicher Hypertonus, PDA (persistierender Ductus arteriosus), hyaline Membrankrankheit und IVH (intraventrikuläre Hämorrhagie) insgesamt auf einen Pathomechanismus aus pre- bzw. postnataler intestinaler Hypoperfusion oder Ischämie hinweisen [Greenholz, 1996].

Diese verschiedenen Aspekte der Darmunreife stellen in ihrer Gesamtheit einen Erklärungsansatz dar, warum Frühgeborene in den ersten Lebenstagen Mekonium tendenziell später absetzen als Reifgeborene. Ein verzögerter Mekoniumabgang mit intestinaler Obstruktion kann Ursache für eine mechanische oder ischämische Darmwandschädigung werden. Diese geschädigte Darmwand ist anfällig für mechanische Beanspruchung, Infektionen und führt leichter zur Perforation [Greenholz, 1996]. Neben dem grundsätzlich noch unreifen intestinalen Immunsystem ist zusätzlich die Barrierefunktion der Darmwand noch nicht vollständig ausgebildet, was die Adhäsion von Bakterien erleichtert und die Permeabilität erhöht. [Lin, 2006].

**Abb. 1: Faktoren der Darmunreife beim Frühgeborenen**



Somit kann verspäteter Mekoniumabgang eine Ursache für das Entstehen eines akuten Abdomens sein. Gulcan diskutiert die verzögerte Passage des ersten Stuhls beim Neugeborenen als ein mögliches erstes Zeichen klinischer Probleme [Gulcan, 2006].

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1. Studiendesign**

Die vorliegende Fall–Kontrollstudie erfasste retrospektiv Mekoniumabgänge bei ELBW-Neugeborenen in zwei Gruppen. Eine Gruppe bestand aus Kindern, die wegen eines akuten Abdomens auffällig wurden und deswegen am Darm operiert werden mussten (OP-Gruppe). Die andere Gruppe wurde aus Kindern ohne akutes Abdomen per Matched Pair System ermittelt (Kontroll-Gruppe). Es wurde der Zeitpunkt der Mekoniumabgänge zwischen den am Darm erkrankten und den gesunden Kindern verglichen, um die Hypothese (Kap. 1.3.) verifizieren oder falsifizieren zu können. Dieses Studiendesign wurde in beratender Zusammenarbeit der klinisch tätigen Kinderchirurgen und Neonatologen der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum und Campus Charité Mitte erstellt. Vor der Datenerhebung und -analyse wurde eine Beratung im Institut für Medizinische Biometrie der Charité-Universitätskliniken Berlin in Anspruch genommen, um sachgerechte statistische Methoden für die Lösung der Ausgangsfrage sicherzustellen und für die geplanten Berechnungen praktische Hilfestellung zu erhalten. Eine zweite Kontrolle von Seiten des Instituts für Medizinische Biometrie erfolgte nach dem ersten Berechnungsdurchlauf, bevor die Daten endgültig analysiert wurden.

### **2.2. Einschlusskriterien für OP-Gruppe**

Eingeschlossen wurden alle ELBW-Fälle der neonatologischen Abteilungen der Charité (Campus Charité Mitte - CCM und Campus Virchow Klinikum - CVK) von 1995 bis 2003 (Geburtsdatum), die während ihres Stationsaufenthaltes wegen eines akuten Abdomens operiert werden mussten. Im Sinne des akuten Abdomens musste entweder eine Mekoniumobstruktion, NEC, FIP oder ein Volvulus diagnostiziert worden sein. Als Diagnose galt letztendlich die operativ gestellte Diagnose und nicht die präoperative Verdachtsdiagnose. Auch solche Kinder, die bereits vor Absetzen des kompletten Mekoniums (vor Mlast) operiert wurden, wurden erfasst.

### **2.3. Ausschlusskriterien für OP-Gruppe**

Von der Studie ausgeschlossen wurden Fälle, bei denen der Mekoniumabgang nicht erfassbar war: Patienten, die nicht vom ersten Lebenstag an in der Neonatologie der Charité versorgt wurden, sondern erst später aufgenommen wurden (unklar wann M1) oder vor dem kompletten Absetzen des Mekoniums verstarben (unklar wann Mlast). Generell wurden Fälle anderer neonatologischer Abteilungen nicht eingeschlossen, da aufgrund anderer Standards und damit anderer Einflussfaktoren - z.B. bei Ernährung oder Medikation - keine genügende Vergleichbarkeit für den Mekoniumabgang gegeben war.

Innerhalb des Charité-Patientenpools wurden solche Fälle ausgeschlossen, bei denen aufgrund individueller Konfounder keine genügende Vergleichbarkeit des Mekoniumabganges zu erwarten war. Wegen der Vielzahl an Einflussfaktoren auf die Passagezeit und damit auch auf den Mekoniumabgang wurde zur genaueren Differenzierung die folgende Liste für so genannte „harte“ und „weiche“ Konfounder erstellt. Als „harte“ Konfounder wurden in Anlehnung an Loening-Baucke solche definiert, die sehr stark die Passagezeit bzw. den Mekoniumabgang beeinflussen, z.B. die Diagnose einer Mukoviszidose [Loening-Baucke, 1999]. „Weiche“ Konfounder sind dagegen solche, deren Einfluss eher gering ist und / oder so häufig vorkommen, dass von einer zufälligen Gleichverteilung in beiden Gruppen auszugehen ist, wie z.B. die medikamentöse Verabreichung von Coffein bei den Kindern während ihres stationären Aufenthaltes. Fälle mit „weichen“ Konfoundern wurden daher mit eingeschlossen und die vorliegenden Einflussfaktoren erfasst, um die Verteilung in beiden Gruppen vergleichen zu können. Fälle, bei denen jedoch mindestens ein „harter“ Konfounder vorlag, wurden ausgeschlossen.

**Tab. 1: Überblick der zum Ausschluss führenden „harten“ Konfounder der Mekoniumpassage**

Erkrankungen, die mit Darmfehlbildungen einhergehen	anorektale Malformation, megazystisches Mikrokolon, Hypoplasie des linken Kolon, kongenitales Fehlen der Lamina muscularis propria, Dünn- und Dickdarmatresien
Erkrankungen mit veränderter Darminnervation	M. Hirschsprung (Aganglionose), Hypoganglionosis, Rückenmarksläsionen, neuronale intestinale Dysplasie Typ A und B
Endokrine Erkrankungen	Hypothyroidismus, parathyroidale Dysfunktion
Sonstige Diagnosen / Befunde, die funktionelle Veränderungen auf die Darmpassage haben	Mukoviszidose / CF, megazystisches-Mikrokolon-hypoperistaltisches-Syndrom, strangulierte inguinale Hernie, funktionelles Kurzdarmsyndrom, Fehlbildungen, die laut CRIB-Score als „akut lebensbedrohlich“ definiert sind, mütterlicher Opiat Abusus während der SS

#### **2.4. Vorgehen zur Erfassung der Kontrollgruppe (Matched Pair System)**

Zur bestmöglichen Vergleichbarkeit wurde ein Matched Pair System verwendet, um für jeden Fall in der OP-Gruppe einen vergleichbaren Kontrollfall zu finden. Ein passender Partner ergab sich nur, wenn jeweils alle der folgenden fünf Variablen übereinstimmten: identisches Geschlecht, gleiche neonatologische Abteilung (entweder Neonatologie CVK oder Neonatologie CCM), Gestationsalter (maximale Differenz 1+0 SSW), Geburtsgewicht (maximale Differenz 100 g, jedoch nicht die 1000 g Geburtsgewichtsgrenze überschreitend) und Geburtsjahr (maximale Differenz zwölf Monate). Bei manchen Fällen entsprach das angegebene Gestationsalter nicht der klinischen Gestationsalterbestimmung (z.B. bei Kindern mit verzögerter intrauteriner Entwicklung oder unklarem Termin der Befruchtung). Bei solchen Abweichungen zählte die klinische Gestationsalterbestimmung nach Finnström als entscheidendes Kriterium, davon ausgehend, dass diese im Zweifel mehr über kindliche Unreife aussagt als das anamnestisch errechnete Gestationsalter [Finnström, 1977].

Nur wenn alle dieser fünf Kriterien gleichzeitig erfüllt waren, konnte der Fall als Partner angewandt werden. Um durch dieses limitierende Matched Pair System die Kontrollgruppe nicht unnötig klein werden zu lassen, wurde im Falle eines fehlenden Partners erneut gesucht, ohne Beachtung der Variable „identisches Geburtsjahr“, auf die am ehesten verzichtet werden kann. Fand sich trotz dieser Reduzierung von fünf auf vier Kriterien wieder kein passender Partner, so

blieb es dabei, dass kein passender Kontrollfall existierte. Im Falle eines fehlenden Partners wurde dann auch der OP-Fall aus den Berechnungen ausgeschlossen, um gleich große Gruppen auswerten zu können.

Generell galten zur Rekrutierung der Kontrollfälle die gleichen Ausschlusskriterien wie für die OP-Gruppe (Kap.2.3.), sodass bei Vorliegen eines „harten“ Konfounders versucht wurde, einen neuen passenden Partner zu finden. Sollten andererseits im Patientenpool mehrere Kontrollfälle passend sein, wurde derjenige angewandt, der dem OP-Fall im Bezug der Matched Pair Kriterien am meisten glich. Dies geschah nach der Rangfolge Gestationsalter, Geburtsgewicht und Geburtsjahr. Beim Vorliegen von Mehrlingen wurde, wenn möglich, der eigene Zwilling oder Drilling als Partner favorisiert, sollte er die fünf Matched Pair Kriterien erfüllen.

## **2.5. Datenerfassung**

Alle Daten wurden mit SPSS für Windows, Version 11.0 und 12.0 erhoben, berechnet und dargestellt. Die Programmkenntnisse wurden durch die Teilnahme am SPSS-Kurs des Instituts für Medizinische Biometrie der Charité-Universitätsklinikums Berlin erlangt. Zur Textverarbeitung wurde das Programm Microsoft Word XP verwendet, in welches Tabellen und Abbildungen aus SPSS importiert wurden.

Alle Daten wurden ausschließlich und einheitlich von einer Person aus den Krankenakten, Epikrisen und Operationsberichten erhoben und berechnet. Es wurden keine Daten aus vorbestehenden Listen oder Erfassungen verwendet. Da die intensivmedizinische Dokumentation der Neonatologie in Bezug vieler Daten standardisiert ist, wurde dieser Vorteil der Vergleichbarkeit bei der Datenerfassung wo immer möglich genutzt. Bei Unklarheiten oder widersprüchlicher Dokumentation hatten die Angaben der in den Akten enthaltenen vier standardisierten Bögen „Neonatologischer Erhebungsbogen“, „Intensivpflege Verlaufsprotokoll“, „Anamnesebogen“ und „Protokoll Erstversorgung Kreissaal“ Vorrang. Diese Bögen sind teilweise durch Ankreuzverfahren, teilweise durch vorgegebene Datenfelder zum Ausfüllen standardisiert und wurden im Erhebungszeitraum nicht verändert. Neben den allgemeinen Daten wurde zur Klärung der Fragestellung jeweils die individuelle Mekoniumpassagezeit (M1 bis Mlast in Stunden) anhand der Tageskurven der Intensivpflege erfasst. In Anlehnung an die Arbeit von Mihatsch wurde der Zeitpunkt des ersten Mekoniumabgangs als „M1“, der Zeitpunkt des letzten Mekoniumabgangs als „Mlast“ definiert [Mihatsch, 2001]. In der individuellen 24-stündigen Tageskurve dokumentiert das

Pflegepersonal in der Zeile „Stuhl“ und Spalte der Stunde im Falle eines Mekoniumabganges ein „M“, eventuell mit Mengenangaben wie „M Spur“ oder „M viel“. Sobald kein Mekonium, sondern Stuhl abgesetzt wird, finden in der Kurve folgende Symbole Verwendung: „l“ für Stuhl, „°°°“ für trockenen Stuhl, „~“ für wässrigen Stuhl, „Ü“ für Übergangsstuhl, „H“ oder „HST“ für Hungerstuhl und „BL“ für Blaulichtstuhl. Sobald sich im zeitlichen Verlauf eines dieser Stuhlsymbole fand, wurde bei der Datenerfassung der Zeitpunkt des letzten dokumentierten Mekoniumabganges als Mlast ermittelt.

Der CRIB-Score (clinical risk index for babies) nach Cockburn wurde als weicher Konfounder erfasst, da er eine Aussage über individuelle Reife und den perinatalen Gesundheitszustand (Zeitraum von Geburt bis zur 12. Lebensstunde) des jeweiligen Kindes macht [Cockburn, 1993]. Der CRIB-Score ist für Neugeborene unter 1500g anwendbar. Es werden dabei standardisierte Punkte vergeben für das Geburtsgewicht (0, 1, 4 oder 7 Punkte), das Gestationsalter (0 oder 1 Punkt je nach SSW), den maximalen Base Excess (0-3 Punkte), den minimalen und maximalen FiO<sub>2</sub> der Beatmung (0, 2, 3 oder 4 Punkte) sowie das Vorhandensein von Fehlbildungen (0, 1 oder 3 Punkte). Ein minimaler CRIB-Score beträgt 0 und beschreibt ein eher reifes Neugeborenes mit stabilen Vitalparametern. Der maximale Wert wäre 23, der bei einem sehr unreifen Neugeborenen mit erheblicher Ateminsuffizienz und lebensbedrohlichen Fehlbildungen vergeben würde.

In der OP-Gruppe wurde die intraoperative Diagnose (Ursache des akuten Abdomens) anhand des Operationsberichtes erfasst. Darüber hinaus wurden zum Zwecke der Vergleichbarkeit die „weichen“ Konfounder des Mekoniumabganges in beiden Gruppen erfasst.

**Tab. 2: Liste der zu erfassenden „weichen“ Konfounder des Mekoniumabganges**

Erkrankungen	M. hämolyticus neonatorum / fetalis, Fruchtwasserinfektion, Sepsis, Peritonitis, Hyperbilirubinämie, RDS [Jhaveri, 1987; Chih, 1991; Gulcan, 2006], IVH [Greenholz, 1996; Raghuveer, 1996], mütterlicher Diabetes / Hypoglykämie [Dimmit, 2000] oder Hypertonie [Greenholz, 1996]
gastroenterologische Stenosen beim Kind	Mekoniumileus, Malrotation, Volvulus, Mekoniumperitonitis, Mekoniumpfropfsyndrom [Loening-Baucke, 1999], Milchpfropfsyndrom vor Mlast
Medikamente und spezielle Interventionen beim Kind	Prokinetikum Cisaprid [Enriquez, 1998], Antibiotika [Suc, 1992; Greenholz, 1996; Stenson, 1998], Katecholamine, Coffein, Theophillin, Analgetika (Morphin, Fentanyl) [Bekkali, 2008], Benzodiazepine [Suc, 1992], Muskelrelaxantien, Dexamethason [Carlo, 1999; O'Neil, 1992; Stark, 2001], Indomethazin [Shorter, 1999], Einläufe verschiedener Art vor Mlast [Dimmit, 2000], NVK [Suc, 1992; Greenholz, 1996], Beatmung [Suc, 1992; Greenholz, 1996; Carlo, 1999]
Medikamente Mutter	Magnesiumsulfat [Krasna, 1996; Dimmit, 2000; Gulcan, 2006], Tokolyse [Greenholz, 1996], Antibiotika, Alkohol- / Nikotin- / Drogen-Abusus [Dimmit, 2000], Betamethason [Kumar, 1995]
Durchblutungsstörung im kindlichen Darm	pränatal: Plazentainsuffizienz [Robel-Tillig, 2000 und 2002], postnatal: Ischämie durch Asphyxie, Hypoxie, Atemnot, Kreislaufstillstand, schwere Anämie Kind / Mutter, kindlicher Re-Li-Shunt bei Herzvitien, PDA [Suc, 1992; Greenholz, 1996; Raghuveer, 1996], hämodynamische Störungen vor Mlast
sonstige Befunde	Gemini, Gestationsalter, Geburtsgewicht, SGA [Greenholz, 1996], Apgar [Clark, 1977], CRIB, art. Nabelschnur pH, Beatmung, Ernährungsart / Menge / Zeitpunkt des ersten Fütterns [Chih, 1991; Weaver, 1993; Shim 2007] sowie Nahrungstoleranz (Spucken, Erbrechen), Hyper- / Hypokalzämie, Hypokalämie
zusätzlich in OP-Gruppe	OP-Diagnose, falls Operation vor Mlast: intraoperative Mekoniumausräumung, intraoperative ACC Spülung, Stomaanlage

Insgesamt wurden bei der Datenerhebung pro Fall 118 verschiedene Variablen erhoben. Diese setzten sich zusammen aus allgemeinen Daten, anamnestischen Daten, Befunde, therapeutischen Maßnahmen präpartal, peripartal und im stationären Verlauf, Ernährung und anderen „weichen“ Konfoundern bis zum jeweiligen Zeitpunkt von Mlast. Sechs weitere Variablen pro Fall kamen durch eigene Berechnungen aus erhobenen Daten hinzu.

**Tab. 3: Variablen pro Fall (118 erhobene, 6 berechnete Variablen)**

1	laufende Nummer
2	Gruppe
3	Name
4	Vorname
5	Code aus Initialen u. Geburtsdatum
6	Geschlecht
7	Geburtsdatum
8	Geburtsort
9	Geburtsgewicht [g]
10	Gestationsalter (SSW + Tage)
11	SSW falls abweichende klinische Reifezeichen nach Finnström
12	Perzentile Gewicht Zeitpunkt Geburt bezogen auf klinische SSW, sonst rechn. SSW
13	M1 [h]
14	M1 [Datum] entweder als M oder nur Mspur
15	M1-endgültig [h] als M, falls als M1 nur Mspur gewesen
16	M1 [h] berechnet als M1+M1-endgültig (berechnet)
17	M1-endgültig [Datum], sonst leer
18	M last [Datum]
19	M last [h]
20	andere relevante Herzfehler laut Arztbrief
21	KM bei Rö-Abdomen vor Mlast
22	PDA (persistierender Ductus arteriosus) = DAP (duct.art.persist.)
23	Fehlbildungen
24	CRIB-Score
25	Mehrlings-SS
26	falls Beatmung: Beginn als Datum
27	Sepsis ab Lebenstag Zeitraum vor Mlast
28	Erreger Sepsis
29	perinatale Hypoxie / Ischämie (Asphyxie)
30	IVH (intraventrikuläre Hämorrhagie im Gehirn)
31	Aufenthalt beendet am
32	Entlassungsgrund
33	Geburtsmodus
34	Grund für Frühgeburt / Sektio
35	Farbe Fruchtwasser
36	pränataler Mekoniumabgang
37	Plazentabefund im Kreissaal
38	Apgar 1 min
39	Apgar 5 min
40	Apgar 10 min
41	Nabelschnur arteriell [pH]
42	Umbilikkatheter (NAK)
43	mütterliches Alter
44	Anzahl SS insgesamt (inkl. der jetzigen)
45	Anzahl Geburten
46	Befruchtungshilfe
47	Tokolyse bei Geburt (Fenoterol, Partusisten)
48	Betamethason präpartal (Celestan) als RDS-Prophylaxe
49	mütterlicher Diabetes
50	Magnesiumsulfat (MgSO4) präpartal
51	Antibiotika präpartal
52	Anzahl Zigaretten pro Tag während SS
53	Alkoholkonsum während SS
54	mütterlicher Hypertonus
55	mütterliche Anämie
56	falls Operation am kindlichen Darm: Datum
57	OP-Diagnose (nur chir. Gruppe)
58	ACC-Einlauf intraoperativ OP1 falls vor Mlast
59	falls 2. Operation am kindlichen Darm vor Mlast: Datum
60	OP-Diagnose der 2.OP (nur chir. Gruppe)
61	ACC-Einlauf intraoperativ OP2 falls vor Mlast: Datum
62	Datum falls Enterostomie angelegt vor Mlast
63	nicht chir. enterale Erkrankungen bis Mlast
64	Datum falls Peritonitis vor Mlast
65	bestimmte extraenterale Erkrankungen
66	Datum falls erfolgreiche Reanimation Zeitraum vor Mlast
67	erste Ernährung enteral ab h postnatal
68	Hauptsächliche enterale Ernährungsart 1.-24. Lebensstunden
69	Summe enterale Nahrungsmenge 1.-24.Lebensstunde [ml]
70	Hauptsächliche enterale Ernährungsart 25.-48. Lebensstunden
71	Summe enterale Nahrungsmenge 25.-48.Stunde [ml]
72	Hauptsächliche enterale Ernährungsart 49.-72. Lebensstunden
73	Summe enterale Nahrungsmenge 49.-72.Stunde [ml]
74	Hauptsächliche enterale Ernährungsart 73.-96. Lebensstunden
75	Summe enterale Nahrungsmenge 73.-96.Stunde [ml]

76	Nahrungstoleranz Reflux / Vomitus 1.-24.Stunde [ml]	106	Zeitpunkt Cisaprid bis Mlast (Alimix oder Propulsin oder Mestinon) als Prokinetikum
77	Nahrungstoleranz Reflux / Vomitus 25.-48.Stunde [ml]	107	erster Zeitpunkt falls Analgetika bis Mlast (Fentanyl, Morphin)
78	Nahrungstoleranz Reflux / Vomitus 49.-72.Stunde [ml]	108	letzter Zeitpunkt falls Analgetika bis Mlast (Fentanyl, Morphin)
79	Nahrungstoleranz Reflux / Vomitus 73.-96.Stunde [ml]	109	erster Zeitpunkt falls Muskelrelaxantien vor Mlast (Vecuronium, Norcuron, Pancuronium)
80	Lebenstag ab wann erste enterale Ernährung / Zusatzernährung über min 48h ohne stärkeres Erbrechen vor Mlast	110	letzter Zeitpunkt falls Muskelrelaxantien vor Mlast (Vecuronium, Norcuron, Pancuronium)
81	erster Einlauf (bis Mlast)	111	Anzahl Bluttransfusionen bis Mlast, (2 Stempel = 1 Transfusion)
82	Zeitpunkt falls 1. Einlauf in Lebensstunde	112	Kalium / Calcium außerhalb Normwert über 48 h im Zeitraum bis Mlast (K 3,6 - 6,0 mmol/l) (Ca 1,75 - 2,7 mmol/l)
83	zweiter Einlauf (bis Mlast)	113	Histologischer Plazentabefund Pathologie
84	Zeitpunkt falls 2. Einlauf in Lebensstunde	114	Plazentainsuffizienz
85	dritter Einlauf (bis Mlast)	115	Amnioninfektion
86	Zeitpunkt falls 3. Einlauf in Lebensstunde	116	ACC+Tee erhalten?
87	Anzahl Einläufe insgesamt Zeitraum bis Mlast	117	erster Zeitpunkt falls ACC+Tee
88	hauptsächliche Art Einläufe insgesamt Zeitraum bis Mlast	118	letzter Zeitpunkt falls ACC+Tee
89	Zeitpunkt 1.Glycerin Suppositorium bis Mlast	119	Aufenthalt in Tagen (berechnet)
90	Zeitpunkt 2.Glycerin Suppositorium bis Mlast	120	Fruchtbarkeitsbehandlung endgültig (berechnet)
91	Anzahl falls Surfactantgabe (z.B. Curosurf) bis Mlast, (1Stempel=1Gabe)	121	MDauer in Tagen (berechnet)
92	Anzahl falls Alveofact	122	Lebenstage ab wann enteral (berechnet)
93	RDS	123	MLast in Lebenstagen (berechnet)
94	erster Zeitpunkt falls Phototherapie	124	M1 in Lebenstagen (berechnet)
95	letzter Zeitpunkt falls Phototherapie		
96	erster Zeitpunkt falls Erythromycin im Zeitraum bis Mlast		
97	erster Zeitpunkt falls andere postnatale Antibiotika im Zeitraum bis Mlast		
98	Beginn Zeitraum falls Katecholamine (Dopamin, Suprarenin, Noradrenalin) über Perfusor vor Mlast		
99	Ende Zeitraum falls Katecholamine (Dopamin, Suprarenin, Noradrenalin) über Perfusor vor Mlast		
100	erster Zeitpunkt falls Indomethacin Zeitraum bis Mlast		
101	Zeitpunkt falls Dexamethason bis Mlast (Duodexa, Tuttozem, Dexagel, Dexapos, Dexa-sine, Totocortin) gegen bronchopulmonale Dysplasie		
102	Coffein wie oft gegeben vor M1		
103	Coffein wie oft gegeben vor Mlast		
104	Theophillin wie oft gegeben (Euphillin, Euphylong, Afonilum, Solosin) Zeitraum bis M1		
105	Theophillin wie oft gegeben (Euphillin, Euphylong, Afonilum, Solosin) Zeitraum bis Mlast		

Zum Zweck der Anonymisierung wurden in der SPSS Datei anstelle von Namen Fallnummern und Identitätscodes erstellt. Anhand einer separat erstellten, nicht veröffentlichten Identitätsliste kann per Fallnummer und Code die Identität des Kindes ermittelt werden, um eine etwaige Datenüberprüfung vornehmen zu können.

Zur statistischen Berechnung von Signifikanzen in den gepaarten Gruppen wurden der Wilcoxon-Test sowie der McNemar-Bowker-Test angewandt, da es sich bei der Berechnung um verbundene Paare handelt. P-Werte  $< 0,05$  wurden als statistisch signifikant angenommen.

### **3. Ergebnisse**

Im folgenden Ergebnisteil werden in einzelnen Kapiteln die Fallzahlen (Kap. 3.1.), die Überprüfung der Matched Pair Kriterien (Kap. 3.2.), die Beschreibung allgemeiner Daten (Kap. 3.3.) sowie die Verteilung der weichen Konfounder in beiden Gruppen (Kap. 3.4.) beschrieben. Darauf folgt der spezielle Ergebnisteil (Kap. 3.5.), in welchem die Mekoniumabgänge im Vergleich dargestellt werden.

#### **3.1. Fallzahlen OP- und Kontrollgruppe**

Retrospektiv wurden Fälle ab 1995 erfasst, da sich in diesem Jahr im Patientenpool die erste Darmoperation dieser Art findet. Die Datenerfassung dieser Arbeit endet im Jahr 2003. Nach den in Kap. 2.2. beschriebenen Einschlusskriterien stand ein Datenpool von insgesamt 50 operierten Kindern für die Erfassung zur Verfügung. Von diesen fielen aufgrund der in Kap. 2.3. beschriebenen Ausschlusskriterien zwölf Kinder heraus: sieben Fälle ohne M1 (nicht ab erster Lebensstunde stationär an der Charité), drei Fälle ohne Mlast (zwei zuvor verstorben, bei einem wurde Mekonium intraoperativ großzügig ausgeräumt), zwei Fälle mit harten Konfoundern (eine Hypoganglionosis und eine behandlungspflichtige Hypothyreose).

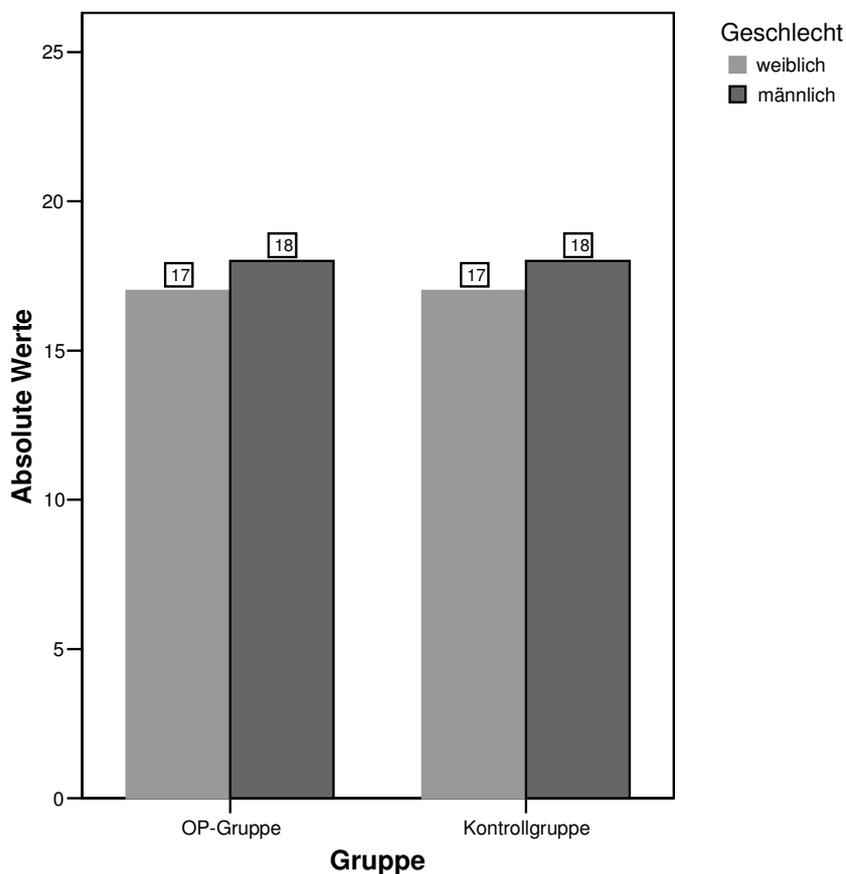
Nach Ausscheiden von zwölf Fällen aufgrund der Ausschlusskriterien ergab sich für die OP-Gruppe  $N = 38$ . Nach Anwendung des unter Kap. 2.4. beschriebenen Matched Pair Systems konnte für drei der operierten Fälle (Fall Nr. 25, 67 und 69) auch nach Wegfall der Bedingung „identisches Geburtsdatum“ kein passender Partner ermittelt werden. Hierdurch ergab sich für die Kontroll-Gruppe  $N = 35$ . Um der statistischen Bedingung einer Auswertung gleich großer Gruppen gerecht zu werden, wurden aus der OP-Gruppe die drei Fälle ohne passenden Partner ausgeschlossen.  $N$  beider Gruppen betrug somit 70. Alle Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf diese 70 Fälle.

### 3.2. Beschreibung der Matched Pair Ergebnisse

Die Variablen Geschlecht, Station, Geburtsjahr, Geburtsgewicht und Gestationsalter bildeten die fünf Matched Pair Bedingungen. Es zeigten sich innerhalb der OP- und Kontrollgruppe gleiche Verteilungen dieser fünf Variablen, die in den folgenden Abbildungen dargestellt werden (Sicherstellung der angestrebten Gleichverteilung durch ein Matched Pair System).

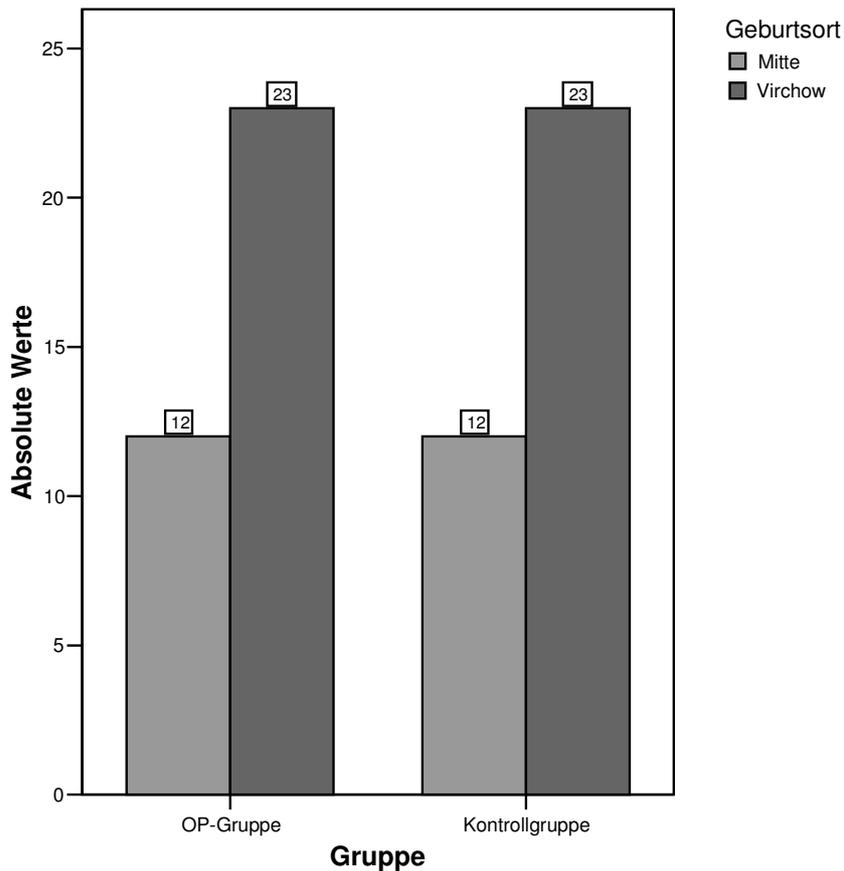
Die Geschlechterverteilung aller 70 Fälle (im Folgenden als total bezeichnet) war entsprechend dem angewandten Matched Pair System in beiden Gruppen mit jeweils 17 weiblichen Fällen (49%) und 18 männlichen Fällen (51%) gleich verteilt.

Abb. 2: Geschlechterverteilung



Zwischen den beiden möglichen neonatologischen Stationen ergab die totale Gesamtverteilung 46 Fälle von der Station CVK (66%) und 24 Fälle von der Station CCM (34%). Bei der Stationsverteilung innerhalb beider Gruppen zeigte sich eine Gleichverteilung.

**Abb. 3: Fallverteilung auf Station**



Vom untersuchten Geburtsjahr-Zeitraum 1995 bis 2003 lag der totale Mittelwert der Fälle im Jahr 2000, was dem Median entspricht. Dies bedeutet eine zufällige Gleichverteilung der Jahrgänge über den erhobenen Gesamtzeitraum (frühester Geburtstag 07.11.1995, letzter Geburtstag 26.12.2003). Bei den Geburtsdaten mit angestrebter maximaler Differenz von 12 Monaten je Matched Pair fand sich innerhalb beider Gruppen die folgende Gleichverteilung:

**Tab. 4: Verteilung der Geburtstage**

Geburtsdatum					
Gruppe	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
OP-Gruppe	35	02.03.2000	13.06.2000	07.11.1995	25.12.2003
Kontrollgruppe	35	27.04.2000	10.06.2000	01.04.1996	26.12.2003
Insgesamt	70	30.03.2000	11.06.2000	07.11.1995	26.12.2003

Bei zwei der 35 ermittelten Matched Pair differierte das Geburtsdatum um mehr als zwölf Monate. Es wurde bei den zwei Pärchen entsprechend dem zuvor genannten Vorgehen zur Erfassung der Kontrollgruppe (Kap. 2.4.) auf die Bedingung „identisches Geburtsdatum“ verzichtet, da sonst kein Match vorhanden gewesen wäre. Dadurch unterschieden sich die Geburtsdaten von Fall Nr. 22 (\*29.10.2000) und Nr. 122 (\*02.02.1999) um 20 Monate, die von Fall Nr. 30 (\*04.10.1999) und Nr. 130 (\*31.08.2002) um 70 Monate.

Das durchschnittliche totale Geburtsgewicht lag bei 805 g (min. 445 g, max. 995 g). Bei den jeweiligen Geburtsgewichten mit maximaler Differenz von 100g je Matched Pair fanden sich folgende Verteilungen: In der OP-Gruppe betrug der Mittelwert des Geburtsgewichtes 812 g (min. 445 g, max. 995 g) und in der Kontrollgruppe 799 g (min. 480 g, max. 975 g).

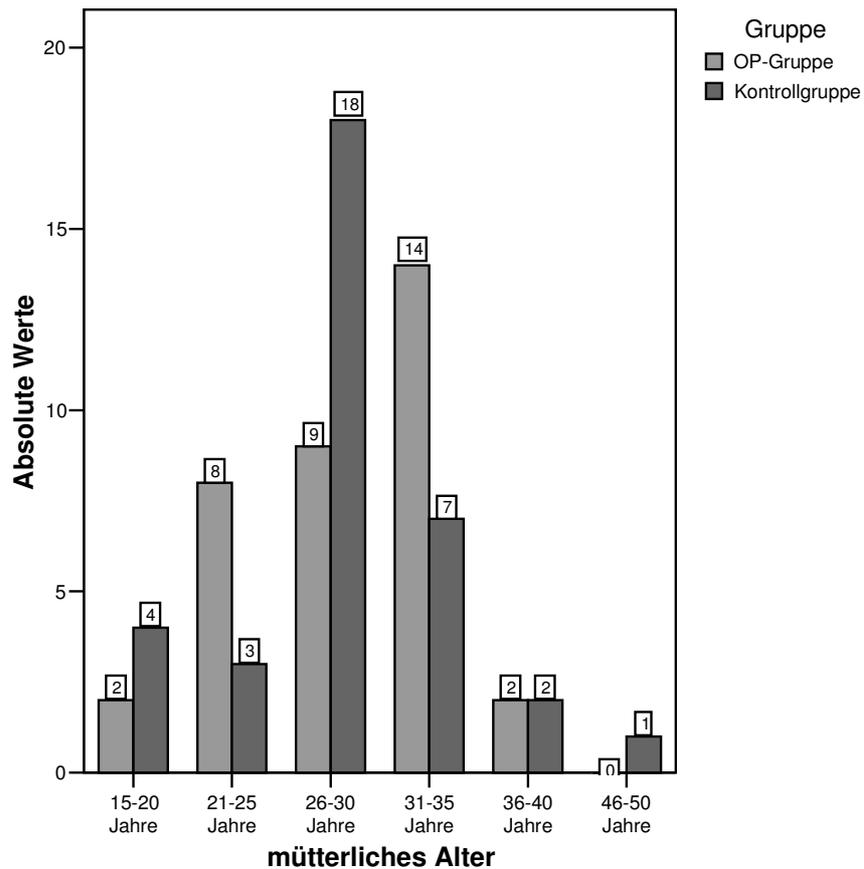
Das mittlere totale Gestationsalter lag bei 27+3 SSW (min. 23+6 SSW, max. 32+0 SSW). Das Gestationsalter mit maximaler Differenz von sieben Tagen innerhalb eines Matched Pair zeigte in der OP-Gruppe einen Mittelwert von 27+1 SSW (min. 23+6 SSW, max. 31+4 SSW) und in der Kontrollgruppe 27+5 SSW (min. 24+3 SSW, max. 32+0 SSW). Von 35 OP-Fällen hatten 15 Fälle vom anamnestischen Gestationsalter eine abweichende klinische Gestationsalterbestimmung. Gemäß dem in Kap. 2.4. beschriebenen Vorgehen zur Erfassung der Kontrollgruppe wurde bei diesen 15 Fällen entsprechend dem Befund der klinischen Gestationsalterbestimmung vom korrigierten Gestationsalter für die Matched Pair Suche ausgegangen.

Unter der Voraussetzung einerseits der erfüllten Matched Pair Kriterien und andererseits dem initialen Ausschluss von Fällen mit harten Konfoundern (Kap.2.3.) wird in Kap. 3.4. die Verteilung der weichen Konfounder in beiden Gruppen dargestellt. Dies dient der Bewertung der Vergleichbarkeit beider Gruppen.

### 3.3. Allgemeine beschreibende Daten

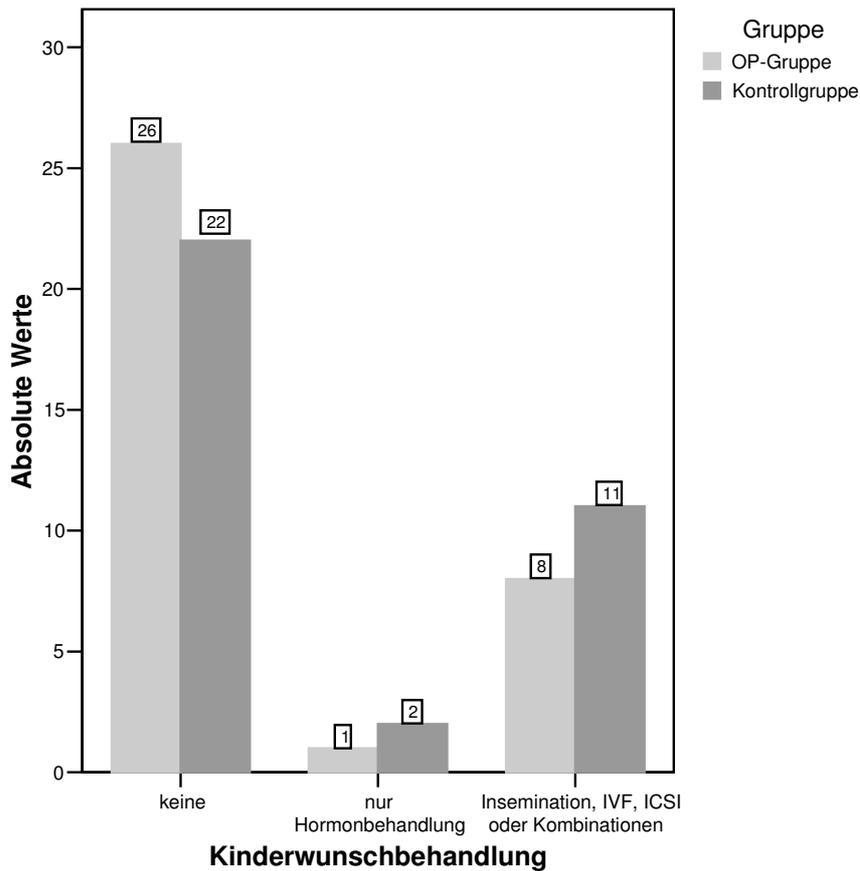
Die mütterlichen Altersgruppen zum Zeitpunkt der Geburt verteilten sich in beiden Gruppen mit dem Wert der Altersgruppe 26 bis 30 Jahre als Median. Dementsprechend fanden sich im Wilcoxon-Test keine Signifikanzen in der Altersgruppenverteilung.

Abb. 4: Mütterliche Altersverteilung



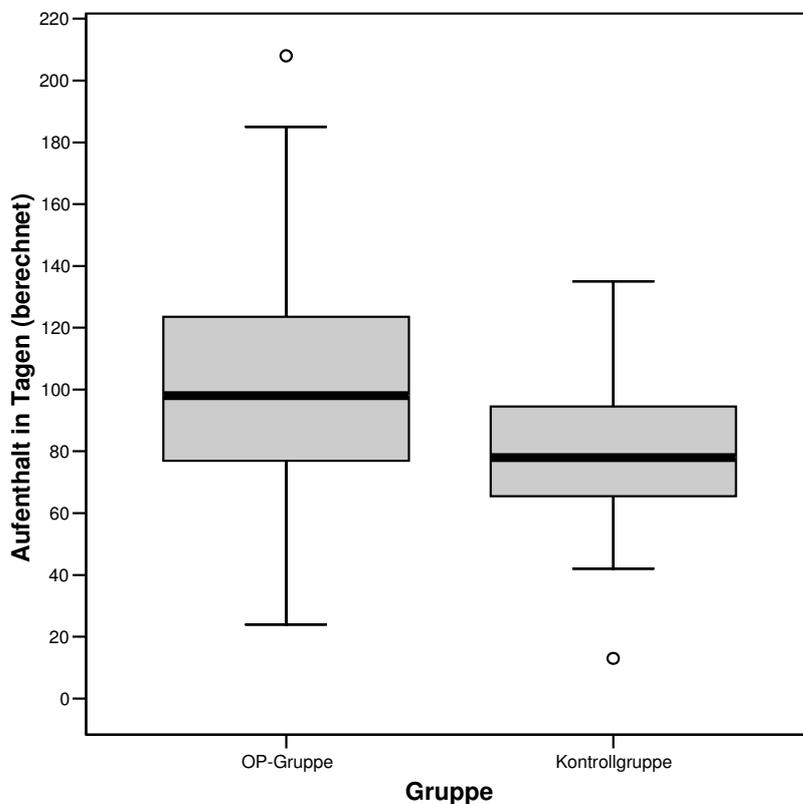
In beiden Gruppen lag überdurchschnittlich häufig eine Kinderwunschbehandlung in der mütterlichen Schwangerschaftsanamnese vor. In der OP-Gruppe unterzogen sich 9 der 35 Mütter (26%) einer Fruchtbarkeitsbehandlung, in der Kontrollgruppe waren es 13 der 35 (37%).

**Abb. 5: Kinderwunschbehandlungen im Gruppenvergleich**



Die folgende Abbildung bezieht sich auf die Dauer des kindlichen Klinikaufenthaltes in Tagen. Hiermit ist die Zeitspanne der Geburt bis zur Entlassung von der neonatologischen Station gemeint. Die OP-Gruppe zeigte im Wilcoxon-Test mit  $p < 0,05$  einen signifikant längeren Klinikaufenthalt mit einem Mittelwert von 99 Tagen [d] (Median 98 d, min. 24 d, max. 208 d) als die Gruppe der nicht am Darm operierten Kinder mit 80 d als Mittelwert (Median 78 d, min. 13 d, max. 135 d). Ausreißer waren in der OP-Gruppe Fall Nr. 18, der nach einem langen Aufenthalt von 208 d in eine andere Klinik verlegt wurde, sowie in der Kontrollgruppe Fall Nr. 124, der nach 13 d Aufenthalt letal endete.

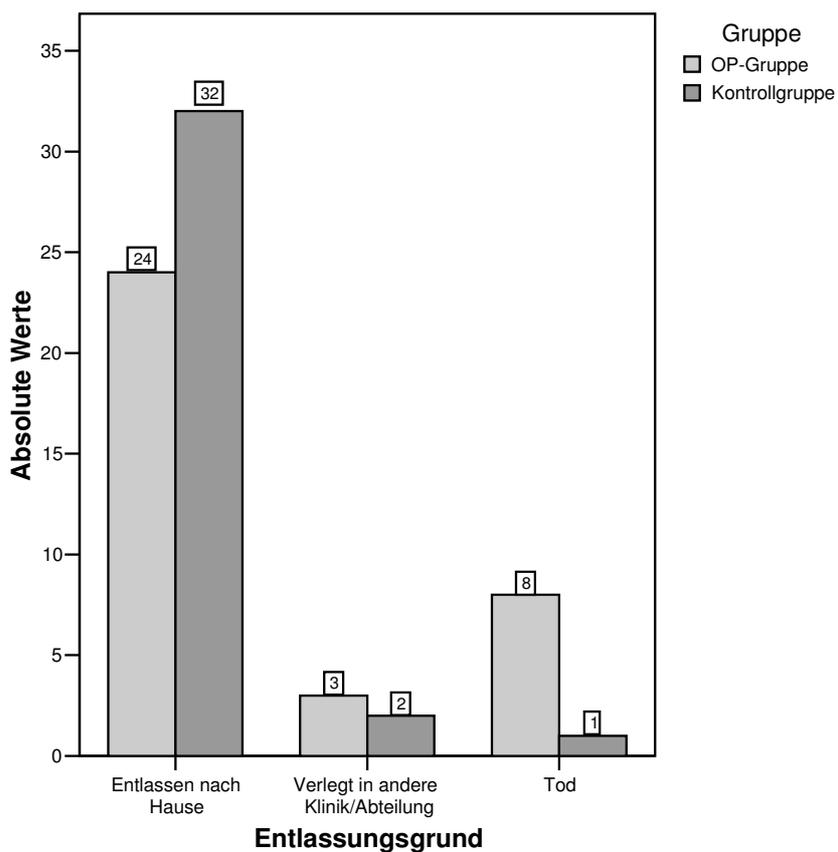
**Abb. 6: Aufenthaltsdauer auf der Neonatologie im Gruppenvergleich**



Die Dauer des Klinikaufenthaltes in der OP-Gruppe war signifikant länger (Monte-Carlo-Signifikanz, 1-seitig,  $p=0,003$ ).

Neben den Behandlungszeiträumen differierte auch das Outcome der Patienten in beiden Gruppen (Abb. 7). Während der Anteil jener Kinder, die verlegt wurden, in beiden Gruppen etwa gleich groß war (OP-Gruppe 9%, Kontrollgruppe 6%), starben achtmal so viele Kinder in der OP-Gruppe (23% zu 3%). In der OP-Gruppe konnten durch diese signifikant höheren Todesraten (Tab. 5) weniger Kinder nach Hause entlassen werden: Dies waren 68% im Vergleich zu 91% in der Kontrollgruppe. Die folgende Abbildung stellt dies in absoluten Zahlen vergleichend dar.

**Abb. 7: Patienten Outcome**



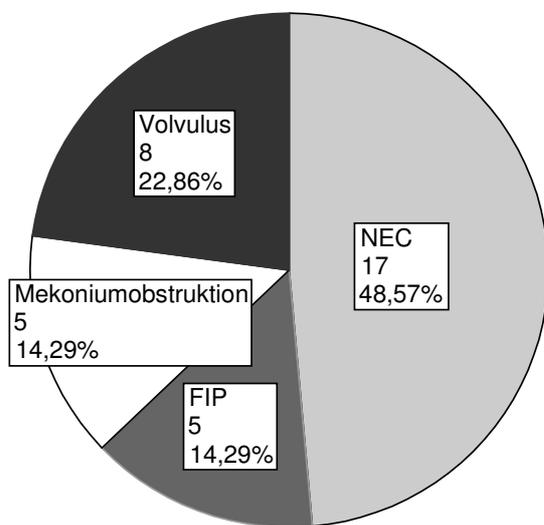
**Tab. 5: Signifikanzberechnung zum Outcome**

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
McNemar-Bowker-Test	9,000	3	0,029
Anzahl der gültigen Fälle	35		

Die folgende Abbildung bezieht sich nur auf die OP-Gruppe und zeigt die unter der Operation gestellte Diagnose des akuten Abdomens (Diagnose laut OP-Bericht). Die NEC wurde bei fast der Hälfte der operierten Kinder diagnostiziert, bei etwa einem Viertel ein Volvulus und bei den restlichen Kindern zeigte sich eine Mekoniumobstruktion oder FIP als OP-Diagnose. Kinder mit anderen OP-Diagnosen wurden entsprechend den Einschlusskriterien (Kap. 2.2.) aus der Studie ausgeschlossen.

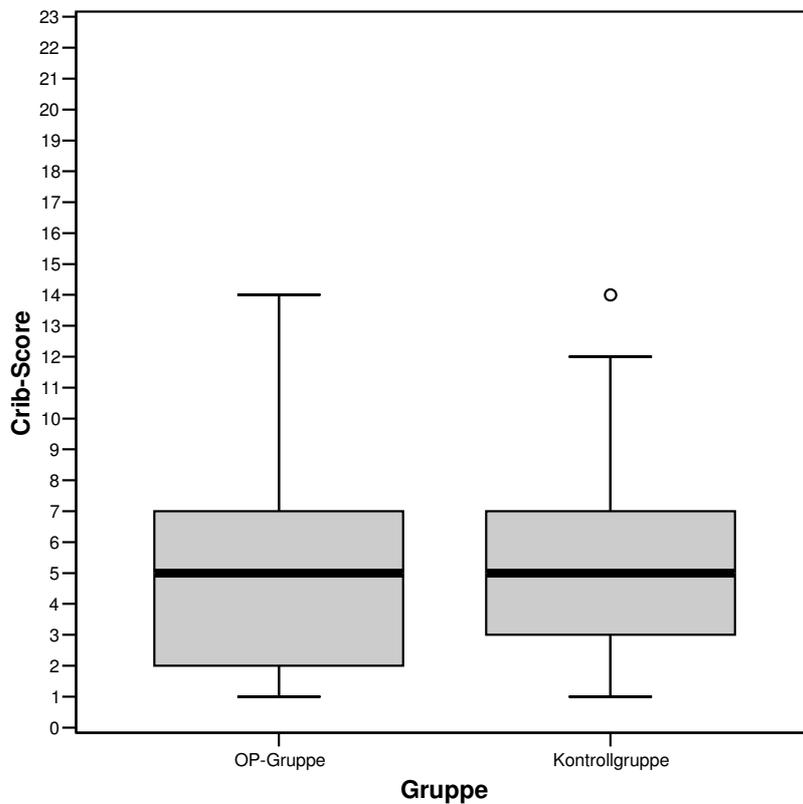
**Abb. 8: Diagnosen in der OP-Gruppe in absoluten Zahlen und mit prozentuellem Anteil**



### 3.4. Verteilung weicher Konfounder in beiden Gruppen

Die weichen Konfounder werden nun folgend dargestellt, um mögliche erhebliche Unterschiede in beiden Gruppen zu erkennen. Es zeigten sich beinahe identische CRIB-Scores in beiden Gruppen (Mediane lagen identisch bei 5, min. und max. waren in beiden Gruppen identisch mit 1 bzw. 14). In der Kontrollgruppe wurde der Maximalwert statistisch als Ausreißer gewertet (Fall Nr. 118).

Abb. 9: CRIB-Score



Die folgende Tabelle stellt Daten mit Aussagekraft zum Entwicklungsstand der Neugeborenen sowie deren funktionelle Organreife im Gruppenvergleich dar, aus denen man Rückschlüsse zur allgemeinen Entwicklung und damit auch der Reife und Funktionsfähigkeit des gastrointestinalen Systems beider Gruppen ziehen kann.

**Tab. 6: Entwicklung / Organreife im Gruppenvergleich**

		Gruppe			
		OP-Gruppe		Kontrollgruppe	
		Anzahl	%	Anzahl	%
Gewichtszentile bei Geburt	eutroph	16	48%	17	52%
	hypotroph (<10. Perz.)	8	47%	9	53%
	hypotroph (<3. Perz.)	11	55%	9	45%
Mehrlings-SS	Einling	23	52%	21	48%
	Zwilling	10	53%	9	47%
	Drilling	2	29%	5	71%
IVH	keine	26	46%	31	54%
	Grad1	4	57%	3	43%
	Grad2	2	67%	1	33%
	Grad3	2	100%	0	0%
	Grad4	1	100%	0	0%
RDS	nein	11	42%	15	58%
	ja	24	55%	20	45%

Die Entwicklung der Kinder beider Gruppen wird hier anhand von Daten zur Gewichtszentile und vorhandenen Mehrlingsschwangerschaften dargestellt. Geburtsgewicht und Gestationsalter geben zum Entwicklungsstand ebenso Informationen, werden hier jedoch nicht dargestellt, da sie aufgrund ihrer Anwendung als Matched Pair Kriterien bereits in beiden Gruppen identisch vorlagen (s. Kap 3.2.). Im unteren Teil von Tab. 6 wird zudem die Organreife anhand der Häufigkeit von IVH und RDS in beiden Gruppen verglichen.

Die folgende Tabelle zeigt hämodynamische Befunde mit dem pathogenetischen Hintergrund, dass bei gestörter Hämodynamik auch die Darmpassagezeit verändert wird (s. Kap 1.4.).

**Tab. 7: Hämodynamische Befunde im Gruppenvergleich**

		Gruppe			
		OP-Gruppe		Kontrollgruppe	
		Anzahl	%	Anzahl	%
Herzfehler	VSD	3	100%	0	0%
	ASD	6	40%	9	60%
	Trikuspidalinsuffizienz	0	0%	2	100%
	Aortenklappeninsuffizienz	1	100%	0	0%
	keine	25	51%	24	49%
PDA	nein	14	42%	19	58%
	Ja	21	57%	16	43%
Plazentainsuffizienz	keine Insuffizienz	27	48%	29	52%
	Präeklampsie	4	80%	1	20%
	HELLP-Syndrom	3	50%	3	50%
	Insuffizienz nicht genauer bezeichnet	1	33%	2	67%

Bei der Variable „Herzfehler“ wurden nur solche, die hämodynamisch als relevant beschrieben wurden, erfasst. Die Angaben zur Plazentainsuffizienz in beiden Gruppen weisen auf eine mögliche pränatale hämodynamische Unterversorgung hin.

In der folgenden Tabelle wird die pränatale Medikation verglichen, welche ebenfalls ein weicher Konfounder ist.

**Tab. 8: Pränatale Medikamentenverwendung im Gruppenvergleich**

		Gruppe			
		OP-Gruppe		Kontrollgruppe	
		Anzahl	%	Anzahl	%
Betamethason präpartal	kein	9	75%	3	25%
	ja	26	45%	32	55%
Magnesiumsulfat präpartal	kein	29	54%	25	46%
	ja	6	38%	10	62%
Antibiotika präpartal	keine	14	42%	19	58%
	ja	21	57%	16	43%

Die restlichen weichen Konfounder lassen sich als perinatale Befunde zusammenfassen und sind nachfolgend im Gruppenvergleich dargestellt.

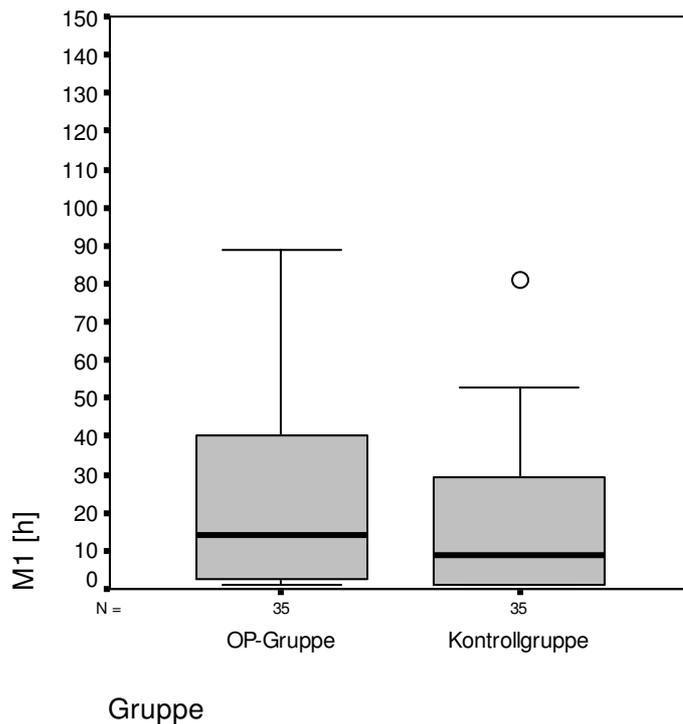
**Tab. 9: Perinatale Befunde im Gruppenvergleich**

		Gruppe			
		OP-Gruppe		Kontrollgruppe	
		Anzahl	%	Anzahl	%
Tokolyse bei Geburt	keine	21	57%	16	43%
	ja	14	42%	19	58%
Geburtsmodus	spontan	12	75%	4	25%
	Sektio	23	43%	31	57%
perinatale Hypoxie / Ischämie	nein	31	49%	32	51%
	ja	4	57%	3	43%

### 3.5. Spezielle Ergebnisse in Bezug auf den Mekoniumabgang

Die folgende Abbildung und Tabelle zeigen M1 in Lebensstunden [h] nach der Geburt, ermittelt anhand der individuellen Pflegekurven, in welchen die ersten Mekoniumabgänge als M oder Mspur dokumentiert sind.

Abb. 10: Erster Mekoniumabgang (M1) in Lebensstunden [h]



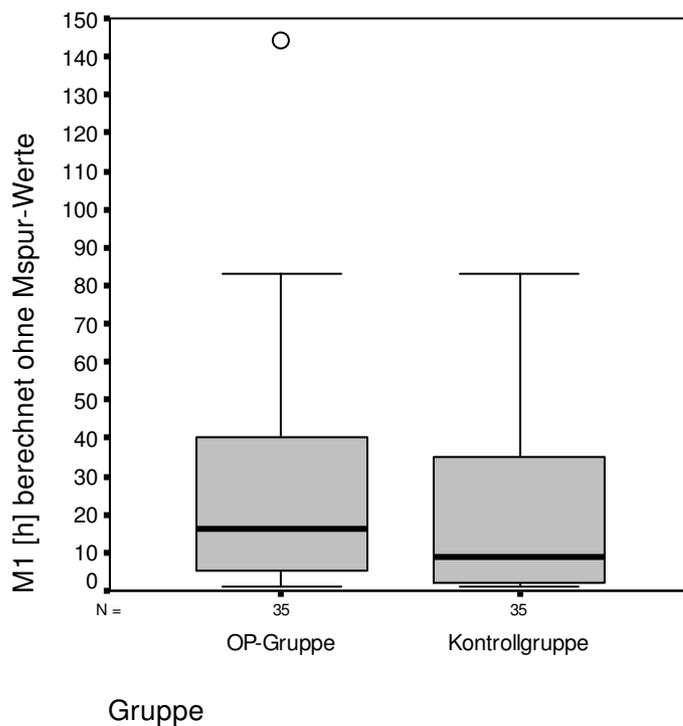
Tab. 10: M1 in beiden Gruppen

M1 in beiden Gruppen							
	N	Mittelwert	Min	Max	Perzentile		
					25.	50. (Median)	75.
M1 [h] OP-Gruppe	35	32,17	1	242	2,00	14,00	41,00
M1k [h] Kontrollgruppe	35	18,20	1	81	1,00	9,00	30,00

Der Wilcoxon-Test zeigte bei der einseitigen Hypothese „M1 in OP-Gruppe > M1 in Kontrollgruppe“ einen nicht signifikanten Unterschied ( $p=0,085$ ).

In dieser Berechnung von M1 kann als M1-Wert in manchen Fällen ein Mspur-Wert erhoben worden sein. Mspur wurde vom Pflegepersonal sowohl bei geringen selbstständig abgesetzten Mekoniummengen dokumentiert, als auch in solchen Fällen, wo durch Fiebermessen „künstlich“ geringe Mekoniumabgänge resultierten. Da im letzteren Falle eher von einem manipulierten und nicht einem wirklich selbstinduziertem Mekoniumabgang ausgegangen werden kann, folgt nun als Gegenüberstellung zu den bisherigen M1-Daten eine Darstellung von M1 ohne Mspur-Werte. Dabei wurden bei den Fällen, welche Mspur als M1 hatten, anstatt Mspur das danach erste dokumentierte M als M1 gewertet.

**Abb. 11: Erster Mekoniumabgang in Lebensstunden [h] ohne Mspur**



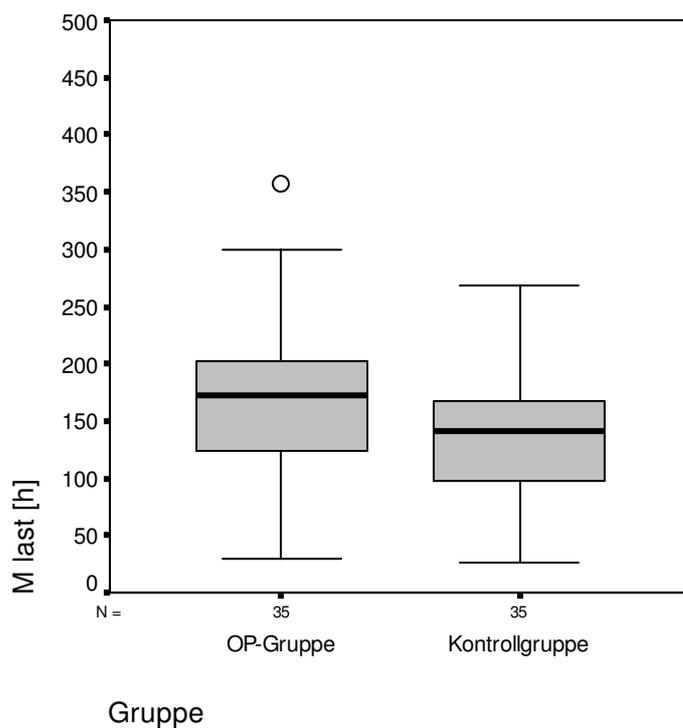
**Tab. 11: M1 [h] ohne Mspur in beiden Gruppen**

Deskriptive Statistiken							
	N	Mittelwert	Min	Max	Perzentile		
					25.	50. (Median)	75.
M1 [h] ohne Mspur OP-Gruppe	35	36,00	1	242	3,00	16,00	41,00
M1k [h] ohne Mspur Kontrollgruppe	35	21,77	1	83	1,00	9,00	36,00

Der Wilcoxon-Test zeigte bei der einseitigen Hypothese „M1 ohne Mspur in OP-Gruppe > Kontrollgruppe“ einen nicht signifikanten Unterschied ( $p=0,140$ ).

Mlast, der letzte Mekoniumabgang bevor normaler Stuhl abgesetzt wird, war in der OP-Gruppe verspätet. Dieses Ergebnis bestätigt unsere Hypothese. Die folgende Abbildung stellt Mlast in Lebensstunden dar.

**Abb. 12: Letzter Mekoniumabgang in Lebensstunden [h]**



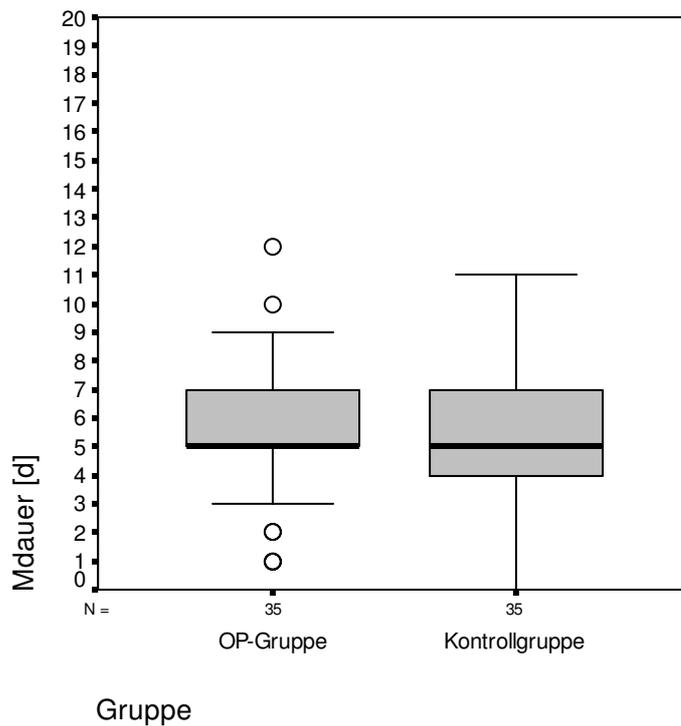
**Tab. 12: Mlast in beiden Gruppen**

Mlast in beiden Gruppen							
	N	Mittelwert	Min	Max	Perzentile		
					25.	50. (Median)	75.
M last [h] Op-Gruppe	35	177,71	29	696	122,00	172,00	207,00
M lastk [h] Kontrollgruppe	35	139,83	27	269	97,00	141,00	168,00

Der Wilcoxon-Test zeigte bei der einseitigen Hypothese „Mlast in OP-Gruppe > in Kontrollgruppe“ einen signifikanten Unterschied ( $p=0,033$ ).

Die Dauer des Mekoniumabganges wurde durch Subtraktion von M1 von Mlast berechnet. Diese Dauer ist in der folgenden Abbildung und Tabelle in Tagen (nicht Lebenstage) dargestellt.

**Abb. 13: Dauer des Mekoniumabganges umgerechnet in Tagen [d]**



**Tab. 13: Mdauer in beiden Gruppen**

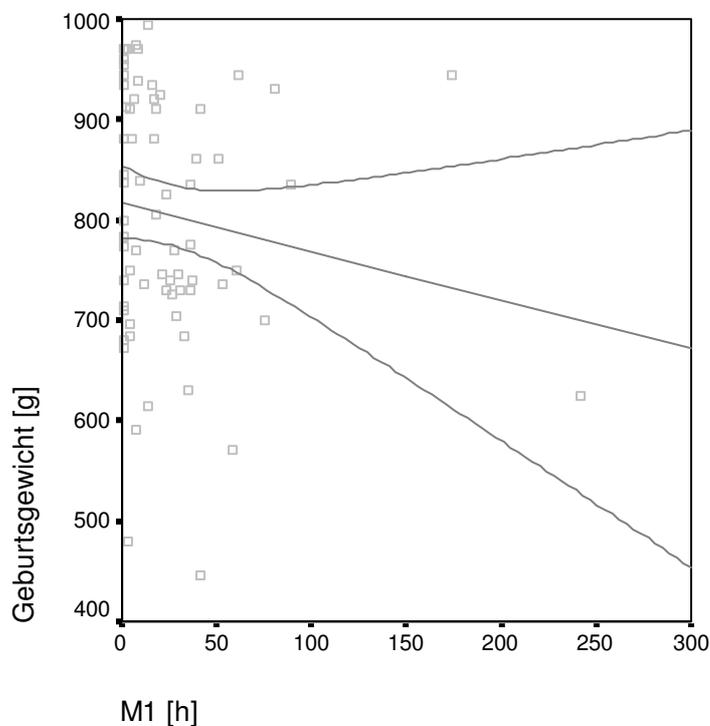
Mdauer in beiden Gruppen							
	N	Mittelwert	Min	Max	Perzentile		
					25.	50. (Median)	75.
Mdauer [d] OP-Gruppe	35	6,03	1	25	5,00	5,00	7,00
Mdauer [d] Kontrollgruppe	35	5,09	0	11	4,00	5,00	7,00

Der Wilcoxon-Test zeigte bei der einseitigen Hypothese „Mdauer in OP-Gruppe > in Kontrollgruppe“ einen nicht signifikanten Unterschied ( $p=0,172$ ).

Zusammengefasst war der Mekoniumabgang in der OP-Gruppe in Bezug auf sowohl M1 als auch Mlast verspätet, sodass die Dauer des Mekoniumabganges (Zeitraum M1 bis Mlast) zwar verspätet eintrat, jedoch nicht länger anhielt als in der Kontrollgruppe.

Bei der Berechnung der Vielzahl an Einflussfaktoren auf den Mekoniumabgang stellten sich als solche besonders das Geburtsgewicht, der CRIB-Score sowie der Zeitpunkt der enteralen Ernährung dar. Diese Korrelationen sind nun folgend in Abb.14 bis 16 jeweils für beide Gruppen zusammengefasst dargestellt.

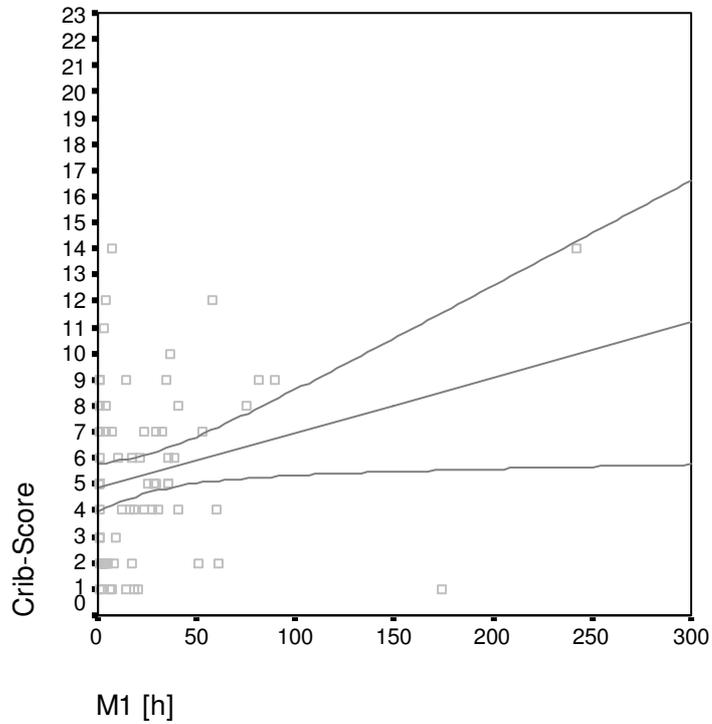
**Abb. 14: Korrelation Geburtsgewicht und M1 [h] beider Gruppen**



Tendenziell zeigt sich, dass ein niedriges Geburtsgewicht mit einem verspäteten Zeitpunkt für M1 einherging. Die Abb. 14 zeigt in ihrer Gesamtheit diese Tendenz (dargestellt durch die mittlere Gerade): Je geringer das Geburtsgewicht, desto später erfolgte M1. Die obere und untere Kurve stellt jeweils die Standardabweichung dar.

Ebenso korrelierte der CRIB-Score als Ausdruck für den Reifegrad eines Neugeborenen mit dem Zeitpunkt des ersten Mekoniumabganges.

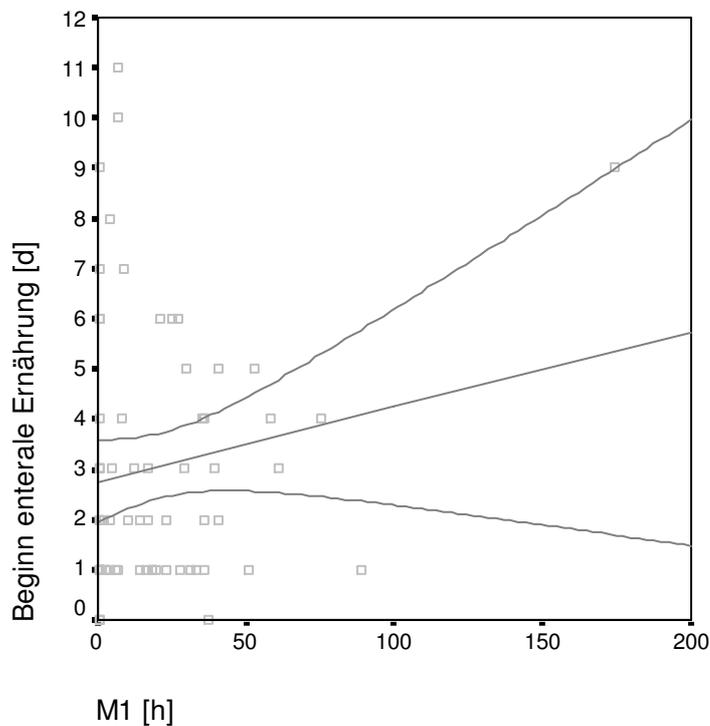
**Abb. 15: Korrelation CRIB Bewertung und M1 [h] beider Gruppen**



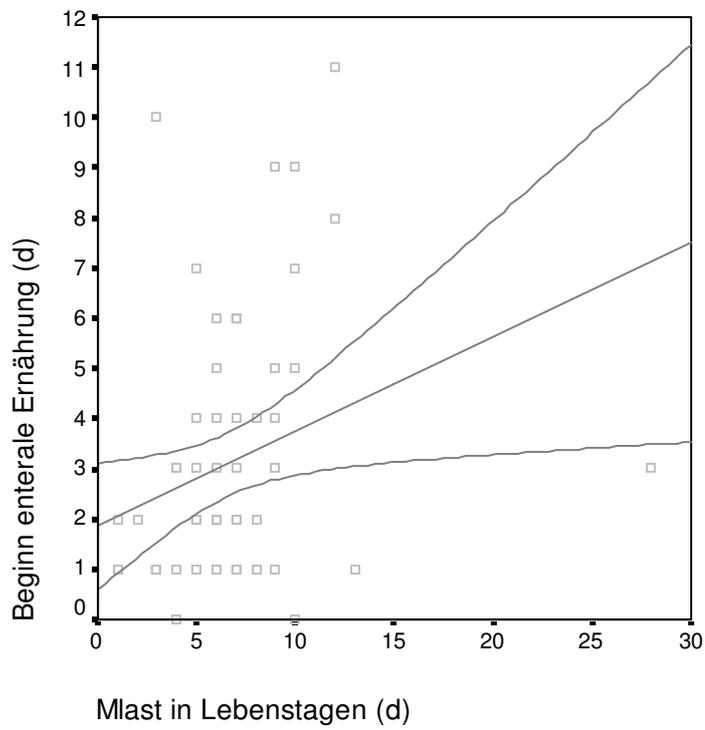
Tendenziell zeigt sich hier, dass Kinder mit niedrigem CRIB-Score (entsprechend einem eher reifen Neugeborenen mit guter Anpassung) früher M1 absetzten.

Um die erste dauerhafte enterale Zusatzernährung festzulegen, wurde für jedes Kind berechnet, ab welchem Lebenstag es erstmalig über einen Mindestzeitraum von 48 Stunden regelmäßig enteral ernährt wurde und dabei keinen übermäßigen Reflux oder Erbrechen hatte. Für sechs Fälle konnte keine dauerhafte Zusatzernährung ermittelt werden, da sie entweder wiederholt erbrachen, ein verstärkter Reflux dokumentiert wurde oder die Ernährung unterbrochen wurde. Anhand der folgenden Abb. 16 bis 18 zeigt sich die Tendenz: je früher eine dauerhafte enterale Nahrungsaufnahme erfolgen konnte, desto schneller wurde auch Mekonium abgesetzt (M1 und Mlast) und desto zügiger war die Dauer, bis das gesamte Mekonium abgesetzt war und Stuhl folgte (Mdauer).

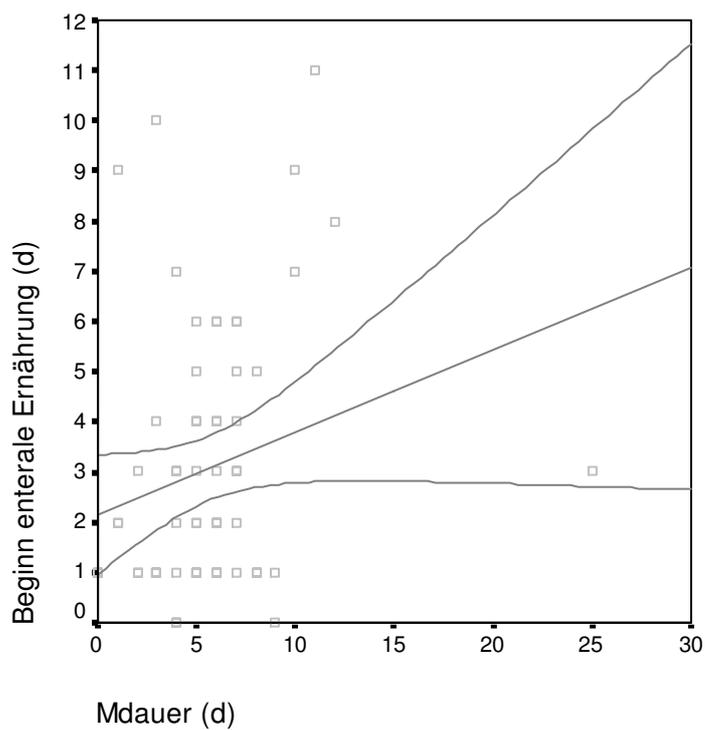
**Abb. 16: Korrelation dauerhafter enteraler Nahrungsaufnahme und Zeitpunkt M1 [h] beider Gruppen**



**Abb. 17: Verhältnis dauerhafter enteraler Nahrungsaufnahme und Zeitpunkt Mlast [d] beider Gruppen**

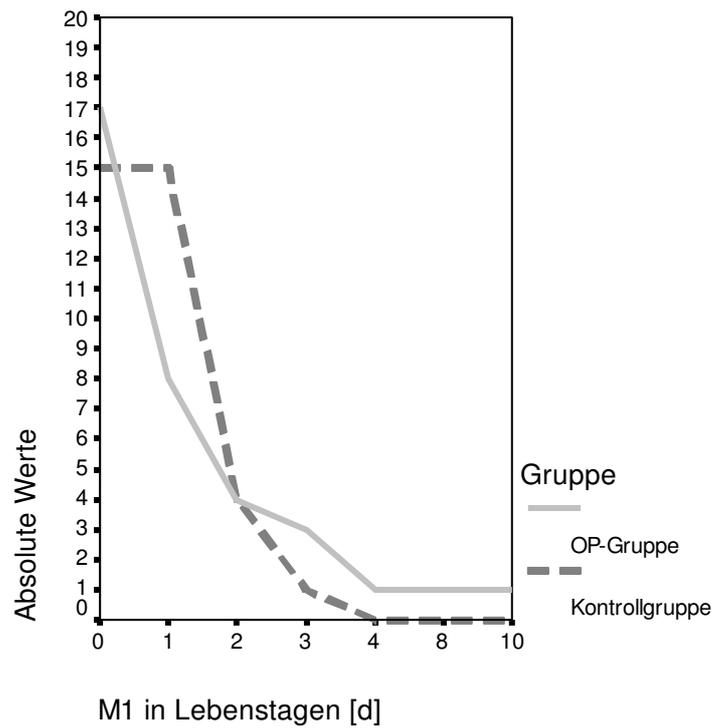


**Abb. 18: Verhältnis dauerhafter enteraler Nahrungsaufnahme und Mdauer [d] beider Gruppen**



Die M1-Zeitpunkte waren in den beiden untersuchten Gruppen nicht identisch. In der OP-Gruppe wurde M1 im Vergleich zur Kontrollgruppe verspätet abgesetzt. Die folgende Abbildung zeigt, wie häufig bestimmte Zeitpunkte von M1 in beiden Gruppen vorkamen.

**Abb. 19: Häufigkeit bestimmter M1 Zeitpunkte im Gruppenvergleich**



M1 wurde in beiden Gruppen hauptsächlich innerhalb der ersten drei Lebenstage abgesetzt. Ab dem 4. Lebenstag zeigten sich M1-Werte nur noch in der OP-Gruppe.

## **4. Diskussion**

Die in Studien noch vergleichsweise wenig untersuchte Patientengruppe der ELBW-Neugeborenen fällt, neben anderen unreifebedingten medizinischen Problemen, häufig durch abdominelle Probleme auf. Anhand der vorliegenden Datenerhebung wird der klinische Eindruck der Kinderchirurgen der Charité bestätigt, dass ELBW-Kinder mit abdominellen Problemen häufig einen verspäteten Mekoniumabgang haben. Unsere klinische Frage lautet, inwiefern der Zeitpunkt des Mekoniumabganges als klinischer Marker für abdominelle Probleme bis hin zum akuten Abdomen geeignet ist. Weiterführendes Ziel ist, frühzeitig ab einem definierten verspäteten Mekoniumabgang durch orale oder rektale Verabreichung von ACC zu intervenieren und damit die Gefahr der Ausbildung eines akuten Abdomens bei dieser Patientengruppe zu reduzieren.

### **4.1. Einschätzung der Vergleichbarkeit**

Die Mekoniumpassagezeit ist durch eine Vielzahl von möglichen Einflussvariablen (Konfoundern) beeinflusst und damit schwer vergleichbar. Ziel war es, einen ausgewogenen Mittelweg zwischen Verkleinerung der Fallzahlen durch strenge Einschlusskriterien und große Fallzahlen durch unzureichend definierte Ausschlusskriterien zu finden. Es wurden daher Kinder mit mindestens einem „harten“ Konfounder von vorn herein ausgeschlossen, während Kinder mit „weichen“ Konfoundern der Erfassung erhalten blieben. Zur Sicherstellung der Vergleichbarkeit wurde die Verteilung der „weichen“ Konfounder in beiden Gruppen erfasst und beschrieben (s. Kap. 2.5. und 3.4.).

Zudem wurden mit Hilfe des in Patienten und Methoden beschriebenen Matched Pair Systems nur Kinder mit ähnlicher Ausgangssituation verglichen. Von den Matched Pair Kriterien muss als wichtigstes das Kriterium Gestationsalter hervorgehoben werden, da in der Literatur besonders die Frühgeburtlichkeit mit verzögerter Passagezeit assoziiert beschrieben wird [Jhaveri, 1987; Chih, 1991; Weaver, 1993; Wang, 1994; Kumar, 1995; Siddiqui, 1997; Gulcan, 2006]. Jhaveri, Wang und Meetze beschreiben das Geburtsgewicht ohne Einfluss auf die Mekoniumpassage, wohl aber das Gestationsalter [Jhaveri, 1987; Meetze, 1993; Wang, 1994].

Für die Erstellung der Vergleichsgruppe war es das Ziel, einen ausgewogenen Mittelweg zwischen einer möglichst großen Fallzahl der Vergleichsgruppe einerseits bei bestmöglicher Vergleichbarkeit der Fälle andererseits zu finden. Da die Matched Pair Kriterien zum Zwecke der Vergleichbarkeit bewusst eng gefasst wurden, blieben nur wenige anwendbare Vergleichsfälle im Patientenpool übrig - oft nur einer, manchmal keiner. Die Alternative im Studiendesign wäre gewesen, die Matched Pair Kriterien an der Zahl zu reduzieren oder weniger eng zu definieren und dafür auf einen OP-Fall jeweils zwei Kontrollfälle ermitteln zu können. Bei der statistischen Beratung wurde statt einer solchen 1:2 die angewandte 1:1 Gruppenegegenüberstellung empfohlen, da die Vergleichsqualität vorrangig der Vergleichsquantität ist.

Aufgrund des Matched Pair Systems findet sich in den Gruppen eine Gleichverteilung bei Geschlecht, Geburtsgewicht, Gestationsalter, Station und Geburtsjahr (Abb. 2 und 3 sowie Tab. 4), was als Voraussetzung für die statistische Bewertung geplant war. Die Literaturrecherche führte zum Entschluss der Matched Pair Kriterien „identisches Geburtsgewicht“ und „identisches Gestationsalter“. In der Literatur finden sich in der Überzahl Arbeiten, welche diese Variablen als Einflussfaktoren für den Mekoniumabgang beschreiben [Jhaveri, 1987; Chih, 1991; Weaver, 1993; Wang, 1994; Kumar, 1995; Siddiqui 1997; Gulcan, 2006], während in der Arbeit von Mangurten kein Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht, Gestationsalter und Mekoniumpassage beschrieben wird [Mangurten, 1973]. Das Matched Pair Kriterium „identische Station“ beruht auf der Überlegung, dass nur auf identischen Stationen gleiche Einflussfaktoren auf die Mekoniumpassage vorhanden sind, da z.B. die Anwendung von Medikamenten und Ernährungsrichtlinien auf verschiedenen Stationen unterschiedlich sind. Die Tatsache, dass solche Standards sich über die Jahre verändern können, führte zum Matched Pair Kriterium „identisches Geburtsjahr“. Das fünfte und letzte Matched Pair Kriterium „identisches Geschlecht“ beruht auf rein statistischer Bedeutung, da in der Literatur lediglich von einem Autor eine Korrelation zwischen Geschlecht und Mekoniumpassagezeit beschrieben wird [Verma, 1993], während die anderen hier zitierten Autoren keinen signifikanten Einfluss des Geschlechts auf die Passagezeiten beschreiben.

Die fast identischen CRIB-Scores (Abb. 9) in beiden Gruppen zeigen die Wirksamkeit des Matched Pair Systems, da die jeweiligen Paarungen mit identischem Geburtsgewicht und Gestationsalter zusammengestellt wurden und diese beiden Variablen auch Bestandteil des CRIB-Scores sind. Cockburn beschreibt diesen Score als „robusten Index für das initiale neonatale Risiko, welcher akkurater als nur das Geburtsgewicht ist“ [Cockburn, 1993].

Demzufolge bietet der CRIB-Score eine gute Aussage zur generellen Reife und Anpassung von VLBW und ELBW Neugeborenen. Wie in Kap. 1.4. beschrieben, hat die Reife Auswirkungen auf den Zeitpunkt des Mekoniumabganges. Die Gleichverteilung der CRIB-Scores in beiden Gruppen werten wir als unabdingbar für die Vergleichbarkeit beider Gruppen.

## **4.2. Einschätzung der Fallzahlen**

Bei den am Darm operierten Kindern unter 1000 g handelt es sich generell um eine limitierte Patientengruppe, die an der Charité seit 1995 sicher erfasst ist. Im Laufe der Folgejahre nehmen die erfassten Fallzahlen zu. Durch die Verbesserung neonataler Regimes zeigt die Behandlung der ELBW-Patientengruppe seltener schwerwiegende pulmonale und cerebrale Komplikationen, die zu früheren Zeiten häufig letal endeten. Durch diese verbesserten Überlebensraten der ELBW-Kinder tun sich neue Probleme auf, wie z.B. abdominelle Komplikationen. Bei einer Gesamtzahl von insgesamt 70 verglichenen Fällen (je Gruppe 35 Fälle) lässt sich nur eine beschreibende Statistik anwenden. Das Matched Pair System ermöglicht bei der statistischen Berechnung den Vorteil, verbundene Fälle zu haben, die somit anhand von McNemar-Bowker- und Wilcoxon-Tests berechnet werden können. Diese Testverfahren eignen sich auch für kleine Fallzahlen. Eine prospektive Folgestudie mit größeren Fallzahlen ist notwendig, um statistisch genauere Aussagen zu erhalten.

## **4.3. Einschätzung der Ergebnisse**

Die deutlich längere Behandlungsdauer der OP-Gruppe (Abb. 6) erklärt sich durch die operative Behandlungsnotwendigkeit der Darmunreife. Demgegenüber ist die Behandlungsdauer der Kontrollgruppe immer noch beträchtlich, da die Kinder dieser Gruppe aufgrund ihres identisch niedrigen Geburtsgewichts von < 1000 g in der Regel ebenso an den unreifebedingten Problemen verschiedener Organsysteme leiden. Auffällig ist in der OP-Gruppe die breitere Spanne zwischen den Minimal- (24 d) und Maximalwerten (208 d) des Krankenhausaufenthaltes. Hier spielen sicherlich sowohl die Schwere des OP-Befundes sowie mögliche postoperative Komplikationen eine Rolle.

Das in der OP-Gruppe deutlich schlechtere Outcome lässt offen, ob in dieser Gruppe mehr Kinder sterben, weil sie bereits ein akutes Abdomen entwickelt haben - die Operation also nicht mehr helfen kann - oder ob sich das schlechtere Outcome eher durch die Komplikationen der

durchgeführten Operation begründet - die Operation also nicht zumutbar ist. Der Zeitpunkt des Mekoniumabganges könnte klinisch als Marker genutzt werden, um Kindern mit verspäteter Mekoniumausscheidung eine daraus resultierende OP zu ersparen, indem frühzeitig ACC oral oder rektal verabreicht wird.

#### **4.4. Einschätzung der weichen Konfounder**

Aufgrund der Vielzahl der Einflussfaktoren und gleichzeitig der relativ kleinen Zahl N der untersuchten Kinder finden sich in den beiden Gruppen nicht immer Gleichverteilungen bezüglich der einzelnen weichen Konfounder. Nimmt man jedoch die weichen Konfounder in ihrer Summe (Tab. 6 bis 9), so bildet sich eine stärkere Gleichverteilung. Unter der Voraussetzung, dass es die Summe der weichen Konfounder ist, welche insgesamt auf die Darmpassage und damit den Mekoniumabgang wirkt, hebt sich der Einfluss einzelner ungleichverteilter Konfounder in ihrer Summe wieder auf.

In Tab. 6 ist das RDS als weicher Konfounder aufgeführt, da es als Symptom der Frühgeburtlichkeit signifikant häufig in Assoziation mit verspäteter Passage des ersten Stuhls beschrieben wird [Jhaveri, 1987; Chih, 1991; Gulcan, 2006]. Pathophysiologisch wird dabei angenommen, dass Kinder mit einem RDS aufgrund von Hypoxie und exzessiver Luftansammlung im Magen eine verzögerte Magenentleerung haben [Chih, 1991]. Ebenso wird in der Literatur die IVH, ein Zeichen der Organunreife bei Frühgeborenen, als Risikofaktor für eine intestinale Perforation beschrieben [Raghuveer, 1996].

In Tab. 7 werden hämodynamische Befunde gegenübergestellt und unter anderem die Häufigkeit der Plazentainsuffizienz verglichen. Diese wurde erfasst, da sich die postnatale Mekoniumausscheidung bei pränatalen Perfusionstörungen verzögern kann [Robel-Tillig, 2000 und 2002]. Krasna beschreibt eine Häufung von mütterlicher Eklampsie mit kindlichem Mekoniumpropf [Krasna, 1996]. Das in Tab. 7 dargestellte größere Vorkommen eines PDA in der OP-Gruppe zur Kontrollgruppe entspricht den Ergebnissen von Suc sowie Raghuveer, die einen PDA als einen signifikanten Risikofaktor für gastrointestinale Störungen berechnet haben [Suc, 1992; Raghuveer, 1996].

Beim Vergleich pränataler Medikamentenverwendung (Tab. 8) zeigt sich eine häufigere Anwendung von präpartal verabreichtem Betamethason zur Lungenreifeinduktion in der Kontrollgruppe (32) gegenüber der OP-Gruppe (26). In der Literatur wird von manchen Autoren

ein signifikant beschleunigender Effekt von Betamethason auf den Mekoniumabgang beschrieben [Kumar, 1995], wobei andere Autoren dies nicht bestätigen können [Gulcan, 2006].

Die pränatale Einnahme von Magnesiumsulfat durch die Mutter ist gehäuft mit kindlichem Mekonimpfropf [Krasna, 1996], sowie verspäteter Stuhlpassage assoziiert [Gulcan, 2006; Brazy, 1982]. Dies wird pharmakokinetisch mit der Plazentagängigkeit von Magnesiumsulfat begründet. In einer zu dieser Fragestellung angelegten prospektiven Studie durch Riaz konnte kein Einfluss von Magnesiumsulfat auf den Zeitpunkt von M1 beobachtet werden. Ebenso beschreiben Kumar, Jhaveri und Verma in ihren retrospektiven Erfassungen keinen Einfluß von Magnesiumsulfat auf M1 [Jhaveri, 1987; Verma, 1993; Kumar, 1995; Riaz, 1998].

Bei unseren Daten korreliert eine Verzögerung des Mekoniumabganges am deutlichsten mit den Variablen Geburtsgewicht, der CRIB-Score Bewertung und dem Zeitpunkt der enteralen Nahrungsaufnahme: Abb. 14 stellt den Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und M1 in Lebensstunden aller 70 Fälle zusammengefasst dar. In unserer Datenerhebung bestätigt sich die Aussage von Suc, dass Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht tendenziell später M1 absetzen [Suc, 1992]. Da die erfassten Kinder in der Regel ein niedriges Geburtsgewicht aufgrund Frühgeburtlichkeit haben, unterstützt dies unsere pathogenetische Annahme (Kap. 1.4.), dass ein unreifes gastrointestinales System Mekonium verzögert absetzt. Die Zeichen von Frühgeburtlichkeit spiegelt auch der CRIB-Score wieder, wodurch sich in Abb. 15 ebenso ein Zusammenhang zwischen CRIB-Score und M1 darstellen lässt. Daraus bestätigt sich, dass ein unreifes gastrointestinales System Mekonium eher verzögert absetzt. Bezugnehmend auf Abb. 16 bis 18 begünstigt in unserer Studie eine frühe enterale Nahrungsaufnahme den Zeitpunkt von M1 und Mlast, sodass die daraus resultierende Mdauer ebenfalls beschleunigt wird. Außer der Arbeit von Mangurten [Mangurten, 1973] werden in der Literatur verzögerte Passagezeiten in signifikante Korrelation mit verzögertem enteralem Füttern bei Frühgeborenen, [Weaver, 1993; Gulcan, 2006], LBW-Neugeborenen [Chih, 1991] und VLBW-Neugeborenen [Jhaveri, 1987; Wang, 1994; Shim, 2007] gesetzt. Weaver beschreibt steigende Nahrungsmenge in Relation zur steigenden Stuhlfrequenz bei insgesamt 844 Neugeborenen, die alle ein Geburtsgewicht < 1850 g hatten. Weaver zeigt in seiner Untersuchung, dass über 30% der Frühgeborenen ihr erstes Mekonium erst später als am zweiten Lebenstag absetzen, abhängig von Menge und Zusammensetzung der Milchmahlzeiten [Weaver, 1993]. Auch in der Studie von Mihatsch zeigt sich der Zusammenhang zwischen Fütterungsmenge und Ausscheidung von Mlast, indem eine inverse Korrelation zwischen dem Fütterungsvolumen am 14. Lebenstag und dem Zeitpunkt der Mlast-Passage beschrieben wird [Mihatsch, 2001]. Im Vergleich von Abb. 16 zu Abb. 17 zeigt

sich eine stärkere Korrelation zwischen enteraler Ernährung und Mlast als zwischen enteraler Ernährung und M1. Diese Tendenz wurde in anderen Studien ebenso festgestellt und darin begründet, dass die Passage von M1 lediglich ein Indikator der terminalen Dickdarmfunktion ist, während Mlast als Repräsentant der totalen Ausscheidung von Mekonium ein guter Parameter für Nahrungstoleranz ist [Mihatsch, 2001]. Lucas vermutet, dass frühe enterale Nahrungsaufnahme die postnatale Sekretion von Plasma-Motilin triggert und damit die gastrointestinale Passagezeit beschleunigt [Lucas, 1979 und 1980]. Der logisch erscheinende Zusammenhang zwischen enteraler Nahrungstoleranz und dem Zeitpunkt der Mekoniumausscheidung könnte jedoch einen anderen Grund haben, der klinisch schwer erfassbar ist: So könnte es sein, dass jene Kinder, die aufgrund von gastrointestinalen Beschwerden (z.B. Erbrechen / Reflux) noch keine enterale Zusatznahrung erhalten, eine verlängerte Passagezeit haben. Dies liegt jedoch möglicherweise nicht an der späten enteralen Nahrungsaufnahme, sondern an den gastrointestinalen Beschwerden selber. Anders ausgedrückt: Gesunde Kinder, die sowieso zügig ihr Mekonium absetzen würden, erhalten in der Regel frühzeitig enterale Kost, wodurch der Eindruck entstehen könnte, frühe enterale Kost beschleunige den Mekoniumabgang. In diesem Zusammenhang deuten wir bei den vorliegenden Ergebnissen die enterale Ernährung weniger als echten Risikofaktor für verspäteten Mekoniumabgang, sondern eher mit spätem Mekonium korrelierend, weil gerade bei OP-Kindern die enterale Ernährung pausiert wird. Trotz dieser Einschränkungen kann man auch im Hinblick auf oben genannte Literatur tendenziell davon ausgehen, dass bei frühzeitiger enteraler Ernährung eine zügige Mekoniumpassage zu erwarten ist.

#### **4.5. Vergleich der erhobenen Mekoniumzeiten zu anderen Studien**

Der Vergleich der Daten dieser Arbeit zu den Mekoniumzeiten anderer Studien ist problematisch, da das untersuchte Patientenkollektiv in Bezug auf Mekoniumabgänge in der Literatur stark variiert. In den dazu vorliegenden Studien differieren die untersuchten Patientengruppen im Gestationsalter (preterm, term, postterm), den Geburtsgewichtsklassen (LBW, VLBW, ELBW) und dem Reifegrad (SGA, AGA, LGA). Gerade diese Unterschiede im Reifealter [Jhaveri, 1987; Weaver, 1993; Wang, 1994; Kumar, 1995; Gulcan, 2006] und damit auch Geburtsgewicht [Siddiqui, 1997] und Reifegrad beeinflussen wie in Kap. 1.4. dargestellt den Zeitpunkt des Mekoniumabganges. Das Gestationsalter spielt in diesem Sinne bereits beim intrauterinen Mekoniumabgang eine Rolle: So wird vor der 36. SSW selten grünes Fruchtwasser beim gestressten Fetus beobachtet [Matthews, 1979]. Insgesamt ist einzig durch die gerade

online veröffentlichte Studie von Bekkali im direkten Vergleich untersucht worden, wie sich die Mekoniumpassagedauer bei Frühgeborenen gegenüber der von Termingeborenen verhält. Dabei wurde die bereits gängige Hypothese bestätigt, dass Frühgeborene eine längere Mekoniumpassagedauer haben als Termingeborene [Bekkali, 2008]. Tab. 14 stellt einen Überblick aller bisherigen Untersuchungen zu den Mekoniumzeiten nach der Geburt bezogen auf Reifegrad, Gestationsalter und Gewichtsklassen dar. Somit lassen sich andere Analysen lediglich unter Berücksichtigung der jeweiligen Differenz des Patientenkollektivs zum Vergleich heranziehen. Zudem sei angemerkt, dass in der Literatur Mekonium und Stuhl meist nicht differenziert werden. Von den in Tab. 14 verglichenen Autoren sprechen lediglich Siddiqui, Mihatsch und Bekkali explizit von Mekonium, Clark stattdessen von „erster Darmentleerung“ und differenziert demgegenüber den „ersten Stuhl“, Meetze verwendet die Begriffe Mekonium und Stuhl als Synonym, die restlichen Autoren sprechen vom „erstem Stuhl“ oder „erster Darmtätigkeit“, ohne den Begriff Mekoniumabgang klar davon abzugrenzen. Insofern kann man in der folgenden Vergleichstabelle nur von einem M1-Equivalent ausgehen.

**Tab. 14: Mekoniumpassagezeiten anderer Studien im Vergleich**

Kollektiv	Autor	Studiendesign	M1-Equivalent	Mlast
Reifgeborene	Kramer 1957	500 Reifgeborene	< 12 h: 69% < 24 h: 94% < 48 h: 99,8% > 48 h: 100%	
	Clark 1977	395 Reifgeborene	< 24 h: 98,5% < 48 h: 100%	
	Bekkali 2008	71 Reifgeborene	< 24 h: 78% < 48 h: 83%	
Neugeborene	Chih 1991	920 eutrophe > 2500g Neugeborene	< 12 h: 83,9% < 24 h: 98% < 48 h: 99,9% > 48 h: 100%	
Frühgeborene	Clark 1977	80 Frühgeborene	< 24 h: 76,3% < 48 h: 98,8% > 48 h: 100%	
	Weaver 1993	611 < 1850 g Frühgeborene	1. Kalendertag: 37% 2. Kalendertag: 68% 3. Kalendertag: 85% 9. Kalendertag: 99%	
	Kumar 1995	221 Frühgeborene	Median 18 h min. 0 h max. 457 h	
	Gulcan 2006	200 Frühgeborene	Median 16 h < 24 h: 70% < 48 h: 83,5% < 72 h: 93,5% < 96 h: 96% < 120 h: 97,5% < 144 h: 98,5% < 168 h: 100%	
LBW	Kramer 1957	200 LBW-Kinder	< 12 h: 44,5% < 24 h: 80% < 48 h: 94% > 48 h: 100%	
	Mangurten 1973	180 LBW-Kinder	< 12 h: 57,2% < 24 h: 79,4% < 48 h: 99,4% > 48 h: 100%	

Kollektiv	Autor	Studiendesign	M1-Equivalent	Mlast
LBW	Chih 1991	80 LBW-Kinder	< 12 h: 61,2% < 24 h: 88,7% < 48 h: 97,5% > 48 h: 100%	
	Siddiqui 1997	93 LBW-Kinder	Median 18 h	
VLBW	Jhaveri 1987	171 VLBW-Kinder	< 24 h: 57,9% < 48 h: 79,5%	
	Meetze 1993	47 VLBW-Kinder	Median 43 h min. 0,5 h max. 648 h	
	Wang 1994	111 VLBW-Kinder	< 24 h: 77,5% < 48 h: 93,7% < 72 h: 97,3% < 96 h: 99,1% < 144 h: 100%	
	Siddiqui 1997	159 VLBW-Kinder	Median 25 h	
	Bekkali 2008	32 VLBW-Kinder	< 24 h: 44% < 48 h: 75%	
ELBW	Verma 1993	114 ELBW-Kinder	Median 3 d min. 1 d max. 22 d	
	Siddiqui 1997	103 ELBW-Kinder	Median 41 h	
	Mihatsch 2001	41 ELBW-Kinder	Median 31 h min. 0,5 h max. 77 h	Median 5,9 d min. 1,4 d max. 22 d
	<b>Trapp *</b> <b>2008</b>	<b>35 ELBW-Kinder</b> <b>OP-Gruppe</b>	<b>Median 14 h</b> <b>min. 1 h</b> <b>max. 242 h</b>	<b>Median 7,2 d</b> <b>min. 1,2 d</b> <b>max. 29 d</b>
	<b>Trapp *</b> <b>2008</b>	<b>35 ELBW-Kinder</b> <b>Kontrollgruppe</b>	<b>Median 9 h</b> <b>min. 1 h</b> <b>max. 81 h</b>	<b>Median 5,9 d</b> <b>min. 1,1 d</b> <b>max. 11,2 d</b>

\* vorliegende Arbeit, noch nicht veröffentlicht

Fanaroff verwendet in seinem neonatologischen Lehrbuch im Anhang unter Tabellen und Normalwerte die Daten von Clark [Fanaroff, 2002]. Den ersten Stuhlabgang hatten nach 8 Lebensstunden bereits 33% der Frühgeborenen, nach 16 Stunden 64%, nach 24 Stunden 76% und nach 48 Stunden 99%. Clark hat diese Zeiten auch für 395 Reifgeborene und 25 übertragene Kinder untersucht. Im Vergleich zu den Frühgeborenen setzen die Reifgeborenen ihren Stuhl tendenziell früher ab [Clark, 1977].

Robel-Tillig beschreibt in ihrer Studie spontane Mekoniumausscheidung am 6,3 Tag (min. 2, max. 9) bei SGA-Neugeborenen und am 1,8 Tag (min. 1, max. 3) bei AGA-Neugeborenen [Robel-Tillig, 2002].

Bei den in Tab. 14 zum Vergleich aufgeführten LBW-Studiengruppen der Arbeiten von Kramer, Mangurten und Chih fällt auf, dass die M1 Häufigkeit der ersten zwölf Lebensstunden höher ist, desto später die Studie erhoben wurde [Kramer, 1957; Mangurten, 1973; Chih, 1991]. Dies könnte sich durch die in den Jahren zunehmende Praxis des frühen enteralen Fütterns erklären. So war es in der erstgenannten Studie der 60er Jahre üblich, Frühgeborene in den ersten vier Lebenstagen nicht enteral zu ernähren, um die Risiken von Erbrechen und Aspiration zu reduzieren, während ab der zweiten beschriebenen Studie von Mangurten vergleichbare Kinder ab der vierten bis sechsten Lebensstunde enteral ernährt wurden, wenn keine respiratorische Anpassungsstörung vorlag. Durch Stimulation der Peristaltik oder Verbesserung des Hydratationszustandes kann diese frühere enterale Ernährung Ursache der in den neueren Studien beschriebenen zunehmenden M1-Häufigkeit binnen der ersten zwölf Lebensstunden sein.

Sherry und Clark beschreiben für reife Neugeborene anhand großer Studien die reguläre M1 Passage innerhalb der ersten 48 Lebensstunden [Sherry, 1955; Clark, 1977]. Eine vergleichbar eindeutige Definition verspäteter Mekoniumpassage ist jedoch für Frühgeborene und besonders für die neonatalen Gruppen LBW, VLBW und ELBW noch nicht erstellt worden. Sowohl Kumar als auch Meetze sehen bei Frühgeborenen bzw. VLBW-Kindern, die ihren ersten Mekoniumabgang nicht innerhalb der ersten zehn Lebenstage haben, keine aufwendige diagnostische oder therapeutische Interventionsnotwendigkeit, solange keine weiteren klinischen Zeichen von Abdominalproblemen vorliegen. [Meetze 1993; Kumar, 1995]. In beiden Studien scheint verspäteter Mekoniumabgang nicht zu gastrointestinalen Problemen geführt zu haben.

Andere Autoren definieren verspätete Mekoniumpassage als fehlende erste spontane Mekoniumausscheidung innerhalb der ersten 24 Lebensstunden für Reifgeborene [Loening-

Baucke, 1999] aber auch VLBW-Kinder [Wang, 1994], sowie innerhalb der ersten 48 Lebensstunden bei VLBW-Neugeborenen [Jhaveri, 1987; Robel-Tillig, 2000] bzw. Frühgeborenen [Clark, 1977; Gulcan, 2006]. Andere Autoren definieren bei Frühgeborenen einen M1-Abgang nach der 24. Lebensstunde als verspätet [Mangurten, 1973; Brazy, 1982], Suc wertet bei Frühgeborenen ein M1 > 48 Stunden als Risikofaktor für Enteropathie [Suc, 1992]. Weaver definiert bei Frühgeborenen M1 als verspätet nach 48 Stunden, wertet jedoch eine M1-Verzögerung > 24 Stunden bereits als häufiges Zeichen intestinaler Störungen mit der Begründung, dass beispielsweise 94% der Kinder mit M. Hirschsprung und bis zu 25% der Kinder mit Zystischer Fibrose M1 nicht innerhalb der ersten 24 Stunden absetzen [Weaver, 1993]. So empfiehlt auch Kramer bei Frühgeborenen eine engmaschige Beobachtung und rektale Stimulation oder einen Kochsalzeinlauf als Erstmaßnahmen, falls M1 nicht innerhalb der ersten 24 Stunden erfolgt ist [Kramer, 1957]. Mangurten schlussfolgert, dass letztendlich der gesamte klinische Gesundheitszustand des Frühgeborenen und nicht nur die verzögerte Mekonumpassage bestimmen sollte, ob einfache oder weiterführende diagnostische Maßnahmen durchgeführt werden müssen [Mangurten, 1973]. Krasna diskutiert andererseits, dass bei Frühgeborenen ein M1 Zeitpunkt zwischen der 48. bis 72. Lebensstunde solange nicht besorgniserregend ist, wie keine weiteren klinischen Zeichen wie abdominelle Umfangsvergrößerung oder Erbrechen vorliegen [Krasna, 1996]. Verma beschreibt für die Gruppe der ELBW-Kinder Passageverzögerungen als sehr häufig und sieht, wenn keine anderen klinischen Zeichen vorliegen, innerhalb der ersten 14 Lebenstage keine grundsätzliche diagnostische oder therapeutische Notwendigkeit [Verma, 1993].

Bei der Literaturrecherche zur Mekonumpassagezeit haben die Arbeiten von Mihatsch sowie Verma den größten Bezug zu dieser vorliegenden Arbeit. Beide beschreiben ebenfalls ausschließlich die Mekonumpassagezeit von ELBW-Kindern. In der Studie von Mihatsch werden die Kinder jedoch nicht in OP- und Kontrollgruppe aufgeteilt, sondern insgesamt 41 Kinder beschrieben, die zunächst abdominell unauffällig waren. Ausschlusskriterien sind bei Mihatsch bedeutende kongenitale Malformationen oder bekannte gastrointestinale Abnormalitäten. Somit sind seine 41 untersuchten Kinder am ehesten mit den Fällen unserer Kontrollgruppe zu vergleichen, wenn auch zwei der Kinder in der Studie von Mihatsch eine NEC entwickeln. Im Vergleich zu unserer Kontrollgruppe liegt der Median für M1 von Mihatsch mit 31 h exakt 22 h später als der M1 Median unserer Analyse (Tab. 14). Die M1 range von Mihatsch ist mit 0,5 – 77 h ähnlich der unserer Kontrollgruppe (1 – 81 h). Bei Mihatsch liegt der M1ast Median bei 5,9 d, was exakt identisch mit dem Median unsere Kontrollgruppe ist. Die

Mlast range bei Mihatsch ist mit 1.4 – 22 d im Vergleich zu unserer Kontrollgruppe (1,1 – 11 d) breiter [Mihatsch, 2001]. In der Arbeit von Verma ist das Studienziel eine Beschreibung der Stuhlpassagezeiten von ELBW-Kindern. Hier gelten die gleichen Ausschlusskriterien wie in unserer Studie: Zystische Fibrose, Anomalien des Gastrointestinaltraktes und Hypothyroidismus. Auch die gleichen weichen Konfounder werden beschrieben: Mütterliche Medikamente, Apgar, Zeitpunkt und Art der ersten enteralen Ernährung. Verma beschreibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Passagezeiten und Gestationsalter bzw. Geburtsgewicht, jedoch für das Geschlecht: M1 ist bei den männlichen Fällen signifikant verspätet. Verma schlussfolgert aufgrund seiner im Vergleich zu anderen Autoren späten M1 Zeiten, dass eine verzögerte Passage von M1 häufig bei ELBW-Kindern vorkommt und in Abwesenheit klinischer Symptome innerhalb der ersten zwei Lebenswochen keine weitere Handlung erfordert [Verma, 1993]. Leider wird in dieser Studie Mlast gar nicht erfasst, wodurch potentielle gastrointestinale Probleme nach dem Zeitpunkt von M1 nicht berücksichtigt werden.

Zusätzlich hat die 2008 online publizierte Studie von Bekkali einen Bezug zu unserer Arbeit, da diese Studie auf den Unterschied in der Mekoniumpassagedauer zwischen Frühgeborenen und Termingeborenen fokussiert. Bekkali beschreibt die unterschiedliche Dauer der Mekoniumpassage - in seinem Artikel „passage of meconium“ bzw. „POM“ genannt - bezogen auf das Gestationsalter [Bekkali, 2008]. Die untersuchten Kinder werden nach Gestationsalter in 4 Gruppen unterteilt, wobei die jüngste Gruppe ausschließlich aus VLBW Kindern besteht. Dabei ist in seiner Studie „first POM“ entsprechend unserem M1, „last POM“ entsprechend unserem Mlast und „duration of POM“ gleichzusetzen mit unserer Mdauer. Bekkali bestätigt die verbreitete Hypothese, dass verzögerter Mekoniumabgang mit Frühgeburtlichkeit einhergeht. Bekkali zieht bei Frühgeborenen vor allem 2 Gründe in Betracht, die eine verlangsamte Mekoniumausscheidung verursachen: Entweder sind beim Frühgeborenen die Mechanismen der rektalen Motilität eingeschränkt, wodurch die normale Ausscheidung verzögert stattfindet, oder das Mekonium selbst ist zu schwierig auszuscheiden aufgrund seiner Konsistenz bei Frühgeburtlichkeit. Im Vergleich zu unserer Studie unterscheidet Bekkali nicht zwischen abdominell unauffälligen und auffälligen Frühgeborenen.

Generell muss bei der Erhebung der Mekoniumpassage als klinischer Marker der Darmfunktion einschränkend berücksichtigt werden, dass pränatale Mekoniumabgänge in utero die Dauer des postnatalen Mekoniumabganges ( $Mdauer = Mlast - M1$ ) verkürzen können. Wie in Kap.1.4. beschrieben, wird aufgrund der unausreichenden Motilin-hormonsekretion beim intrauterin gestressten Fetus zwar nur in 3 bis 6,7% grünes Fruchtwasser vor der 36. SSW makroskopisch

beobachtet, jedoch gibt eine neuere Studie Hinweise auf einen weitaus häufigeren intrauterinen Mekoniumabgang: Henry beschreibt bei Frühgeborenen eine 16-prozentige Häufigkeit von intrauteriner Mekoniumpassage anhand seiner mikroskopischen Plazentauntersuchungen [Henry, 2006]. Die beschriebene Häufigkeit von intrauterinem Mekoniumabgang bei Frühgeborenen ist also aufgrund genauerer Nachweismethoden deutlich gestiegen.

#### **4.6. Schlussfolgerung**

Die Zeitpunkte von M1 und Mlast sind ein einfacher klinischer Marker für die orale Fütterungstoleranz und gastrointestinale Funktionalität [Meetze, 1993]. Bei unserer Untersuchung zum Zeitpunkt der Mekoniumabgänge bestätigt sich die Hypothese teilweise, dass diejenigen Kinder, die während ihrer Zeit in der Neonatologie eine Operationsindikation am Darm entwickeln, von vornherein verspätet Mekonium absetzen: Der Zeitpunkt von Mlast zeigt im Gruppenvergleich einen signifikanten Unterschied, jedoch nicht der Zeitpunkt von M1 (Kap.3.5.).

Wie unter Kap.1.4. zur Pathogenese beschrieben, könnte verspäteter Mekoniumabgang die Ausbildung eines akuten Abdomens verursachen. Andererseits kann ebenso eine Darmatonie, die später zu einem akuten Abdomen führt, Grund für einen verspäteten Mekoniumabgang sein. Dies würde sich besonders durch eine Verzögerung von Mlast zeigen. Somit können sowohl ein akutes Abdomen als auch eine verzögerte Mekoniumausscheidung jeweils Ursache oder Folge füreinander sein. Im Einzelfall ist es schwer zu erkennen, ob ein verzögerter erster Mekoniumabgang (M1) oder ein akutes Abdomen zuerst bestand. Jedoch kann die Erfassung von M1 bei der Auswertung Hinweise darüber geben, ob bereits vor der Ausbildung des akuten Abdomens die Passage verspätet war oder nicht.

Gulcan weist auf die klinische Notwendigkeit der Erfassung der ersten Mekoniumpassage hin, da eine verzögerte Mekoniumpassage das erste Zeichen abdomineller Probleme sein kann. Eine erfolgreiche Behandlung dieser Probleme ist abhängig von der frühzeitigen Diagnose [Gulcan, 2006]. In der prospektiven Studie von Suc wird eine Mekoniumpassage von > 48 Stunden als einer von insgesamt zehn signifikanten Risikofaktoren für gastrointestinale Störungen bei Frühgeborenen gewertet [Suc, 1992]. Es wird beschrieben, dass die hauptsächlichen Symptome bei gastrointestinalen Störungen jedoch erst ab dem siebten Lebenstag für transiente Obstruktionen, ab dem 14. Tag für NEC und ab dem 23. Lebenstag für hämorrhagische Kolitis auftraten. Diese Daten weisen darauf hin, dass ein verspäteter Mekoniumabgang ein Frühmarker

gastrointestinaler Störungen sein kann, bevor spezifische Symptome auftreten [Suc, 1992]. Auch Mihatsch beschreibt M1 als einen Parameter, der weniger über die Verdauungsaktivität aussagt als Mlast. Dies wird damit begründet, dass M1 lediglich ein Indikator der terminalen Dickdarmfunktion ist, während Mlast als Repräsentant der totalen Mekoniumausscheidung auf Funktion von Dünn- und Dickdarm hinweisen kann. Dementsprechend beschreibt Mihatsch eine Korrelation der Mlast Passagezeit und der Nahrungstoleranz: Die tolerierte Nahrungsmenge an Lebenstag 14 der untersuchten ELBW-Kinder war größer, je früher Mlast abgesetzt worden war, jedoch unabhängig vom Zeitpunkt von M1 [Mihatsch, 2001].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen darauf hin, dass Kinder mit verspätetem Mekoniumabgang ein erhöhtes Risiko der Ausbildung eines operationspflichtigen akuten Abdomens haben. Hierfür ist jedoch nicht M1, sondern Mlast signifikant ausschlaggebend. Daher halten wir eine standardisierte Erfassung von Mlast bei zumindest denjenigen Frühgeborenen für sinnvoll, die klinische Auffälligkeiten mit der Verdauung präsentieren. Die Erfassung ist kostengünstig und nicht invasiv, jedoch als alleiniger Marker für ein akutes Abdomen von niedriger Sensitivität und Sensibilität. In der klinischen Anwendbarkeit von Mlast sind vor allem solche Fälle limitiert, bei denen Mlast sehr spät ist: der Zeitpunkt kann bereits für eine konservative Therapie zu spät sein. Somit kann insgesamt Mlast lediglich als zusätzlicher, jedoch ggf. wertvoller Hinweis zum klinischen Gesamtbild dienen. Laut unseren Daten erhöht sich bei ELBW-Kindern die Wahrscheinlichkeit einer verlängerten Mekoniumpassagezeit und damit die Gefahr der Entwicklung eines akuten Abdomens hauptsächlich in Verbindung mit niedrigem Geburtsgewicht, erhöhten CRIB-Score und verminderter enteraler Nahrungstoleranz (Kap. 4.4.).

Zum Zweck einer Definition, ab wann Mlast bei ELBW-Kindern kritisch verspätet ist, nehmen wir bei unseren Daten den Mlast-Wert der gesunden Kontrollgruppe als die übliche Mekoniumpassagezeit, wohingegen wir beim Mlast-Wert der gastrointestinal kranken OP-Gruppe von einer protrahierten Mekoniumpassage ausgehen. Auf dieser Grundlage bietet sich der Median von Mlast der OP-Gruppe als derjenige Wert an, ab wann bei ELBW-Kindern von einer verspäteten Mekoniumpassagezeit gesprochen werden könnte. Da dieser Wert 172 Stunden bzw. 7,2 Tage beträgt (Tab. 12), könnte man beim ELBW-Kind von einer verzögerten Mekoniumpassage ausgehen, wenn bis zum siebten Lebenstag noch kein Übergangsstuhl aufgetreten ist. Demzufolge würden wir bei ELBW-Kindern mit ausbleibendem Übergangsstuhl eine erste therapeutische Intervention mit ACC ab dem 7. Lebenstag empfehlen. Diese ACC-Verabreichung sollte kombiniert werden mit intensivierter Beobachtung des Patienten, möglichst

auch durch einen Kinderchirurgen. In Fällen von grünem Fruchtwasser oder intraoperativer Mekoniumausräumung sollte die Mekoniumpaasagezeit erwartungsgemäß kürzer sein. Stellt sich nach ACC-Intervention in den Folgetagen weiterhin kein Übergangsstuhl ein, schließt sich ggf. weitere spezifische Diagnostik an - je nach klinischem Gesamtbild – um mögliche ursächliche Erkrankungen oder Fehlbildungen entsprechend unserer Liste der „harten“ Konfounder der Mekoniumpassage (Tab. 1) auszuschließen. Andererseits muß dabei auch die bei gastrointestinal gesunden ELBW-Kindern relativ große Spannbreite der Mekoniumpassagezeit abgewogen werden, die in unserer Kontrollgruppe 1 bis 11 Tage dauern kann (Tab. 13).

Insgesamt haben die Ergebnisse dieser Arbeit aufgrund der kleinen Fallzahl eher statistisch-beschreibenden Charakter. Die reguläre Dauer der Mekoniumpassage bei ELBW-Kindern müsste in größer angelegten Folgestudien untersucht werden.

#### **4.7. Therapeutische Möglichkeiten**

Bei verspätetem Mekoniumabgang kann therapeutisch die orale und rektale Verabreichung verschiedener Substanzen genutzt werden. Die in Kap.4.6. genannte Option mit ACC reduziert die Viskosität von Mukoproteinen im Mekonium durch Spaltung von Disulfidbrücken [Shaw, 1969]. Zur Anwendung bei dieser Indikation wird an der Charité 1 ml ACC auf 4 ml Kochsalzlösung verdünnt und dann gewichtadaptiert rektal oder oral zum Tee verabreicht. Mögliche Nebenwirkungen sind Hypernatriämie, Hypovolämie und Mukosaulzerationen [Shaw, 1969; Langer, 1990]. In der Literatur wird derzeit eine generelle Prophylaxe gegen Mekoniumobstruktion und zur Verbesserung der Nahrungstoleranz mit einer Reihe verschiedener Substanzen bei Frühgeborenen diskutiert. Haiden kann in seiner Studie bei VLBW-Kindern keine Beschleunigung des Mekoniumabganges durch kleinvolumige Einläufe bestehend aus einer Kochsalz-Glycerinmischung nachweisen. Als Ursache der unzureichenden Wirkung wird die kleinvolumige Verabreichung (10 ml/kg) diskutiert, wobei alternativ auf hyperosmolare Einlaufsubstanzen wie z.B. Gastrografin hingewiesen wird, welches bei Mekoniumobstruktion diagnostisch wie therapeutisch eingesetzt werden kann [Wagget, 1970; Krasna, 1996; Haiden, 2007], jedoch einen Transport zur radiologischen Abteilung voraussetzt und mit Perforation [Olsen, 1982; Ein, 1987] sowie Dehydratation [Chang, 1992] assoziiert ist. Alternativ kann zur Beschleunigung der Mekoniumausscheidung eine rektale Stimulation mittels Thermometer oder eines weichen Gummikatheter erfolgen oder der Einlauf mit warmem Kochsalz (5 bis 10 ml/kg) oder Glycerin unverdünnt durchgeführt werden. Der Vorteil von

Glycerineinläufen liegt darin, dass es sich um eine relativ preiswerte Substanz handelt, welche bereits durch lange klinische Anwendung erprobt ist [Shim, 2007]. Diese verschiedenen Substanzen werden durch ihre abführende Wirkung mit dem Ziel angewandt, die Darmtätigkeit anzuregen und die Nahrungstoleranz zu steigern. Auch kleinvolumige Einläufe (5 ml / kgKG) aus einer 9:1 Mischung aus 5% Glucose und Glycerin werden zur Passagesteigerung von M1 beschrieben, ohne Wirkung jedoch auf Mlast aufgrund der fehlenden Wirkung auf Höhe des rechten Kolons und Dünndarms [Mihatsch, 2001]. Als eine weitere Alternative zur Nahrungstoleranzsteigerung beschreibt Mihatsch die orale Verabreichung von GosFos als Beisatz zur enteralen Nahrung. GosFos besteht zu 90% aus Galactooligosacchariden und 10% aus Fructooligosacchariden und reduziert sowohl die Stuhlviskosität als auch die gastrointestinale Passagezeit, welche bei Frühgeborenen mit enteraler Formulaernährung meist erhöht ist [Mihatsch, 2006]. Nicht zuletzt kommt bei der oralen Verabreichung auch die Substanz Macrogol zur Anwendung, welche weder hyperosmolar wirkt noch enteral resorbierbar ist. Zur Dosierung von Macrogol (Movikol Junior) wird an der Charité 1 Beutel Movicol Junior auf 60 ml Wasser gelöst, von dieser Lösung dann 20 ml / kgKG oral verabreicht. Offiziell ist Movicol Junior ab dem 2. Lebensjahr zugelassen.

## 5. Zusammenfassung

**Hintergrund** Mit sinkenden Gestationsalters- und Geburtsgewichtsgrenzen in der Neonatologie nimmt die bisher wenig erforschte Gruppe der ELBW-Neugeborenen (extremely low birth weight) mit einem Geburtsgewicht  $< 1000$  g zu, auf welche die vorliegende Arbeit fokussiert. Durch den medizinischen Fortschritt werden klassische neonatologische Krankheitsbilder zunehmend bewältigt, wodurch andere Probleme zum Vorschein treten, wie z.B. die Behandlung der Unreife des Verdauungstraktes: viele ELBW-Frühgeborene zeigen als Symptom ihrer Darmunreife gastrointestinale Passagestörungen, Entzündungen oder Perforationen. Klinisch beobachteten die Kinderchirurgen und Neonatologen der Charité, dass Frühgeborene, die wegen eines akuten Abdomens operationspflichtig wurden, häufig im Vorhinein einen verspäteten Mekoniumabgang aufwiesen. Pathogenetisch werden beim unreifen intestinalen System ein Zusammenspiel aus unzureichender enteraler Motilität und Hormonsekretion mit intestinaler Hypoperfusion diskutiert, wodurch sich eine enterale Obstruktion, Darmwandschädigung, Keimdurchwanderung und Perforation entwickeln kann. In der Literatur wird beschrieben, dass neben dem Symptom von galligem Erbrechen und Nahrungsverweigerung die Verzögerung der Mekoniumpassage während der ersten 24 bis 48 Lebensstunden ein Frühzeichen für intestinale Obstruktion sein kann. Wir untersuchten, inwiefern genau der Zeitpunkt des Mekoniumabganges ein klinisch anwendbarer Frühmarker für die Darmfunktion ELBW-Neugeborener ist.

**Methodik** Die vorliegende Fall-Kontrollstudie erfasste retrospektiv Mekoniumabgänge bei ELBW-Neugeborenen. Eine Gruppe bestand aus Kindern, die wegen eines akuten Abdomens operativ an der Charité von 1995 bis 2003 versorgt wurden (OP-Gruppe). Die Kontrollgruppe wurde aus Kindern ohne akutes Abdomen per Matched Pair System (identisches Geschlecht, neonatologische Abteilung, Gestationsalter, Geburtsgewicht und Geburtsjahr) 1:1 ermittelt. In beiden Gruppen wurde der Zeitpunkt der Mekoniumabgänge verglichen, indem pro Fall die individuelle Mekoniumpassagezeit anhand der Tageskurven eingelesen wurde. Der Zeitpunkt des ersten dokumentierten Mekoniumabganges wurde als „M1“, der des letzten als „Mlast“ erfasst. Mögliche Konfounder der Passagezeit wurden zusätzlich erhoben, um diese auf ihre Gleichverteilung in beiden Gruppen überprüfen zu können.

Als Ausschlusskriterien galten Diagnosen, welche die Passagezeit stark verändern, wie z.B. enterale Fehlbildungen, Hypothyroidismus, Morbus Hirschsprung oder Mukoviszidose.

**Ergebnisse** Bei 70 verwendbaren ELBW-Fällen - je Gruppe 35 - waren entsprechend des Matched Pair Systemes Geschlecht, neonatologische Abteilung, Gestationsalter, Geburtsgewicht und Geburtsjahr in beiden Gruppen gleich verteilt. Der Zeitpunkt von M1 in der OP-Gruppe (Median 14 h, min. 1 h, max. 242 h) war gegenüber der Kontrollgruppe (Median 9h, min. 1 h, max. 81h) ohne signifikanten Unterschied. Der Zeitpunkt von Mlast war in der OP-Gruppe (Median von 172 h, min. 29 h, max. 696 h) signifikant später ( $p=0,033$ ) als in der Kontrollgruppe (Median von 141 h, min. 27 h, max. 269 h). Als verzögernde Einflussfaktoren auf den Mekoniumabgang zeigten sich vor allem niedriges Geburtsgewicht, eine kritische CRIB-Score-Einstufung sowie späte enterale Ernährung.

**Interpretation** Es bestätigte sich die Hypothese, dass ELBW-Kinder mit abdominalen Problemen häufig einen verspäteten Mekoniumabgang haben. Dies drückt sich jedoch nur für Mlast signifikant aus, nicht für M1. Wie auch in der Literatur beschrieben, sagt Mlast mehr über die Verdauungsaktivität aus als M1, da Mlast als Repräsentant der totalen Mekoniumausscheidung auf die Funktion von Dünn- und Dickdarm hinweisen kann, während M1 lediglich ein Indikator der terminalen Dickdarmfunktion ist. Daher empfehlen wir vor allem die Erfassung von Mlast bei abdominal auffälligen Kindern. Im Klinikalltag stellt sich die Frage, inwiefern die Dauer der Mekoniumpassage als klinischer Frühmarker für abdominelle Probleme bis hin zum akuten Abdomen geeignet ist. Die Literatur liefert für die neonatalen Gruppen LBW, VLBW und ELBW keine eindeutige Definition verspäteter Mekoniumpassage. Letztendlich wird der gesamte klinische Gesundheitszustand des Frühgeborenen und nicht nur die verzögerte Mekoniumpassage bestimmen, ob einfache oder weiterführende diagnostische Maßnahmen durchgeführt werden müssen. Wir schlussfolgern, dass zur Beurteilung einer normalen Mekoniumpassagezeit individuell das Geburtsgewicht und Gestationsalter des Kindes berücksichtigt werden muss. Zusätzlich sollte das Vorliegen einer enteralen Ernährung sowie der CRIB-Score mitbewertet werden. Wir empfehlen bei ELBW-Kindern ab dem 7. Lebenstag ohne sichtbaren Übergangsstuhl neben intensivierter neonatologischer und kinderchirurgischer Beobachtung eine orale oder rektale Verabreichung von ACC, um der Entwicklung eines akuten Abdomens mit Notwendigkeit einer operativen Intervention zunächst konservativ entgegenzuwirken.

## 6. Literaturverzeichnis (alphabetisch)

- 1 Acosta R, Oyachi N, Lee JJ, et al. Mechanisms of meconium passage: cholinergic stimulation of electromechanical coordination in the fetal colon. *J Soc Gynecol Investig* 2005;12:169-73.
- 2 Ahanya SN, Lakshmanan J, Morgan BLG, et al. Meconium passage in utero: mechanisms, consequences and management. *Obstet Gynecol Surv* 2005;60:45-56.
- 3 Antonowicz I, Shwachmann H. Meconium in health and disease. *Adv Pediatr* 1979;26:275-310.
- 4 Bekkali N, Hamers SL, Schipperus MR, et al. Duration of meconium passage in preterm and term infants. *Arch Dis Child* 2008. (ADC-FNN Online First, published Feb 19, 2008, doi:10.1136/adc.2008.138024 at <http://fn.bmj.com>)
- 5 Bell MJ. Perforation of the gastrointestinal tract and peritonitis in the neonate. *Surg Gynecol Obstet* 1985;160:20-6.
- 6 Bell MJ, Ternberg JL, Fergin RD, et al. Necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based on clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
- 7 Berger TM, Büttiker V, Fauchère JC, et al. Empfehlungen zur Betreuung von Frühgeborenen an der Grenze der Lebensfähigkeit. Swiss Society of Neonatology (Accessed 2002, at [http://www.neonet.ch/en/04\\_Recommendations/rec-ssn.php?navid=31](http://www.neonet.ch/en/04_Recommendations/rec-ssn.php?navid=31))
- 8 Berseth CL. Gestational evolution of small intestine motility in preterm and term infants. *J Pediatr* 1989;115:646-51.
- 9 Brazy JE, Grimm JK, Little VA. Neonatal manifestations of severe maternal hypertension occurring before the thirty-sixth week of pregnancy. *J Pediatr* 1982;100:265-71.
- 10 Bühner C. Die 3-Buchstaben-Erkrankungen von sehr unreifen frühgeborenen Babys. *DGKJ-Repetitorium Berlin* 2008;17-20.

- 11 Carlo WA, Stark AR, Bauer C, et al. Effects of minimal ventilation in a multicenter randomized controlled trial of ventilator support and early corticosteroid therapy in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 1999;104:Suppl:738.
- 12 Chang P, Huang F, Yeh M, et al. Meconium ileus-like condition in Chinese neonates. *J Pediatr Surg* 1992;27:1217-9.
- 13 Chih TW, Teng RJ, Wang CS, et al. Time of the first urine and the first stool in chinese newborns. *Acta Paed Sin* 1991;32:17-22.
- 14 Clark DA. Times of first void and first stool in 500 newborns. *Pediatrics* 1977;60:457-9.
- 15 Cockburn F, Cooke RWI, Gamsu HR, et al. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *The Lancet* 1993;342:193-8.
- 16 Dimmitt RA, Moss RL. Meconium diseases in infants with very low birth weight. *Semin Pediatr Surg* 2000;9(2):79-83.
- 17 Ein SH, Shandling B, Reilly BJ, et al. Bowel perforation with nonoperative treatment of meconium ileus. *J Pediatr Surg* 1987;22:146-7.
- 18 Emery JL. Abnormalities in meconium of the foetus and the newborn. *Arch Dis Child* 1957;32:17.
- 19 Enriquez A, Bolisetty S, Patole S, et al. Randomised controlled trial of cisapride in feed intolerance in preterm infants. *Arch Dis Child* 1998;79:110-3.
- 20 Fanaroff AA, Martin RJ, Walsh MC, eds. *Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*. 7<sup>th</sup> ed. St. Louis, USA 2002
- 21 Finnström O. Studies on maturity in newborn infants. *Acta Paediatr Scand* 1977;66:601-4.
- 22 Grand RJ, Watkins JB, Torti FM. Development of the human gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1976;70:790-810.
- 23 Greenholz SK, Perez C, Wesley JR, et al. Meconium obstruction in markedly premature infant. *J Pediatr Surg* 1996;31(1):117-20.

- 24 Gulcan H, Gungor S, Tiker F, et al. Effect of perinatal factors on time of first stool passage in preterm newborns: an open, prospective study. *Cur Therap Res* 2006;67(3):214-25.
- 25 Haiden N, Jilma B, Gerhold B, et al. Small volume enemas do not accelerate meconium evacuation in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:270-3.
- 26 Haram-Mourabet S, Harper RG, Wapnir RA. Mineral composition of meconium: effect of prematurity. *J Am Coll Nutr* 1998;17(4):356-60.
- 27 Henry JA, Baker RW, Yanowitz TD. The in utero passage of meconium by very low birth weight infants: a marker for adverse outcomes. *J Perinatol* 2006;26:125-9.
- 28 Jhaveri MK, Kumar SP. Passage of the first stool in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1987;79:1005-7.
- 29 Kramer I, Sherry SN. The time of passage of the first stool and urine by the premature infant. *J Pediatr* 1957;51:373-6.
- 30 Krasna IH, Rosenfeld D, Salerno P. Is it Nec, microcolon of prematurity, or delayed meconium plug? A dilemma in the tiny premature infant. *J Pediatr Surg* 1996;31(6):855-8.
- 31 Kumar SL, Dhanireddy R. Time of first stool in premature infants: effect of gestational age and illness severity. *J Pediatr* 1995;127:971-4.
- 32 Langer JC, Paes BM, Gray S. Hyponatremia associated with N-acetylcysteine therapy for meconium ileus in a premature infant. *Cand Med Assoc J* 1990;143:202-3.
- 33 Lin PW. Necrotising enterocolitis. *Lancet* 2006;368:1271-83.
- 34 Loening-Baucke V, Kimura K. Failure to pass meconium: diagnosing neonatal intestinal obstruction. *Am Fam Physician* 1999;60(7): 2043-50.
- 35 Lucas A, Adrian TA, Christofides N, et al. Plasma motilin, gastrin and enteroglucagon and feeding in the human newborn. *Arch Dis Child* 1980;55:673-7.

- 36 Lucas A, Christofides ND, Adrian TE, et al. Fetal distress, meconium and motilin. *Lancet* 1979;i:718.
- 37 Mangurten HH, Slade CI, Reidl CJ. First stool in the preterm, low birth weight infant. *J Pediatr* 1973;82:1033-6.
- 38 Matthews TG, Warshaw JB. Relevance of the gestational age distribution of meconium passage in utero. *Pediatrics* 1979;64:30-1.
- 39 McLain CR. Amniography studies of the gastrointestinal motility of the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1963;86:1079-87.
- 40 Meetze WH, Palazzolo VL, Bowling D, et al. Meconium passage in very low birth weight infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993;17(6):537-40.
- 41 Mihatsch WA, Franz AR, Lindner W, et al. Meconium passage in extremely low birthweight infants and its relation to very early nutrition. *Acta Paediatr* 2001;90:409-11.
- 42 Mihatsch WA, Hoegel J, Pohlandt F. Prebiotic oligosaccharides reduce stool viscosity and accelerate gastrointestinal transport in preterm infants. *Acta Paediatr* 2006;95:843-8.
- 43 Milla PJ. Development of intestinal structure and function in neonatal gastroenterology. In: Tanner MS, Stocks RJ (eds): *Neonatal Gastroenterology: Contemporary Issues*. Great neck, NY, Scholium International 1984:1-20.
- 44 Nasir GA, Rahma S, Kadim AH. Neonatal intestinal obstruction. *East Mediterr Health J* 2000;6(1):187-93.
- 45 Novack CM, Waffarn F, Sills JH, et al. Focal intestinal perforation in the extremely low birthweight infant. *J Perinatol* 1994;14(6):450-3.
- 46 Olsen MM, Luck SR, Lloyd-Shill J, et al. The spectrum of meconium disease in infancy. *J Pediatr Surg* 1982;17:479-81.
- 47 O`Neil EA, Chwals WJ, O`Shea MD, et al. Dexamethasone treatment during ventilator dependency: possible life threatening gastrointestinal complications. *Arch Dis Child* 1992;67:10-1.

- 48 Pignotti MS, Donzelli G. Perinatal care at the threshold of viability: an international comparison of practical guidelines for the treatment of extremely preterm births. *Pediatrics* 2008;121:e193-e8. (Accessed 2007, doi:10.1542/peds.2007-0513 at <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/121/1/e193>)
- 49 Pohlandt F, Bartmann P, Gordner L. Neutrophil ratio, ascites, and timing of surgery in infants with necrotising enterocolitis. *Lancet* 1990;335:729.
- 50 Raghuvver G, Speidel B, Marlow N, et al. Focal intestinal perforation in preterm infants is an emerging disease. *Acta Paediatr* 1996;85:237-9.
- 51 Riaz M, Porat R, Brodsky NL, et al. The effects of maternal magnesium sulfate treatment on newborns: A prospective controlled study. *J Perinatol* 1998;18:449-54.
- 52 Robel-Tilling E, Vogtmann C, Bennek J. Prenatal hemodynamic disturbances – pathophysiological background of intestinal motility disturbances in small for gestational age infants. *Eur J Pediatr Surg* 2002;12(3):175-9.
- 53 Robel-Tilling E, Vogtmann C, Faber R. Postnatal intestinal disturbances in small-for-gestational-age premature infants after prenatal haemodynamic disturbances. *Acta Paediatr* 2000;89:324-30.
- 54 Sherry SN, Kramer I. The Time of passage of the first stool and first urine by the newborn infant. *J Pediatr* 1955;46:158-9.
- 55 Siddiqui KA, Fiumara A. Effect of birthweight and perinatal events on the passage of the first meconium. *Pediatr Res* 1997;41:178A.
- 56 Shaw A. Safety of N-acetylcysteine in treatment of meconium obstruction of the newborn. *J Pediatr Surg* 1969;4:119-25.
- 57 Shim SY, Kim HS, Kim DH, et al. Induction of early meconium evacuation promotes feeding tolerance in very low birth weight infants. *Neonatology* 2007;92:67-72.
- 58 Shorter NA, Liu JY, Mooney DP, et al. Indomethacin-associated bowel perforations: A study of possible risk factors. *J Pediatr Surg* 1999;34(3):442-4.
- 59 Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, et al. Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:95-101.

- 60 Stenson BJ, Middlemist L, Lyon AJ. Influence of Erythromycin on establishment of feeding in preterm infants: observations from a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 1998;79:212-4.
- 61 Suc AL, Blond MH, Gold F, et al. Entéropathie du nouveau-né prématuré: Etude prospective sur un an. *Arch Fr Pédiatr* 1992;49:869-73.
- 62 Tan CL, Kiely EM, Agrawal M et al. Neonatal gastrointestinal perforation. *J Pediatr Surg* 1989;24:888-92.
- 63 Verma A, Dhanireddy R. Time of first stool in extremely low birth weight (<1000 grams) infants. *J Pediatr* 1993;122:626-9.
- 64 Wagget J, Bishop HC, Koop CE. Experience with gastrograffin enema in the treatment of meconium ileus. *J Pediatr Surg* 1970;5:649-654.
- 65 Wang PA, Huang FY. Time of the first defaecation and urination in very low birth weight infants. *Eur J Paediatr* 1994;153(4):279-83.
- 66 Weaver LT, Lucas A. Development of bowel habit in preterm infants. *Arch Dis Child* 1993;68:317-20.
- 67 Wozniak ER, Fenton TR, Milla PJ. The development of fasting small intestinal motility in the human neonate. In: Roman C, ed. *Gastrointestinal motility*. Lancaster: MTP Press 1984:265-71.

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Faktoren der Darmunreife beim Frühgeborenen .....	- 13 -
Abb. 2: Geschlechterverteilung.....	- 24 -
Abb. 3: Fallverteilung auf Station.....	- 25 -
Abb. 4: Mütterliche Altersverteilung .....	- 27 -
Abb. 5: Kinderwunschbehandlungen im Gruppenvergleich .....	- 28 -
Abb. 6: Aufenthaltsdauer auf der Neonatologie im Gruppenvergleich.....	- 29 -
Abb. 7: Patienten Outcome .....	- 30 -
Abb. 8: Diagnosen in der OP-Gruppe in absoluten Zahlen und mit prozentualem Anteil .....	- 31 -
Abb. 9: CRIB-Score .....	- 32 -
Abb. 10: Erster Mekoniumabgang (M1) in Lebensstunden [h].....	- 36 -
Abb. 11: Erster Mekoniumabgang in Lebensstunden [h] ohne Mspur.....	- 37 -
Abb. 12: Letzter Mekoniumabgang in Lebensstunden [h] .....	- 38 -
Abb. 13: Dauer des Mekoniumabganges umgerechnet in Tagen [d] .....	- 39 -
Abb. 14: Korrelation Geburtsgewicht und M1 [h] beider Gruppen .....	- 40 -
Abb. 15: Korrelation CRIB Bewertung und M1 [h] beider Gruppen.....	- 41 -
Abb. 16: Korrelation dauerhafte enterale Nahrungsaufnahme und Zeitpunkt M1 [h] beider Gruppen.....	- 42 -
Abb. 17: Verhältnis dauerhafte enterale Nahrungsaufnahme und Zeitpunkt Mlast [d] beider Gruppen.....	- 43 -
Abb. 18: Verhältnis dauerhafte enterale Nahrungsaufnahme und Mdauer [d] beider Gruppen.....	- 43 -
Abb. 19: Häufigkeit bestimmter M1 Zeitpunkte im Gruppenvergleich .....	- 44 -

## 7.2. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Überblick der zum Ausschluss führenden „harten“ Konfounder der Mekoniumpassage .....	- 16 -
Tab. 2: Liste der zu erfassenden „weichen“ Konfounder des Mekoniumabganges .....	- 19 -
Tab. 3: Variablen pro Fall (118 erhobene, 6 berechnete Variablen) .....	- 20 -
Tab. 4: Verteilung der Geburtstage .....	- 25 -
Tab. 5: Signifikanzberechnung zum Outcome .....	- 30 -
Tab. 6: Entwicklung / Organreife im Gruppenvergleich .....	- 33 -
Tab. 7: Hämodynamische Befunde im Gruppenvergleich .....	- 34 -
Tab. 8: Pränatale Medikamentenverwendung im Gruppenvergleich .....	- 34 -
Tab. 9: Perinatale Befunde im Gruppenvergleich .....	- 35 -
Tab. 10: M1 in beiden Gruppen .....	- 36 -
Tab. 11: M1 [h] ohne Mspur in beiden Gruppen .....	- 37 -
Tab. 12: Mlast in beiden Gruppen .....	- 38 -
Tab. 13: Mdauer in beiden Gruppen .....	- 39 -
Tab. 14: Mekoniumpassagezeiten anderer Studien im Vergleich .....	- 52 -

## Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

## Erklärung

„Ich, Johannes Trapp, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: *Die Passagezeit von Mekonium bei Neugeborenen unter 1000 g Geburtsgewicht - Ein klinischer Marker der gastrointestinalen Funktion* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

## Danksagung

Ich danke besonders Frau Dr. med. P. Degenhardt für die gesamte Betreuung und Beratung dieser Arbeit, sowie für die dauerhafte Unterstützung bei der Bewältigung inhaltlicher, organisatorischer und technischer Probleme. Ohne sie wäre diese Arbeit undenkbar gewesen.

Herrn Prof. Dr. med. H. Mau danke ich dafür, an der Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie der Charité diese Arbeit schreiben zu dürfen. Ebenso möchte ich Herrn Prof. Dr. med. C. Bühner und Herrn Prof. Dr. med. J. Wit für ihre freundliche Beratung beim Erstellen der Fragestellung und des Studiendesigns danken. Frau Dr. I. Kückler aus der Biometrie danke ich für die statistische Beratung und Kontrolle dieser Arbeit.

Meinem Bruder Herrn Matthias Trapp möchte ich für seine kritische inhaltliche Durchsicht und Stellungnahme danken. Meiner Mutter Frau Barbara Trapp bin ich für ihre organisatorische Unterstützung während des Zusammenschreibens der Arbeit dankbar. Herrn Denis Buß danke ich für die formellen Verbesserungen bezüglich der Grammatik und des sprachlichen Ausdrucks.

Ich widme diese Arbeit meiner lieben Frau Anne Trapp, und danke ihr ganz besonders für den gemeinsamen Weg im Studium sowie für ihre Unterstützung bei der Dissertation.