

Aus der Klinik für Neonatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Risikofaktoren bei sehr untergewichtigen Frühgeborenen mit
Nekrotisierender Enterokolitis in Abhängigkeit vom Alter

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Elisabeth Eilers

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. M. Obladen
 2. Prof. Dr. med. E. Kattner
 3. PD Dr. med. B. Uhlenberg

Datum der Promotion: 18.11.2011

Inhaltsverzeichnis

	Verzeichnis wiederkehrender Abkürzungen	5
1.	Einleitung	6
2.	Aufgabenstellung	8
3.	Methoden	9
3.1	Patienten	9
3.2	Gruppenbildung	13
3.3	Datenerhebung	13
3.3.1	Daten der Häufigkeit der NEC-Stadien, Operation, Mortalität	13
3.3.2	Klinische Basisdaten	13
3.3.3	Daten der typischen Frühgeborenen-Erkrankungen, Dauer der Hospitalisierung	13
3.3.4	Daten zu Risikofaktoren für eine NEC	14
3.4	Standards der enteralen und parenteralen Ernährung	18
3.5	NEC- Stadien	19
3.6	Therapiestandards der NEC in den Kliniken für Neonatologie der Charité	19
3.7	Statistik	20
4.	Ergebnisse	21
4.1	Studienpopulation	21
4.2	Auftreten einer NEC	24
4.3	Basisdaten der an einer NEC erkrankten Frühgeborenen	29
4.4	Risikofaktoren für die Entstehung einer NEC	32
4.4.1	Perinatale Risikofaktoren	32
4.4.2	Mit der enteralen Ernährung verbundene Risikofaktoren	34
4.4.3	Risikofaktor „nosokomiale Infektion“	37
5.	Diskussion	39
5.1	Allgemeine Aspekte der NEC	39
5.2	Chorioamnionitis	43

5.3	Postnatale Zirkulationsstörungen	44
5.4	Ernährung	46
5.5	Nosokomiale Infektion	51
5.6	Beeinflussung der Risikofaktoren untereinander	53
5.7	Limitationen der Arbeit	54
6.	Zusammenfassung	55
7.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	57
8.	Literaturverzeichnis	59
9.	Eidesstattliche Erklärung	69
10.	Danksagung	70
11.	Publikationen	72
12.	Lebenslauf	75

Verzeichnis wiederkehrender Abkürzungen

CBF: Klinik für Neonatologie, Campus Benjamin Franklin

CRP: C-reaktives Protein

CVK: Klinik für Neonatologie, Campus Virchow Klinikum

LT: Lebenstag

NEC: Nekrotisierende Enterokolitis

PDA: Persistierender Ductus arteriosus

SSW: Schwangerschaftswoche

1. Einleitung

Die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist der häufigste gastrointestinale Notfall bei Neugeborenen. Sie ist mit einer hohen Rate an Begleitmorbidität und Mortalität verbunden [1]. Mehr als 90% der Neugeborenen, die an einer NEC erkranken, sind Frühgeborene [2], [3]. Ca. 5-10% aller Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g entwickeln eine NEC. Die Häufigkeit nimmt mit sinkender Schwangerschaftswoche zu. Durch die in den letzten Jahrzehnten deutlich verbesserten intensivmedizinischen Möglichkeiten, wie zum Beispiel die antenatale Steroidgabe oder die Verabreichung von Surfactant, ist die Überlebensrate sehr kleiner Frühgeborener gestiegen. Verbesserungen in der Therapie haben sich auch auf die Häufigkeit der NEC ausgewirkt. Die Inzidenz der NEC ist bei einerseits verbesserten Behandlungsmöglichkeiten, aber andererseits deutlicher Zunahme der Zahl sehr kleiner Frühgeborener über die letzten Jahrzehnte konstant geblieben [4], [5], [6]. Dennoch sind deutliche Unterschiede in der Inzidenz dieser Erkrankung zwischen den einzelnen Zentren festzustellen. Die Häufigkeit einer NEC variiert zwischen den neonatologischen Kliniken von 1% -10% [7].

Die NEC wird aus einer Kombination von klinischen und radiologischen Symptomen diagnostiziert. Seit 1978 wird die Einteilung in drei Stadien nach Bell verwendet [8]:

- Stadium I: Verdacht auf NEC,
- Stadium IIa und IIb: milde und moderate Form,
- Stadium III: schwere Form mit Sepsis und Darmperforation.

Während in den frühen Stadien fast 75% der Neugeborenen überleben, müssen ca. 25% der Patienten mit Stadium III einer operativen Therapie zugeführt werden; von ihnen versterben bis zu 50%.

Die NEC ist charakterisiert durch eine Beeinträchtigung der intestinalen Mukosa, was zum akuten Krankheitsbild führt. Die genaue Pathogenese ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Als wichtigste Risikofaktoren werden in der Literatur Unreife, Chorioamnionitis, Ischämie, enterale Ernährung und Infektionen beschrieben. Vieles deutet darauf hin, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt.

Die Unreife des Frühgeborenen wird als zentraler Risikofaktor bei der Entstehung der NEC angesehen [9], [10]. Die Schleimhautbarriere und die Schutzmechanismen des

Darms sind unreif, die Motilität deutlich geringer als beim reifen Darm. Die humorale und zelluläre Immunantwort sind noch nicht ausreichend ausgebildet [11], [12].

Besteht eine Chorioamnionitis bei der Mutter, so kann es durch die Ausschwemmung von proinflammatorischen Zytokinen zu einer Infektion des Feten, zur Frühgeburt und zur Erhöhung des Risikos einer NEC kommen [13], [14].

Als weiterer Risikofaktor für eine NEC gilt die Ischämie, z.B. durch eine Plazentainsuffizienz oder eine perinatale Asphyxie. Es kann zu einer ischämischen Darmschädigung kommen und so die Voraussetzung für die Entstehung einer NEC geschaffen werden. Auch ein Persistierender Ductus arteriosus (PDA) ist durch den konsekutiv verminderten enteralen Blutfluss mit einer erhöhten NEC-Rate assoziiert [15]. Arterielle Hypotension durch Hypovolämie oder im Rahmen eines septischen Geschehens wurde ebenfalls als Risikofaktor bei der Entstehung einer NEC erkannt [15].

Die enterale Ernährung gilt als einer der wichtigsten Risikofaktoren einer NEC. 90-95% aller Frühgeborenen, die eine NEC entwickeln, haben zum Zeitpunkt der Erkrankung bereits eine enterale Ernährung erhalten [1], [16]. Eine verzögerte Mekoniumausscheidung kann zu Nahrungsintoleranz, Darmobstruktion und abdomineller Distension führen. Es entsteht eine Stase mit möglicher bakterieller Durchwanderung des Darms, was ebenfalls als begünstigend für eine NEC angesehen wird [17], [18]. Die frühe enterale Zufuhr einer z.T. höherosmolaren Nahrung in deutlich ansteigender Menge stellt eine Belastung für den noch sehr unreifen Darm und damit ebenfalls ein Risiko dar [19].

Aufgrund ihrer ausgeprägten Unreife sind Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g prädisponiert, nosokomiale Infektionen zu entwickeln. In deren Rahmen kann es zu einer abdominalen Symptomatik im Sinne einer NEC kommen. Im Zusammenhang mit einer Bakteriämie treten septische Absiedlungen im Darm auf, wobei nicht geklärt ist, welcher Prozess primär abgelaufen ist. In der Literatur werden nosokomiale Infektionen als weiterer Risikofaktor für eine NEC genannt [20].

2. Aufgabenstellung

Gegenstand dieser Arbeit ist es, die zeitliche Abfolge der Wirksamkeit verschiedener Risikofaktoren auf die Entstehung einer NEC bei sehr unreifen Frühgeborenen zu untersuchen. Wir teilten die Frühgeborenen, die in den zwei Kliniken für Neonatologie der Charité behandelt worden waren, entsprechend dem Erkrankungsbeginn in drei Gruppen ein. Der Krankheitsverlauf der Frühgeborenen wurde retrospektiv analysiert.

Wir stellten die folgenden Hypothesen zur Entstehung einer NEC auf:

1. Bei der frühen Form der NEC (Erkrankung < 2 Wochen postnatal) treten gehäuft antenatale und mit einer gestörten perinatalen Umstellung verbundene Risikofaktoren auf: eine Chorioamnionitis, eine arterielle Hypotonie oder ein PDA.
2. Bei der späten Form der NEC (Erkrankung 2-4 Wochen postnatal) werden häufiger mit der enteralen Ernährung verbundene Risikofaktoren wirksam.
3. Bei der sehr späten Form der NEC (Erkrankung > 4 Wochen postnatal) treten gehäuft mit nosokomialen Infektionen verbundene Risikofaktoren auf.

3. Methoden

3.1 Patienten

In diese retrospektive Studie wurden alle Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g eingeschlossen, die im Zeitraum von 1993-2003 in den Kliniken für Neonatologie der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum (CVK) und Campus Benjamin Franklin (CBF), an einer NEC erkrankten. Insgesamt wurden 1680 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g - davon 1015 in der Klinik für Neonatologie CVK und 665 in der Klinik für Neonatologie CBF - stationär behandelt. Von diesen wurde bei 130 Frühgeborenen die Diagnose einer NEC gestellt. In die Analyse der Daten wurden 101 Frühgeborene mit einer NEC Stadium \geq IIa einbezogen. 26 Frühgeborene mit einer NEC Stadium I und 3 Frühgeborene mit unvollständigen Daten wurden ausgeschlossen (Abbildung 6). In die statistische Auswertung gingen nur die Frühgeborenen (n=101) ein, die nach der Bell-Klassifikation (Tabelle1, [8]) eindeutig ein NEC-Stadium \geq IIa hatten. Im NEC Stadium I besteht der Verdacht auf eine NEC; es liegen sehr unspezifische Allgemeinsymptome beim Frühgeborenen vor, und auch im Röntgenbild zeigen sich keine für eine NEC spezifischen Befunde. So ist es in wissenschaftlichen Untersuchungen allgemein anerkannter Standard, eine NEC erst ab einem Stadium IIa in Analysen auszuwerten. Frühgeborene mit einer fokalen intestinalen Perforation wurden ausgeschlossen. Es handelt sich hierbei um ein eigenständiges Krankheitsbild. Zunächst präsentieren sich die Frühgeborenen zwar ebenfalls mit einem akuten Abdomen; der Darm ist aber nicht entzündlich oder nekrotisch verändert.

Vor Beginn der Auswertungen der Patientendaten wurde untersucht, ob Patienten aus beiden Kliniken in einer Gruppe zusammengefasst ausgewertet werden konnten. Dazu erfolgte eine statistische Analyse von grundlegenden klinischen Daten, wie Geburtsgewicht, Gestationsalter, Nabelarterien-pH, Häufigkeit der NEC-Stadien und Mortalität, um signifikante Unterschiede zwischen den Patienten aus beiden Kliniken für Neonatologie auszuschließen.

Die patientenbezogenen Daten wurden aus den archivierten Krankenakten und von den Röntgenbildern erhoben. Für die Diagnosestellung einer NEC ist das Röntgenbild des Abdomens essentiell. Alle Röntgenbilder der 130 Frühgeborenen mit einer NEC der

Stadien I-III wurden nach der Stadien-Einteilung von Bell [8] evaluiert. Im Stadium I besteht der Verdacht auf eine NEC, während im Stadium II eine Pneumatosis intestinalis auftritt (Abbildung 1, Abbildung 2), das Stadium III zeigt die fortgeschrittene Form mit Peritonitis und eventueller Perforation (Abbildung 3).



Abb. 1: NEC-Stadium IIa,
Röntgen Thorax und Abdomen a.p. im Liegen,
dilatierte Darmschlingen



Abb. 2: NEC-Stadium IIb,
Röntgen Abdomen a.p. im Liegen,
dilatierte Darmschlingen, Pneumatosis intestinalis

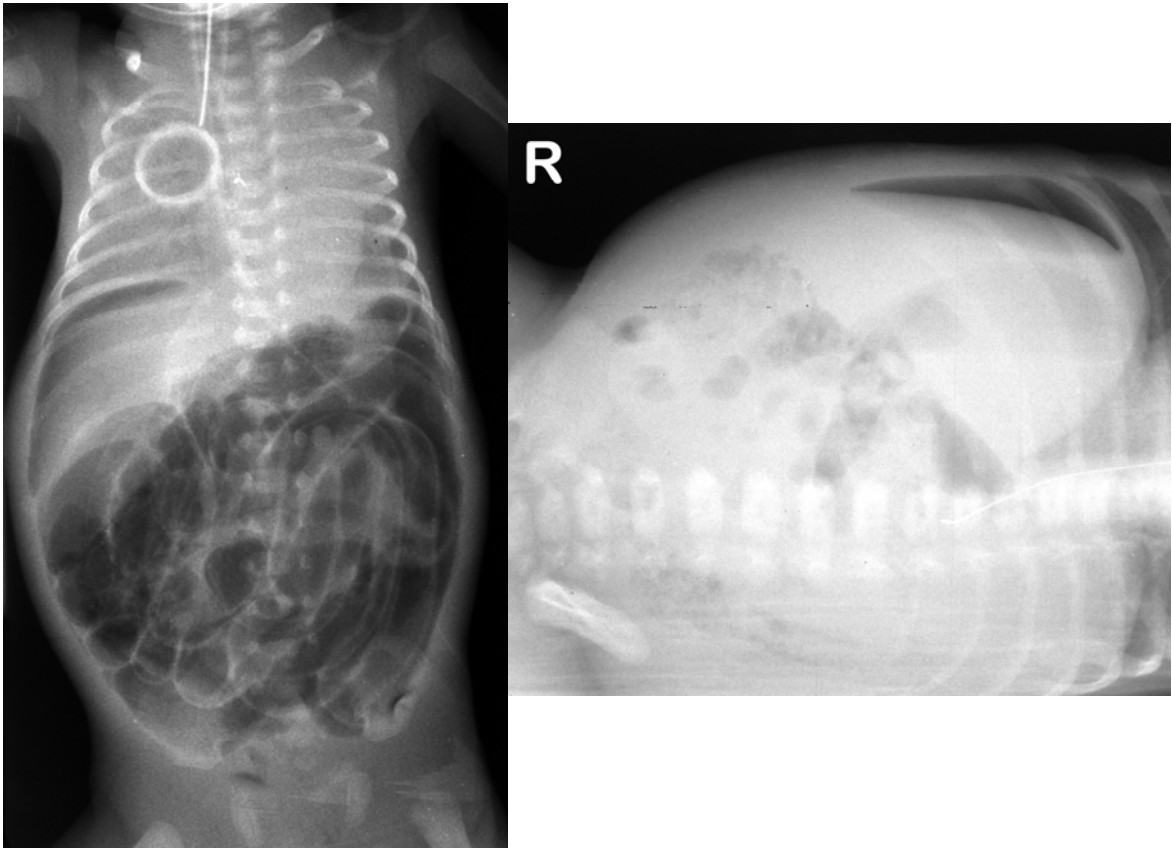


Abb. 3: NEC-Stadium III,
links: Röntgen Thorax und Abdomen a.p. im Liegen, dilatierte Darmschlingen,
Pneumatosis intestinalis, freie Luft nach Perforation

rechts: Röntgen Abdomen in Links-Seitenlage, freie Luft im Abdomen nach
Darmperforation

3.2 Gruppenbildung

Entsprechend der zeitlichen Abfolge der Ausprägung einer NEC in unserem Patientenkollektiv wurden 3 Gruppen zur Analyse gebildet:

Gruppe 1: 1. bis 14. Lebenstag,

Gruppe 2: 15. bis 28. Lebenstag,

Gruppe 3: > 28. Lebenstag.

3.3 Datenerhebung

3.3.1 Daten der Häufigkeit der NEC-Stadien, Operation, Mortalität

Daten zur Inzidenz einer NEC der zwei Kliniken für Neonatologie der Charité, zur Häufigkeit der verschiedenen NEC-Stadien, der Notwendigkeit einer Operation und zur Mortalität wurden in den drei Gruppen des Patientenkollektivs erhoben.

3.3.2 Klinische Basisdaten

Es wurden grundlegende klinische Daten eines jeden Frühgeborenen bei Geburt erfasst. Dazu gehörten Gestationsalter, Geburtsgewicht, Hypotrophie, Geschlecht, Nabelarterien-pH und Apgar-Werte. Ein Frühgeborenes galt als hypotroph, wenn das Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile lag [21].

3.3.3 Daten der typischen Frühgeborenen-Erkrankungen, Dauer der Hospitalisierung

Außerdem wurden das Auftreten von typischen Erkrankungen des sehr unreifen Frühgeborenen (Periventrikuläre Leukomalazie, Intraventrikuläre Hämorrhagie, Bronchopulmonale Dysplasie) und die Dauer der Hospitalisierung aufgenommen.

Die typischen Frühgeborenen-Erkrankungen waren folgendermaßen definiert: Eine Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) lag vor, wenn das Frühgeborene am 28. Lebenstag noch zusätzlichen Sauerstoffbedarf hatte, eine Periventrikuläre Leukomalazie (PVL), wenn Zysten unterschiedlicher Größe in der weißen Substanz des Gehirns nachgewiesen werden konnten [22]; und eine Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) wurde erfasst, wenn sie größer als Grad II nach Ultraschallbefund war [23].

3.3.4 Daten zu Risikofaktoren für eine NEC

Zur Charakterisierung von Risikofaktoren für die Entstehung einer NEC wurden folgende Daten aus den Krankenunterlagen aufgenommen:

Perinatale Risikofaktoren:

- Chorioamnionitis
- Ductus arteriosus persistens
- arterielle Hypotonie
- Anlage eines Nabelarterien- und Nabelvenenkatheters

Risikofaktoren der enteralen Ernährung:

- Lebenstag der ersten Nahrungszufuhr und des vollständigen enteralen Nahrungsaufbaus
- Ernährung mit Muttermilch oder Frühgeborenen-Formula
- Beginn der Anreicherung der Muttermilch mit einem Fortifier
- Steigerungsrate der enteralen Nahrung um mehr als 20 ml/kg/Tag
- Lebenstag der ersten und letzten Mekonientleerung
- stehende Darmschlingen
- galliger Rückfluss

Infektionsspezifische Daten:

- CRP-Werte bei Erkrankungsbeginn
- Rekapillarierungszeit
- I:T-Ratio (Quotient der unreifen und der Gesamtgranulozytenzahl)
- Positive Blutkulturen
- Dauer einer Antibiotikatherapie vor Beginn der NEC-Erkrankung

Die einzelnen Parameter waren wie folgt definiert:

Eine Chorioamnionitis war definiert als eine Infiltration des Chorions und des Amnions mit polymorphkernigen Leukozyten sowohl auf der maternalen als auch auf der fetalen Seite der Membranen. Auf der fetalen Seite waren eine herdförmige Vaskulitis der Oberflächengefäße und eine Einwanderung von Granulozyten in Nabelschnurgefäße zu verzeichnen [24], [25], [26], [27]. Die Plazentahistologien wurden im Institut für Paidopathologie der Charité angefertigt. Der Befund wurde als pathologisch für unsere Studie gewertet, wenn die Chorioamnionitis als Vollbild mit Beteiligung von Eihaut, Deckplatte und Nabelschnur auftrat.

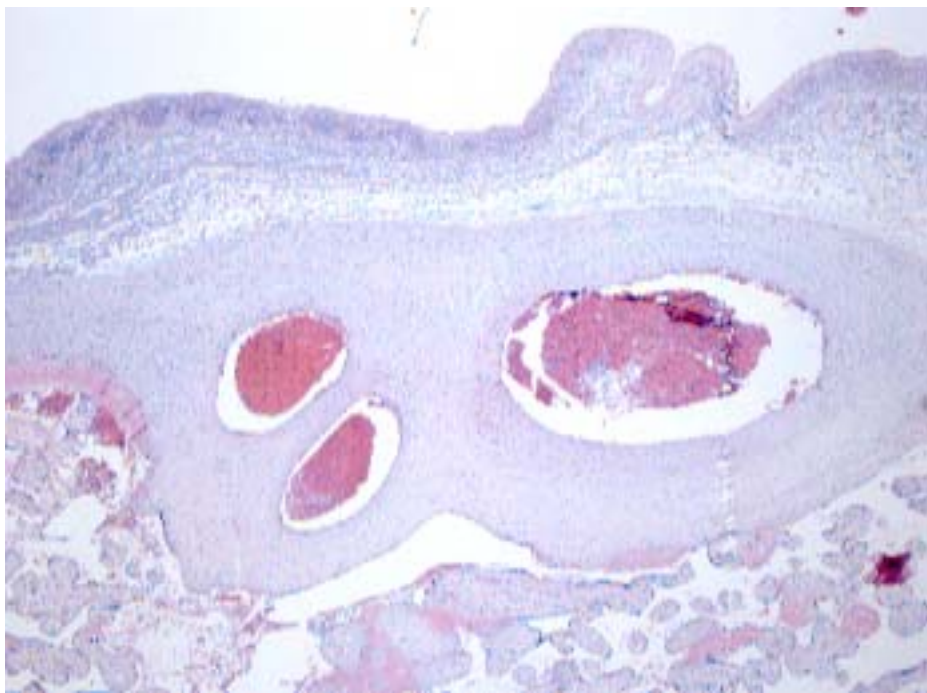


Abb. 4: Übersicht der Deckplatte mit Entzündungszellen in der chorialen Eihaut (stark), dem chorialen Stroma und den Wänden von Allantoisgefäßen

Das Vorliegen eines PDA wurde durch eine Echokardiographie evaluiert. Ein PDA wurde als relevant und somit therapiebedürftig gewertet, wenn eine Entwöhnung von der Beatmung nicht möglich war oder das Frühgeborene einen steigenden Sauerstoffbedarf hatte. Folgende Kriterien wurden zur Entscheidung über eine medikamentöse oder operative Intervention bei einem PDA herangezogen:

Quotient aus linkem Vorhof /Aorta $\geq 1,4$ mm, engste Stelle des PDA $\geq 2,0$ mm, O_2 -Bedarf $> 30\%$, Ductusdurchmesser $\geq 2,5$ mm, enddiastolischer Nullfluß in der Arteria

cerebri anterior oder im Truncus coeliacus [28]. Es wurde dokumentiert, ob der PDA durch Indometazin- bzw. Ibuprofen-Gaben oder operative Ligatur behandelt worden ist.

Das Auftreten einer arteriellen Hypotonie an Lebenstag 1 und Lebenstag 10 wurde mithilfe von Blutdruck-Perzentilenkurven und Normwerten nach Nothorn und Gevers erfasst (Abb. 5). Danach sind Werte unter der 10. Perzentile als pathologisch hypotone Blutdruckwerte definiert [29], [30]. Das wurde als Maß für eine arterielle Hypotonie in unserer Studie verwendet. In die Analyse gingen nur die Werte ein, die durch Messung mit einer dem Armumfang der Frühgeborenen angepassten Blutdruckmanschette erhoben wurden. Das war erforderlich, um eine Vergleichbarkeit der Blutdruckwerte zu gewährleisten, da nicht alle Frühgeborenen eine invasive zentrale Blutdruckmessung erhalten hatten.

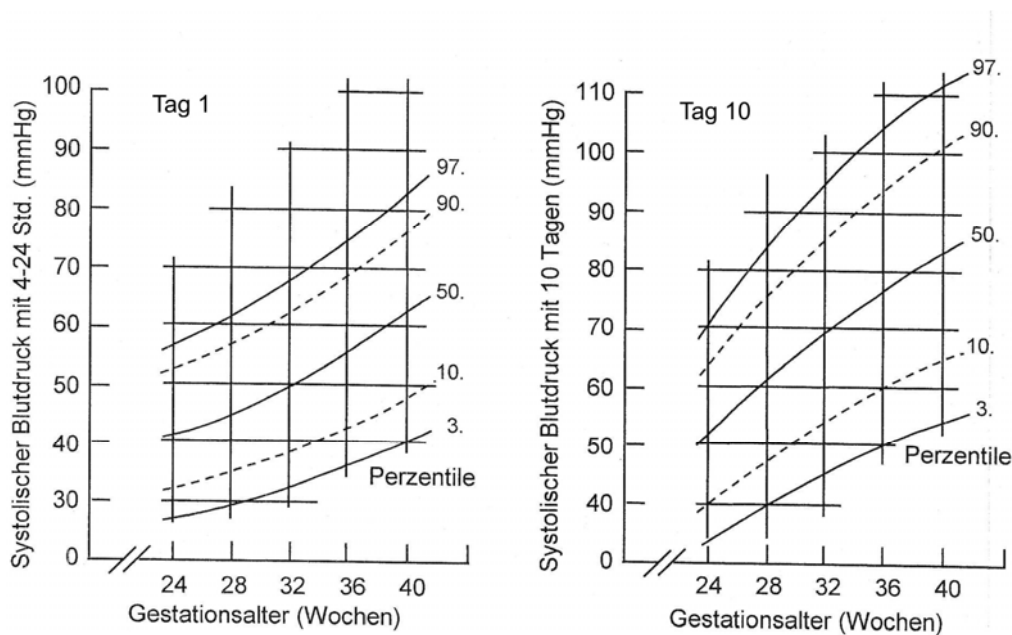


Abb. 5: Blutdruck-Perzentilen [29]

Als weiterer Risikofaktor wurde die Anlage eines Nabelarterien- bzw. Nabelvenenkatheters erfasst. Die Katheter wurden in den Kliniken für Neonatologie der Charité entsprechend einem internen Therapiestandard nie länger als 7 Tage belassen.

Darüber hinaus wurden Parameter des enteralen Nahrungsaufbaus und der Nahrungsunverträglichkeit aufgenommen. Wir erfassten den Lebenstag der ersten enteralen Nahrungszufuhr und den Lebenstag der vollständigen enteralen Ernährung, definiert als eine enterale Zufuhr von mehr als 130 ml/kg/Tag, an dem keine weitere

parenterale Ernährung notwendig war [16]. Es wurde festgehalten, ob die Frühgeborenen mehr als 50 % der enteralen Nahrung als Muttermilch erhalten hatten, ab wann die Muttermilch mit einem Fortifier angereichert wurde und ob es Steigerungsraten der enteralen Nahrung von mehr als 20 ml/kg/Tag gegeben hatte.

Um Anhaltspunkte für eine Mekoniumobstruktion zu erhalten, erfassten wir den Lebenstag der ersten und der letzten Mekoniumausscheidung [17]. Die Nahrungsunverträglichkeit wurde durch die Parameter „stehende Darmschlingen“ [16] und „galliger Rückfluss“ [31] beschrieben. Wir entnahmen diese Angaben aus den Krankenakten der Frühgeborenen. Bei Schwierigkeiten in der Ernährbarkeit ist das Abdomen gebläht, und durch die Bauchdecke sind die distendierten einzelnen Schlingen des Darms sichtbar. Galliger Rückfluß wurde durch Abziehen des Mageninhalts über die Magensonde vor jeder Mahlzeit festgestellt und dokumentiert. Wenn galliger Rückfluss von mehr als 2,5 ml vorlag, nahmen wir dies als Zeichen der Nahrungsunverträglichkeit auf.

Parameter als Zeichen einer nosokomialen Infektion beim Frühgeborenen haben wir folgendermaßen als pathologisch definiert:

- CRP-Werte $>1,5$ mg/dl [32], im hausinternen Labor der Charité gemessen
- die I:T-Ratio; diese ergibt sich aus dem Quotienten der unreifen Zellen, dividiert durch die Gesamt-Neutrophilenzahl. Eine Erhöhung des Quotienten größer als 0,2 gilt als Hinweis auf eine Infektion [33], [34]. Hierzu wurde im hämatologischen Labor ein handdifferenziertes Blutbild angefertigt.
- Positive Blutkulturen wurden mit den nachgewiesenen Bakterien erfasst. Die Bebrütung erfolgte über einen Zeitraum von 7 Tagen im Institut für Mikrobiologie der Charité. Sowohl im CBF als auch im CVK wurden aerobe Kulturen angelegt, im CBF zusätzlich anaerobe Blutkulturen, so dass es möglich war, Infektionen mit Anaerobiern ebenfalls festzustellen.
- Eine verlängerte Rekapillarierungszeit (länger als 2 Sekunden) als Zeichen einer schlechten Mikrozirkulation und damit als Hinweis auf eine vorliegende Infektion wurde dem ärztlichen Untersuchungsbefund entnommen. Durch leichten Druck auf die Haut des Frühgeborenen wird das Blut an dieser Stelle verdrängt und dann die Zeit gemessen, die zur Reperfusion dieses Hautbereichs benötigt wird [35].

Außerdem wurde die Anzahl der Tage dokumentiert, an denen die Frühgeborenen vor Manifestation einer NEC wegen anderer Erkrankungen Antibiotika erhalten hatten.

3.4 Standards der enteralen und parenteralen Ernährung

Die Ernährung der Frühgeborenen wurde im gesamten Zeitraum nach folgendem grundlegenden Ernährungsprotokoll durchgeführt, wobei es allerdings in dem 11-Jahres-Zeitraum unserer Untersuchung Modifikationen nach neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen gab:

Die Frühgeborenen wurden von Beginn des Lebens an enteral und parenteral ernährt. Eine frühe enterale Ernährung mit Muttermilch wurde angestrebt. Bis ausreichend Muttermilch vorhanden war, wurde Frühgeborenenahrung (Humana 0, Humana GmbH Herford, Deutschland) gegeben. Die vorhandene Muttermilch wurde mit einem Fortifier (FM85 5%, Nestlé, München, Deutschland) angereichert. Ein Fortifier ist ein industriell hergestelltes Pulver, das als Anreicherungsstoff für Muttermilch verwendet wird und Protein, Mineralien, Spurenelemente und Vitamine enthält. Die enterale Ernährung wurde mit 20 ml/kg/Tag begonnen, die angestrebte Gesamtzufuhr an Flüssigkeit betrug 130-160 ml/kg/Tag.

Die parenterale Ernährung wurde mit Aminosäuren (Aminopäd 10%, Pharmacia & Upjohn GmbH, Erlangen, Deutschland) und Fetten (Intralipid 20%, Baxter GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) ab dem 1. Lebenstag im CBF und ab dem 3. Lebenstag im CVK begonnen. Ziel war es, eine Kalorienzufuhr von mindestens 130 kcal/kg/Tag bis zum 14.-18. Lebenstag zu erreichen. Die Gesamtkalorienzufuhr sollte sich aus folgenden Anteilen zusammensetzen: 3,5 g /kg/Tag Protein, 4-9 g /kg/Tag Fett und 5-18 g /kg/Tag Kohlenhydrate. Diese Zielvorgaben wurden in der Praxis jedoch nicht immer erreicht.

Unterschiede in den Protokollen gab es bezüglich der Anzahl der Mahlzeiten: Im CVK wurde mit 12 Mahlzeiten begonnen, während im CBF 8 Mahlzeiten verabreicht wurden. Bezüglich der parenteralen Nahrung unterschieden sich die Protokolle dadurch, dass im CBF alle Frühgeborenen unter 1500 g am ersten Lebenstag bereits eine parenterale Ernährung erhielten. Im CVK erhielten nur die Frühgeborenen eine parenterale Ernährung, die bei Geburt unter 1000 g wogen oder bei denen ein enteraler Nahrungsaufbau in den ersten drei Tagen nicht möglich war. Im CVK wurde mit dem Einverständnis der Eltern gespendete Frauenmilch gefüttert, wenn keine eigene Muttermilch zur Verfügung stand.

3.5 NEC-Stadien

Die NEC wird nach der Bell-Klassifikation [8] folgendermaßen eingeteilt:

Im NEC-Stadium I besteht der Verdacht auf eine NEC mit systemischen Symptomen und Distension des Abdomens. Bei Patienten mit einem Stadium II handelt es sich um eine definitive NEC: Die systemischen Symptome nehmen zu, radiologisch findet man eine Pneumatosis intestinalis (IIa), und klinisch fallen zunehmend abdominelle Lokalbefunde auf (IIb). Im Stadium III liegt eine fortgeschrittene NEC vor mit schwer krankem Kind, mit Zeichen einer Peritonitis und möglicherweise einer Darmperforation. Tabelle 1 gibt eine Übersicht der Stadieneinteilung der NEC nach Bell mit systemischen, intestinalen und radiologischen Zeichen.

Tabelle 1: Stadieneinteilung der NEC nach Bell [8]

Stadium	I	IIa	IIb	III
Definition	Verdacht	mild	moderat	schwer
Systemische Zeichen	Apnoen, Bradykardien, Temperaturinstabilität	entspricht Stadium I	Azidose, Thrombozytopenie	Hypotension, metabolische und respiratorische Azidose, Gerinnungsstörung
Intestinale Symptome	geblähtes Abdomen, Magenreste, blutige Stühle	geblähtes Abdomen, gespannte Bauchdecke, fehlende Darmgeräusche	Zunahme des Bauchdeckenödems, gespannte Bauchdecke	Peritonitis, evtl. Perforation
Radiologische Zeichen	unspezifisch oder normal	Ileus, dilatierte Darmschlingen, fokale Pneumatosis	massive Pneumatosis, Aszites, Luft in Pfortader	Pneumoperitoneum

3.6 Therapiestandards der NEC in den Kliniken für Neonatologie der Charité

Die zunächst konservative Therapie in den Kliniken für Neonatologie beginnt mit Nahrungskarenz. Die Frühgeborenen erhalten eine großlumige Magensonde auf Ablauf; eine parenterale Ernährung und eine antibiotische Therapie mit Cefalosporinen (Cefotaxim), Aminoglycosiden (Gentamycin) und Nitroimidazolen (Metronidazol) werden durchgeführt. Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Ausgleich der metabolischen

Azidose und gegebenenfalls Gabe von Blutprodukten ist zu achten. Es werden eine Isolierung oder Kohortierung der Frühgeborenen sowie spezielle Hygiene- Maßnahmen durchgeführt.

Für die chirurgische Therapie gibt es folgende Optionen: Entweder wird eine Laparotomie mit Resektion der nekrotischen Darmanteile gemacht, oder man legt ein Enterostoma zur Entlastung des Darms an. Bei einer sogenannten „second look“ Operation werden Darmanteile, die sich auch unter Entlastung nicht erholt haben, sekundär reseziert.

3.7 Statistik

Die Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS 12.0 (SPSS Inc. Chicago). Zum Häufigkeitsvergleich beim Auftreten bestimmter klinischer Merkmale in den drei Gruppen wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Die Daten haben wir als n (%) dargestellt. Der Kruskal-Wallis-Test wurde zum Mittelwertvergleich verwendet bei Parametern, deren Größe von Kind zu Kind differierte. Das Ergebnis wurde als Median (25. Perzentile/ 75. Perzentile) dargestellt. Als statistisch signifikanter Zusammenhang wurde $p < 0,05$ gewertet.

Es erfolgte eine statistische Beratung durch PD Dr. Dr. Hopfenmüller, Institut für Medizinische Biometrie, Charité, Campus Benjamin Franklin.

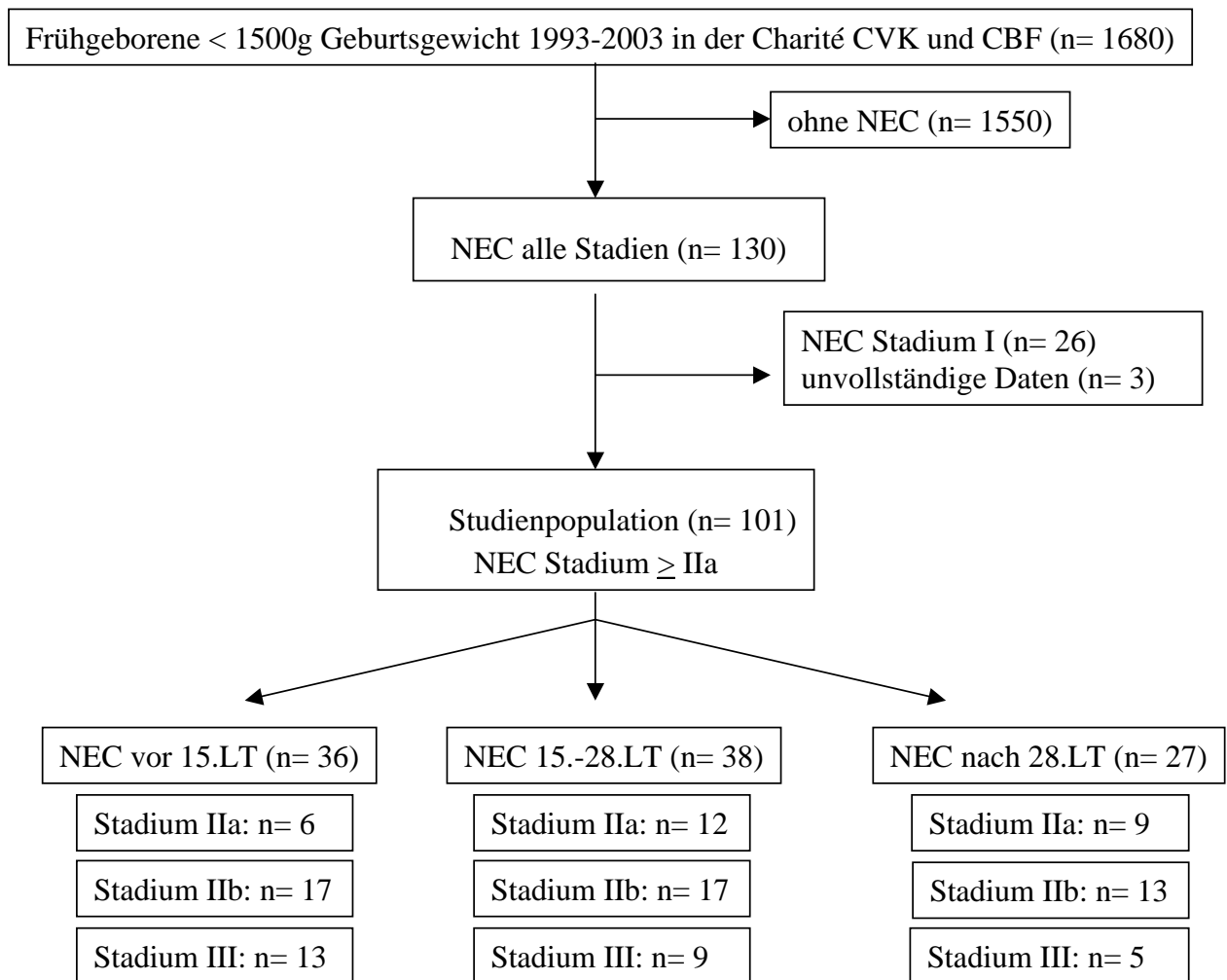
4. Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Im Zeitraum von 1993 bis 2003 wurden 101 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g aufgrund einer NEC \geq IIa in beiden Kliniken für Neonatologie der Charité behandelt (Abbildung 6).

Der Vergleich der klinischen Grunddaten der in beiden Kliniken behandelten Frühgeborenen zeigte keine signifikanten Unterschiede. Das Geburtsgewicht der Frühgeborenen im CBF lag im Median bei 1130 g, während die Frühgeborenen im CVK bei Geburt im Median 1128 g wogen. Dabei war der Median der Schwangerschaftswochen der Frühgeborenen des CBF 29+1 SSW, während die Frühgeborenen im CVK im Median nach 28+5 SSW geboren wurden. Auch bezüglich des Nabelarterien-pH-Wertes, der Verteilung der NEC-Stadien und der Mortalität fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Frühgeborenen des CBF und des CVK (Tabelle 2). Daher konnten wir die Frühgeborenen beider Kliniken für Neonatologie in einem Studienkollektiv zusammenfassen und die Daten zusammen auswerten.

Abb. 6: Studienpopulation



n: Anzahl der Frühgeborenen
LT: Lebenstag

Tabelle 2: Vergleich klinischer Basisdaten, Häufigkeit von NEC-Stadien und Mortalität zwischen den Kliniken für Neonatologie CBF und CVK

	CBF n=63	CVK n=38	p*
Geburtsgewicht (g)	1130 (920/1380)	1128 (910/1300)	,594
Gestationsalter (SSW)	29+1 (27+1/30+4)	28+5 (26+6/29+5)	,173
Nabelarterien-pH-Wert	7,30 (7,23/7,34)	7,27 (7,24/7,32)	,235
NEC-Stadium IIa n (%)	19 (30)	8 (21)	
NEC-Stadium IIb n (%)	29 (46)	18 (47)	
NEC-Stadium III n (%)	15 (24)	12 (32)	,527
Mortalität n (%)	10 (16)	10 (26)	,164

*Chi-Quadrat-Test, Kruskal-Wallis –Test
alle Daten als Median (25./ 75.Perz.) oder als n (%)

SSW: Schwangerschaftswochen

n: Anzahl der Frühgeborenen

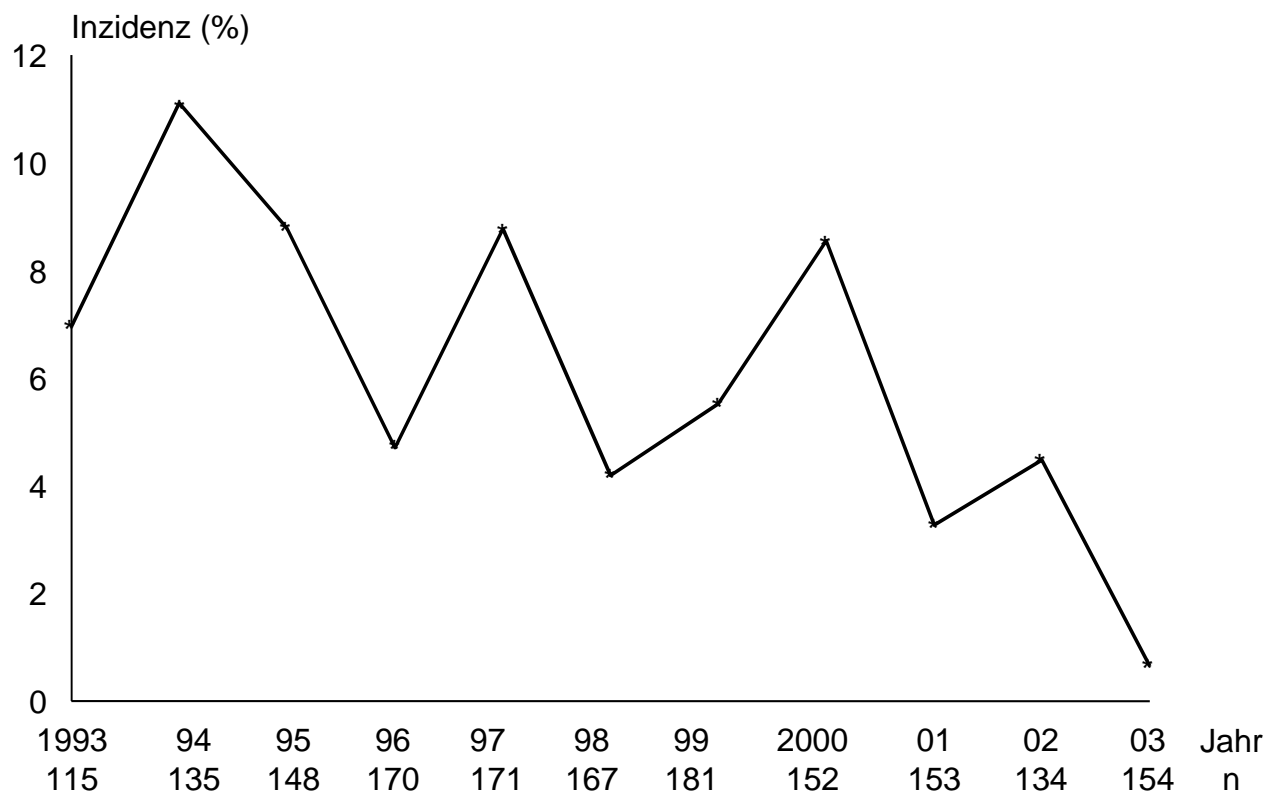
CBF, Klinik für Neonatologie, Campus Benjamin Franklin

CVK, Klinik für Neonatologie, Campus Virchow Klinikum

4.2 Auftreten einer NEC

Insgesamt sahen wir einen deutlichen Rückgang der NEC-Häufigkeit über die 11 Jahre des Beobachtungszeitraums. Während im Jahr 1993 noch 7% der sehr unreifen Frühgeborenen an einer NEC erkrankten, waren es im Jahr 2003 nur noch 1% bei leicht steigender Anzahl an Frühgeborenen in beiden Kliniken für Neonatologie (Abb.7).

Abb. 7: Inzidenz der NEC (%) in den Kliniken für Neonatologie CBF und CVK über einen 11-Jahreszeitraum (1993-2003)



n: Unter den Jahreszahlen ist die Anzahl der in dem jeweiligen Jahr in unseren Kliniken für Neonatologie aufgenommenen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g eingetragen.

Von den 101 Frühgeborenen, die wir in unsere Analyse eingeschlossen haben, wiesen nach der Bell-Klassifikation 27 ein NEC-Stadium IIa auf, 47 Frühgeborene ein NEC-Stadium IIb und 27 Frühgeborene ein NEC-Stadium III.

Durch das unterschiedliche zeitliche Auftreten der NEC ergab sich folgende Einteilung in die drei bereits erwähnten Gruppen:

In Gruppe 1 (NEC-Erkrankungsbeginn bis zum 14. Lebenstag) waren 36 Patienten aus unserem Kollektiv einzuordnen, in Gruppe 2 (NEC-Erkrankungsbeginn 15. - 28.Lebenstag) 38 und in Gruppe 3 (NEC-Erkrankungsbeginn nach dem 28.Lebenstag) 27 Patienten.

Tabelle 3: Erkrankungszeitpunkt bei unterschiedlichen Reifegraden der Frühgeborenen

	< 28 SSW	28-32 SSW	33-36 SSW	p*
Erkrankungstag NEC (LT)	24 (16/42)	16 (11/21)	14 (8/25)	0,004

*Kruskal-Wallis –Test
 Daten als Median (25./75.Perz)
 SSW, Schwangerschaftswoche; LT, Lebenstag

Die Frühgeborenen unter 28 SSW erkrankten im Median am 24. Lebenstag, während die etwas reiferen Frühgeborenen zwischen 28 und 32 Schwangerschaftswochen im Median am 16. Lebenstag erkrankten und die reifen Frühgeborenen schon am 14. Lebenstag (Tabelle 3). Der Unterschied zwischen den drei Gruppen war signifikant ($p < 0,01$).

In den drei Gruppen sahen wir tendenzielle Unterschiede der Häufigkeitsverteilungen der NEC-Stadien (Tabelle 4), die aber nicht signifikant waren. Insgesamt 38% von den an NEC erkrankten Frühgeborenen wurden einer operativen Therapie zugeführt.

In Gruppe 1 war die Mortalität am höchsten ($p < 0,01$).

Tabelle 4: Stadien, Operation und Mortalität bei NEC

	Gruppe 1 n= 36	Gruppe 2 n= 38	Gruppe 3 n= 27	p*
NEC Stadium IIa n (%)	6 (17)	12 (32)	9 (33)	,382
NEC Stadium IIb n (%)	17 (47)	17 (45)	13 (48)	
NEC Stadium III n (%)	13 (36)	9 (24)	5 (19)	
Operation bei NEC n (%)	18 (50)	11 (29)	9 (35)	,151
Mortalität n (%)	13 (36)	5 (13)	1 (4)	,003

Gruppe 1: Auftreten der NEC bis zum 14. Lebenstag

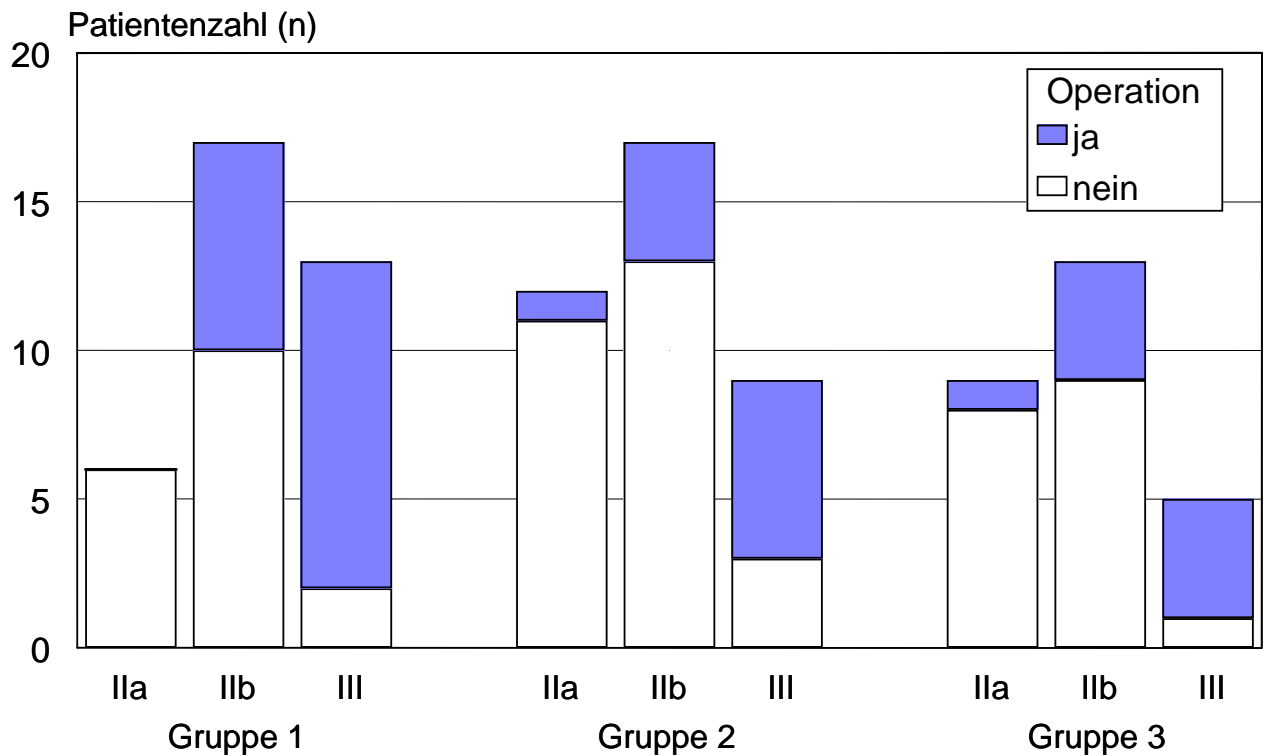
Gruppe 2: Auftreten der NEC vom 15. bis zum 28. Lebenstag

Gruppe 3: Auftreten der NEC nach dem 28. Lebenstag

*Chi-Quadrat-Test

alle Daten als n (%)

Abb.8: Häufigkeit einer Operation nach NEC-Stadien in den drei Gruppen



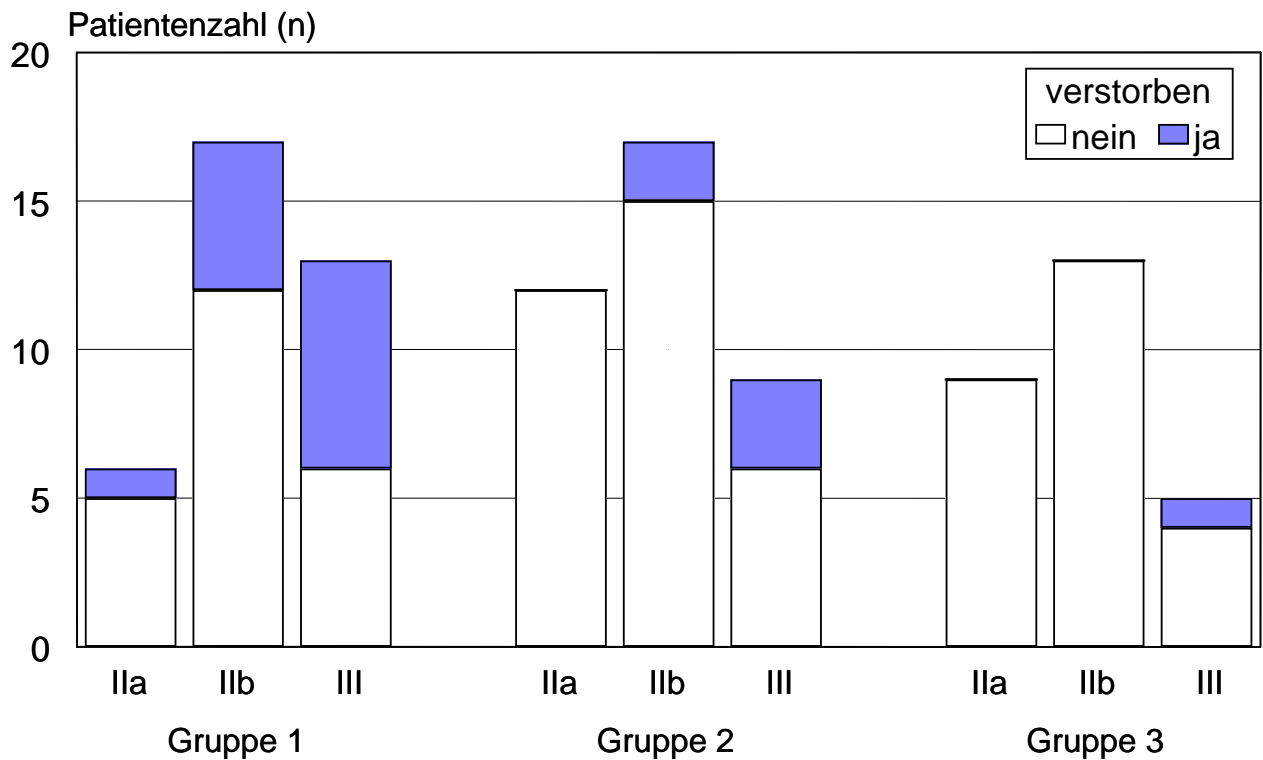
Gruppe 1: Auftreten der NEC bis zum 14. Lebensstag

Gruppe 2: Auftreten der NEC vom 15. bis zum 28. Lebensstag

Gruppe 3: Auftreten der NEC nach dem 28. Lebensstag

In Gruppe 1 mussten im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen tendenziell mehr Frühgeborene einer Operation unterzogen werden (Gruppe 1: 47 %, Gruppe 2: 29%, Gruppe 3: 24%) ($p=0,151$).

Abb. 9: Häufigkeit von Todesfällen nach NEC-Stadien in den drei Gruppen



Gruppe 1: Auftreten der NEC bis zum 14. Lebenstag
 Gruppe 2: Auftreten der NEC vom 15. bis zum 28. Lebenstag
 Gruppe 3: Auftreten der NEC nach dem 28. Lebenstag

Die Mortalität im Gesamtkollektiv der an einer NEC erkrankten Frühgeborenen betrug 19%. Es verstarben in der ersten Gruppe signifikant mehr Kinder als in Gruppe 2 und 3 (36 % Gruppe 1 versus 13,2 % bzw. 3,7% in Gruppe 2 bzw. 3, ($p < 0.01$)), (Abb.9, Tabelle 4).

4.3 Basisdaten der an einer NEC erkrankten Frühgeborenen

Die Frühgeborenen der Gruppe 1 wiesen bei Geburt ein höheres Gestationsalter und ein höheres Geburtsgewicht auf, während die Kinder der Gruppe 3 am unreifsten und leichtesten waren ($p < 0,01$), (Tabelle 5, Abbildung 11). In Bezug auf Werte für Apgar oder Nabelarterien-pH und die Häufigkeit einer Hypotrophie sahen wir keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

In unserem Kollektiv gab es keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern weder bezüglich des Auftretens einer NEC noch bezüglich der Mortalität.

Tabelle 5: Klinische Daten der Frühgeborenen

	Gruppe 1 n= 36	Gruppe 2 n= 38	Gruppe 3 n= 27	p*
Gestationsalter (Wochen)	29+4 (28+3/31+5)	28+6 (27+5/30+0)	27+0 (25+5/29+2)	,001
Geburtsgewicht (g)	1228 (976/1438)	1185 (956/1358)	930 (745/1080)	,001
Apgar Minute 1	6 (4/8)	6 (4/7)	5 (2/6)	,330
Apgar Minute 5	8 (7/9)	8 (7/9)	8 (7/8)	,385
Apgar Minute 10	9 (8/9)	8 (8/9)	8 (8/9)	,390
Na-pH-Wert	7,29 (7,22/7,33)	7,30 (7,27/7,33)	7,29 (7,22/7,33)	,144
Geschlecht männlich n (%)	20 (56)	22 (58)	13 (48)	,630
Hypotrophie n (%)	11 (30)	11 (29)	6 (22)	,317

Gruppe 1: Auftreten der NEC bis zum 14. Lebenstag

Gruppe 2: Auftreten der NEC vom 15. bis zum 28. Lebenstag

Gruppe 3: Auftreten der NEC nach dem 28. Lebenstag

*Chi-Quadrat-Test, Kruskal-Wallis –Test

Alle Daten als Median (25./ 75.Perz.) oder als n (%)

Na-pH, Nabelarterien-pH-Wert

Die folgende Abbildung soll die signifikanten Unterschiede des Geburtsgewichts zwischen den drei NEC-Gruppen veranschaulichen ($p < 0,01$).

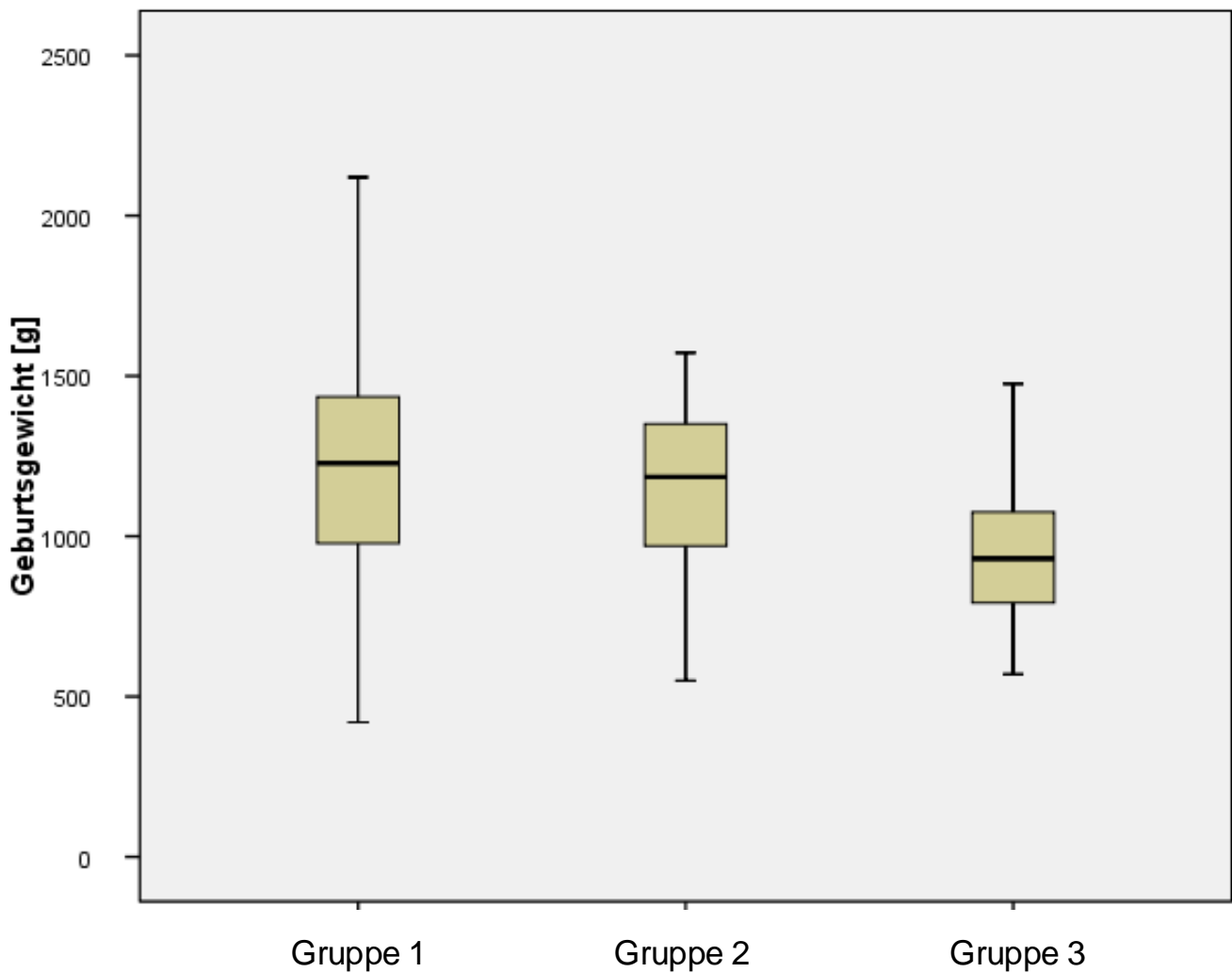


Abb.10: Unterschiede des Geburtsgewichts in den drei NEC-Gruppen

Gruppe 1: Auftreten der NEC bis zum 14. Lebenstag

Gruppe 2: Auftreten der NEC vom 15. bis zum 28. Lebenstag

Gruppe 3: Auftreten der NEC nach dem 28. Lebenstag

Darstellung der Unterschiede des Geburtsgewichts in den drei NEC-Gruppen als Box-Whisker-Plots.

Die Boxen zeigen die 25.-75. Perzentile der Geburtsgewichte der jeweiligen Gruppe an, während die horizontale Linie in der Mitte der Boxen den Median des Geburtsgewichts in der jeweiligen Gruppe angibt. Die Whiskers kennzeichnen die 3. bis 97. Perzentile der Geburtsgewichte.

In Bezug auf Periventrikuläre Leukomalazie und Intraventrikuläre Hämorrhagie größer Grad II unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant. Allerdings gab es in Gruppe 3 statistisch signifikant mehr Frühgeborene mit einer Bronchopulmonalen Dysplasie ($p < 0,05$). Die Frühgeborenen, die später an einer NEC erkrankten, wurden signifikant länger stationär behandelt ($p < 0,01$).

Tabelle 6: Typische Erkrankungen des Frühgeborenen und Dauer des Krankenhausaufenthalts

	Gruppe 1 n= 36	Gruppe 2 n= 38	Gruppe 3 n= 27	p*
BPD n (%)	3 (8)	4 (11)	9 (32)	,019
PVL n (%)	0 (0)	2 (5)	2 (7)	n.b.
IVH > II° n (%)	5 (14)	2 (5)	4 (14)	,383
Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage)	48 (17/89)	73 (55/102)	99 (69/124)	< ,001

Gruppe 1: Auftreten der NEC bis zum 14. Lebenstag

Gruppe 2: Auftreten der NEC vom 15. bis zum 28. Lebenstag

Gruppe 3: Auftreten der NEC nach dem 28. Lebenstag

*Chi-Quadrat-Test, Kruskal-Wallis –Test

Alle Daten als Median (25./ 75.Perz.) oder als n (%)

BPD: Bronchopulmonale Dysplasie

PVL: Periventrikuläre Leukomalazie

IVH: Intraventrikuläre Hämorrhagie

n.b. nicht bestimmbar

4.4 Risikofaktoren für die Entstehung einer NEC

4.4.1 Perinatale Risikofaktoren

Eine Plazentahistologie wurde nicht bei allen Frühgeborenen angefertigt. In Gruppe 1 wurden bei 78%, in Gruppe 2 bei 89% und in Gruppe 3 bei 59% der Frühgeborenen Histologien gemacht. Dennoch war der Unterschied bezüglich der Häufigkeit des Auftretens einer Chorioamnionitis zwischen den Gruppen signifikant. In der ersten Gruppe zeigte sich bei 75% der Plazentahistologien das Vollbild einer Amnioninfektion, in Gruppe 2 bei 21% und in Gruppe 3 bei 56%. Damit gab es in der Gruppe 1 der frühen NEC signifikant häufiger Chorioamnionitiden ($p < 0,01$), (Tabelle 7).

Die drei Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich der Häufigkeit des Auftretens eines PDA, und wir sahen keine Unterschiede in der Häufigkeit der Intervention bei PDA, (Tabelle 7).

Die arterielle Hypotonie als Risikofaktor für eine Minderperfusion der gastrointestinalen Gefäße und damit der Entstehung einer NEC zeigte sich in der ersten Gruppe am 1. Lebenstag bei 21 Kindern und am 10. Lebenstag noch bei der Hälfte der Kinder, während sie in der 2. und 3. Gruppe am 1. Lebenstag bei je 2 Frühgeborenen auftrat und am 10. Lebenstag nicht mehr. Der Unterschied am 1. Lebenstag war signifikant ($p < 0,01$), (Tabelle 7).

Die Gruppen unterschieden sich auch signifikant bezüglich der Häufigkeit einer Nabelvenen- und Nabelarterienkatheteranlage, die in Gruppe 3 häufiger erfolgte ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Perinatale Risikofaktoren für eine NEC

	Gruppe 1 n=36	Gruppe 2 n=38	Gruppe 3 n= 27	p*
Chorioamnionitis n (%)	21 (75) n=28 ¹	7(21) n=34 ¹	9 (56) n=16 ¹	,001
Arterielle Hypotonie 1. LT n (%)	21 (58)	2 (5)	2 (8)	,001
10. LT n (%)	10 (28)	0 (0/0)	0 (0/0)	n.b.
NAK n (%)	7 (19)	3 (8)	11 (40)	,008
NVK n (%)	10 (28)	4 (11)	11 (40)	,023
PDA n (%)	18 (50)	10 (26)	11 (40)	,108
Intervention bei PDA ² n (%)	5 (16)	9 (24)	8 (32)	,390

Gruppe 1: Auftreten der NEC bis zum 14. Lebenstag

Gruppe 2: Auftreten der NEC vom 15. bis zum 28. Lebenstag

Gruppe 3: Auftreten der NEC nach dem 28. Lebenstag

*Chi-Quadrat-Test, Kruskal-Wallis –Test

Alle Daten als Median (25./75.Perz.) oder als n (%)

LT, Lebenstag; NAK, Nabelarterienkatheter; NVK, Nabelvenenkatheter;

PDA, Persistierender Ductus arteriosus

¹ n, Anzahl der angefertigten Plazentahistologien

² Intervention durch medikamentöse und/oder operative Therapie

n.b., nicht bestimmbar

4.4.2 Mit der enteralen Ernährung verbundene Risikofaktoren

Die Gruppen unterschieden sich weder bezüglich des Beginns der enteralen Ernährung noch in Bezug auf den Zeitpunkt der Fortifier-Substitution. Auch sahen wir keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeit der Steigerungsrate der Nahrung um mehr als 20 ml/kg/Tag vor Beginn einer NEC.

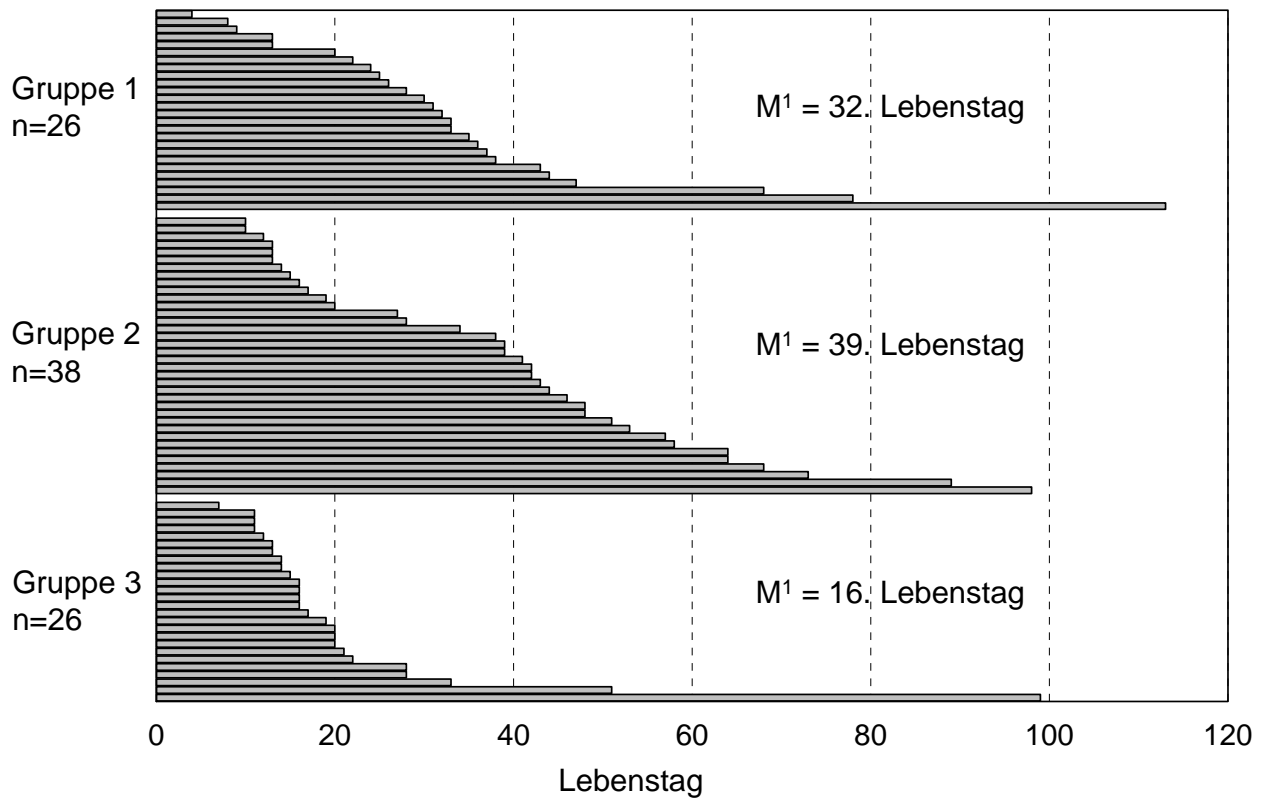
In der Nahrungsart allerdings unterschieden sich die Gruppen signifikant voneinander. In Gruppe 3 wurden 74% der Frühgeborenen mit mehr als 50% Muttermilch ernährt, bevor es zum Auftreten einer NEC kam, während es in Gruppe 1 und Gruppe 2 nur 44 % bzw. 43 % waren (Tabelle 8).

Eine zügige Mekonientleerung ist eine wichtige Voraussetzung für das Gelingen eines enteralen Nahrungsaufbaus. In Gruppe 1 fand die erste Mekoniumausscheidung im Median am 2. Lebenstag statt, in Gruppe 2 am 3. Lebenstag und in Gruppe 3 wiederum am 2. Lebenstag. Die letzte Mekoniumausscheidung erfolgte im Median in Gruppe 1 am 4. Lebenstag, in Gruppe 2 am 8. Lebenstag und in Gruppe 3 am 5. Lebenstag. Damit war die Ausscheidung sowohl des ersten als auch des letzten Mekoniums in Gruppe 2 signifikant verzögert ($p < 0,01$).

Ferner unterschieden sich die Gruppen deutlich in der Häufigkeit von galligem Reflux ($> 2,5$ ml/ Mahlzeit). Er wurde signifikant häufiger in der 2. Gruppe gesehen ($p < 0,01$). Stehende Darmschlingen als Hinweis auf eine vorhandene abdominelle Problematik konnten bei nahezu allen Frühgeborenen der Gruppe 2 beobachtet werden (95%), während in Gruppe 1 und 3 jeweils nur ein Drittel der Frühgeborenen diese Symptomatik aufwies ($p < 0,01$), (Tabelle 8).

Der volle enterale Nahrungsaufbau gelang in Gruppe 3 signifikant früher, nämlich am 16. Lebenstag, während die Frühgeborenen in Gruppe 1 nach 32 und Gruppe 2 nach 39 Tagen voll enteral aufgebaut waren ($p < 0,05$) (Tabelle 8, Abbildung 11).

Abb. 11: Unterschiede in den 3 NEC-Gruppen bezüglich des Erreichens des vollen enteralen Nahrungsaufbaus



Gruppe 1: Auftreten der NEC bis zum 14. Lebenstag
 Gruppe 2: Auftreten der NEC vom 15. bis zum 28. Lebenstag
 Gruppe 3: Auftreten der NEC nach dem 28. Lebenstag

Kruskal-Wallis-Test

¹M, Median des vollen enteralen Nahrungsaufbaus in Lebenstagen in der speziellen Gruppe

Diese Abbildung zeigt den Lebenstag jedes einzelnen Frühgeborenen, an dem der volle enterale Nahrungsaufbau von > 130 ml/kg/Tag erreicht wurde.

In Gruppe 1 sind 10 Frühgeborene und in Gruppe 3 ist ein Frühgeborenes verstorben, bevor der volle enterale Nahrungsaufbau von 130 ml/kg/Tag erreicht war.

Tabelle 8: Charakteristika des enteralen Nahrungsaufbaus

	Gruppe 1 n= 36	Gruppe 2 n= 38	Gruppe 3 n= 27	p*
Erste enterale Nahrung (Lebenstag)	1 (1/2)	2 (1/2)	2 (1/2)	,586
Schnelle Nahrungssteigerung ¹ n (%)	3 (8)	7 (19)	6 (22)	,274
> 50% Muttermilch n (%)	16 (44)	15 (43)	20 (74)	,026
Einführung Fortifier ² (Lebenstag)	9 (8/10)	10 (9/12)	12 (9/13)	,194
Erstes Mekonium (Lebenstag)	2 (2/2)	3 (2/3)	2 (2/2)	,000
Letztes Mekonium (Lebenstag)	4 (3/5)	8 (7/9)	5 (4/5)	,001
Galliger Rückfluß ³ n (%)	5 (15)	34 (92)	9 (35)	,001
Stehende Darmschlingen n (%)	12 (35)	36 (95)	8 (31)	,001
Voller enteraler Nahrungsaufbau ⁴ (Lebenstag)	32 (22/39) n=26 ⁵	39 (15/52)	16 (13/21) n=26 ⁵	,004

Gruppe 1: Auftreten der NEC bis zum 14. Lebenstag

Gruppe 2: Auftreten der NEC vom 15. bis zum 28. Lebenstag

Gruppe 3: Auftreten der NEC nach dem 28. Lebenstag

Alle Daten aufgeführt als Median (25./ 75.Perz.) oder als n (%)

*Chi-Quadrat-Test, Kruskal-Wallis-Test

¹Schnelle Nahrungssteigerung: ≥ 20 ml/kg/Tag

²Fortifier: ein industriell hergestelltes Pulver, das als Anreicherungsstoff für Muttermilch verwendet wird und Protein, Mineralien, Spurenelemente und Vitamine enthält

³Galliger Rückfluß: > 2,5 ml Rückfluß vor einer erneuten Mahlzeit

⁴Voller enteraler Nahrungsaufbau als Zufuhr von ≥ 130 ml/kg/Tag definiert

⁵Anzahl der Frühgeborenen, die den vollen enteralen Nahrungsaufbau erlebt haben

4.4.3 Risikofaktor „nosokomiale Infektion“

Einen Anstieg des Entzündungsparameters CRP als Zeichen einer systemischen Infektion sowie eine Linksverschiebung im Differentialblutbild, die wir durch Angabe der I:T-Ratio erfasst hatten, sahen wir mit 81% für CRP bzw. mit 89% für I:T-Ratio am häufigsten bei den Frühgeborenen der Gruppe 3 ($p < 0,01$).

Auch eine verlängerte Rekapillarierungszeit als Ausdruck einer Mikrozirkulationsstörung war in der 3. Gruppe mit 81% signifikant häufiger zu beobachten. Der Unterschied in den drei Gruppen bezüglich aller Zeichen für eine Infektion war statistisch signifikant ($p < 0,01$), (Tabelle 9).

Positive Blutkulturen wurden in allen drei Gruppen gefunden. Bei den nachgewiesenen Bakterien handelte es sich um Klebsiellen und Enterokokken, die 5- bzw. 4-mal nachgewiesen wurden. Staphylococcus haemolyticus, Acinetobacter und Gemella wurden je einmal nachgewiesen. Die Unterschiede in den drei Gruppen waren statistisch nicht signifikant.

Allerdings gab es signifikante Unterschiede in der Anzahl der Tage, an denen die Frühgeborenen Antibiotika erhalten hatten. Gruppe 3 erhielt über eine signifikant längere Zeit Antibiotika ($p < 0,001$), (Tabelle 9). Diese Antibiotika wurden jedoch aus anderen Gründen als einer NEC verabreicht.

Tabelle 9: Infektionsparameter und Antibiotikatherapiedauer

	Gruppe 1 n= 36	Gruppe 2 n= 38	Gruppe 3 n= 27	p*
CRP > 1,5 mg/dl n (%)	13 (38)	22 (60)	21 (81)	,004
I:T Ratio > 0,2 n (%)	17 (50)	23 (62)	23 (89)	,008
Rekapillarierungszeit > 2 sec. n (%)	8 (24)	5 (13)	21 (81)	,001
Positive Blutkultur n (%)	2 (6)	4 (11)	6 (25)	,104
Antibiotikatherapie vor NEC-Beginn (Tage)	5 (4/7)	7 (6/10)	14 (7/17)	< ,001

Gruppe 1: Auftreten der NEC bis zum 14. Lebenstag

Gruppe 2: Auftreten der NEC vom 15. bis zum 28. Lebenstag

Gruppe 3: Auftreten der NEC nach dem 28. Lebenstag

*Chi-Quadrat-Test, Kruskal-Wallis-Test

Alle Daten aufgeführt als Median (25./ 75.Perz.) oder als n (%)

CRP, C-reaktives Protein;

I:T-Ratio: Differentialblutbild: unreife Granulozytenzahl geteilt durch Gesamt-Granulozytenzahl,

RKZ, Rekapillarierungszeit: Durch leichten Druck auf die Haut des Frühgeborenen wird das Blut an dieser Stelle verdrängt und dann die Zeit gemessen, die zur Reperfusion dieses Hautbereiches benötigt wird.

5. Diskussion

5.1 Allgemeine Aspekte der NEC

Die Nekrotisierende Enterokolitis ist eine dramatische Erkrankung und bleibt bis heute einer der wichtigsten Faktoren für Morbidität und Mortalität bei sehr unreifen Frühgeborenen. Die genaue Pathogenese und die einzelnen Faktoren, die zur Entstehung einer NEC führen, sind nicht geklärt. Auch die molekularen und zellulären Mechanismen einer NEC sind nur inkomplett verstanden [36]. Tiermodelle zeigen, dass bei der Entstehung einer NEC eine Ischämie eine Rolle spielt, auch wenn der Zeitpunkt des ischämischen Geschehens unklar bleibt [14]. Man glaubte zunächst, dass die Ischämie der auslösende Faktor war und zur Schleimhautschädigung mit folgender bakterieller Translokation führte. Inzwischen geht man davon aus, dass es durch eine initial inflammatorisch bedingte Unterbrechung der Schleimhautintegrität sekundär zur Ischämie des Darms kommt [37].

Ziel dieser Arbeit war es zu herauszufinden, ob es für die Ausprägung einer NEC für bestimmte Zeiträume des postnatalen Lebens des sehr kleinen Frühgeborenen spezifisch wirksame Risikofaktoren gibt.

Es wurden die Daten von 101 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g, die an einer NEC \geq Stadium IIa erkrankt waren, gemeinsam ausgewertet, obwohl sie von zwei verschiedenen Klinikstandorten stammten. Denn sie unterschieden sich bezüglich der klinischen Grunddaten und der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen NEC-Stadien nicht.

Drei Gruppen mit unterschiedlichen Erkrankungszeitpunkten wurden gebildet (Gruppe 1: Erkrankungszeitpunkt zwischen dem 1. und 14. Lebenstag, Gruppe 2: Erkrankungszeitpunkt 15. bis 28. Lebenstag und Gruppe 3: Erkrankungszeitpunkt nach dem 28. Lebenstag). Die Gruppen zeigten keine Unterschiede bezüglich der NEC-Stadienverteilung.

Es gab in unserem Kollektiv keine geschlechtsspezifische Dominanz; in allen drei Gruppen erkrankten gleich viele männliche und weibliche Frühgeborene. Dies deckt sich mit den Daten der Literatur und steht im Gegensatz zu einer geschlechtsspezifischen Dominanz auf Seiten der männlichen Frühgeborenen bezüglich Sepsis und Meningitis [20], [38].

Wir sahen an der Charité einen deutlichen Rückgang der NEC-Inzidenz in den letzten 11 Jahren bei nahezu gleichbleibenden Geburtszahlen von sehr unreifen Frühgeborenen. Dies steht im Gegensatz zu der in der Literatur beschriebenen gleichbleibenden Inzidenz der NEC [4-6]. Wir erklären die deutliche Reduktion unserer NEC-Fälle mit dem Einhalten festgelegter Therapiestandards. Die Ernährungsstandards, die auch in der Literatur als protektiv beschrieben werden [39], sind konsequent eingehalten worden. Hypotonien wurden nach Therapiestandard behandelt, und die Therapie des PDA wurde nach den internen Richtlinien durchgeführt. Außerdem gab es intensivierete und standardisierte Hygienemaßnahmen.

In unserem Kollektiv verteilten sich die NEC-Fälle gleichmäßig in allen drei Gruppen. Der Erkrankungszeitpunkt lag mit zunehmendem Gestationsalter früher, d.h. dass das Gestationsalter schwach invers mit dem Zeitpunkt des NEC-Beginns korrelierte. Die unreiferen Frühgeborenen erkrankten also später als die reiferen Frühgeborenen. Das bestätigt die Ergebnisse von Llanos et al., wengleich in deren Studie auch größere Frühgeborene eingeschlossen worden waren [40]. In unserem Studienkollektiv korrelierte das Geburtsgewicht der Frühgeborenen schwach invers mit dem Alter bei Erkrankung. Frühgeborene, die früh erkrankten, wogen 300 g mehr bei der Geburt als die Frühgeborenen, die spät an einer NEC erkrankten. Dass sowohl Gestationsalter als auch Geburtsgewicht invers mit dem Zeitpunkt der Erkrankung korrelierten, ist ebenfalls von anderen Autoren beschrieben worden [41], [42], [43], [44], [45], [46]. Sehr kleine Frühgeborene, die gedeihen und sich gut entwickeln, haben dennoch im Verlauf ihres stationären Aufenthalts weiterhin ein hohes Risiko, an einer NEC zu erkranken [40].

Wir sahen die Entwicklung einer NEC bis maximal zum 56. Lebenstag der Frühgeborenen, wobei in den ersten 2 Wochen, in der 3. und 4. Lebenswoche und dann später etwa gleich viele Kinder erkrankten. In der Literatur wird der Zeitpunkt der Erkrankung an einer NEC unterschiedlich diskutiert. Hollwarth et al. gaben an, dass Frühgeborene typischerweise 10-15 Tage nach der Geburt erkrankten [47]. Llanos et al. [40] zeigten, dass das mittlere Alter für den Beginn einer NEC bei Frühgeborenen unter 28 SSW bei 22 Tagen lag, während Frühgeborene zwischen 28 und 32 SSW um den 13.Tag und Frühgeborene zwischen 33-36 SSW um den 4.Tag erkrankten. In unserem Kollektiv lag der Erkrankungszeitpunkt der Frühgeborenen unter 28 SSW bei 24 Tagen, bei den Frühgeborenen zwischen 28 und 32 SSW bei 16 Tagen und bei den Frühgeborenen ab 33 SSW bei 14 Tagen. Unsere Ergebnisse sind also bei den

Frühgeborenen bis 32 SSW vergleichbar mit den Daten von Llanos et al. Frühgeborene unter 32 SSW mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g machen in unserem Kollektiv von 101 Frühgeborenen nur einen Anteil von 14 Frühgeborenen aus.

Kosloske et al. [2] schrieben, dass der typische Zeitpunkt, an einer NEC zu erkranken, am Ende der ersten oder in der zweiten Woche des postnatalen Lebens liegt, auch wenn noch im zweiten Lebensmonat Erkrankungsfälle auftreten. Allgemein anerkannt ist, dass das Risiko für die Entwicklung einer NEC noch weiter bis hin zu einem postkonzeptionellen Alter von 35-36 SSW besteht [48].

Über 25% der unreifen Frühgeborenen mit einer NEC müssen einer operativen Therapie zugeführt werden [49]. Die Entscheidung zur operativen Intervention wird gemeinsam mit den Kinderchirurgen aufgrund von Klinik und radiologischen Befunden getroffen. Eine Operation ist indiziert, wenn es sich um ein Stadium IIb bzw. III handelt, möglichst aber, bevor eine Perforation auftritt.

Es gibt verschiedene operative Therapieansätze: Entweder wird eine Laparotomie durchgeführt, sicher nekrotische Darmanteile werden entfernt und eine primäre Anastomose wird hergestellt [50]. Oder es wird ein Enterostoma angelegt, das den Darm vorübergehend entlasten soll. Der distale Darmanteil wird ebenfalls ausgeleitet. Bei dieser Methode können auch von der NEC betroffene Darmanteile im Abdomen verbleiben. Eine Alternative zur Laparotomie stellt die Peritonealdrainage dar. Sie wird jedoch eher bei sehr kleinen untergewichtigen Frühgeborenen unter 1000 g eingesetzt. Bisher ist nicht klar, welches Verfahren überlegen ist [51].

Vom Krankheitsbild der NEC muss die fokale intestinale Perforation (FIP) abgegrenzt werden. Die Frühgeborenen entwickeln ein akutes Abdomen; in der Röntgenaufnahme zeigt sich ein Pneumoperitoneum. Im Unterschied zur NEC ist der Darm an der betroffenen Stelle nicht nekrotisch verändert [52]. Oft lässt sich die Diagnose einer FIP erst intraoperativ stellen.

In unserem Kollektiv wurden je nach Gruppe 30-50 % der Frühgeborenen einer operativen Therapie zugeführt. Das entspricht dem in der Literatur beschriebenen Anteil von 20-40% [53], [54], [55], [56]. Einige Autoren berichteten, dass ein Drittel der Frühgeborenen ihres Kollektivs einer Operation unterzogen werden musste [6].

Wir sahen bei unseren Patienten keine Unterschiede in der geschlechtsspezifischen Inzidenz. Auch dies entspricht den Beobachtungen in der Literatur [40], [20], [57], [58].

Einige Autoren gehen davon aus, dass männliche Frühgeborene ein größeres Mortalitätsrisiko haben [6], [58]. Dies konnten wir in unserem Kollektiv nicht bestätigen, was allerdings der relativ niedrigen Fallzahl zuzuschreiben sein könnte. Yaseen et al. berichteten, dass nur Kinder mit einem Stadium III versterben [59], während wir Todesfälle in allen drei Stadien sahen, wobei auch in unserem Kollektiv die höchste Mortalitätsrate im Stadium III vorlag. Yost et al. [60] zeigten eine Mortalitätsrate von 10% bei Frühgeborenen mit NEC- Stadium I , von 8% im Stadium II und von 54% bei Frühgeborenen, die an einem Stadium III erkrankt waren. Die Gesamtsterberate unseres Kollektivs lag mit 19% in dem in der Literatur beschriebenen Bereich von 15-30% [58].

Die Frühgeborenen-Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich der Frühgeborenen-Erkrankungen PVL und IVH. Allerdings entwickelten deutlich mehr Frühgeborene der Gruppe 3 eine BPD. Es handelte sich hierbei allerdings um die besonders unreifen und leichten Frühgeborenen, die generell eine höhere Inzidenz an BPD haben [61]. Die Inzidenz entspricht der in der Literatur beschriebenen von um 50 % bei Frühgeborenen unter 750 g , 15 % bei Frühgeborenen unter 1000g und 7% bei Frühgeborenen unter 1250 g [62].

In unserem Kollektiv war die Länge des stationären Aufenthaltes der Frühgeborenen signifikant unterschiedlich. Die Frühgeborenen der Gruppe 3 hatten die längste Krankenhausverweildauer. Es handelte sich hierbei um die unreifsten und untergewichtigen Frühgeborenen, so dass zum einen hierin die Erklärung für den längeren Aufenthalt in der Klinik gesehen werden muss; zum anderen erkrankten die Frühgeborenen dieser Gruppe spät an einer NEC und mussten erneut parenteral ernährt werden. In der Literatur ist beschrieben, dass die Frühgeborenen, die über einen längeren Zeitraum parenterale Ernährung benötigen, einen längeren stationären Aufenthalt im Krankenhaus haben [63, 64].

Es wird vermutet, dass die NEC durch ein Zusammenspiel multipler Risikofaktoren entsteht, die durch Interaktion gemeinsam einen inflammatorischen Prozeß auslösen und zu einer Darmschädigung führen [3]. Die Unreife der Frühgeborenen, enterale Ernährung und bakterielle Kolonisation gelten als die Hauptrisikofaktoren für eine NEC und führen zur Schädigung des Darms. Es kommt zu einer verstärkten inflammatorischen Antwort, die dann zu einer ischämischen Darmnekrose führt [14],

[65]. Bei der Chorioamnionitis sind große Mengen pro-inflammatorischer Mediatoren vorhanden, die dann zusammen mit anderen den Darm des Frühgeborenen belastenden Faktoren, wie zum Beispiel den Gaben hochosmolarer Nahrung oder der Obstruktion des Darms durch Mekonium, die Entwicklung einer transmuralen Entzündung des Darms und damit die Entstehung einer NEC begünstigen.

Wir betrachteten die Risikofaktoren für eine NEC in unserer Studienpopulation separat, wobei sich die Faktoren allerdings untereinander beeinflussten. Ein Frühgeborenes, das früh an einer NEC erkrankt, erreicht den vollen enteralen Aufbau später, da es gleich initial eine Phase vollständig parenteraler Ernährung erlebt. Hsueh [4] geht von unterschiedlichen pathogenetischen Faktoren bei Gruppen verschiedenen Alters aus. Er hält die klinischen Konsequenzen für die gleichen. Dies trifft für die Therapie nach Erkrankungsbeginn zu, nicht aber für die Präventionsstrategien. In unseren 3 Gruppen von Frühgeborenen sahen wir signifikante Unterschiede im Auftreten von Risikofaktoren. In der Literatur ist dies von einigen Autoren beschrieben: Palmer, Beeby, Wilson gehen von unterschiedlichen Risikofaktoren für verschiedene Gestationsalter-Gruppen bzw. Geburtsgewichts-Gruppen aus [42, 66, 67]. Luig [54] stellt die Hypothese auf, dass es unterschiedliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer NEC bei Frühgeborenen zwischen 24 und 27 SSW gibt, verglichen mit Frühgeborenen zwischen 28 und 31 SSW. Unsere Ergebnisse bestätigen die Beobachtung von Luig et al., dass unterschiedliche Risikofaktoren für verschiedene Erkrankungszeitpunkte spezifisch sind.

5.2 Chorioamnionitis

Eine Chorioamnionitis stellt einen wichtigen Risikofaktor für die maternale und neonatale Morbidität und Mortalität dar [68]. Sie geht mit ausgeprägten Entzündungsreaktionen des mütterlichen Gewebes einher und führt zu hohen Konzentrationen an pro-inflammatorischen Zytokinen [15]. Es kommt zur Mitreaktion des Feten und zum Ablauf von Entzündungskaskaden. Dadurch kann es zu einer Frühgeburt mit kongenitaler Infektion des Kindes kommen [13], [14].

Etwa bei 25% aller Frühgeburten liegt eine bakterielle Infektion der Amnionhöhle vor; in 10% der Fälle werden die Feten infiziert [69]. Hohe Konzentrationen an Zytokinen können in den fetalen Kreislauf gelangen und dort durch Entzündungsreaktionen zu Organschädigungen führen. Man vermutet, dass es durch eine inflammatorisch bedingte Störung der Schleimhautbarriere zur Ischämie kommen kann.

Bei den Frühgeborenen unseres Kollektivs, die früh an einer NEC erkrankten, sahen wir mit 75% eine signifikant höhere Anzahl an nachgewiesenen Chorioamniotiden. In der Literatur wird die Tatsache kontrovers diskutiert, ob Frühgeborene, deren Mütter eine Chorioamnionitis entwickelt haben, ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko aufweisen, an einer NEC zu erkranken. Hallstrom et al. [13] erkannten ein größeres Risiko und sahen die Begründung darin, dass der Darm mit invasiven Bakterien besiedelt wird, die inflammatorische Mediatoren aktivieren und so den Darm des Frühgeborenen schädigen. Osmanagaoglu et al. konnten in ihrem Studienkollektiv kein erhöhtes Risiko nachweisen [70]. In der Literatur wird die Häufigkeit einer Chorioamnionitis mit 13-60 % beschrieben; allerdings beziehen sich die Autoren auf alle Frühgeborenen unter 37 Schwangerschaftswochen [71], [72]. In unserem Kollektiv der sehr unreifen Frühgeborenen lag die Häufigkeit einer Chorioamnionitis bei 21-75%. Einschränkend muss man sagen, dass nicht alle Plazenten untersucht worden sind. In unserer Analyse bestätigte sich die Annahme, dass Frühgeborene, die mit einem Amnioninfektionssyndrom geboren werden, durch die Inflammation einer größeren Gefahr ausgesetzt sind, an einer frühen NEC zu erkranken.

5.3 Postnatale Zirkulationsstörungen

Ein PDA wird bei 20-30% aller sehr kleinen Frühgeborenen diagnostiziert [73] und stellt einen Risikofaktor für die Entstehung einer NEC dar. Dies ist bedingt durch das „diastolic steal“ Phänomen, wobei der Blutfluss aus den Mesenterialarterien zurück zur Aorta und durch den PDA geht und zu einer intestinalen Minderperfusion führt [28], [74], [75]. Die intestinalen Gefäße haben einen geringen Gefäßwiderstand, wodurch sie vulnerabler für zirkulatorische Veränderungen wie Hypotension oder Hypoxämie werden [76]. In den drei Gruppen unseres Studienkollektivs sahen wir keine statistisch signifikanten Unterschiede beim Auftreten eines PDA. Bei 38% aller Frühgeborenen unseres Kollektivs lag ein hämodynamisch relevanter PDA vor, tendenziell häufiger bei den Frühgeborenen der Gruppe 1. Allerdings erfolgte eine medikamentöse oder operative Intervention bei PDA häufiger in Gruppe 2 und 3. Ob die Therapie eines PDA das Risiko der Entstehung einer NEC erhöht, wird kontrovers diskutiert. Fuji, Grosfeld und Wang zeigten, dass Frühgeborene, die beim Vorliegen eines PDA eine medikamentöse Therapie erhielten, häufiger eine NEC entwickelten [77-79]. Fuji untersuchte 65 Frühgeborene kleiner 27 SSW mit einem Geburtsgewicht unter 800 g und konnte zeigen, dass die früh medikamentös behandelten Frühgeborenen zwar

seltener einer operativen Therapie zugeführt werden mussten, aber eine erhöhte NEC-Rate aufwiesen [79]. Grosfeld untersuchte 252 sehr unreife Frühgeborene und sah, dass Frühgeborene, die eine medikamentöse Therapie beim Vorliegen eines PDA erhielten, ein größeres Risiko hatten, eine NEC zu entwickeln und damit auch eine höhere Mortalität aufwiesen [77]. Leonhardt stellte die Hypothese auf, dass bei PDA ein kombinierter vasokonstriktorisches Effekt von Indomethazin-Gabe und flüssigkeitsrestriktiver Therapie die Entwicklung von intestinaler Ischämie und Dysfunktion begünstigt [80]. Knight [81], Clyman [82] und Cooke [83] zeigten andererseits in ihren Meta-Analysen, dass das Risiko für eine NEC bei medikamentöser Therapie im Vergleich zu chirurgischer Intervention oder gar keiner Behandlung, nicht ansteigt. Knight et al. [81] verglichen in ihrem Review drei verschiedene Therapiestrategien zum Ductusverschluss bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. Der Ductus wurde in einer Gruppe prophylaktisch verschlossen, in der zweiten Gruppe, bevor er klinisch symptomatisch wurde, und in der dritten Gruppe erst bei hämodynamischer Relevanz. Bezüglich der Verhinderung einer NEC zeigte sich kein Vorteil in einer der drei Therapiegruppen.

Auch in unserem Studienkollektiv zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den drei Gruppen bezüglich des Auftretens eines PDA, der medikamentösen bzw. operativen Interventionen bei PDA und der Häufigkeit der Entstehung einer NEC. Die Definition des hämodynamisch relevanten PDA wurde in dem hier untersuchten 11-Jahreszeitraum mehrfach neu diskutiert, und es wurden Modifikationen bei der Indikation zur Therapie vorgenommen. Wir sehen hier eine Unschärfe in unserer retrospektiven Analyse. Wir waren bestrebt, diese Unschärfe dadurch auszugleichen, dass wir eine Reihe von definierenden Faktoren eines relevanten PDA erfassten.

Das Frühgeborene kann verschiedenen perinatalen Komplikationen, wie zum Beispiel einer arteriellen Hypotension oder einer Hypoxie, ausgesetzt sein. Sie alle spielen in der Pathogenese der ischämischen Darmschädigung eine Rolle [48]. Bei den Frühgeborenen, die in den ersten zwei Lebenswochen an einer NEC erkrankten, sahen wir sowohl am ersten als auch am zehnten Lebenstag deutlich häufiger arterielle Hypotonien als bei den Frühgeborenen, die später erkrankten. Die arterielle Hypotension stellt einen besonders wichtigen Risikofaktor dar, weil sie durch eine Ischämie zur Schädigung des Darms und damit zur Entstehung einer NEC führen kann [54]. Allerdings muss man einschränkend sagen, dass die Definition der arteriellen Hypotonie sehr unreifer Frühgeborener ein Problem darstellt. Es gibt verschiedene

Definitionen, und die Notwendigkeit der Intervention bei Hypotonie wird unterschiedlich eingeschätzt. Zum Beispiel untersuchten Lee et al. die Blutdruckwerte der Frühgeborenen in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht und nicht in Abhängigkeit vom Gestationsalter. Sie leiteten Interventionsbedarf nicht nur von einem niedrigen arteriellen Blutdruck ab, sondern machten ihn von zusätzlichen Kriterien wie Hypoperfusion, Oligurie oder metabolischer Azidose abhängig [84].

In Gruppe 3 unseres Kollektivs gab es signifikant häufiger Nabelvenenkatheter und Nabelarterienkatheter. Diese werden auch in der Literatur als Risikofaktoren für eine Infektion und eine NEC angesehen [42,85], [86-88]. Es handelte sich bei unseren Frühgeborenen der Gruppe 3 um die unreiferen Frühgeborenen des Kollektivs, die eine intensivere Überwachung und Therapie erhalten haben. Aufgrund von Surveillance-Daten (Neo-Kiss) wurden in beiden Kliniken NVK und NAK nicht länger als 7 Tage belassen, um so die Gefahr einer katheterassoziierten Infektion zu reduzieren.

Zwei der von uns für eine frühe NEC verantwortlich gemachten Risikofaktoren, die Chorioamnionitis und die arterielle Hypotonie, waren in der Gruppe der bis zum 14. Lebenstag erkrankten Frühgeborenen häufiger zu beobachten. Dies stützt unsere Hypothese, dass eine konnatale Infektion und eine arterielle Hypotonie Faktoren sind, die die Entstehung einer frühen NEC begünstigen.

5.4 Ernährung

Der fetale Gastrointestinaltrakt kommt durch das Fruchtwasser ständig mit verschiedenen Hormonen und Peptiden in Berührung, die eine wichtige Rolle bei der Reifung des Darms und bei der Vorbereitung auf die postnatale Ernährung spielen [65]. Bei Frühgeborenen ist dieser Prozess noch nicht abgeschlossen. Ihnen fehlt die Fähigkeit, Nährstoffe angemessen zu verdauen und zu absorbieren. Das heißt, dass Proteine und Kohlenhydrate nicht komplett aufgespalten werden können. Es entstehen organische Säuren, die möglicherweise schädigend auf die Darmmukosa einwirken [89]. Klinisch zeigt sich diese Nahrungsunverträglichkeit an den im Magen vorhandenen Resten [90], [91]. Muttermilch enthält Substanzen, die die Reifung des Darms fördern und somit protektiv wirken. Unverdautes Casein aus Formula-Nahrungen kann anziehend auf Neutrophile wirken und somit Infektionen begünstigen [65, 92]. In unserem Kollektiv hatten alle Frühgeborenen vor Erkrankung an einer NEC bereits enterale Nahrung erhalten. In der Literatur wird angegeben, dass 90-95% der

Frühgeborenen, die eine NEC entwickelten, bereits enterale Ernährung erhalten hatten [16], [93].

Es gibt verschiedene Ernährungsstrategien für sehr unreife Frühgeborene, die in der Literatur kontrovers diskutiert werden. Einige Autoren favorisieren einen frühen enteralen Aufbau mit Beginn der ersten Nahrungszufuhr innerhalb der ersten 48 Stunden, da so eine Stimulierung des unreifen Darms erfolge und ein schnellerer vollständiger enteraler Nahrungsaufbau erreicht werden könne, ohne das Risiko für eine NEC zu erhöhen [94], [95]. Andere sehen hier ein größeres Risiko für eine NEC und plädieren für einen späteren Beginn der enteralen Nahrungszufuhr [94], [96], [97]. Bei den von uns untersuchten Frühgeborenen wurde der Nahrungsaufbau im Median mit 2 bis 3 Lebenstagen begonnen; zwischen den Gruppen zeigten sich hier keine Unterschiede. Es fand sich keine Korrelation zwischen dem Beginn der enteralen Ernährung und dem Zeitpunkt der Erkrankung an einer NEC. In der Literatur wird diskutiert, ob eine frühe Fütterung kleiner Mengen ohne Steigerung in den ersten 10 Lebenstagen das NEC-Risiko senken könne [98] und welche Raten der Steigerung enteraler Nahrung sinnvoll seien. Einige klinische Studien haben gezeigt, dass eine schnelle Nahrungssteigerung (mehr als 24 ml/kg/Tag) mit einer erhöhten NEC-Rate assoziiert war [99], [100]. In unserem Studienkollektiv gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Häufigkeit der enteralen Nahrungssteigerungsrate von mehr als 20 ml/kg/Tag. Die Nahrungszufuhr wurde im Durchschnitt bei 16 % der Frühgeborenen, die im Verlauf eine NEC entwickelten, schneller als 20 ml/kg/Tag gesteigert. Einige Autoren geben an, dass eine tägliche Volumensteigerung um 20 ml/kg/Tag im Vergleich zur kontinuierlichen Gabe von 20 ml/kg/Tag in den ersten Lebenstagen eine große Anforderung an den unreifen Darm stelle und mit einer größeren NEC-Rate einhergehe [97]. Reynolds et al. sahen in schneller Volumensteigerung ebenfalls einen Risikofaktor für eine NEC [101]. Kennedy et al. fanden heraus, dass eine Nahrungssteigerung von 20 ml/kg/Tag als sichere Steigerungsrate für die enterale Ernährung unreifer Frühgeborener gilt [94]. Caple et al. konnten zeigen, dass auch eine Steigerungsrate von 30 ml/kg/Tag nicht mit einem erhöhten NEC-Risiko einhergeht, sondern einen schnelleren enteralen Nahrungsaufbau bedeutet [102]. Allerdings untersuchte er Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht zwischen 1000 g und 2000 g, und bei Frühgeborenen über 1500 g nimmt das Risiko einer NEC deutlich ab.

Es zeigt sich insgesamt, dass die Datenlage bezüglich einer adäquaten enteralen Nahrungssteigerung bei sehr unreifen Frühgeborenen nicht eindeutig ist. Aus der Mehrzahl der Studien wird allerdings deutlich, dass eine zügige Steigerung der enteralen Nahrung ohne ein erhöhtes NEC-Risiko möglich ist [16], [94], [103], [104].

Ob das Frühgeborene die Nahrung verträgt und die Nahrungssteigerung entsprechend nach festem Ernährungsregime kontinuierlich erfolgen kann, hängt davon ab, wie die Ärzte und Schwestern die Ernährbarkeit beurteilen. Somit erfolgt die Nahrungszufuhr trotz des Ernährungsprotokolls zeitweise individuell modifiziert. In unserem Studienkollektiv erreichten die Frühgeborenen der Gruppe 2 am spätesten den vollen enteralen Nahrungsaufbau. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

In Gruppe 3 erhielten deutlich mehr Frühgeborene mehr als 50% der enteralen Nahrung in Form von Muttermilch, bevor sie an einer NEC erkrankten. Es handelte sich hierbei um die später erkrankten Kinder. Möglicherweise kommt dieser Unterschied dadurch zustande, dass die Milchproduktion schon länger stimuliert war, so dass bis zum Erkrankungszeitpunkt mehr Muttermilch gefüttert werden konnte. In der Literatur gilt die Ernährung, die aus mehr als 50 % Muttermilch besteht, als protektiver Faktor [105], [16]. Einige Autoren unterscheiden zwischen der Ernährung mit Muttermilch bzw. Frauenmilch oder Formula-Nahrung [1], [98], [106]. Lucas et al. [106] berichteten von einem 6-10fach erhöhten Risiko für eine NEC bei Formula-ernährten Frühgeborenen im Gegensatz zu Muttermilch-ernährten Frühgeborenen. Auch bei Frauenmilch-Fütterung konnte im Vergleich zur Gabe von Formula-Nahrung die Inzidenz einer NEC reduziert werden [107].

Über einen möglichen protektiven Effekt der Muttermilch können wir bei dieser retrospektiven Analyse keine Aussage machen. Ob durch die vermehrte Muttermilchfütterung der Erkrankungszeitpunkt hinausgeschoben werden konnte, lässt sich nicht sagen.

Der Muttermilch wird, wenn eine langsame Steigerung der Mengen erfolgt [97], durch die immunstimulierenden Komponenten ein protektiver Effekt zugeschrieben [1].

In unserem Kollektiv wurden die Frühgeborenen nach einem Ernährungsstandard enteral und parenteral ernährt. Allerdings erhielten nur Frühgeborene des CVK gespendete Frauenmilch in Ergänzung zur eigenen Muttermilch. Sowohl die Einführung von festen Ernährungsstandards als auch die Bemühungen um einen hohen Anteil an Muttermilchfütterung haben zur Reduktion der NEC-Inzidenz an der Charité beigetragen. Das bestätigt die Ergebnisse anderer Autoren [39].

Die Anreicherung der Muttermilch mit einem Fortifier gilt wegen der dadurch höheren Osmolarität der Nahrung in der Literatur als Risikofaktor für die Entwicklung einer NEC [13]. In unserem Kollektiv gab es zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Lebensstages, ab dem die Muttermilch mit einem Fortifier angereichert wurde. Es erhielten in Gruppe 1 nur 9 Frühgeborene Fortifier vor Erkrankungsbeginn, während es in Gruppe 2 29 und in Gruppe 3 26 Frühgeborene waren. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant, erklärt sich aber auch durch den frühen Erkrankungsbeginn der Gruppe 1. Die Frühgeborenen befanden sich noch im Nahrungsaufbau, und daher hatten erst wenige Frühgeborene Fortifier-Zusätze zur Muttermilch bekommen. Bhat et al. geben an, dass das Anreichern der Muttermilch mit Fortifier die Morbidität der Frühgeborenen reduziere [108]. Ernährung mit durch Fortifier angereicherter Muttermilch bietet einen deutlichen Vorteil in der Ernährung Frühgeborener, da durch die erhöhte Kalorien- und Proteinzufuhr bei gleicher Nahrungsmenge Wachstum und Entwicklung zusätzlich gefördert werden. Wenn der orale Nahrungsaufbau ohne Probleme begonnen werden konnte, ist die Verträglichkeit der mit Fortifier angereicherten Muttermilch in der Regel gut.

In den ersten Lebensstagen ist die Ausscheidung des Mekoniums für die Förderung der Darmmotilität von großer Bedeutung. Normalerweise setzen Neugeborene in den ersten 12-24 Stunden den ersten Stuhl ab [18]; bei Frühgeborenen kann es aber zu einer Verzögerung von bis zu 72 Stunden kommen [109]. Diese Verzögerungen in der Mekonientleerung zeigen eine intestinale Dysfunktion des Darms bei kleinen Frühgeborenen an. Nur etwa 37 % der sehr unreifen Frühgeborenen schieden das erste Mekonium innerhalb der ersten 24 Lebensstunden aus. Die Folge einer Verzögerung der Ausscheidung kann eine abdominelle Distension durch eine Obstruktion sein [110], [109,111]. In unserem Kollektiv entleerten die Frühgeborenen im Median nach 2 bis 3 Tagen das erste Mekonium. Allerdings sahen wir in Gruppe 2 eine signifikant spätere Mekonientleerung sowohl des ersten als auch des letzten Mekoniums, verglichen mit den Gruppen 1 und 3. Etwa 90% der Frühgeborenen der Gruppe 2 hatten eine ausgeprägte abdominelle Symptomatik, stehende Darmschlingen und galligen Rückfluss. Zu dieser ausgeprägten abdominellen Symptomatik kommt es vermutlich durch eine schwache Peristaltik, die durch die Unreife des Kolons bedingt ist. Möglicherweise sind aber auch perinatale Risikofaktoren ursächlich beteiligt, wie u.a. Magnesiumsulfateinnahme der Mutter und eine Unreife der interstitiellen Cajal-Zellen.

Diese sind in unserer Studie nicht analysiert worden. Durch ein unreifes Bewegungsmuster des Darms kommt es zur Stase und zur bakteriellen Überwucherung, was zu einem Ungleichgewicht zwischen Bakterien und protektiven Faktoren der Schleimhaut und eventuell zu einer Schädigung führen kann.

So sahen wir in unserem Kollektiv bei den Frühgeborenen der Gruppe 2, deren enteraler Nahrungsaufbau sich besonders schwierig gestaltete und die eine massive abdominelle Symptomatik aufwiesen, im Verlauf die Entwicklung einer NEC. Unabhängig von der Ursache einer Mekoniumretention führen ihre Prävention und die rasche Behebung einer Ernährungsstörung zu reduzierter Morbidität und Mortalität bei Frühgeborenen unter 1500g mit physiologischer oder pathologischer Darmfunktionsstörung [112].

Die Beurteilung der Ausprägung abdomineller Symptome, wie zum Beispiel stehender Darmschlingen, ist subjektiven Kriterien unterworfen und stellt eine der Schwachstellen unserer Untersuchung dar. Wir konnten nur auf schriftlich dokumentierte Aussagen zurückgreifen. Durch Aufstellen objektiver Kriterien für das Einhalten der im Ernährungsprotokoll vorgegebenen Schritte wird in der täglichen stationären Versorgung der Frühgeborenen versucht, die Subjektivität in der Beurteilung der Ernährungsbarkeit der Frühgeborenen auszugleichen und so eine bessere enterale Ernährung zu erreichen.

Es zeigten sich deutliche Unterschiede in der Ausprägung abdomineller Symptome in den verschiedenen Gruppen.

Gruppe 2 (späte NEC: 3.-4. Lebenswoche) hatte signifikant häufiger stehende Darmschlingen zum Zeitpunkt der NEC-Erkrankung. Nahrungsunverträglichkeit oder Verzögerung im enteralen Nahrungsaufbau entsteht durch eine gastrointestinale Motilitätsstörung, die durch perinatale Hypoperfusion bei fetaler Hypoxie oder perinataler Asphyxie [113], [95] und durch physiologische Unreife bedingt ist [114], [115]. Die Saug- und Schluckkoordination ist noch nicht entwickelt, weswegen die Frühgeborenen mithilfe einer nasogastralen Sonde ernährt werden müssen. Außerdem ist der Sphinktertonus des Ösophagus niedrig, und die Magenentleerung ist verzögert. Dies führt zu vermehrtem Rückfluss, zu Unverträglichkeit der Nahrung und zu Stase [41].

Die Verträglichkeit der Nahrung wurde durch das medizinische Personal beurteilt. Hier gab es objektive Maßstäbe in der Erfassung der Restmenge der Nahrung vor der erneuten Sondierung. Ein galliger Nahrungsrückfluss von mehr als 2,5 ml pro Mahlzeit wurde in unserer Studienpopulation als Unverträglichkeit gewertet. Mihatsch et al. [116] sehen eine Rückflussmenge von mehr als 2 ml für Frühgeborene unter 750 g und von mehr als 3 ml für Frühgeborene über 750 g als pathologisch an. Andere Autoren werten einen galligen Rückfluss von mehr als 3,5 ml bzw. 30 % der gegebenen Nahrungsmenge [100] als pathologisch und als mit einem größeren NEC-Risiko assoziiert.

Wir sahen bei unserer Studienpopulation signifikant häufiger Rückflüsse von mehr als 2,5 ml in Gruppe 2, also bei den Frühgeborenen, die eine späte NEC in der 3.-4. Lebenswoche entwickelten. Mihatsch et al. beschrieben, dass grüner Magenrückfluss als klinisches Zeichen einer beginnenden NEC gelte. Die genaue Menge des Rückflusses, die als pathologisch anzusehen ist, muss seiner Meinung nach noch definiert und an das Gewicht des Frühgeborenen angepasst werden [117].

Wir sehen unsere anfängliche Hypothese bestätigt, dass es bei den Frühgeborenen, bei denen eine Ernährungsproblematik vorhanden ist, durch Retention des Mekoniums mit Stase und Bildung massiver Rückflüsse häufiger in der 3.-4. Lebenswoche zu einer NEC kommt als in den anderen beiden Gruppen. Frühgeborene, die einen verzögerten enteralen Nahrungsaufbau aufweisen, müssen wesentlich länger parenteral ernährt werden und haben so durch zentrale Katheter oder periphere Verweilkanülen ein weiteres Risiko, eine Infektion zu erleiden [18]. Hier findet sich also eine gewisse Überschneidung der Wirkung verschiedener Risikofaktoren.

5.5 Nosokomiale Infektion

Durch in-vitro-Versuche an Zellkulturen mit reifen menschlichen Enterozyten im Vergleich zu unreifen Enterozyten von Frühgeborenen konnte gezeigt werden, dass die unreife Zelle auf inflammatorische Stimuli mit einer heftigeren pro-inflammatorischen Zytokin-Ausschüttung reagiert [118]. Dies kann zur Erklärung beitragen, warum besonders Frühgeborene, die früh der Besiedlung mit pathogenen Mikroorganismen ausgesetzt sind, mit der Entwicklung einer NEC reagieren können [118]. Ihre unreife inflammatorische Antwort ermöglicht eine Überwucherung mit Bakterien [58]. Derzeit wird untersucht, ob eventuell genetische Unterschiede in der Zytokinproduktion bzw.

der Zytokinfunktion vorliegen und man von genetischer Disposition für NEC sprechen kann [15],[119].

An einer NEC erkrankte Frühgeborene zeigen ein breites Spektrum an laborchemischen Veränderungen, wie Leukozytose, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Elektrolytverschiebungen, metabolische Azidose. Wir sahen in Gruppe 3 unseres Kollektivs signifikant häufiger hohe Infektionsparameter, eine Linksverschiebung im Differentialblutbild und eine Mikrozirkulationsstörung als Zeichen des septischen Geschehens. Die Heftigkeit der inflammatorischen Antwort unterscheidet sich deutlich von den in den ersten beiden Gruppen gefundenen Parametern.

Auch in anderen Studien wurde die Beobachtung gemacht, dass die NEC mit einer nosokomialen Infektion einhergeht. Hentschel et al. beschreiben, dass 10 von 23 ihrer Frühgeborenen klinische Symptome einer Sepsis aufwiesen [120]. Bei den Frühgeborenen, die nach dem 28. Lebenstag an einer NEC erkrankten, steht unserer Ansicht nach das septische Geschehen im Vordergrund. Wir nehmen an, dass es sich primär um eine nosokomiale Infektion handelte, die sekundär durch die Bakteriämie und durch inflammatorische Reaktionen zur Darmschädigung und zur NEC führte.

Der gastrointestinale Trakt der Neugeborenen ist bei Geburt steril, wird aber innerhalb der ersten 24 Lebensstunden durch stattgehabten Kontakt mit der Vaginalflora der Mutter und der Umgebungsflora besiedelt. Die normale Darmflora des Frühgeborenen entsteht in den folgenden Lebenswochen [37]. Neugeborene, die in einer neonatologischen Intensivstation behandelt werden, zeigen ein deutlich anderes Besiedlungsspektrum als gesunde Neugeborene, die voll gestillt werden. Bei gesunden Reifgeborenen überwiegen Lactobacillen und Bifidobakterien. Bei Frühgeborenen auf Intensivstationen kommt es erst später zu einer Besiedlung mit Bifidobakterien. Sie werden durch Gaben von Antibiotika und durch Anlegen zentral- und periphervenöser Zugänge für parenterale Ernährung früh mit pathogenen Keimen besiedelt. Hauptsächlich sind es gramnegative Bakterien [121], wie E.coli und Klebsiellen [121, 122], [65], die auch in den Blutkulturen erkrankter Frühgeborener nachgewiesen werden können. Obwohl bei der Entstehung der NEC ein infektiöses Agens eine Rolle zu spielen scheint, konnten bisher keine bestimmten Bakterien verantwortlich gemacht werden [2],[123]. Im Rahmen einer NEC wurden vor allem gramnegative Bakterien

[124], wie zum Beispiel Klebsiellen [125], [126], E. coli [125], [127], Clostridien [128], [129], aber auch grampositive Bakterien isoliert.

In unserem Studienkollektiv gelang bei etwa 10 % der Frühgeborenen mit einer NEC ein Keimnachweis in der Blutkultur. Es wurden hauptsächlich Klebsiellen und Enterokokken nachgewiesen. Die Gruppen unterschieden sich hier nicht signifikant; es gab tendenziell mehr positive Blutkulturen in Gruppe 3. Der Literatur ist zu entnehmen, dass bei 50% der Frühgeborenen mit einer schweren NEC positive Blutkulturen gefunden wurden, bei mildereren Verläufen seltener [45], [60]. Stoll et al. berichten von 11-37% positiven Blutkulturen [20]. In unserem Kollektiv sahen wir keine Korrelation zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Keimnachweis in der Blutkultur. Es handelt sich hier allerdings um sehr kleine Fallzahlen, da insgesamt nur 12 Blutkulturen positiv waren. Damit ein Keimnachweis gelingt, muss zum einen eine hohe Keimzahl im Blut vorhanden sein, zum anderen muss eine ausreichende Menge Blut in den Blutkulturen angezüchtet werden. In unserem Kollektiv wurden nicht von allen Frühgeborenen zum Erkrankungszeitpunkt Blutkulturen angelegt, und eine Vielzahl blieb negativ. Daher ist die Aussagekraft dieses Untersuchungsaspektes eingeschränkt. Die Frühgeborenen der Gruppe 3 erhielten, verglichen mit den anderen Gruppen, an deutlich mehr Tagen intravenöse Antibiotika. Da diese Frühgeborenen sehr spät an einer NEC erkrankten, waren sie schon wegen mehrerer anderer Infektionsepisoden antibiotisch behandelt worden, und es hat bei ihnen möglicherweise eine protrahierte Inflammationsreaktion stattgefunden.

5.6 Beeinflussung der Risikofaktoren untereinander

Die Risikofaktoren, die zur Entwicklung einer NEC führen, lassen sich nicht gänzlich getrennt voneinander betrachten, sondern sie beeinflussen sich gegenseitig. Die Wirkung der Risikofaktoren ist von der Reife der Frühgeborenen abhängig. Die Frühgeborenen, die früh an einer NEC erkranken, können auch erst spät ihren vollen enteralen Nahrungsaufbau komplettieren, da sie zwischenzeitlich eine Phase der Karenz und parenteraler Ernährung haben und erst danach wieder ihren enteralen Nahrungsaufbau beginnen können. Die Frühgeborenen, die spät an einer NEC erkranken, haben bis dahin aber schon über mehr Tage Antibiotika erhalten als Frühgeborene, die in den ersten Lebenstagen erkranken.

5.7 Limitationen der Arbeit

Da es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Auswertung von Daten handelt, gibt es einige Limitationen. Wir konnten Daten zum enteralen Nahrungsaufbau und zur Beurteilung der abdominellen Symptomatik nur den Dokumentationen in den Krankenakten entnehmen. Damit ist in die Beurteilung der Situation des Frühgeborenen die subjektive Interpretation des medizinischen Personals eingeflossen. Es ist nicht auszuschließen, dass in den Kliniken gebräuchliche Definitionen der einzelnen Parameter zum Teil individuell verschieden angewandt worden sind. Außerdem ist die Fallzahl der erkrankten Frühgeborenen trotz des langen Zeitraums relativ klein, was die Aussagekraft der Daten verringert.

Des Weiteren beschränkt sich unser Studienkollektiv auf Frühgeborene, die an einer NEC erkrankt sind. Wir wollten gezielt das unterschiedliche Auftreten bestimmter Risikofaktoren für eine NEC in verschiedenen Zeiträumen untersuchen und haben daher auf eine Vergleichsgruppe verzichtet.

Es gab an den beiden Kliniken verschiedene Therapiestandards; diese wurden innerhalb des Auswertungszeitraums von 11 Jahren entsprechend neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen modifiziert. Das führte zu einer gewissen Unschärfe in der Vergleichbarkeit der Daten. Wir haben sie durch genaue Beschreibung unseres Vorgehens und exakte Definition aller Parameter zu kompensieren versucht.

Im CBF wurden sowohl aerobe als auch anaerobe Blutkulturen der Frühgeborenen angelegt, während im CVK nur aerobe Blutkulturen angefertigt wurden. Es konnten daher im CVK Infektionen mit Clostridien und anderen Anaerobiern weder diagnostiziert noch ausgeschlossen werden.

6. Zusammenfassung:

Die Ursachen der Nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) sind bis heute nicht geklärt.

Wir führten eine retrospektive Krankenblattanalyse bei 101 Frühgeborenen durch, die wegen einer NEC \geq Stadium IIa in einem 11-Jahreszeitraum in den Kliniken für Neonatologie Campus Benjamin Franklin und Campus Virchow Klinikum behandelt worden waren. In dem analysierten Zeitraum von 1993 bis 2003 sahen wir einen Rückgang der Inzidenz der NEC von 7% auf 1%.

Es sind zahlreiche Risikofaktoren für die Entstehung einer NEC bekannt. In der Literatur als signifikant wirksam für eine NEC bei sehr unreifen Frühgeborenen diskutierte und deshalb hier untersuchte Risikofaktoren gelten: eine Chorioamnionitis, eine arterielle Hypotonie, ein Persistierender Ductus arteriosus, ein komplizierter enteraler Nahrungsaufbau und eine nosokomiale Infektion. Unsere Hypothese war, dass diese Risikofaktoren in verschiedenen definierten Zeiträumen mit der Entstehung einer NEC verbunden sind.

Die 101 Frühgeborenen wurden nach ihrem Alter bei Erkrankung an einer NEC in drei Gruppen eingeteilt: Die Frühgeborenen der Gruppe 1 waren zwischen dem 1. und 14. Lebenstag (n= 36) erkrankt, die Frühgeborenen der Gruppe 2 zwischen dem 15. und 28. Lebenstag (n= 38) und die Frühgeborenen der Gruppe 3 nach dem 28. Lebenstag (n= 27). Die Mortalität im Gesamtkollektiv der an einer NEC erkrankten Frühgeborenen betrug 19% und entspricht damit den Angaben in der Literatur. Die Frühgeborenen der Gruppe 1 wiesen bei Geburt ein höheres medianes Geburtsgewicht von 1228 g auf und zeigten ein höheres medianes Gestationsalter von 29+4 Schwangerschaftswochen, während die Frühgeborenen der Gruppe 3 mit 27+0 Schwangerschaftswochen am unreifsten und mit 930 g Geburtsgewicht am leichtesten waren.

Die Chorioamnionitis und die arterielle Hypotonie gehören zu den Risikofaktoren einer frühen NEC-Entwicklung. Wir sahen in Gruppe 1 unserer Frühgeborenen (Erkrankungszeitpunkt 1. bis 14. Lebenstag) signifikant häufiger Chorioamnionitiden und arterielle Hypotonien am 1. Lebenstag als in den beiden anderen Gruppen.

In unserer Analyse bestätigte sich die Hypothese, dass besonders die Frühgeborenen, die spät, also zwischen dem 14. und dem 28. Lebenstag (Gruppe 2), an einer NEC erkranken, gehäuft Probleme beim enteralen Nahrungsaufbau haben. Als signifikante Symptome dafür haben wir eine verzögerte Mekoniumausscheidung, vermehrt galligen

Rückfluß und gehäuft stehende Darmschlingen bei den Frühgeborenen der Gruppe 2 nachgewiesen- verglichen mit den Frühgeborenen der Gruppen 1 und 3.

Die Frühgeborenen der Gruppe 3, die nach dem 28. Lebenstag und damit sehr spät an einer NEC erkrankten, entwickelten signifikant häufiger als die Frühgeborenen der Gruppen 1 und 2 Zeichen einer Infektion, wie eine Erhöhung von C-reaktivem Protein (81%), I:T-Ratio (89%) und eine verlängerte Rekapillarierungszeit (81%) als Ausdruck einer Mikrozirkulationsstörung.

Zusammenfassend können wir sagen, unsere retrospektive Untersuchung hat ergeben, dass zu verschiedenen Zeitpunkten im Lebens eines Frühgeborenen unterschiedliche Risikofaktoren signifikant mit der Entstehung einer NEC assoziiert sind. Eine frühe NEC ist mit einer Chorioamnionitis und einer arteriellen Hypotonie verbunden, während eine späte NEC mit einem komplizierten enteralen Nahrungsaufbau und eine sehr späte NEC mit nosokomialen Infektionen assoziiert ist.

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: NEC-Stadium IIa, Röntgen Thorax und Abdomen a.p. im Liegen
Dilatierte Darmschlingen

Abbildung 2: NEC-Stadium IIb, Röntgen Abdomen a.p. im Liegen: Dilatierte
Darmschlingen, Pneumatosis intestinalis

Abbildung 3: NEC-Stadium III, links: Röntgen Thorax und Abdomen a.p. im Liegen,
Dilatierte Darmschlingen, Pneumatosis intestinalis, freie Luft nach Perforation
rechts: Röntgen Abdomen in Links-Seitenlage, freie Luft im Abdomen nach
Darmperforation

Abbildung 4 : Übersicht der Deckplatte mit Entzündungszellen in der chorialen Eihaut
(stark), dem chorialen Stroma und den Wänden von Allantoisgefäßen

Abbildung 5: Blutdruck-Perzentilen, Northern Neonatal Nursing Initiative (Arch Dis Child
1999; F38-42)

Abbildung 6: Studienpopulation

Abbildung 7: Inzidenz der NEC (%) in den Kliniken für Neonatologie CBF und CVK über
einen 11-Jahreszeitraum (1993-2003)

Abbildung 8: Häufigkeit einer Operation nach NEC-Stadien in den drei Gruppen

Abbildung 9: Häufigkeit von Todesfällen nach NEC-Stadien in den drei Gruppen

Abbildung 10: Unterschiede des Geburtsgewichts in den 3 NEC-Gruppen

Abbildung 11: Unterschiede in den 3 NEC-Gruppen bezüglich des Erreichens des vollen
enteralen Nahrungsaufbaus

Tabelle 1: Stadieneinteilung der NEC nach Bell [8]

Tabelle 2: Vergleich klinischer Basisdaten, Häufigkeit von NEC-Stadien und Mortalität zwischen den Kliniken für Neonatologie CBF und CVK

Tabelle 3: Erkrankungszeitpunkt bei unterschiedlichen Reifegraden der Frühgeborenen

Tabelle 4: Stadien, Operation und Mortalität bei NEC

Tabelle 5: Klinische Daten der Frühgeborenen

Tabelle 6: Typische Erkrankungen des Frühgeborenen und Dauer des Krankenhausaufenthalts

Tabelle 7: Perinatale Risikofaktoren für eine NEC

Tabelle 8: Charakteristika des enteralen Nahrungsaufbaus

Tabelle 9: Infektionsparameter und Antibiotikatherapiedauer

8. Literaturverzeichnis

1. Lee, J.S. and R.A. Polin, Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol*, 2003. **8**(6): p. 449-59.
2. Kosloske, A.M., Breast milk decreases the risk of neonatal necrotizing enterocolitis. *Adv Nutr Res*, 2001. **10**: p. 123-37.
3. Martin, C.R. and W.A. Walker, Intestinal immune defences and the inflammatory response in necrotising enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2006. **11**(5): p. 369-77.
4. Hsueh, W., et al., Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatr Dev Pathol*, 2003. **6**(1): p. 6-23.
5. Warner, B.W. and B.B. Warner, Role of epidermal growth factor in the pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*, 2005. **14**(3): p. 175-80.
6. Holman, R.C., et al., Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2006. **20**(6): p. 498-506.
7. Wiedmeier, S.E., et al., Center differences in NEC within one health-care system may depend on feeding protocol. *Am J Perinatol*, 2008. **25**(1): p. 5-11.
8. Bell, M.J., et al., Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*, 1978. **187**(1): p. 1-7.
9. Israel, E.J., Neonatal necrotizing enterocolitis, a disease of the immature intestinal mucosal barrier. *Acta Paediatr Suppl*, 1994. **396**: p. 27-32.
10. Neu, J., Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am*, 1996. **43**(2): p. 409-32.
11. Berseth, C.L., Gestational evolution of small intestine motility in preterm and term infants. *J Pediatr*, 1989. **115**(4): p. 646-51.
12. Berseth, C.L., Gastrointestinal motility in the neonate. *Clin Perinatol*, 1996. **23**(2): p. 179-90.
13. Hallstrom, M., et al., Frequency of and risk factors for necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. *Acta Paediatr*, 2003. **92**(1): p. 111-3.
14. Caplan, M.S., et al., Role of asphyxia and feeding in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Pathol*, 1994. **14**(6): p. 1017-28.

15. Treszl, A., T. Tulassay, and B. Vasarhelyi, Genetic basis for necrotizing enterocolitis--risk factors and their relations to genetic polymorphisms. *Front Biosci*, 2006. **11**: p. 570-80.
16. Pietz, J., et al., Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a 20-year experience. *Pediatrics*, 2007. **119**(1): p. e164-70.
17. Mihatsch, W.A., J. Hogel, and F. Pohlandt, Hydrolysed protein accelerates the gastrointestinal transport of formula in preterm infants. *Acta Paediatr*, 2001. **90**(2): p. 196-8.
18. Shim, S.Y., et al., Induction of early meconium evacuation promotes feeding tolerance in very low birth weight infants. *Neonatology*, 2007. **92**(1): p. 67-72.
19. Blakely, M.L., et al., Postoperative outcomes of extremely low birth-weight infants with necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation: a prospective cohort study by the NICHD Neonatal Research Network. *Ann Surg*, 2005. **241**(6): p. 984-9; discussion 989-94.
20. Stoll, B.J., Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*, 1994. **21**(2): p. 205-18.
21. Fenton, T.R., A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr*, 2003. **3**: p. 13.
22. Paneth, N., Classifying brain damage in preterm infants. *J Pediatr*, 1999. **134**(5): p. 527-9.
23. Papile, L.A., et al., Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*, 1978. **92**(4): p. 529-34.
24. Lau, J., et al., Chorioamnionitis with a fetal inflammatory response is associated with higher neonatal mortality, morbidity, and resource use than chorioamnionitis displaying a maternal inflammatory response only. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. **193**(3 Pt 1): p. 708-13.
25. Dempsey, E., et al., Outcome of neonates less than 30 weeks gestation with histologic chorioamnionitis. *Am J Perinatol*, 2005. **22**(3): p. 155-9.
26. Naeye, R.L., Functionally important disorders of the placenta, umbilical cord, and fetal membranes. *Hum Pathol*, 1987. **18**(7): p. 680-91.
27. Benirschke, Pathology of the human placenta. 1990: Springer-Verlag.

28. Dollberg, S., A. Lusky, and B. Reichman, Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005. **40**(2): p. 184-8.
29. Systolic blood pressure in babies of less than 32 weeks gestation in the first year of life. Northern Neonatal Nursing Initiative. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1999. **80**(1): p. F38-42.
30. Gevers, M., et al., Radial artery blood pressure measurement in neonates: an accurate and convenient technique in clinical practice. *J Perinat Med*, 1995. **23**(6): p. 467-75.
31. Mihatsch, W.A., et al., Hydrolysis of casein accelerates gastrointestinal transit via reduction of opioid receptor agonists released from casein in rats. *Biol Neonate*, 2005. **87**(3): p. 160-3.
32. Nosocomial infection rates for interhospital comparison: limitations and possible solutions. A Report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1991. **12**(10): p. 609-21.
33. Mouzinho, A., et al., Revised reference ranges for circulating neutrophils in very-low-birth-weight neonates. *Pediatrics*, 1994. **94**(1): p. 76-82.
34. Engle, W.D., et al., Circulating neutrophils in septic preterm neonates: comparison of two reference ranges. *Pediatrics*, 1997. **99**(3): p. E10.
35. Pamba, A. and K. Maitland, Capillary refill: prognostic value in Kenyan children. *Arch Dis Child*, 2004. **89**(10): p. 950-5.
36. Anand, R.J., et al., The role of the intestinal barrier in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Shock*, 2007. **27**(2): p. 124-33.
37. Gibbs, K., J. Lin, and I.R. Holzman, Necrotising enterocolitis: the state of the science. *Indian J Pediatr*, 2007. **74**(1): p. 67-72.
38. Carter, B.M., Treatment outcomes of necrotizing enterocolitis for preterm infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2007. **36**(4): p. 377-84; quiz 385.
39. Patole, S.K. and N. de Klerk, Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2005. **90**(2): p. F147-51.
40. Llanos, A.R., et al., Epidemiology of neonatal necrotising enterocolitis: a population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2002. **16**(4): p. 342-9.

41. Neu, J., Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. *Am J Clin Nutr*, 2007. **85**(2): p. 629S-634S.
42. Palmer, S.R., et al., Birthweight-specific risk factors for necrotising enterocolitis. *J Epidemiol Community Health*, 1987. **41**(3): p. 210-4.
43. Wilson, R., et al., Age at onset of necrotizing enterocolitis. Risk factors in small infants. *Am J Dis Child*, 1982. **136**(9): p. 814-6.
44. Stoll, B.J., et al., Bacterial toxin and neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*, 1980. **96**(1): p. 114-5.
45. Uauy, R.D., et al., Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*, 1991. **119**(4): p. 630-8.
46. Teasdale, F., et al., Neonatal necrotizing enterocolitis: the relation of age at the time of onset to prognosis. *Can Med Assoc J*, 1980. **123**(5): p. 387-90.
47. Necrotizing enterocolitis. Papers presented at the 5th Southeast European Symposium of Pediatric Surgery. Graz, Austria, 8-11 July 1993. *Acta Paediatr Suppl*, 1994. **396**: p. 1-100.
48. Neu, J., Neonatal necrotizing enterocolitis: an update. *Acta Paediatr Suppl*, 2005. **94**(449): p. 100-5.
49. Tudehope, D.I., The epidemiology and pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Paediatr Child Health*, 2005. **41**(4): p. 167-8.
50. Hall, N.J., et al., Resection and primary anastomosis is a valid surgical option for infants with necrotizing enterocolitis who weigh less than 1000 g. *Arch Surg*, 2005. **140**(12): p. 1149-51.
51. Moss, R.L., et al., A meta-analysis of peritoneal drainage versus laparotomy for perforated necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*, 2001. **36**(8): p. 1210-3.
52. Pumberger, W., et al., Spontaneous localized intestinal perforation in very-low-birth-weight infants: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis. *J Am Coll Surg*, 2002. **195**(6): p. 796-803.
53. Guthrie, S.O., et al., Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol*, 2003. **23**(4): p. 278-85.
54. Luig, M. and K. Lui, Epidemiology of necrotizing enterocolitis--Part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: a regional study. *J Paediatr Child Health*, 2005. **41**(4): p. 174-9.

55. Sankaran, K., et al., Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004. **39**(4): p. 366-72.
56. Sharma, R., et al., Rotavirus-associated necrotizing enterocolitis: an insight into a potentially preventable disease? *J Pediatr Surg*, 2004. **39**(3): p. 453-7.
57. Noerr, B., Current controversies in the understanding of necrotizing enterocolitis. Part 1. *Adv Neonatal Care*, 2003. **3**(3): p. 107-20.
58. Lin, P.W. and B.J. Stoll, Necrotising enterocolitis. *Lancet*, 2006. **368**(9543): p. 1271-83.
59. Yaseen, H., et al., Epidemiology and outcome of "early-onset" vs "late-onset" necrotizing enterocolitis. *Indian J Pediatr*, 2002. **69**(6): p. 481-4.
60. Yost, C.C., Neonatal necrotizing enterocolitis: diagnosis, management, and pathogenesis. *J Infus Nurs*, 2005. **28**(2): p. 130-4.
61. Jobe, A.H. and E. Bancalari, Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. **163**(7): p. 1723-9.
62. Deakins, K.M., Bronchopulmonary dysplasia. *Respir Care*, 2009. **54**(9): p. 1252-62.
63. Unger, A., et al., Nutritional practices and outcome of extremely premature infants. *Am J Dis Child*, 1986. **140**(10): p. 1027-33.
64. Stoll, B.J., et al., Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *Jama*, 2004. **292**(19): p. 2357-65.
65. Claud, E.C. and W.A. Walker, Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *Faseb J*, 2001. **15**(8): p. 1398-403.
66. Beeby, P.J. and H. Jeffery, Risk factors for necrotising enterocolitis: the influence of gestational age. *Arch Dis Child*, 1992. **67**(4 Spec No): p. 432-5.
67. Wilson, R., et al., Age at onset of necrotizing enterocolitis: an epidemiologic analysis. *Pediatr Res*, 1982. **16**(1): p. 82-5.
68. Bracci, R. and G. Buonocore, Chorioamnionitis: a risk factor for fetal and neonatal morbidity. *Biol Neonate*, 2003. **83**(2): p. 85-96.
69. Romero, R., et al., The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med*, 2007. **25**(1): p. 21-39.

70. Osmanagaoglu, M.A., S. Unal, and H. Bozkaya, Chorioamnionitis risk and neonatal outcome in preterm premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet*, 2005. **271**(1): p. 33-9.
71. Maymon, E., et al., A review of randomized clinical trials of antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. *Arch Gynecol Obstet*, 1998. **261**(4): p. 173-81.
72. Mercer, B.M., Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol*, 2003. **101**(1): p. 178-93.
73. Evans, N. and P. Iyer, Change in blood pressure after treatment of patent ductus arteriosus with indomethacin. *Arch Dis Child*, 1993. **68**(5 Spec No): p. 584-7.
74. Lemons, J.A., et al., Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 2001. **107**(1): p. E1.
75. Gevers, M., et al., Bisferiens peaks in the radial artery pressure wave during patent ductus arteriosus in newborn infants: relationship with ascending aortic flow. *Pediatr Res*, 1996. **40**(1): p. 163-8.
76. Reber, K.M., C.A. Nankervis, and P.T. Nowicki, Newborn intestinal circulation. Physiology and pathophysiology. *Clin Perinatol*, 2002. **29**(1): p. 23-39.
77. Grosfeld, J.L., et al., Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. *Ann Surg*, 1996. **224**(3): p. 350-5; discussion 355-7.
78. Wang, Y.H., et al., Clinical analysis of necrotizing enterocolitis with intestinal perforation in premature infants. *Acta Paediatr Taiwan*, 2002. **43**(4): p. 199-203.
79. Fujii, A.M., et al., Neonatal necrotizing enterocolitis with intestinal perforation in extremely premature infants receiving early indomethacin treatment for patent ductus arteriosus. *J Perinatol*, 2002. **22**(7): p. 535-40.
80. Leonhardt, A., et al., High efficacy and minor renal effects of indomethacin treatment during individualized fluid intake in premature infants with patent ductus arteriosus. *Acta Paediatr*, 2004. **93**(2): p. 233-40.
81. Knight, D.B., The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol*, 2001. **6**(1): p. 63-73.

82. Clyman, R.I., Recommendations for the postnatal use of indomethacin: an analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr*, 1996. **128**(5 Pt 1): p. 601-7.
83. Cooke, L., P. Steer, and P. Woodgate, Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(2): p. CD003745.
84. Lee, J., V.S. Rajadurai, and K.W. Tan, Blood pressure standards for very low birthweight infants during the first day of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1999. **81**(3): p. F168-70.
85. Stoll, B.J., et al., Epidemiology of necrotizing enterocolitis: a case control study. *J Pediatr*, 1980. **96**(3 Pt 1): p. 447-51.
86. McElhinney, D.B., et al., Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. *Pediatrics*, 2000. **106**(5): p. 1080-7.
87. Krediet, T.G., et al., Microbiological factors associated with neonatal necrotizing enterocolitis: protective effect of early antibiotic treatment. *Acta Paediatr*, 2003. **92**(10): p. 1180-2.
88. Bosse, U., et al., [Necrotizing enterocolitis in the newborn infant. Pathogenetic risk factors in a 3 year analysis]. *Monatsschr Kinderheilkd*, 1993. **141**(7): p. 602-6.
89. Clark, D.A. and M.J. Miller, Intraluminal pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*, 1990. **117**(1 Pt 2): p. S64-7.
90. Di Lorenzo, M., J. Bass, and A. Krantis, An intraluminal model of necrotizing enterocolitis in the developing neonatal piglet. *J Pediatr Surg*, 1995. **30**(8): p. 1138-42.
91. Lin, J., Too much short chain fatty acids cause neonatal necrotizing enterocolitis. *Med Hypotheses*, 2004. **62**(2): p. 291-3.
92. Carbonaro, C.A., D.A. Clark, and D. Elseviers, A bacterial pathogenicity determinant associated with necrotizing enterocolitis. *Microb Pathog*, 1988. **5**(6): p. 427-36.
93. Berseth, C.L., Feeding strategies and necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr*, 2005. **17**(2): p. 170-3.
94. Kennedy, K.A., J.E. Tyson, and S. Chamnanvanakij, Rapid versus slow rate of advancement of feedings for promoting growth and preventing necrotizing

- enterocolitis in parenterally fed low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2): p. CD001241.
95. Berseth, C.L., Effect of early feeding on maturation of the preterm infant's small intestine. *J Pediatr*, 1992. **120**(6): p. 947-53.
 96. Fanaroff, A.A., et al., Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*, 2007. **196**(2): p. 147 e1-8.
 97. Berseth, C.L., J.A. Bisquera, and V.U. Paje, Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 2003. **111**(3): p. 529-34.
 98. Schanler, R.J., et al., Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics*, 2005. **116**(2): p. 400-6.
 99. Anderson, D.M. and R.M. Kliegman, The relationship of neonatal alimentation practices to the occurrence of endemic necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol*, 1991. **8**(1): p. 62-7.
 100. Cobb, B.A., W.A. Carlo, and N. Ambalavanan, Gastric residuals and their relationship to necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 2004. **113**(1 Pt 1): p. 50-3.
 101. Reynolds, R.M. and P.J. Thureen, Special circumstances: trophic feeds, necrotizing enterocolitis and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2007. **12**(1): p. 64-70.
 102. Caple, J., et al., Randomized, controlled trial of slow versus rapid feeding volume advancement in preterm infants. *Pediatrics*, 2004. **114**(6): p. 1597-600.
 103. Rayyis, S.F., et al., Randomized trial of "slow" versus "fast" feed advancements on the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr*, 1999. **134**(3): p. 293-7.
 104. Lau, C., et al., Oral feeding in low birth weight infants. *J Pediatr*, 1997. **130**(4): p. 561-9.
 105. Sisk, P.M., et al., Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol*, 2007. **27**(7): p. 428-33.
 106. Lucas, A. and T.J. Cole, Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet*, 1990. **336**(8730): p. 1519-23.

107. McGuire, W. and M.Y. Anthony, Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2003. **88**(1): p. F11-4.
108. Bhat, B.A. and B. Gupta, Effects of human milk fortification on morbidity factors in very low birth weight infants. *Ann Saudi Med*, 2003. **23**(1-2): p. 28-31.
109. Krasna, I.H., D. Rosenfeld, and P. Salerno, Is it necrotizing enterocolitis, microcolon of prematurity, or delayed meconium plug? A dilemma in the tiny premature infant. *J Pediatr Surg*, 1996. **31**(6): p. 855-8.
110. Loening-Baucke, V. and K. Kimura, Failure to pass meconium: diagnosing neonatal intestinal obstruction. *Am Fam Physician*, 1999. **60**(7): p. 2043-50.
111. Mihatsch, W.A., et al., Meconium passage in extremely low birthweight infants and its relation to very early enteral nutrition. *Acta Paediatr*, 2001. **90**(4): p. 409-11.
112. Meyers, R.L., et al., Patent ductus arteriosus, indomethacin, and intestinal distension: effects on intestinal blood flow and oxygen consumption. *Pediatr Res*, 1991. **29**(6): p. 569-74.
113. Sase, M., et al., Effect of hypoxia on fetal rabbit gastrointestinal motility. *J Surg Res*, 2001. **99**(2): p. 347-51.
114. Berseth, C.L., Neonatal small intestinal motility: motor responses to feeding in term and preterm infants. *J Pediatr*, 1990. **117**(5): p. 777-82.
115. Ewer, A.K., et al., Gastric emptying in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1994. **71**(1): p. F24-7.
116. Mihatsch, W.A., et al., Early feeding advancement in very low-birth-weight infants with intrauterine growth retardation and increased umbilical artery resistance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2002. **35**(2): p. 144-8.
117. Mihatsch, W.A., et al., The significance of gastric residuals in the early enteral feeding advancement of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 2002. **109**(3): p. 457-9.
118. Nanthakumar, N.N., et al., Inflammation in the developing human intestine: A possible pathophysiologic contribution to necrotizing enterocolitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000. **97**(11): p. 6043-8.
119. Henderson, G., et al., Cytokine gene polymorphisms in preterm infants with necrotising enterocolitis: genetic association study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2009. **94**(2): p. F124-8.

120. Hentschel, J., et al., Neonatal nosocomial infection surveillance: incidences by site and a cluster of necrotizing enterocolitis. *Infection*, 1999. **27**(4-5): p. 234-8.
121. Balmer, S.E., P.H. Scott, and B.A. Wharton, Diet and faecal flora in the newborn: casein and whey proteins. *Arch Dis Child*, 1989. **64**(12): p. 1678-84.
122. Harmsen, H.J., et al., Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000. **30**(1): p. 61-7.
123. Kosloske, A.M., Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl*, 1994. **396**: p. 2-7.
124. Thilo, E.H., R.A. Lazarte, and J.A. Hernandez, Necrotizing enterocolitis in the first 24 hours of life. *Pediatrics*, 1984. **73**(4): p. 476-80.
125. Bell, M.J., et al., Epidemiologic and bacteriologic evaluation of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*, 1979. **14**(1): p. 1-4.
126. Guinan, M., et al., Epidemic occurrence of neonatal necrotizing enterocolitis. *Am J Dis Child*, 1979. **133**(6): p. 594-7.
127. Speer, M.E., et al., Fulminant neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis associated with a "nonenteropathogenic" strain of *Escherichia coli*. *J Pediatr*, 1976. **89**(1): p. 91-5.
128. Kliegman, R.M., et al., Clostridia as pathogens in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*, 1979. **95**(2): p. 287-9.
129. Kosloske, A.M. and J.A. Ulrich, A bacteriologic basis for the clinical presentations of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*, 1980. **15**(4): p. 558-64.

9. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Elisabeth Eilers, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Risikofaktoren bei sehr untergewichtigen Frühgeborenen mit Nekrotisierender Enterokolitis in Abhängigkeit vom Alter‘ 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.“

Berlin, den 20.12.2010

Elisabeth Eilers

10. Danksagung

Ich bedanke mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. Michael Obladen, unter dessen Leitung ich mein Promotionsvorhaben realisieren konnte. Ich danke ihm für die Unterstützung bei der Entwicklung des Themas, für die intensive Zeit der gemeinsamen Röntgen-Auswertungen und seine Hilfe bei der Durchführung dieser Arbeit.

Frau Dr. Andrea Loui danke ich ganz besonders für ihre intensive, geduldige und freundliche Betreuung meiner Arbeit. Durch ihre tatkräftige Unterstützung, ihre weiterführenden Ideen und ihr wissenschaftliches Engagement konnte ich diese Arbeit fertigstellen.

Ich danke Herrn Boris Metze für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und die stetige Unterstützung bei Fragen zu Graphik und Darstellung.

Herrn PD Dr. Dr. W. Hopfenmüller danke ich für die statistische Beratung.

Ich möchte Herrn Prof. H. Mau und Herrn Prof. J. Waldschmidt, ehemalige Direktoren der Kliniken für Kinderchirurgie, dankend erwähnen. Gemeinsam mit ihnen wurde die Behandlung der Frühgeborenen durchgeführt.

Ich danke Frau Dr. Petra Degenhardt, der leitenden Oberärztin der Kinderchirurgie, für die mir entgegengebrachte berufliche und seelische Unterstützung. Meine Bewunderung gilt ihrer außergewöhnlichen Kollegialität. Sie ist mir ein Vorbild in ihrem Engagement als Ärztin.

Frau Dr. Nanette Sarioglu danke ich dafür, dass sie mir die Histologie-Bilder zur Verfügung gestellt hat.

Herrn Dr. Christian Bassir danke ich für die radiologischen Bilder.

Meiner Mutter danke ich für ihre immer präsente unendliche Liebe und Unterstützung. Ich danke ihr für die Gespräche und Gedanken und ihre Hilfe in allen Lebenslagen.

Meinen Großmüttern danke ich für ihre liebende Präsenz in meinem Leben.

Meinem Bruder danke ich dafür, dass er immer für mich da ist.

Meiner Freundin A.M. danke ich für die wundervolle und sehr besondere Freundschaft.
Meinem Freund P.V. danke ich für seine Liebe.

Ich widme diese Arbeit Dr. Gianfranco Scalise, der seinen Beruf als Arzt mit unendlichem Engagement gelebt und geliebt hat und mir ein Vorbild in Konsequenz und Durchhaltevermögen ist.

L' amore e piu forte della morte.

11. Publikationen

Schmitz T, Weizäcker K , Feiterna-Sperling C, Eilers E, Obladen M
Exposure to HIV and antiretroviral medication as a potential cause of necrotizing enterocolitis in term neonates
AIDS 2006; 20: 1082-1083

Eilers E, Bollmann R, Moter A, Haffner D, Querfeld U
Intrarenal Abscesses due to *Ureaplasma urealyticum* in a Young Adult Renal Transplant Recipient
Journal of Clinical Microbiology, 2007 Mar;45(3):1066-8. Epub 2007 Jan 17.

Eilers E, Thies C, Stieler K, Blume-Peytavi U, Hüseman D
Klinisches Management einer Ichthyosis congenita gravis
Klin Padiatr. 2010 Mar;222(2):86-69. Epub 2010 Feb 17.

Eilers E, Ziska T, Harder T, Plagemann A, Obladen M, Loui A
Leptin determination in colostrum and early human milk from mothers of preterm and term infants
Early Human Development 2011 June;87(6): 415-9. Epub 2011 Apr 11.

Vorträge/ Poster/ veröffentlichte Abstracts

Eilers E.

Vortrag: Abszedierende Pyelonephritis im Transplantat
6. Dialyse- und Transplantationsseminar, Berlin, 12. Februar 2005

Eilers E, Querfeld U, Haffner D
Ureaplasma urealyticum als seltene Ursache einer schweren abszedierenden Pyelonephritis der Transplantatniere
37. Jahrestagung der APN (Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie), Hannover, 21.-23. April 2005, Abstractband

Eilers E, Waldschmidt J, Becker R

Das Kasabach-Meritt-Syndrom und sein pränatales Erscheinungsbild

22. Deutscher Kongress für Perinatale Medizin, Berlin, 1.-3. Dezember 2005

Zeitschrift für Geburtshilfe & Neonatologie, Abstractband

Eilers E, Heeger-Schmidmeier J, Becker R

Pränatale Diagnose einer Sirenomelie in 13 + 4 SSW

32. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin,
Wien, 18.-20. Mai 2006

Zeitschrift für Geburtshilfe & Neonatologie, Abstractband

Lange J, Eilers E, Braig U, Hopp H, Dudenhausen JW

Congenital anaplastic ependymoma: An uncommon cause of an hydrocephalus
diagnosed prenatal

16th World Congress On Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, London, 3.-7.
September 2006

Eilers E, Hüseman D, Lange J, Reindl T, van Landeghem F, Haberl H

Foudroyanter Verlauf eines anaplastischen Ependymoms mit fetalem Beginn

33. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische
Intensivmedizin, 14.-16.06.2007, Hamburg

Zeitschrift für Geburtshilfe & Neonatologie, Abstractband

Eilers E, Pohl-Schickinger A, Graul-Neumann L, Neitzel H, Obladen M

Ungewöhnlicher Fall einer terminalen Deletion von Chromosom 14q bei einem
Neugeborenen

103. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, 13.-
16.09.2007, Nürnberg, Abstractband

Eilers E, Graul-Neumann L, Czernik C, Albig M

Pränatale Verdachtsdiagnose eines Ellis - van Creveld Syndroms und das postnatale
Erscheinungsbild

23. Deutscher Kongress für Perinatale Medizin, 29.11.-1.12.2007, Berlin,

Zeitschrift für Geburtshilfe & Neonatologie, Abstractband

Eilers E, Gottschalk E, Lode HN, Loui A, Pohl-Schickinger A

Diagnose eines Nabelschnurtumors und die postnatale Manifestation einer neonatalen Hämangiomatose

34. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Mai 2008, Zürich

Zeitschrift für Geburtshilfe & Neonatologie, Abstractband

Eilers E, Thies C, Stieler K, Blume-Peytavi U, Hüseman D

Klinisches Management einer Ichthyosis congenita gravis

104. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Oktober 2008, München, Abstractband

Eilers E, Griese M, Lau S, Höcke H, Varnholt V

Surfactant-Protein C- Mangel beim Neugeborenen, klinische Manifestation und Verlauf

24. Deutscher Kongress für Perinatale Medizin und 35. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Mai 2009, Berlin

Zeitschrift für Geburtshilfe & Neonatologie, Abstractband

Eilers E, Weschke B, Weinhold N, Varnholt V, Gaedicke G

Schwere cerebrale Veränderungen durch ernährungsbedingten VitB12 Mangel

105. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, September 2009, Mannheim, Abstractband

Eilers E

Vortrag: Entwicklung - Meilensteine –Normvarianten

2. Update Kinderorthopädie, Charité, Centrum für Muskulo-Skeletale- Chirurgie

17. April 2010, Berlin

Eilers E, Uhrig C , Emeis M , Philipp C, Ketteler L , Rossi R

Seltene Diagnose einer diffusen neonatalen Hämangioendotheliomatose

106. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, September 2010, Potsdam, Abstractband

Eilers E, Uhrig C, Liesenkötter K.-P., Riepe F.G., Rossi R.

Seltene Ursache einer akuten Hyperkaliämie in der ersten Lebenswoche

37. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin,
Mai 2011, Mannheim, Abstractband

Eilers E, Jackowski-Dohrmann S, Rossi R, Lau S

Dramatischer Verlauf einer Pneumonie mit Pneumopathia bullosa

37. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin,
Mai 2011, Mannheim, Abstractband

Eilers E

Vortrag: Entwicklung - Meilensteine – Normvarianten

60. Jahrestagung 2011 der Norddeutschen Orthopäden – und
Unfallchirurgenvereinigung e.V.

Update Kinderorthopädie/ -traumatologie , Juni 2011, Hamburg

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."