

Aus dem Zentrum der Kinderheilkunde und Jugendmedizin
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Kinderheilkunde I
Bereich Neonatologie
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Hansjosef Böhles

Nekrotisierende Enterokolitis des Frühgeborenen und Cholestase

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Marco Hamm Vinga
aus Lissabon

Frankfurt am Main, 2004

Dekan: Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. R. Schlößer

Koreferent: Prof. Dr. med. K. Heller

Datum der mündlichen Prüfung: 26. Januar 2006

I.	EINFÜHRUNG UND ZIELSETZUNG	1
II.	NEKROTISIERENDE ENTEROKOLITIS	2
	1. Historisches	2
	2. Epidemiologie.....	3
	3. Pathogenese	5
	Allgemeines	5
	Prämaturität.....	6
	Santullis Theorie	10
	Ischämie	10
	Bakterielle Kolonisation.....	12
	Substrat und Ernährung.....	15
	4. Pathologie	18
	5. Krankheitsverlauf und Prognose	21
	6. Diagnostik.....	25
	7. Therapie der NEC.....	33
III.	CHOLESTASE DES FRÜHGEBORENEN.....	37
	1. Hepatobiliäre Entwicklung.....	37
	2. Allgemeines zur Cholestase.....	38
	3. Differentialdiagnose	39
	4. Totale parenterale Ernährung-induzierte Cholestase.....	41
	5. Pathogenese der TPE-induzierten Cholestase	43
	6. Therapie und Prävention der TPE-induzierten Cholestase.....	45
IV.	PATIENTEN UND METHODEN	47
	1. Allgemeines	47
	2. Auswahlkriterien des Patientenkollektivs	47
	3. Auswahlkriterien der Kontrollgruppe.....	48
	4. Methodik der Informationsammlung	48
	5. Methodik der Datenanalyse	50

V.	ERGEBNISSE	52
1.	Patientenkollektiv mit NEC.....	52
	Epidemiologie	52
	Klinische Befunde.....	65
	Analyse der Cholestasefälle.....	71
	Mikrobiologische Daten.....	76
2.	Kontrollgruppe	80
VI.	DISKUSSION.....	83
VII.	ZUSAMMENFASSUNG	103
VIII.	SUMMARY	108
IX.	LITERATURVERZEICHNIS	110
X.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	128
XI.	ANHANG.....	130

I. Einführung und Zielsetzung

Die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist trotz der ernsten Prognose und dem häufigen Auftreten in neonatologischen Zentren auch heute noch eine Erkrankung, deren Entstehungsmechanismus nur teilweise geklärt ist. Einzelne Risikofaktoren wurden identifiziert und die Erforschung einer effizienten Therapie der NEC macht Fortschritte, aber es ist ebenso wichtig die häufig auftretenden Komplikationen dieser Erkrankung frühzeitig zu erkennen und konsequent zu behandeln.

Frühgeborene, unreife Säuglinge haben ein erhöhtes Risiko eine Cholestase zu entwickeln. Die ausschlaggebenden Faktoren in der Entstehung der Cholestase sind einerseits die Unreife des biliären Exkretionssystems, andererseits aber auch bestimmte therapeutische Maßnahmen, die eine Cholestase begünstigen.

In den letzten zehn Jahren hat die Häufigkeit der durch totale parenterale Ernährung (TPE) herbeigeführten Cholestase bei NEC-Patienten deutlich zugenommen. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, dass die Cholestase durch die NEC selbst und nicht lediglich durch die TPE verursacht wird, eine Hypothese, der bisher noch keine Forschungsarbeiten nachgegangen sind. Die Sicherung einer erhöhten Inzidenz der nicht mit TPE assoziierten Cholestase in NEC-Patienten könnte einen wichtigen, ungeklärten Zusammenhang beider Erkrankungen darstellen und wesentlich zur Prävention der Cholestase als Komplikation der NEC beitragen.

Diese Studie soll eine statistische Korrelation zwischen der nekrotisierenden Enterokolitis des Frühgeborenen und dem Auftreten der Cholestase in diesen Patienten beweisen.

II. Nekrotisierende Enterokolitis

1. Historisches

Die nekrotisierende Enterokolitis bzw. eine Darmerkrankung in Neugeborenen mit identischem klinischen Bild wurde bereits im vorletzten Jahrhundert erstmalig beschrieben. 1825 dokumentierte Siebold^[1] in Leipzig die ersten Fälle einer entzündlichen Darmerkrankung, die ohne Obstruktion des Darmes zu Perforation und Tod führte. Über 100 Jahre später, 1939, befasste sich Thelander^[2] mit 83 Frühgeborenen, die nebst klinischer Symptomatik eine Darmperforation ohne vorhandene Obstruktion erlitten. Vermutlich handelte es sich hier ebenfalls um NEC. Agerty, Zisermann und Shollenberger^[3] haben 1949 möglicherweise den ersten chirurgischen Überlebensfall beschrieben, wobei hier jedoch der pathologische Befund die NEC nicht sicher bestätigen konnte.

Bei einer großen Anzahl von Publikationen der darauffolgenden Jahre über diverse gastroenterologischen Krankheitsbilder von Neugeborenen könnte es sich tatsächlich um NEC gehandelt haben. Die Thematiken waren unter anderem funktionaler Ileus^[4], Peritonitis des Neugeborenen^[5, 6], spontane oder idiopathische Perforationen^[7, 8], Appendizitis^[9], maligne Enteritis^[10], ischämische Enterokolitis des Neugeborenen^[11], nekrotisierende Kolitis des Neugeborenen^[12] und neonataler Darminfarkt^[13]. Auch in Europa gab es eine Reihe von Publikationen über ähnliche Fälle, die ebenfalls Perforationen, ulzerierende und hämorrhagische Enterokolitiden beschreiben^[14, 15, 16].

1959 wurde die Krankheit von Rossier mit dem Terminus „ulzerativ-nekrotisierende Enterokolitis des Unreifen“ geprägt^[17]. Das Konzept der Klinik, der Röntgenbefunde und der Pathologie dieser Darmaffektion beschrieben 1964

und 1965 Berdon, Mizrahi et al.^[18, 19] im Babies Hospital in New York, einer der ersten neonatologischen Intensivstationen (engl. NICU). Der chirurgische Ansatz für die Behandlung der NEC wurde erstmals von Touloukian und Santulli^[20] 1967 in New York diskutiert und dokumentiert.

Seitdem sind noch weitere Berichte mit größeren Patientenkollektiven veröffentlicht worden, was auf einer Zunahme des Bewusstseins um die Krankheit sowie auf deren steigender Inzidenz beruht. Heute ist die NEC weltweit eines der zentralen Forschungsthemen in der Neonatologie, zumal es sich inzwischen um eine gravierende und häufige Erkrankung des Frühgeborenen auf einer NICU handelt.

2. Epidemiologie

Die nekrotisierende Enterokolitis des Neugeborenen hat sich in den vergangenen 30 Jahren zur häufigsten gastrointestinalen Notfallsituation auf neonatologischen Intensivstationen entwickelt. Die zunehmende Inzidenz sowie die ernste Prognose der Erkrankung veranlassen die medizinische Forschung immer wieder zu neuen Studien bezüglich der Pathophysiologie und Therapie dieser Erkrankung. Die Inzidenz der NEC liegt in den USA bei 1,0-7,7% der NICU-Aufnahmen, es treten 1-3 neue Fälle pro 1000 Lebendgeburten (LG) auf. Im Zeitraum von 1979 bis 1985 wurden in den USA insgesamt 3327 durch nekrotisierende Enterokolitis verursachte Todesfälle (TF) gemeldet. Die Mortalitätsrate betrug 10,2 Todesfälle pro 100.000 Lebendgeburten im Jahr (TF/100.000 LG/J). Die NEC war somit für 1,1% der gesamten Säuglingssterblichkeit verantwortlich^[21].

Die NEC-Mortalität nahm mit der Zeit von 14,5 TF/100.000 LG/J im Jahr 1979 auf 10,2 TF/100.000 LG/J in 1986 ab; dies entspricht einer Gesamtabnahme

um 29,7%. Die Mortalität betrug für die schwarze Bevölkerung 32,4 TF/100.000 LG/J, war also signifikant höher als diejenige der kaukasischen Bevölkerung (9,4 TF/100.000 LG/J). Für alle anderen Rassen zusammen ließen sich 6,9 TF/100.000 LG/J feststellen. Ein deutlicher Unterschied bestand ebenfalls zwischen den Geschlechtern: für männliche NG betrug die Mortalität 14,3 TF/100.000 NG/J, für weibliche 11,7 TF/100.000 NG/J^[22].

In Deutschland liegen leider nur wenige, nicht sehr umfangreiche Studien zur Epidemiologie der NEC vor. In einer Studie von L. Gortner trat in 3% der behandelten Neu- und Frühgeborenen der Intensivstation der Universitätsklinik Ulm NEC im Stadium IIA oder höher auf. Weiterhin wurde festgestellt, dass die Inzidenz analog zu den amerikanischen Untersuchungen von 1980 (0-6 Fälle/J) bis 1991 (4-12 Fälle/J) zugenommen hat^[23].

Durch erhebliche technische Fortschritte, erweiterte medizinische und chirurgische Möglichkeiten sowie bessere neonatale Versorgung können heute sogar extrem unreife Frühgeborene überleben. Entsprechend der Unreife solcher Patienten steigt auch ihre Anfälligkeit gegenüber pathogenen Noxen und deren Unvermögen sich an die extrauterinen Umweltbedingungen zu adaptieren. Die Prämaturität wurde als einziger sicher nachgewiesener ätiologischer Faktor im pathophysiologischen Prozess der NEC identifiziert. Ca. 90% der NEC-Patienten sind Frühgeborene, das heißt ihr Gestationsalter beträgt höchstens 36 Wochen^[21]. Es ist somit nicht überraschend, dass die Inzidenz dieser Darmaffektion mit der Frühgeburtslichkeit zunimmt.

Die Kinder erkranken in der Regel innerhalb der ersten 2 Lebenswochen. Je unreifer der Säugling, desto später tritt die NEC auf^[24, 25]. Nach De Curtis et al. liegt das Alter bei Diagnosestellung bei 7 ± 3 Tage. Dabei erkrankten alle

Säuglinge mit einem Gestationsalter über der 35. SSW an den Tagen 0-5 und alle Säuglinge unterhalb der 35. SSW an den Tagen 3-37.

3. Pathogenese

Allgemeines

Die Pathogenese der nekrotisierenden Enterokolitis ist trotz intensiver wissenschaftlicher Untersuchungen bis heute noch nicht vollständig geklärt. Es wurden mehrere Faktoren isoliert, denen man eine Rolle im pathophysiologischen Entstehungsmechanismus der NEC zuschreibt und die für diese Erkrankung prädisponierend wirken. Es bestehen diesbezüglich immer noch Meinungsverschiedenheiten und nicht übereinstimmende Ergebnisse. Nur die Präamaturität gilt als durchweg sicher nachgewiesener Risikofaktor für die Entwicklung einer NEC und ihre Bedeutung wird im folgenden als erstes beschrieben. Wie bereits im Kapitel Epidemiologie erwähnt wurde, sind rund 90% der NEC-Patienten Frühgeborene^[21], und zudem wurde festgestellt, dass das Auftreten der Darmaffektion invers mit dem Gestationsalter korreliert^[25].

Die von diversen Forschern und Klinikern vorgeschlagenen Mechanismen der Entstehung der NEC sind zum großen Teil noch nicht eindeutig bewiesen worden und werden somit von verschiedenen Autoren angezweifelt oder durch andere Studien widerlegt. Es ist in einzelnen Fällen noch unklar, ob der verdächtige Risikofaktor einen Nebenbefund darstellt, d.h. nicht einen ätiologischen, sondern lediglich einen krankheitsbeschreibenden oder -begleitenden Wert hat.

Trotz dieser Zweifel werden jedoch bestimmte Vorstellungen zur Pathophysiologie der NEC von der Mehrheit der Wissenschaft anerkannt, obwohl sie noch nicht hinreichend wissenschaftlich belegt worden sind. Im Vordergrund stehen die Theorien von Santulli et al.^[26] aus New York und von Lawrence et al.^[27] aus Brisbane. Beide Publikationen sind fast 30 Jahre alt und seitdem hat man weitere Erkenntnisse zu dieser Thematik erlangt, doch erfassen sie akkurat die Bausteine der aktuellen Forschungsansätze.

Prämaturität

Die adaptiven Leistungen des fetalen Darms werden mit der Geburt und mit der erzwungenen Umstellung auf extrauterine Bedingungen sehr stark beansprucht. Bei reifen Neugeborenen sind die Voraussetzungen für diese Adaptation durch eine komplette Reifung geschaffen. Bei Frühgeborenen hingegen ist der Organismus durch die zu kurze Gestation noch nicht optimal vorbereitet. Hinzu kommen pränatale Komplikationen, die die Frühgeburt verursacht haben und den Foeten womöglich im Rahmen einer Infektion, placentaren Minderdurchblutung oder anderen Problematiken geschwächt haben. Die Schwierigkeiten und Belastungen der Geburt und der ersten Anpassungsvorgänge (Entfaltung der Lunge, Kreislaufumstellung, erste orale Nahrungsaufnahme, u.a.) können somit unter Umständen eine zu große Herausforderung für solch einen unreifen Organismus darstellen, so dass die postnatale Adaptation fehlschlagen kann^[28].

Die intestinale Mukosa ist ein stark regenerationsfähiges Epithel, das sich ständig selbst erneuert und im dynamischen Gleichgewicht mit dem Lumeninhalt steht. Dieses Gleichgewicht wird einerseits durch das Substrat und die darin enthaltenen Noxen, wie z.B. diverse Mikroorganismen, Toxine oder hohe

Konzentrationen verschiedener Substanzen, andererseits durch die defensiven Mechanismen der Darmwand gebildet. Die protektiven Leistungen des Darms müssen den schädigenden Einflüssen des Darminhalts stets gewachsen sein, doch sind sie bei einem unreifen und empfindlichen Darm noch relativ labil.

Der menschliche gastrointestinale Trakt erfüllt noch weitere Funktionen neben der Digestion und Resorption von Nahrung. Durch den Kontakt mit Bestandteilen aus der Außenwelt ist er zur Immunabwehr gezwungen, sowohl auf humoraler (sekretorisches IgA) wie auch auf zellulärer Ebene (GALT, engl. gut associated lymphoid tissue; darmassoziiertes lymphatisches System). Der Darm ist endokrin aktiv, beteiligt sich wesentlich an der Wasser- und Elektrolythomeostase und interagiert ununterbrochen mit einer symbiotischen Mikroflora^[28].

Bei Neugeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (engl. VLBWI, very low birth weight infants) sind mehrere Systeme, wie die Lunge, die Leber, die Nieren und vor allem das Immunsystem, noch nicht vollständig ausgereift. Die meisten unreifen Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht <1000g sind relativ immundefizient. Sie sind gegenüber Infektionen besonders empfindlich und haben ein bedeutend erhöhtes Risiko, eine systemische Sepsis zu entwickeln und daran zu sterben^[29] im Vergleich zu reifen Neugeborenen. Polymorphkernige Leukozyten von Frühgeborenen haben eine verminderte Fähigkeit zur Chemotaxis und ein reduziertes Opsonierungsvermögen für Bakterien. Schwere Immunglobulindefizienz, fehlende IgA, niedrige IgM-Spiegel und reduzierte IgG-Spiegel lassen sich im Vergleich zu reifen Neugeborenen feststellen. Das unreife Neugeborene hat auch einen relativ geringen Monozytenpool mit eingeschränkter Fähigkeit zur Migration und zur Differenzierung zu Makrophagen. Phagozytose von Bakterien ist zwar bereits möglich, doch vermögen es die Leukozyten nicht

immer diese auch zu zerstören. Je unreifer das Neugeborene, desto geringer ist die Zytokinproduktion von T-Zellen, was sich ungünstig auf die Immunantwort auf Antigenstimulation auswirkt. Das Fehlen von IgA schwächt die gastrointestinale Mukosabarriere, was die Adhäsion und Invasion von Mikroorganismen erleichtert^[29].

Um diesen Aufgaben gerecht zu werden ist eine ständige Regeneration der Enterozyten erforderlich, die nur bei angemessener Zufuhr von Nährstoffen, Sauerstoff sowie den notwendigen Hormonen und humoralen Einflüssen für das Wachstum möglich ist. Größere Schwankungen dieser vor allem durch die Blutzirkulation ermöglichten Zufuhr führt zu Schädigungen der Mukosa, gesteigerter Permeabilität derselben und zu einer gestörten Barrierefunktion. Damit wären die Bedingungen für eine bakterielle Darminvasion, wie im Falle der NEC, geschaffen.

Eine weitere Eigenheit des „unreifen“ Enterozyten ist die überschießende Reaktion auf inflammatorische Stimuli. Dies erfolgt vor allem durch gesteigerte Transkription des IL-8 Gens und erhöhte Aktivität der IL-8 mRNA, mit folgender exzessiver Sekretion von IL-8 (LPS 2,5fach, IL-1 β 200fach erhöht gegenüber „reifen“ Enterozyten)^[30]. Dieser Prozess wurde sowohl in vitro als auch mit Gewebekulturen bestätigt. Diese exzessive Zytokinproduktion nach inflammatorischer Stimulation der unreifen Enterozyten könnte zumindest teilweise erklären, weshalb unreife Neugeborene, die der initialen bakteriellen Kolonisation exponiert sind, eine NEC entwickeln.

Ähnliche Ergebnisse erhielten auch weitere Autoren, die diverse inflammatorische Mediatoren (TNF- α , PAF, CRP, IL-1) bei Säuglingen mit

nekrotisierender Enterokolitis untersuchten. IL-6 und PAF zeigten markante Anstiege innerhalb der ersten zehn Tage nach Diagnosestellung NEC und schienen mit dem Krankheitsverlauf zu korrelieren^[31, 32]. Auffällig länger andauernde Erhöhung von CRP fand Isaacs et al.^[33] bei Patienten, die NEC im fortgeschrittenem Stadium hatten, im Vergleich zu solchen, deren Krankheitsverlauf milder war.

Zytokine sind zirkulierende Entzündungsmediatoren, die von mononuklearen und endothelialen Zellen nach Stimulation durch Mikroorganismen oder deren Toxine sezerniert werden. Im Rahmen des septischen Schocks und des Multiorganversagens spielen vor allem vier Zytokine eine zentrale Rolle: Tumornekrosefaktor (TNF- α), Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6) und Interleukin 8 (IL-8). In neueren Studien wurden sie in Zusammenhang mit der Entstehung der nekrotisierenden Enterokolitis gebracht.

Diese Zytokine haben zentrale Funktionen in der Entstehung von Entzündungsreaktionen. Sie können somit im Rahmen einer Infektion zu Schädigungen des Darms und anderer Organe führen. TNF- α bewirkt die Freisetzung von freien Sauerstoffradikalen von Neutrophilen, Verstärkung der Chemotaxis und Phagozytose, Aktivierung von Endothelzellen, Induktion von prokoagulatorischer Aktivität, Hochregulation von anderen Zytokinen und Stimulation der Prostaglandin-, Leukotrien- und Thromboxansynthese durch Aktivierung der Phospholipase und PAF. Im Menschen ist TNF- α das erste Zytokin, das im Anschluss an Endotoxingabe ansteigt, und es ist mit Fieber, Tachykardie und anderen neurohormonalen Reaktionen assoziiert. IL-1 ist infolge seines Einflusses auf die hypothalamische Prostaglandin E₂-Produktion das am stärksten pyrogen wirkende Zytokin. Es steigt zwei bis drei Stunden nach TNF- α

an und sinkt nach acht Stunden wieder ab^[34]. IL-6 wird von Monozyten und Makrophagen, Endothelzellen und Fibroblasten produziert. Es induziert Fieber, moduliert die Synthese von akute-Phase Proteinen, aktiviert B- und T-Lymphozyten und stimuliert die Hämatopoese. PAF ist ein endogenes Phospholipid, das von Endothelzellen, Thrombozyten, Monozyten und Makrophagen, Eosinophilen, Basophilen und Mastzellen als Antwort auf Endotoxämie sezerniert wird. Es induziert systemische Hypotension, pulmonale Hypertension, Bronchokonstriktion und erhöht die Gefäßpermeabilität. Alleinige hohe Dosierung von PAF oder dessen Kombination mit niedrigen Dosen von TNF und Endotoxin bewirkt eine Darmschädigung, die ähnlich derjenigen bei NEC ist^[35].

Santullis Theorie

Santulli postulierte 1975^[26] eine Hypothese zum Entstehungsmechanismus der NEC, die drei Einflussfaktoren als ursächliche Phänomene darstellte: die Darmwandschädigung durch Ischämie, die bakterielle Kolonisation und die Anwesenheit von Substrat im Lumen.

Ischämie

Die Blutversorgung des Mesenteriums kann vor allem durch Hypotonie, Vasokonstriktion und Thrombosierung beeinträchtigt werden und in einer Ischämie der enteralen Mukosa resultieren. In besonderem Maße ist dies bei intrapartaler Asphyxie mit folgender Hypoxie bedeutsam, da der Kreislauf unter diesen Bedingungen zentralisiert wird, das heißt die Blutversorgung sich weitgehend auf das Herz und das Gehirn beschränkt um eine Schädigung dieser primär

lebenswichtigen Organe zu vermeiden bzw. zu verzögern. Dieses Phänomen wurde am deutlichsten bei Vögeln und Seehunden beobachtet und wird als Tauchreflex bezeichnet. Es wird als eine Ursache der intestinalen Ischämie bei Neugeborenen angesehen, die in Kombination mit der darauffolgenden reaktiven Hyperämie zur Mukosaschädigung führt. Auf neonatalen Intensivstationen ist das Vorkommen von Bradykardien, Apnoen und respiratorischer Insuffizienz nicht selten, gerade bei Frühgeborenen und LBWI.

Diverse operative Eingriffe können ebenfalls derartige Kreislaufstörungen herbeiführen, ebenso wie kleinere invasive Maßnahmen wie die Katheterisierung der Umbilikalarterie. Bei letzterem kann es zu Vasospasmen im Mesenterium kommen, die zu Ischämie führen^[36]. Kleine Emboli von länger liegenden Aortenkathetern, vor allem im Bereich der Aorta descendens proximal der Abgänge der Mesenterialgefäße, stellen ebenfalls einen Risikofaktor dar^[37].

Grosfeld et al.^[38] stellte ein erhöhtes Risiko für NEC bei Behandlung mit Indomethacin fest, vor allem im Rahmen der PDA-Therapie. Ausschlaggebend war hier die Perfusionsminderung im Splanchnikusgebiet mit einer Reduktion des mesenterialen Blutflusses um 16% bis 20%, eine der Nebenwirkungen des Medikaments, die zur Ischämie des Darms führen kann. Pathophysiologisch liegt diesem Prozess die Hemmung der Prostaglandinsynthese zugrunde, die auf die Vasoregulation Auswirkungen zeigt.

Pränatale Kokainexposition des Foeten bei süchtigen Müttern kann ebenfalls die enterale Durchblutung des Foeten einschränken und so zur Pathogenese der NEC beitragen, da diese Droge starke vasokonstriktorische Eigenschaften aufweist. Es wurde beobachtet, dass Kokainexposition in utero das

Risiko eine NEC zu entwickeln erhöht sowie die Latenz von der Geburt an bis zum Auftreten der Erkrankung verkürzt^[39].

Die Behandlung von Frühgeborenen mit Gewichten unter 1500g mit Kortikosteroiden zur Risikoreduktion von chronischen Lungenerkrankungen (z.B. bronchopulmonaler Dysplasie) kann mehrere Nebenwirkungen provozieren: Hyperglykämie, PDA, Magenulkus. Dexamethason wurde mit intestinalen Perforationen assoziiert und führt durch die Unterdrückung einer inflammatorischen Reaktion zur Mitigierung der klinischen Symptome einer Peritonitis, was die Diagnose der Perforation oft verzögert^[40, 41]. Antenatal verabreichte Glukokortikoide wurden von Guthrie et al. mit einem erhöhten Risiko für NEC assoziiert, unabhängig vom Geburtsgewicht der Patienten^[42]. Es handelt sich hier um ein weitgehend iatrogen verursachtes Ereignis, das möglicherweise in Kombination mit vorangegangenen ischämischen Episoden einhergeht (die Patienten in der Studie von De Laet et al. zeigten im Perforationsbereich Zeichen einer „diskreten lokalen chronischen Ischämie“), jedoch von der spontanen intestinalen Perforation (SIP) und der NEC abgegrenzt werden sollte. Die Therapie erfolgt chirurgisch und hat eine gute Prognose.

Bakterielle Kolonisation

Die Bakterienkolonisation des Darmtraktes eines Neugeborenen beginnt mit dem Kontakt mit der mütterlichen Vaginalflora unter der Geburt und wird durch die orale Nahrungsaufnahme und Exposition gegenüber der extrauterinen Umwelt weiter gefördert. Der Darm eines reifen Säuglings ist bis zum 10. Lebensstag sowohl mit einer aeroben wie auch mit einer anaeroben Flora besiedelt^[43].

Unter den aseptischen Bedingungen der Neugeborenenintensivstation jedoch wird diese Kolonisation verzögert und erfolgt außerdem mit einer limitierten Auswahl von Bakterienspezies, die eine Tendenz zu erhöhter Virulenz haben.

Obwohl eine infektiöse Ätiologie vermutet wird, wurde noch kein einheitliches Bakterium oder Virus von Patienten mit NEC isoliert. Die identifizierten Organismen gehören zur Darmflora eines Neugeborenen, am häufigsten Klebsiella, E. coli und Clostridien^[44, 45, 46]. Letztere sind mit einer fulminanten Verlaufsform der NEC assoziiert, die mit hoher Letalität einhergeht. Die am häufigsten in NEC-Patienten identifizierten Mikroorganismen sind zur Übersicht nochmals in Tabelle 1 aufgeführt. Hinzu kommen noch Pilze, vor allem Candida spezies, die ebenfalls mit NEC assoziiert wurden und von Smith et al. [47] in 20% der Todesfälle der NEC-Patienten isoliert wurden.

Coliforme Bakterien	Escherichia coli Klebsiella sp. Enterobacter cloacae Pseudomonas sp. Salmonella sp.
Staphylokokken	Staphylococcus epidermidis Staphylococcus aureus
Anaerobier	Clostridium butyricum Clostridium perfringens Clostridium difficile
Viren	Rotavirus Enterovirus Coronavirus Coxsackie B-Virus

Tabelle 1: Mit nekrotisierender Enterokolitis assoziierte Mikroorganismen. Aus [48].

Die NEC tritt üblicherweise sporadisch auf, kommt aber gelegentlich auch in epidemischer Häufung vor. Obwohl hier manchmal eine dominierende

Erregergruppe identifiziert werden kann, sprechen asymptotische Träger letzterer für eine multifaktorielle Genese der Erkrankung.

Die intestinale Flora von LBWIs, die auf Intensivstationen post partum behandelt werden, weicht von derjenigen der reifen Neugeborenen ab. Die Keimbesiedlung des gastrointestinalen Traktes stellt hier einen protrahierten Prozess dar, dem wie bereits erwähnt eine limitierte Auswahl von Organismen zur Verfügung steht. Es gibt viele Faktoren, die eine solche atypische und zum Teil auch exzessive Besiedlung prädisponieren können.

Die Magensäuresekretion ist physiologischerweise im ersten Lebensmonat reduziert; die gastrointestinale Motilität ist bei Frühgeborenen noch nicht vollständig ausgereift, so dass der Abtransport von schädigenden Fermentationsprodukten und malabsorbiertem Substrat unzureichend ist. Glutamin ist für die Integrität der Dünndarmmukosa und deren Immunfunktion notwendig, ein Mangel infolge parenteraler Ernährung oder künstlicher Diät würde ebenfalls die Keimbesiedlung begünstigen. Sowohl zelluläre wie auch immunologische Abwehrmechanismen sind im Säuglingsalter nur unvollständig ausgebildet: sekretorisches IgA-Produktion ist extrem gering, intraepitheliale B-Lymphozyten sind reduziert.

Es gibt Forschungsansätze, die die ischämische Mukosaschädigung als ätiologischen Faktor für die abnorme Keimbesiedlung ansehen, aber auch solche, die eine Infektion des Gastrointestinaltraktes oder endotoxische Schädigungen für die Ischämie verantwortlich machen. Letztendlich ist dieser Mechanismus noch nicht eindeutig geklärt, seine Rolle in der Pathogenese der NEC ist jedoch unumstritten.

Substrat und Ernährung

Der dritte Faktor, dem Santulli eine wichtige Rolle im Entstehungsmechanismus der NEC zuschreibt, ist die Anwesenheit von Substrat im Darmlumen. Dieses dient Bakterien als Wachstumsmedium und fördert somit die bakterielle Überwucherung, wie sie bei NEC vorzufinden ist. Hinzu kommen die unzureichende Darmmotilität und die verspätete Darmadaptation an enterale Ernährung, die zusammen mit Kohlenhydratmalabsorption infolge Ischämie der Mukosa die Schädigung durch Bakterien stark beeinflussen. Das Gas der Pneumatoxis intestinalis, ein wichtiger radiologischer Befund bei NEC, wurde als Wasserstoff identifiziert. Dieses ist kein Produkt des normalen menschlichen Metabolismus. Eine Zunahme der D-Laktat-Exkretion im Urin bei Auftreten von NEC wurde ebenfalls beobachtet – D-Laktat ist Produkt der bakteriellen Fermentation von Glukose, genau wie Wasserstoff^[49]. Beides sind Hinweise auf erhöhte bakterielle Kohlenhydratzersetzung im Darm bei NEC.

Manche Autoren vertreten die Meinung, dass eine übermäßige Ernährung von unreifen Neugeborenen mit dem Ziel, deren hohen kalorischen Tagesbedarf zu decken, zur Entstehung der NEC beitragen kann. Sie empfehlen in diesen Fällen eine Restriktion der oralen Ernährung, um die Inzidenz der NEC zu vermindern^[50]. Zwei prospektive Studien widerlegten diesen Verdacht jedoch, da sie keinen Unterschied in der Inzidenz von NEC bei Säuglingen mit raschem hochkalorischem Nahrungsaufbau und solchen mit einer eher zurückhaltenden Diät feststellen konnten^[51, 52].

Hinsichtlich der Ernährung von Säuglingen, vor allem der Frühgeborenen, wurden diverse Einflussgrößen im Zusammenhang mit NEC analysiert. Hierzu zählen die Änderung des Zeitpunktes der Einführung der enteralen Ernährung,

dessen Menge, Osmolarität und Zufuhrmethode. Der Vergleich der Muttermilch mit Formulaernährung erzielte noch am deutlichsten verwendbare Ergebnisse. Im Allgemeinen waren die Resultate der Studien jedoch kontrovers und oft widersprüchlich.

Stoll et al.^[53] fanden keinen signifikanten Unterschied im Zeitpunkt des enteralen Ernährungsbeginns zwischens NEC-Patienten und Kontrollgruppen. Eine neuere Studie^[54] stellte zwar fest, dass NEC-Fälle früher mit enteraler Ernährung begonnen hatten, zeigte jedoch auch, dass der spätere Ernährungsbeginn lediglich das Krankheitsauftreten verzögert und nicht verhindert. Diese Tatsache wurde von Ostertag et al.^[55] bestätigt.

Die totale parenterale Ernährung (TPE) reduziert laut einigen Studien die NEC-Inzidenz, verändert jedoch nicht die Gesamtmortalität. In Hinsicht auf die NEC ist die TPE therapeutisch sinnvoll und vorteilhaft, dafür erhöhen aber die Komplikationen der TPE (Cholestase, Sepsis, usw.) wieder die Mortalität^[56, 57]. Weitere Studien untersuchten eine kombinierte orale und parenterale Zufuhr^[58]. Insgesamt sind diese Arbeiten jedoch nicht umfangreich genug um mit Sicherheit einen Vorteil solch einer Kombination festzustellen. Nach diversen Studien^[50, 54, 59, 60] konnte vermutet, jedoch nicht bestätigt werden, dass eine Zunahme der Nahrungsmenge von über 20 ml kg⁻¹ d⁻¹ ein Risiko für NEC darstellt. Geringe progrediente Nahrungsmengenerhöhung scheint sicherer zu sein als schnelle.

Hohe Osmolarität der Nahrung kann die Magen-Darm-Passage verlangsamen und somit die Wirkung des Nahrungsvolumens auf die Mukosa verstärken. Die Mukosapermeabilität wird dadurch vorübergehend erhöht, könnte also die Aufnahme von Toxinen erleichtern^[61]. Manche Autoren konnten keinen Effekt von Veränderungen der Nahrungsmolarität auf die Patienten feststellen.

Die Art der enteralen Nahrungszufuhr wurde von Pereira und Lemons^[62] verglichen (transpylorisch vs. intragastrisch), ergab aber kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Ein weiterer Gesichtspunkt in der Säuglingsernährung ist die protektive Wirkung von Muttermilch. Sie besitzt antiinflammatorische Eigenschaften und hemmt somit intestinale Entzündungsprozesse und folgende Darmwandschädigungen. Ihr mitogenes Potential unterstützt die Mukosaregeneration. In ihr sind Lysozym, sekretorisches IgA und IgG enthalten, die eine zentrale Funktion in der enteralen Immunabwehr spielen. Mehrere Studien^[63, 64, 65] bezüglich der Milchezusammensetzung und des Vergleiches Muttermilch-Formulaernährung ergaben eine höhere NEC-Inzidenz bei Kindern, die nicht mit Muttermilch ernährt wurden. Frühzeitige TPE sowie Formulagabe ergaben deutlich schlechtere Ergebnisse. Die umfangreichste dieser Studien (^[66], 926 Probanden), von Lucas und Cole, zeigte eine 6-10fach höhere Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von NEC bei rein mit Formula ernährten Säuglingen als bei rein mit Muttermilch ernährten, und eine 3fach höhere Wahrscheinlichkeit gegenüber mit gemischter Milchkost (Formula + Muttermilch) ernährten Säuglingen. Die Relevanz der Muttermilch ist somit eindeutig, der genaue Mechanismus des protektiven Effekts ist jedoch noch nicht vollständig geklärt.

In einer einheitlichen und zusammenfassenden Hypothese zur Pathogenese der NEC postuliert Ann M. Kosloske^[67] die Möglichkeit eines vierten Faktors: das „susceptible infant“. Säuglinge, die NEC entwickeln, sollen zusätzlich zu den bereits von Santulli et al. genannten prädisponierenden Faktoren noch einen

unbekannten bieten, der sie dieser Erkrankung gegenüber besonders anfällig macht und den entscheidenden Unterschied zu Säuglingen, die unter ähnlichen Bedingungen keine NEC entwickeln, darstellt. Denn Tatsache ist, dass viele Neugeborene Geburtstraumata, Asphyxie, Reanimationen und weitere Belastungen erleben ohne im Anschluss Darmerkrankungen zu erleiden. Die multifaktorielle Genese der NEC, insbesondere hinsichtlich Ischämie, Entzündung, bakterieller Besiedlung und Geweberegeneration, wird in einer retrospektiven Studie von Ballance et al.^[68] nochmals betont.

4. Pathologie

Die histologischen Befunde der NEC variieren von Patient zu Patient nicht nur in ihrer Qualität, sondern auch im Ausmaß ihrer Ausprägung. Unterschiedliche Befunde und Interpretationen der histologischen Vielfalt haben zu divergierenden Meinungen bezüglich der Pathogenese der Krankheit geführt. Die Theorie der multifaktoriellen Genese wird durch Beobachtungen in der Pathologie unterstützt. Es finden sich Hinweise auf verschiedene parallel ablaufende Prozesse, die zum gemeinsamen Krankheitsbild der NEC führen.

Am stärksten dominieren die Koagulationsnekrose und die Entzündung. Koagulationsnekrose wird häufig synonym mit ischämischer Nekrose verwendet, da sie am häufigsten infolge einer Ischämie entsteht. Wie bereits im Abschnitt Pathophysiologie erwähnt wurde, spielt die Ischämie, zusammen mit der Keiminvasion, eine zentrale Rolle in der Krankheitsgenese. Die Inflammation stellt die Reaktion des Organismus auf eine Infektion dar und wird bei fast allen NEC-Patienten vorgefunden. Die weiteren pathologischen Merkmale der Krankheit

leiten sich gewissermaßen von diesen beiden ab, da sie die Folgen der Darmwandschädigung durch Ischämie und Bakterienüberwucherung darstellen.

Die Ulzeration geht als Mukosaschaden der Perforation voraus, diese wiederum führt zur Peritonitis durch Stuhlaustritt und Keimbesiedlung des Peritoneums. Alle drei Pathologien werden tatsächlich häufig beobachtet. Ebenso steht es um Blutungen aus den Läsionen und reparative Veränderungen der Schleimhaut im Rahmen ihrer Schädigung. Die bakterielle Überwucherung ist ebenfalls oft anzutreffen. Weitere Befunde sind Ödeme und Gasbildungen in der Darmwand sowie Abszesse und gelegentlich auch Pilzbefall. Ballance et al.^[68] hat in einem Zeitraum von zehn Jahren 84 NEC-Fälle beobachtet und chirurgische Biopsien und Resektionen (65 Fälle) und Autopsiebefunde (19 Fälle) analysiert. Er versuchte vor allem die Häufigkeit der einzelnen Befunde festzustellen (siehe Tabelle 2).

Das histologische Bild der NEC ähnelt in gewissen Punkten sehr demjenigen anderer Darmerkrankungen, die ebenfalls ischämischer Natur sind. Eine Ischämie kann in vielen Situationen zustandekommen. Arterielle Thrombosierung, embolische Infarzierung, Vaskulitis, Volvulus und Invagination sind alles mögliche Ursachen und können zu den in obiger Tabelle genannten Befunden führen^[69]. Im Falle der NEC spricht die häufige ileozökale Lokalisation des primären Befalls für eine ischämische Ursache, da die Gefäßabgänge für diesen Darmabschnitt wesentlich weiter distal des Ursprungs der A. mesenterica superior liegen (Versorgung des weiter proximal gelegenen Dünndarmanteils) und somit ein Grenzgebiet in der intestinalen Gefäßversorgung darstellen.

Befund	Prävalenz
Koagulationsnekrose	89.0%
Inflammation	89.0%
Akute und chronische (60%)	
Nur akute (18%)	
Nur chronische (11%)	
Eosinophile (14%)	
Ulzeration	76.0%
Hämorrhagie	74.0%
Peritonitis	68.0%
Regenerative Veränderungen	68.0%
Epitheliale Regeneration (54%)	
Fibrose durch Granulationsgewebe (28%)	
Villöse Atrophie (19%)	
Bakterielle Überwucherung	66.0%
Pneumatoxis intestinalis	48.0%
Ödem (meistens submukös)	43.0%
Kryptenabszesse	12.0%
Pseudomembranen	9.5%
Überwucherung mit Pilzen	3.5%

Tabelle 2: Prävalenz histologischer Befunde bei nekrotisierender Enterokolitis. Aus [68].

Trotz dieser Gemeinsamkeiten unterscheidet sich die Pathologie der NEC jedoch in bestimmten Punkten von rein ischämisch oder rein bakteriell verursachten Schädigungen, was auf eine kombinierte Genese deutet.

Lokale Phänomene wie intestinale Distension und starke Pneumatoxis intestinalis tragen ebenfalls zur Ischämie bei. Das Gas im Darmlumen und in der Darmwand ist als Wasserstoff identifiziert worden^[70], ein Bakterienprodukt, und wäre nur bei großer Keimzahl in solchem Ausmaß erreichbar. Rein ischämische Nekrosen unterscheiden sich in diesem Punkt von der NEC: Bei rein ischämisch bedingten Nekrosen ist ein viel geringeres Ausmaß an bakterieller Besiedlung feststellbar.

Die NEC unterscheidet sich auch von der infektiösen Enteritis und Kolitis in älteren Patienten. Die Ausdehnung der Koagulationsnekrose ist bei NEC viel

gewaltiger, und die bei Shigellen, Salmonellen oder Campylobakter-Infektionen typische neutrophile Entzündungsreaktion lässt sich bei lediglich ungefähr 14% der NEC nachweisen.

5. Krankheitsverlauf und Prognose

Risikofaktoren, die mit einer infausten Prognose der nekrotisierenden Enterokolitis zusammenhängen, wurden vorgeschlagen. Einen prognostisch ungünstigen Wert haben vorzeitiger Blasensprung, niedriger Apgar-Score nach fünf Minuten, ein prolongierter Sauerstoffbedarf unter der Geburt, abdominale Distension, Portalvenengas in radiologischen Untersuchungen, Klebsiella Septikämien, Bluttransfusionen und operative Eingriffe.

Die Symptomatik der NEC beginnt bei 44% der betroffenen Säuglinge innerhalb der ersten fünf Lebenstage^[71], obwohl sie auch bereits am ersten Tag, erst nach vier Wochen oder sogar noch später auftreten kann. Dies kann von Fall zu Fall stark variieren. In der Regel korreliert das Gestationsalter invers mit dem Alter bei Diagnosestellung.

Orale Ernährung, sowohl Muttermilch wie auch kommerzielle Produkte, wurden bei 98%^[71] der Säuglinge, die NEC entwickelten, bereits zugeführt. Die Nahrung wird jedoch schlecht vertragen, was sich im frühzeitigen Symptom des galligen Magenrestes manifestiert. Andere gastrointestinale Symptome und Zeichen wie Regurgitieren, Erbrechen, abdominale Distension, verminderte Darmgeräusche, reduzierende Substanzen oder Blut im Stuhl folgen kurz darauf. Diarrhoe wird meistens nicht beobachtet. Systemische Manifestationen der nekrotisierenden Enterokolitis wie Temperaturinstabilität, Lethargie, Apnoe,

Ateminsuffizienz und Hypotension können ebenfalls zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorhanden sein.

Subklinische Verläufe werden in ungefähr 25% der Fälle vermutet, dies wurde aber noch nicht durch Studien belegt. In diesen subklinischen Fällen beginnt und endet die Symptomatik eher schleichend. In 25% bis 40% der Fälle besteht ein fulminanter Verlauf der Erkrankung mit Zeichen einer Perforation und Peritonitis. Diese sind charakterisiert durch abdominale Empfindlichkeit bei Palpation, tastbare Resistenzen, vor allem im rechten Unterbauch, und Erythem, Ekchymosen oder Nekrosen der Bauchwand. Lethargie, schwere Azidose, Sepsis, disseminierte intravasale Koagulation und Schock können weitere Folgen sein.

Die Komplikationen der nekrotisierenden Enterokolitis können sowohl frühzeitig wie auch erst spät im Krankheitsverlauf auftreten und variieren in ihrer Häufigkeit und Ausprägung.

Die akuten Komplikationen sind Sepsis (60%), Peritonitis (20%-30%), Meningitis, Abszessbildung, Thrombozytopenie, disseminierte intravasale Koagulation sowie intestinale und extraintestinale Blutung. Die Antibiose deckt mögliche infektiöse Komplikationen ab. Fresh-frozen Plasma, Thrombozytenkonzentrate oder Austauschtransfusionen können bei hämatologischen Komplikationen notwendig sein. Schock, Hypotension, Atemstillstand, Hypoglykämie und metabolische Azidose erfordern für ihre Bewältigung aggressivere Maßnahmen in fortgeschrittenen Krankheitsstadien.

Die späten Komplikationen der nekrotisierenden Enterokolitis umfassen Stenosen, Strikturen, intestinale Atresie, perikolische Abszesse, Enterozelen, enterokolische Fisteln und das Kurzdarmsyndrom. Intestinale Stenosen und

Strikturen stellen die häufigsten Komplikationen der nekrotisierenden Enterokolitis dar. Sie treten bei 11%^[72] bis 36%^[73] der konservativ behandelten Patienten auf und sind bei chirurgisch behandelten Patienten weniger häufig. Das Intervall, in dem sich eine Strikturen entwickeln kann, reicht von 1 bis 20 Monaten; in der Regel ist sie zwei Monate nach der akuten Krankheitsphase erkennbar. Ca. 80% der Strikturen entstehen im Kolon, vorwiegend im transversalen und deszendierenden Anteil, aber auch im terminalen Ileum und Jejunum. In Einzelfällen wurden auch multiple Strikturen beobachtet. Geburtsgewicht, Gestationsalter, Schweregrad der Erkrankung und Auftreten von Pneumatosis intestinalis korrelieren nicht mit dem Auftreten von Strikturen und Stenosen im Anschluss an NEC. Kontrastmitteluntersuchungen sollten ungefähr vier Wochen nach der Akutphase in Betracht gezogen werden, um Verzögerungen in der Diagnose von Strikturen zu vermeiden. Etwa 60% der Säuglinge entwickeln asymptomatische Stenosen, die Hälfte davon wird wiederum im weiteren Verlauf symptomatisch. Ca. 20% gehen spontan zurück^[71].

Strikturen werden operativ behandelt. Verfahren der Wahl sind entweder Resektion und primäre Anastomose oder zweizeitiges Vorgehen, das heißt Resektion und Kolostomie gefolgt von Reanastomosierung in einem zweiten Eingriff. Vorsichtige Gaben geringer Nahrungsmengen können bei symptomatischer intestinaler Stenose ohne klare intestinale Obstruktion indiziert sein. Nichtoperatives Vorgehen kann indiziert sein, wenn Symptome einer partiellen Obstruktion fehlen (schlechte Nahrungsaufnahme, Diarrhoe, abdominale Distension, radiologische Befunde wie proximale Darmdilatation).

In 8% der Fälle entsteht postoperativ eine bedeutende Malabsorption infolge der ausgedehnten Resektionen. In diesen Fällen des sogenannten

Kurzdarmsyndroms kann die parenterale Ernährung lebensnotwendig werden. Bei Kindern, deren Ileozökalklappe und terminales Ileum im Rahmen einer nekrotisierenden Enterokolitis reseziert wurden, muss der Vitamin-B12-Mangel kompensiert werden^[71].

akute Komplikationen	Spätkomplikationen
Sepsis	Stenosen
Peritonitis	Strikturen
Meningitis	intestinale Atresie
Abszessbildung	perikolischer Abszess
Thrombozytopenie	Enterozele
disseminierte intravasale Koagulation	enterokolische Fistel
intestinale/extraintestinale Blutung	Kurzdarmsyndrom

Tabelle 3: Komplikationen der nekrotisierenden Enterokolitis.

Die Prognose der nekrotisierenden Enterokolitis hat sich in den letzten zehn Jahren erheblich verbessert, vor allem infolge Fortschritten in der intensivmedizinischen Behandlung von schwerkranken Neugeborenen, frühzeitigerer Diagnosestellung und konsequenterem Therapiebeginn. Die allgemeine Überlebensrate liegt momentan bei 70 – 80%, bei konservativer Behandlung beträgt sie 71% und bei chirurgischer 65%. Im Zeitraum 1950 bis 1970 betrug die Mortalität der NEC im Vergleich hierzu 70%^[20]. Die Prognose verschlechtert sich bei Persistenz von respiratorischen Schwierigkeiten, die Beatungsmaßnahmen erfordern, und mit abnehmendem Reifegrad der Neugeborenen. Das Auftreten von Komplikation wie disseminierte intravasale Koagulation oder Septikämie gehen mit einer schlechteren Prognose einher. Die

spät auftretende nekrotisierende Enterokolitis hat eine bessere Prognose als die frühe Form^[74].

Ungefähr 50% der Überlebenden der nekrotisierenden Enterokolitis entwickeln sich zu normalen, gesunden Kindern. 15% erleiden neurologische Defizite. Die neurologische Morbidität ist aber wahrscheinlich nicht mit dem Auftreten der nekrotisierenden Enterokolitis an sich gebunden, sondern eher als Teil der Komplikationen im Rahmen von Frühgeburtlichkeit und Asphyxie. Späte gastrointestinale Morbidität ist in etwa 10% der befallenen Kinder feststellbar. Langzeitbeobachtung dieser Fälle (1 bis 10 Jahre) zeigt, dass ohne größere intestinale Resektionen eine komplette Erholung der gastrointestinalen Funktion zu erwarten ist^[75, 76]. Ein geringer Anteil der Kinder, bei denen ein bedeutender Teil des Darms entfernt wurde, kann jedoch persistierenden weichen Stuhl oder häufigeren Stuhlgang haben infolge Lactoseintoleranz oder eines Kurzdarmsyndroms^[77].

6. Diagnostik

Die radiologischen Befunde können, ebenso wie die klinischen Symptome, bei NEC sehr unterschiedlich sein. Kein Befund ist bei Diagnosestellung obligatorisch und oft besteht auch Diskrepanz zwischen dem radiologischen Bild und dem klinischen Zustand. Trotzdem gehört die Röntgenaufnahme zu den aussagekräftigeren Untersuchungen im Rahmen der Verdachtsdiagnose NEC, da ein pathologischer Befund eventuell die Diagnose sichern oder zumindest richtungsweisend für das weitere Procedere sein kann. Sie ist ebenso wichtig in der Indikationsstellung für eine Operation bei manifester Erkrankung, da das Ausmaß der Darmbeteiligung relativ gut abgeschätzt werden kann.

Der häufigste Befund bei Verdachtsdiagnose NEC und im Frühstadium der Erkrankung ist die diffuse Blähung der Darms. Die Interpretation ist jedoch problematisch, da die intestinale Distension sowohl bei anderen Affektionen wie auch bei völlig gesunden Frühgeborenen vorkommt. Frühgeborene, insbesondere VLBWI, zeigen oft ein geblähtes Abdomen und ein gewisses Maß an Nahrungsintoleranz infolge ihrer Unreife, ohne dass anatomische Auffälligkeiten gefunden werden. Eine iatrogene Ursache, beispielsweise die nasale CPAP-Beatmung, kann ebenfalls den Gasgehalt des Darms beeinflussen ohne einen krankhaften Befund darzustellen.

Die normale Gasverteilung im Darm ist symmetrisch und relativ gleichmäßig. Der Verlust dieser Qualitäten zugunsten einer Asymmetrie mit relativer Distension neben gasarmen Arealen spricht für eine Zustandsverschlechterung im Sinne einer NEC, ist jedoch ebenfalls nur ein unspezifischer Hinweis.

Im Gegensatz zum Frühstadium sind die Befunde bei manifester NEC eindeutiger. Gas in der Darmwand, Pneumatosis intestinalis genannt, ist in dieser Altersgruppe (ersten zwei Lebensmonate von Neu- und Frühgeborenen) fast pathognomonisch für NEC. Sie zeigt sich in ca. $\frac{3}{4}$ aller Fälle^[78] und deutet in der Regel auf einen schweren Krankheitsverlauf hin. Diffuse Pneumatosis intestinalis geht meist mit schlechterer Prognose einher als die lokalisierte Form. Häufigstes Auftreten ist im distalen Dünndarm und im Kolon. Man unterscheidet außerdem eine submuköse, die radiologisch ein bläschenartiges Bild ergibt, von einer subserösen Gasverteilung, die als lineare oder sichelförmige Aufhellungen in der Darmwand imponiert. Bei der submukösen Gasansammlung besteht die Gefahr, den Befund mit Stuhl oder Mekonium zu verwechseln.

Ein weiterer Befund ist der Nachweis von Luft im Pfortadersystem. Die Häufigkeit variiert stark, vermutlich ist dies in ca. 10% bis 30% der Fälle vorzufinden^[78]. Die Pneumatosis portae ist ein ominöser Befund, der mit schlechter Prognose einhergeht^[79] und meist als Indikation zur Operation angesehen wird^[80]. Sie kann auch mittels Ultraschall nachgewiesen werden und zeigt sich hier als fluktuierendes Echogenitätsmuster im Pfortaderbaum.

Die Letalität der NEC erfolgt durch Darmnekrose mit Perforation, Peritonitis, Sepsis und Schock. Aufgabe des Radiologen ist es in solchen schwerverlaufenden Fällen, diejenigen Patienten zu identifizieren, denen infolge fortgeschrittener Nekrose eine Perforation droht oder bei denen sie bereits eingetreten ist. Eine sofortige Operation könnte hier lebensrettend sein und weiteren Komplikationen vorbeugen.

Es gibt jedoch keine sicheren radiologischen Zeichen für eine drohende Perforation. Bestimmte Befunde zeigen eine Verschlechterung des Zustandes und eine Progredienz des Krankheitsprozesses an, sind hinsichtlich der Perforation aber unspezifisch. Die meisten Autoren sehen in der Pneumatosis portae eine Operationsindikation, andere im Nachweis von Aszites mit klinischer Verschlechterung^[81]. Aszites lässt sich auch mittels Sonographie darstellen. Diese Methode ist sogar empfindlicher als Röntgenaufnahmen und kann bereits geringe Mengen Flüssigkeit erkennen lassen, ist jedoch nicht sehr spezifisch. Der Übergang von diffuser zu asymmetrischer Gas- und Distensionsverteilung spricht ebenfalls für eine Verschlechterung des Zustandes. Ein weiterer Marker für ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium ist das sogenannte „persistent loop“-Zeichen. Es handelt sich um eine dilatierte Schlinge, deren Lage und Darstellung sich im Laufe von 24 bis 36 Stunden auf mehreren Röntgenbildern nicht verändert.

Schließlich dient die Radiologie bei NEC auch der Erkennung einer stattgefundenen Perforation. Die einzige universell anerkannte Operationsindikation ist das Pneumoperitoneum. Dieser Zustand bedeutet, dass Luft aus einem Hohlorgan (Darm) infolge dessen Perforation in die Bauchhöhle ausgetreten ist. Es drohen Peritonitis, Sepsis und Schock durch Stuhl- und Keimaustritt in das Peritoneum. Die Luft in der Bauchhöhle lässt sich in diversen Aufnahmetechniken darstellen, wobei die Ausprägung des Befundes sehr unterschiedlich sein kann und keineswegs in seinem Ausmaß mit der Klinik korrelieren muss. Er ist außerdem auch oft schwer zu erkennen, vor allem wenn es sich nur um geringe Mengen Luft handelt. Massivere Befunde hingegen sind durch eine erhöhte Strahlentransparenz größerer Areale des Abdomens und durch das Hervortreten bestimmter Strukturen, wie zum Beispiel das Ligamentum falciforme, die Umbilikalarterie oder der Urachus, gekennzeichnet.

Zusammenfassend sind die radiologischen Zeichen im Frühstadium der NEC unspezifisch. Diejenigen im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf sind nicht sensitiv genug um eine sichere prognostische Aussage zu erlauben. Eine rezente Studie untersuchte sowohl Spezifität als auch Sensitivität der radiologischen Befunde Pneumatosis intestinalis und Portalvenengas als Zeichen einer NEC, und freie intraperitoneale Luft als Zeichen einer Perforation^[82]. Bei einer guten Spezifität (100% bei den NEC-Befunden, 92% bei freier Luft im Abdomen) waren die Sensitivitäten erstaunlich unzufriedenstellend: 44% für Pneumatosis intestinalis, 13% für Pneumatosis portae und 32% für freie intraperitoneale Luft. Diese Befunde haben, falls positiv ausfallend, eine gute prädiktive Aussagekraft, ein blandes Röntgenbild hingegen muss mit großer Vorsicht beurteilt werden. Die Pneumatosis intestinalis ist der häufigste klassische Befund bei NEC; ihre

Anwesenheit muss jedoch, ausgenommen im Falle sehr starker Ausprägung, nicht unbedingt mit einem schlimmen Verlauf der Erkrankung einhergehen und ihr Verschwinden sagt nicht immer eine Besserung des Zustandes voraus. Der radiologische Befund soll und kann somit nur in Verbindung mit der Klinik und einer genauen Untersuchung des Patienten sinnvoll beurteilt werden. Unter diesen Voraussetzungen ermöglicht die radiologische Untersuchung die Bestätigung der NEC und trägt wesentlich zur Indikationsstellung eines operativen Eingriffes bei.

Entsprechend dem klinischen Bild der nekrotisierenden Enterokolitis lassen sich auch Veränderungen der labormedizinischen Parameter feststellen.

Eine Abnahme der Thrombozytenzahl, Erhöhung der Prothrombinzeit und der partiellen Thromboplastinzeit und Serum-Faktor-V-Konzentrationen unter 40% sind hinweisend auf eine disseminierte intravasale Koagulation (DIC), eine der schwerwiegendsten und folgenreichsten Komplikationen der NEC. Thrombozytenzahlen unter $50000/\text{mm}^3$ lassen sich in 38% der Fälle^[71] nachweisen und stellen ein Risiko für Blutungskomplikationen dar. Ein Thrombozytensturz um $150000/\text{mm}^3$ auf unter $100000/\text{mm}^3$ innerhalb von 24 Stunden in NEC-Patienten wurde von Ververidis et al. als ein Warnzeichen für intestinale Darmgangrän identifiziert^[83].

Eine schlechte Prognose ergibt sich ebenfalls bei einer absoluten Neutrophilenzahl von unter $1500/\text{mm}^3$. Sonst hat das Differentialblutbild bei NEC wenig unmittelbare Aussagekraft.

Eine Reihe von Parametern können hinweisend auf die Entstehung der NEC sein, gelten jedoch nur richtungsweisend. Solchen Wert haben der Nachweis von reduzierenden Substanzen und $\alpha 1$ -Antitrypsin im Stuhl, erhöhte Serum-

Hexosaminidase, lysosomale saure Hydrolase sowie Urin-D-Lactat (Metabolit der Kohlenhydratfermentation durch enterale Mikroflora). Die Bestimmung des Atemwasserstoffgehaltes kann als diagnostisches Hilfsmittel für eine NEC nur begrenzt verwendet werden, wenn sie bei oral ernährten Kindern bei Auftreten klinischer Symptome vor Beginn der antibiotischen Therapie durchgeführt wird. Auch gesunde Kinder zeigen starke Schwankungen der H₂-Ausscheidung^[49, 84].

Serum-biochemische Auffälligkeiten sind unspezifisch, so zum Beispiel eine Hyponatriämie <130 mEq/l und persistierende Azidose als Zeichen einer Sepsis oder Nekrose von Darmanteilen.

Die Differentialdiagnose der nekrotisierenden Enterokolitis umfasst eine Reihe gastrointestinaler Erkrankungen, die in ihrer Symptomatik und teilweise auch in ihren Komplikationen der NEC ähnlich sind. Es handelt sich um Analfissuren, die Pneumatosis coli, infektiöse Enterokolitis, neonatale Appendizitis, intestinale Obstruktion, spontane intestinale Perforation und den Morbus Hirschsprung^[71].

Analfissuren wurden im Zusammenhang mit NEC beobachtet, die Bedeutung dieses Befundes ist jedoch unklar. Die Fissuren können die Darmerkrankung verursacht haben, indem sie als Eintrittspforte für Bakterien fungieren, oder aber sie stellen eine Folge der NEC dar. Rektaler Blutabgang und Hämoccult-positive Stühle sollten immer Anlass für eine zügige Diagnostik und Therapie sein, auch wenn sich Analfissuren als mögliche Ursache dieser Befunde feststellen lassen.

Die Pneumatosis coli tritt auch primär bei Frühgeborenen auf. Klinische Symptome umfassen gallige Magenreste und Erbrechen, vorübergehende Episoden

von Lethargie und Apnoe, leichte abdominale Distension und blutigen Stuhl. Radiologische Befunde zeigen intramurales Gas im Dickdarm ohne Beteiligung des Dünndarms. Vollständige Erholung findet meist innerhalb von einigen Tagen statt. Der vergleichsweise mildere klinische Verlauf erlaubt eine Differenzierung zur NEC.

Die infektiöse Enterokolitis kann einer Reihe von pathogenen Organismen zugeordnet werden, wie Salmonella, Shigella, Campylobacter und Clostridium difficile. Einige davon werden auch bei der NEC beobachtet. Stuhlproben sollten entnommen werden um das Vorhandensein dieser Organismen festzustellen oder auszuschließen. Die genaue Ätiologie der Symptomatik ist gegenüber der NEC schwer abzugrenzen, da sie ebenfalls mit diesen Erregern assoziiert ist und weil die Behandlung beider Krankheiten sehr ähnlich ist.

Die neonatale Appendizitis kann sich wie eine NEC präsentieren. Es handelt sich jedoch um eine sehr seltene Komplikation bei Neugeborenen, vermutlich wegen des trichterförmigen Appendix in diesem Alter, der einer Obstruktion entgegenwirkt. Sie tritt vorwiegend bei männlichen Säuglingen auf, oft ist sie mit Inguinalhernien assoziiert. Radiologische Befunde, die bei der Diagnostik hilfreich sind, sind ein ungewöhnliches Gasverteilungsmuster und nachweisbare Peritonealflüssigkeit (85% der Fälle), Verschwinden des Psoasschattens (56% d. F.), verdickte Bauchwand (32% d. F.) und Abszessbildung (32% d. F.). Die Differenzierung zur NEC ist oft erst bei der Laparotomie möglich^[71].

Die gangränöse Enterokolitis und die Perforation können mit intestinaler Obstruktion im Zusammenhang mit Invagination, Mekoniumileus, Ilealatriesie und Volvulus verbunden sein. In ähnlicher Weise kann der Morbus Hirschsprung sich

als fulminante Enterokolitis manifestieren mit Obstruktion des Kolons, Diarrhoe und Sepsis.

Die klinischen Zeichen und Symptome der spontanen intestinalen Perforation (SIP) treten früher nach der Geburt auf als es bei NEC-Patienten der Fall ist^[85]. Am häufigsten handelt es sich hierbei um eine lokalisierte, bläuliche Verfärbung des Abdomens. Die Kriterien nach Bell finden bei der SIP keine Anwendung, da diese Patienten die für NEC typischen Symptome oft nicht vorweisen: abdominale Distension, abdominale Abwehrspannung und Schmerzhaftigkeit, Bauchwandödem, Bauchwanderythem. Ihr klinischer Zustand ist oft stabiler als derjenige eines an NEC erkrankten Patienten. Ebenfalls fehlen die klassischen radiologischen Befunde der NEC bei SIP-Patienten^[86]. Die Läsion ist in der Regel lokalisiert, was sie weiter von der NEC unterscheidet. Zudem ist auch die Pathohistologie der SIP anders als diejenige der NEC. Die SIP befällt vorwiegend das terminale Ileum, kann aber auch im Magen, Kolon und restlichen Dünndarm auftreten. Es handelt sich dabei um eine fokale hämorrhagische Nekrose mit scharfer Abgrenzung zum gesunden Gewebe, ohne Zeichen einer diffusen Ischämie oder Koagulationsnekrose wie bei der NEC. Die Therapie erfolgt operativ und weist eine deutlich bessere Prognose als die NEC auf^[87, 88]. Pumberger et al.^[85] beobachteten, dass SIP-Patienten ein geringeres Geburtsgewicht sowie einen niedrigeren Apgar-Score aufwiesen als NEC-Patienten. Ätiopathogenetisch scheinen Präamaturität und Stress, Hypoxie und Schock eine große Rolle zu spielen, da sie zu regionaler Hypoperfusion und transientser intestinaler Ischämie prädisponieren. Diese Prozesse resultieren schließlich in der Darmwandschädigung und -perforation^[87].

Alle diese differentialdiagnostisch zu bedenkenden Krankheitsbilder können galliges Erbrechen, Aspiration von Mageninhalt, abdominale Distension und Empfindlichkeit, Hämatochezie und Pneumatoxis intestinalis aufweisen. Bariumeinläufe sind wenig hilfreich in der Differenzierung dieser Fälle und sind generell kontraindiziert, da sie die Gefahr einer Perforation beinhalten. Chirurgisches Eingreifen ist meist erforderlich, sowohl für die Diagnosestellung als auch für die Therapie.

7. Therapie der NEC

Die Behandlung der an nekrotisierender Enterokolitis erkrankten Patienten richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose. Entsprechend der Symptomatik und dem Befund, sowohl klinisch als auch radiologisch, wird der Therapieplan der Situation angepasst. Als Leitlinie wird hierbei das Staging-System nach Bell verwendet, das die Beurteilungskriterien in systemische, intestinale und radiologische Befunde einteilt. Säuglinge in den Stadien I und II benötigen sofortige konservative und diagnostische Maßnahmen, während im Stadium III chirurgisches Eingreifen essentiell ist. Die NEC-Stadieneinteilung nach Bell et al. ist in Tabelle 25 im Anhang dargestellt.

Die konservative Therapie gestaltet sich vorwiegend unterstützend, das heißt bei Verdacht auf oder bei bestätigter NEC sollte die Ernährung per os eingestellt und dafür eine parenterale (TPE) eingeführt werden, die den Bedarf an Flüssigkeit und Kalorien ausreichend deckt. Die TPE wird in der Regel ca. 10 bis 14 Tage lang durchgeführt, aber auch länger bei anhaltend schlechtem Zustand des Patienten. Über eine nasogastrische Sonde sollte der Mageninhalt abgesaugt werden. Im Sinne der ausführlichen Diagnostik und Überwachung sollten die

labormedizinischen Untersuchungen Differentialblutbild, Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahlen, Prothrombin- und partielle Thromboplastinzeit, Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin und den Säure-Basen-Haushalt mit einbeziehen. Regelmäßige Kulturen von Blut, Urin, Stuhl und Liquor sollten veranlasst werden, bei entsprechendem Verdacht sollte hier auch nach Viren und Pilzen gefahndet werden. Ebenfalls sollten in regelmäßigen Abständen zusätzliche Stuhluntersuchungen auf pH, Glucose und okkultem Blut durchgeführt werden. Für einen Zeitraum von 10 bis 14 Tagen sollten Breitspektrumantibiotika gegen aerobe und anaerobe Organismen verabreicht werden, bei einem CRP <10mg/l kann die Antibiose auch über einen kürzeren Zeitraum laufen. Die Wahl der antibiotischen Therapie sollte mit der in der jeweiligen Kinderklinik für die Therapie bei unbekanntem Erreger als wirksam erwiesenen Antibiotikakombination erfolgen. Für Metronidazol wurde bisher keine besondere Wirksamkeit bei NEC nachgewiesen^[89].

Zur Verlaufsbeobachtung eignen sich am besten abdominale Röntgenaufnahmen in 6- bis 8-stündigen Abständen. Das nasogastrale Absaugen kann eingestellt werden, falls keine weitere Progression der Krankheit stattfindet und sich die Pneumatosis intestinalis zurückbildet. 7 bis 14 Tage nach der akuten Phase kann man die orale Ernährung erneut langsam aufbauen.

Chirurgisches Eingreifen wird notwendig, wenn sich der Zustand des Patienten zunehmend verschlechtert oder Komplikationen der nekrotisierenden Enterokolitis auftreten. Die Operationsindikationen beinhalten rasche klinische Verschlechterung (Temperaturinstabilität, Bradykardie, persistierende metabolische Azidose, progressive Hyponatriämie und Thrombozytopenie), intestinale Perforation (Pneumoperitoneum), Luft im Portalvenensystem,

abdominale Resistenzen, intestinale Obstruktion oder Peritonitis (abdominale Empfindlichkeit und Spannung, Verfärbung der Bauchwand, röntgenologisch nachweisbare intraluminale Gasansammlung, die unverändert bleibt und sich meist im unteren rechten Quadranten befindet, braun verfärbte und Stuhl enthaltende Peritonealflüssigkeit).

Die chirurgische Behandlung der NEC besteht in der Resektion des nekrotischen und eventuell perforierten Darmabschnittes. Es kann im Anschluss primär die Kontinuität des Darmrohres mittels End-zu-End Anastomose wiederhergestellt werden, aber in der Regel wird ein Anus praeternaturalis (AP) angelegt und in einem zweiten Eingriff zu einem späteren Zeitpunkt zurückverlagert^[90, 91]. Beide Methoden finden breite Akzeptanz und die Wahl des Verfahrens muss in jedem Fall individuell und unter Berücksichtigung diverser Faktoren wie die Reife, das Gewicht und der allgemeine Zustand des Patienten, die lokalen Durchblutungsbedingungen im betroffenen Darmanteil, das Ausmaß der Nekrose, eventuell bestehende Begleiterkrankungen und Bestehen einer Peritonitis, getroffen werden^[92, 93]. Das Anlegen einer Enterostomie wird als sicherer betrachtet, da meistens eine zumindest leichtgradige Peritonitis besteht und die dem zu resezierenden Darmanteil anliegenden Abschnitte entzündet und oft schlecht durchblutet sind, was für eine primäre Anastomosierung schlechte Voraussetzungen sind. Der AP ist jedoch auch mit Komplikationen behaftet, die in manchen Fällen zu einer vorzeitigen Rückverlagerung zwingen: Blutungen, Infektion, Retraktion, Nekrosen, Stenosen und Prolaps^[94]. Einige Studien zeigen, dass die Resektion mit primärer Anastomose bei korrekter Indikationsstellung weniger Komplikationen aufweist und den Klinikaufenthalt wesentlich verkürzen kann^[95, 96, 97], doch auch hier gibt es widersprüchliche Publikationen: Cooper et al.

[127] berichtete über geringere Überlebensraten in NEC-Patienten mit primärer Anastomose (64%) im Gegensatz zu Patienten mit Enterostomie (79%) und empfiehlt somit die Anlage eines AP. Anastomosierung in derselben Sitzung mit der Resektion der nekrotischen Darmanteile sollte nur in hämodynamisch stabilen Patienten durchgeführt werden, in denen die Darmenden nach Resektion ausreichend gesund sind und für die Anastomose nicht mehr Darm entfernt werden muss, als es für die Enterostomie notwendig wäre.

III. Cholestase des Frühgeborenen

1. Hepatobiliäre Entwicklung

Gallenblase, Leber und Pankreas entstehen am kaudalen Ende des Vorderdarms. Die Anlagen der drei Organe entstehen in enger räumlicher Nachbarschaft zueinander. Aus einer nach ventral gerichteten flachen Ausstülpung entstehen drei Divertikel, aus denen sich in kraniokaudaler Abfolge Leber, Gallenblase und ein Teil des Pankreas entwickeln. Ihre Entwicklung und Differenzierung wird durch Gewebsinteraktionen und die Expression von lokalspezifischen Wachstums- und Transkriptionsfaktoren kontrolliert.

Das Leberdivertikel verzweigt sich etwa ab der fünften Entwicklungswoche dichotom in das Splanchnopleuramesoderm. Dadurch entsteht ein sich baumartig verzweigendes System von Gängen, die Leberstränge. Die distalen Abschnitte der Leberstränge haben sehr enge Lumina, aus welchen sich die Gallenkanalikuli entwickeln.

Die umgebenden Entodermzellen werden zu den Hepatozyten. Aus den Splanchnopleuramesodermzellen, in die die Leberstränge einwachsen, werden die bindegewebigen Komponenten der Leber, insbesondere die Endothelzellen der Lebersinusoiden. Die proximalen Anteile der Leberstränge werden zu den Gallengängen. Die Kupffer-Zellen sind monozytäre Zellen.

Das Splanchnopleuramesoderm, in das die Leberstränge einwachsen, ist reich vaskularisiert, so dass die Leberzellen von zahlreichen Lebersinusoiden umgeben sind. In diesen teilweise stark erweiterten Lebersinusoiden findet im mittleren Schwangerschaftsdrittel die Blutbildung statt. In dieser Entwicklungsphase wird auch in der Milz Blut gebildet.

Die Funktionen der Leber werden bereits vor der Geburt nachweisbar, ab dem vierten Monat insbesondere die Produktion von Galle und die Produktion und Speicherung von Glykogen.

Die Gallenblase entsteht als Aussackung aus dem Entodermrohr und bleibt im wesentlichen in dieser Morphologie bestehen. Die Tatsache, dass die Anlage der Leber und die Anlage der Gallenblase aus einem zunächst gemeinsamen Divertikel hervorgehen, dessen kranialer Teil zur Leberanlage und dessen kaudaler Teil zur Anlage der Gallenblase wird, erklärt, dass die Gallenblase an der Unterseite der Leber liegt, und sich Ductus hepaticus und Ductus cysticus zu einem Ductus choledochus vereinigen, der in das Entodermrohr (Duodenum) einmündet. Unterschiede im Verlaufs- und Vereinigungsmuster der Ductus cysticus, hepaticus und pancreatici sind außerordentlich häufig. Sie bleiben normalerweise ohne klinische Bedeutung, müssen jedoch bei der operativen Behandlung von Steinleiden beachtet werden.

Die Rekanalisation der durch Endodermalzellen okkludierten Lumina von Gallenblase, Ductus cysticus und Ductus hepaticus communis findet in der siebten Entwicklungswoche statt. Eine fehlende oder inkomplette Rekanalisation wird als mögliche Ursache der extrahepatischen biliären Hypoplasie angesehen. Die extra- und intrahepatischen Gallengänge vereinigen finden bis zum dritten Monat Anschluss zueinander^[98].

2. Allgemeines zur Cholestase

Die Cholestase stellt eine Stase der Gallenflüssigkeit im biliären Exkretionssystem dar, die zu einer Erhöhung des konjugierten und unkonjugierten Bilirubins und somit zum klinischen Ikterus führt. Ähnlich wie bei der NEC sind

auch hier diverse Risikofaktoren bekannt, ohne dass man den genauen Pathomechanismus geklärt hat.

Zu den Risikofaktoren gehört vor allem die Unreife des Säuglings, das heißt VLBW-Säuglinge sind gehäuft betroffen. Hierbei ist primär die Unreife des biliären Exkretionssystems gemeint, dessen Funktion leicht durch verschiedene Noxen beeinträchtigt werden kann. Weitere Risikofaktoren sind auch eine unzureichende Immunantwort, vor allem im Rahmen von septischen Erkrankungen, sowie die häufig als notwendige Maßnahme eingesetzte totale parenterale Ernährung^[99].

3. Differentialdiagnose

Der Ikterus (Gelbsucht) ist die gelbliche Verfärbung der Haut, Schleimhäute und Skleren verursacht durch eine erhöhte Serumbilirubinkonzentration, die zu Bilirubinablagerungen im Gewebe führt. Obwohl die indirekte Hyperbilirubinämie zu gelb-bräunlicher und die direkte Hyperbilirubinämie eher zu gelb-grünlicher Verfärbung der Haut führen, muss zur Klassifikation des Ikterus eine labormedizinische Untersuchung durchgeführt werden. Hyperbilirubinämie kann durch gesteigerte Produktion, verminderte hepatische Aufnahme oder Metabolisierung oder durch reduzierte hepatische Exkretion von Bilirubin entstehen.

Eine direkte Hyperbilirubinämie im ersten Lebensmonat stellt einen bedeutenden pathologischen Zustand dar, der auf strukturellen Anomalien des hepatobiliären Systems, Infektionen, metabolischen und genetischen Erkrankungen, Drogen- und Nahrungsmitteltoxizität sowie unbekanntem oder idiopathischen Ursachen beruhen kann. Von der TPE-induzierten Cholestase des

Frühgeborenen abgesehen sind die am häufigsten mit neonataler Cholestase des Reifgeborenen assoziierten Erkrankungen die extrahepatische biliäre Atresie und die idiopathische Neugeborenenhepatitis. Weitere Differentialdiagnosen, die bei entsprechendem Befund zu bedenken sind, wären die biliäre Hypoplasie, der α_1 -Antitrypsinmangel, perinatale kongenitale Infektionen (TORCH), Sepsis, Blutgruppeninkompatibilität (ABO, Rh, Kell, Duffy), Kind einer diabetischen Mutter, innere Hämorrhagie und Polyzythämie. Tabellen 4 und 5 geben einen Überblick der Differentialdiagnosen des Ikterus des Kindes^[100].

	Hämolyse	keine Hämolyse
häufig	Blutgruppeninkompatibilität (ABO, Rh, Kell, Duffy) Infektion	physiologischer Neugeborenenikterus Brustmilchnahrung innere Hämorrhagie Polyzythämie Kind diabetischer Mutter
selten	Erythrozytenenzymdefekte (Glukose-6-Phosphat Dehydrogenasemangel, Pyruvatkinasemangel) Erythrozytenmembrandefekte (Sphärozytose, Ovalozytose) Hämoglobinopathien (Thalassämie)	Mutationen der Glukuronyltransferase (Crigler-Najjar Syndrom, Gilbert Syndrom) Pylorusstenose Hypothyreose Immunthrombozytopenie

Tabelle 4: Ätiologie unkonjugierter neonataler Hyperbilirubinämie. Aus [100].

häufig	selten
Zytomegalievirusinfektion	Leberinfarkt
andere perinatale kongenitale Infektionen (TORCH)	Stoffwechselerkrankungen (Galaktosämie, Tyrosinose)
eingedickte Galle infolge prolongierter Hämolyse	Cystische Fibrose
Neugeborenenhepatitis	Biliäre Atresie
Sepsis	Choledochuszyste
	Alpha1-Antitrypsinmangel
	Neonatale Eisenspeicherkrankheit
	Alagille Syndrom (arteriohepatische Dysplasie)
	Morbus Byler (progressive familiäre intrahepatische Cholestase)

Tabelle 5: Ätiologie konjugierter neonataler Hyperbilirubinämie. Aus [100].

Die Diagnostik des neonatalen Ikterus richtet sich nach dem Zeitpunkt des Auftretens, des Ausmaßes der direkten und indirekten Bilirubinerhöhung sowie nach Begleitbefunden wie die Hämolyse. Der physiologische Ikterus des Neugeborenen stellt eine häufige Form der Hyperbilirubinämie dar, es handelt sich jedoch um eine Ausschlussdiagnose, die erst nach Abklärung der schwerwiegenden hämolytischen, infektiösen und metabolischen Ursachen eines Ikterus gestellt werden darf. Brustmilchernährung kann in den ersten zwei Lebenswochen mit einer unkonjugierten (indirekten) Hyperbilirubinämie ohne Hämolysezeichen einhergehen. In beiden Fällen handelt es sich um Situationen, die zwar einen benignen Verlauf haben, aber trotzdem eine eingehende Diagnostik erfordern um andere, eventuell folgenreiche Ursachen, nicht zu übersehen. Bei Frühgeborenen, die parenteral ernährt werden und Zeichen einer Cholestase aufweisen (klinisch apparenter Ikterus, Erhöhung der Bilirubinwerte auf über 1mg/dl), sollte immer auch die TPE-induzierte Cholestase als Ursache des Befundes in Erwägung gezogen werden. Es handelt sich auch hier um eine Ausschlussdiagnose, die erst nach weiterführenden diagnostischen Maßnahmen gestellt werden darf.

4. Totale parenterale Ernährung-induzierte Cholestase

Säuglinge, die über orale Nahrungsaufnahme nicht ausreichend mit Nährstoffen versorgt werden können, müssen parenteral ernährt werden. Die parenterale kann zusätzlich zur enteralen Ernährung verabreicht werden oder letztere komplett ersetzen (TPE). Es sollte immer eine orale Nahrungsaufnahme angestrebt werden, zumal die intravenöse Ernährung mit Risiken und Nebenwirkungen behaftet ist.

Indikationen für die TPE bei Neugeborenen sind vor allem kongenitale gastrointestinale Fehlbildungen, das Kurzdarmsyndrom, die nekrotisierende Enterokolitis sowie therapieresistente Diarrhoen. Weitere Situationen, die eine TPE erforderlich machen können, sind zum Beispiel schweres Trauma, ausgedehnte Verbrennungen, maligne Erkrankungen, Multiorganversagen, schwere entzündliche Darmerkrankungen. In der Regel wird die TPE zunächst über einen periphervenösen Zugang verabreicht. Ein zentralvenöser Katheter (ZVK) wird gelegt, wenn der periphere Zugang nicht mehr verwendbar ist oder dem hohen Kalorienbedarf des Patienten nicht gerecht wird, das heißt größere Mengen flüssige Nahrung infundiert werden müssen. Bei Patienten, die voraussichtlich über einen größeren Zeitraum hinweg parenteral ernährt werden müssen, wird ein ZVK bevorzugt. Mit intravenösen Nahrungslösungen kann der Tagesbedarf von Protein, Kalorien, Elektrolyten, Vitamine, Mineralien, Spurenelementen und essentiellen Fettsäuren gedeckt werden^[100].

Die TPE kann vielfältige Komplikationen verursachen, die unter Umständen auch letal enden können. Die potentiellen Komplikationen der TPE werden in fünf Gruppen eingeteilt: Katheter-bedingte, systemische oder metabolische Komplikationen, Infektionen, Entgleisungen oder Mangelzustände von Elektrolyten und Mineralien. In der Gruppe der systemischen Komplikationen befinden sich unter anderem die hepatische Dysfunktion und die Cholestase^[100]. Die TPE-induzierte Lebererkrankung entwickelt sich in 40-60% der Säuglinge, die langfristig parenteral ernährt werden^[101]. Das klinische Spektrum beinhaltet die Cholestase, Cholelithiasis, hepatische Fibrose mit Progression zur biliären Zirrhose und die Entwicklung einer portalen Hypertension mit Leberversagen.

5. Pathogenese der TPE-induzierten Cholestase

Die Pathogenese der TPE-induzierten Cholestase ist multifaktoriell und steht im engen Zusammenhang mit der Prämaturität, einem niedrigen Geburtsgewicht und der Dauer der TPE. Die Mechanismen, die pathophysiologisch zum Gallenstau führen sollen, sind noch nicht völlig geklärt. Am bedeutendsten sind die bei TPE fehlende orale Nahrungsaufnahme, Störungen von Gallensäurenstoffwechsel und Gallensäuresekretion, toxische Wirkungen von Aminosäuren, Hypalbuminämie, Sepsis und Substratüberschuss^[102, 103, 104, 105].

Die fehlende orale Nahrungsaufnahme führt zu einer verminderten Sekretion von gastrointestinalen Hormonen (Enteroglukagon, Glukagon, Gastrin, Motilin, Neurotensin, GIP) [96]. Zusammen mit einer verzögerten Darmbesiedlung mit Bakterien infolge der TPE kommt es somit zu einer unzureichenden Stimulation der Sekretion von Gallensalzen und des enterohepatischen Kreislaufes. Hinzu kommt die Tatsache, dass bei Frühgeborenen sowohl die Gallensekretion als auch der enterohepatische Kreislauf ohnehin noch nicht ausgereift und somit vermindert sind, was schließlich die Cholestaseneigung weiter erhöht^[105].

Die TPE führt weiterhin zur Bildung einer abnorm zusammengesetzten Gallenflüssigkeit. Es wird vermehrt Lithocholsäure synthetisiert, die cholestatisch wirksam ist, und es werden vermindert choloretisch wirksame Taurin-Gallensäurenkonjugate produziert. Bei TPE besteht demnach eine Neigung zur Ausbildung einer lithogenen Gallezusammensetzung mit gesteigertem Gallensteinrisiko. Ursache hierfür ist vermutlich die Galleindickung bei Cholesterinübersättigung und vermindertem Gallensäurepool. Bilirubin-Gallensteine werden durch Gallestase (engl. sludge, d.h. Syndrom der eingedickten Galle) begünstigt^[106, 107].

Parenteral verabreichte Aminosäuren hemmen über verschiedene Mechanismen dosisabhängig den Gallefluss und fördern so die Cholestase. Der transmembranöse Gallensäuretransport am Hepatozyten wird durch Methionin inhibiert^[108], der Tonus des Sphinkter Oddi wird durch Tryptophanmetabolite gesteigert^[109] und in Tierversuchen wurde nachgewiesen, dass intravenös verabreichte Aminosäuren die Endorganwirkung von Cholezystokinin beeinträchtigen^[110].

Albumin steigert durch Komplexbildung mit den Gallensäuren deren Interaktion mit ihrem Rezeptor an der Hepatozytenmembran. Es besteht eine Beziehung zwischen der Albuminkonzentration im Serum und dem Auftreten der TPE-assoziierten Cholestase, wobei eine Hypalbuminämie auch ein früheres Auftreten der Cholestase zu fördern scheint^[111].

Die Neugeborenenensepsis prädisponiert zum cholestatischen Ikterus, der auf einer Bakteriämie im Portalbereich, einer Endotoxinfreisetzung oder der Lithocholsäureproduktion durch Darmbakterien beruht^[112]. Die statistische Häufung zwischen Sepsis und TPE-bedingter Cholestase wurde vor allem bei parenteral ernährten jungen Säuglingen aufgezeigt^[113]. Besonders das Endotoxin gramnegativer Erreger beeinträchtigt die kanalikuläre Funktion der Leberzelle^[114].

Eine höhere Aminosäurezufuhr geht mit dem früheren Auftreten einer Cholestase und höheren Serumbilirubinkonzentrationen einher^[115], was nahelegt, dass ein Substratüberschuss ursächlich an der Cholestaseentstehung beteiligt ist^[116]. Hypertone Glukoseinfusionen und Infusionen mit überhöhtem Kalorie/N-Quotienten führen zu einer reduzierten Gallebildung und es kann nach parenteraler Überdosierung von Kohlenhydraten zu toxischen Leberschäden kommen^[105, 117].

Verschiedene PVC-haltige (Polyvinylchlorid) Materialien kommen im klinischen Alltag wiederholt zum Einsatz. Infusionsbeutel, Umbilikalkatheter, Blutbeutel, Albuminbeutel und weitere PVC-haltige Gegenstände enthalten DEHP (Di-(2-ethylhexyl)-phthalat). Bei Anwendung des entsprechenden Geräts am Patienten gelangt dieser Stoff zusammen mit der infundierten Lösung oder dem Blutprodukt in den menschlichen Organismus. DEHP und sein Abbauprodukt MEHP (mono-(2-ethylhexyl)-phthalat) haben toxische Wirkungen auf mehrere Leberenzyme und ihre Serumkonzentrationen wurden mit nekrotisierender Enterokolitis assoziiert^[118, 119]. MEHP interferiert mit der Bilirubin-Glukuronidierung^[120]. In einer weiteren Studie wurde DEHP mit Cholestase in Neugeborenen assoziiert^[121]. Diese Erkenntnisse zeigen, dass nicht nur die Infusionslösung, sondern auch die verwendete Apparatur möglicherweise toxische Substanzen freisetzen können, die zur Entstehung der Cholestase beitragen.

6. Therapie und Prävention der TPE-induzierten Cholestase

Die Therapie der TPE-induzierten Cholestase umfasst Maßnahmen, die den nachgewiesenen und vermuteten pathophysiologischen Prozessen entgegenwirken. Es handelt sich hierbei um Therapieansätze und –vorschläge, da noch keine einheitliche und erwiesenermaßen effektive Standardtherapie entworfen wurde. Die wichtigsten Punkte des Managements dieser Erkrankung sind jedoch allgemein anerkannt. Verschiedene Publikationen^[105, 122] stimmen in folgenden Punkten überein.

Die wichtigste therapeutische Maßnahme scheint die frühe orale Nahrungsaufnahme zu sein. In der Regel führt dies innerhalb von 2 Wochen zu einem Rückgang des Ikterus. Ein länger als 3 Wochen persistierender Ikterus sollte

wegen des erhöhten Leberzirrhoserisikos behandelt werden^[122]. Da diese Maßnahme wegen der Notwendigkeit der parenteralen Ernährung jedoch oft nicht möglich ist, sollte versucht werden, zumindest eine orale Ernährungskomponente beizubehalten. Ein weiterer Punkt ist die zyklische Verabreichung der parenteralen Ernährung anstatt einer kontinuierlichen. Der Kalorien/N-Quotient sollte reduziert werden, das heißt die Aminosäuremenge unter 3g/kg/d gehalten werden. Ebenfalls zu beachten sind Fehler bei der Lagerung der Infusionslösungen (Lichtschutz) und die Anwendung von aseptischen Kathedertechniken zur Vermeidung von Infektionen und Sepsis. Die bakterielle Überwucherung, Endotoxin und – Lithocholsäurebildung sollten mittels oraler Antibiotikagabe (Metronidazol, Gentamicin) verhindert werden. Eine weitere medikamentöse Möglichkeit ist die Steigerung der Cholerese mit Cholestyramin oder Ursodeoxycholsäure. Andere Studien^[123] befürworten die Gabe von Cholezystokinin, das bei chirurgisch behandelten Neugeborenen mit TPE-induzierter Cholestase zu einer Rückbildung letzterer geführt hat. Sekretin steigert die Cholerese und führt zu einer erhöhten Bikarbonat- und Taurocholsäureausscheidung mit der Galle, was den Verlauf der Cholestase positiv beeinflussen soll^[124, 125].

IV. Patienten und Methoden

1. Allgemeines

Diese Studie wurde anhand von archivierten Daten erarbeitet, die im Zentrum für Kinderheilkunde in Form von chronologisch geordneten Akten aufbewahrt werden. Es handelt sich somit um eine retrospektive case-control-Studie, die vordergründig rein deskriptiv gestaltet ist.

Früh- und Neugeborene werden am Universitätsklinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main auf zwei Stationen behandelt, der Station 14-2, der neonatologischen Intensivstation, und der Station 32-7, der neonatologischen Überwachungsstation. Alle Akten und Unterlagen beider Stationen werden in einem gemeinsamen Archiv aufbewahrt.

2. Auswahlkriterien des Patientenkollektivs

Es wurde eine systematische Vorgehensweise angewandt um die relevanten Akten zu identifizieren und zu klassifizieren. Der erste Schritt lag in der Bestimmung der Auswahlkriterien für die erwünschte Zielgruppe. Das gesuchte Patientengut sollte sich auf einen begrenzten Zeitraum beschränken, da sonst die Inzidenz nicht beurteilbar wäre. Dieser Zeitraum musste eine genügende Anzahl von Patienten bieten können um eine statistische Aussage zu erlauben. Es wurde die Zeitspanne vom 01.01.1994 bis zum 31.12.1999 festgelegt, also ein Zeitraum von insgesamt sechs Jahren.

Die Zielgruppe sollte außerdem aus Frühgeborenen bestehen, die einen gewissen Reifegrad nicht überschreiten. Als Maß für die Reife der Patienten wurden das Gestationsalter und das Geburtsgewicht genommen. Das Kriterium des

Reifegrades wurde demnach mit einer Gestationszeit von ≤ 33 Wochen und einem Geburtsgewicht von ≤ 2500 g definiert. Hiermit sollte zum einen gewährleistet sein, dass innerhalb der untersuchten Gruppe genug NEC-Fälle zu finden sind, und zum anderen, dass einzelne Ausreißer vermieden werden. Die NEC tritt nämlich, wie bereits in der Literatur angegeben, bei Frühgeborenen am häufigsten auf und ihre Inzidenz korreliert invers mit dem Gestationsalter.

Das dritte Kriterium ist schließlich das entscheidende: das Auftreten von NEC. Zusammenfassend wurde also nach Frühgeborenen gefahndet, die ein Geburtsgewicht ≤ 2500 g, eine Gestationszeit ≤ 33 Wochen und die Diagnose NEC aufwiesen.

3. Auswahlkriterien der Kontrollgruppe

Um eine statistische Aussage zu ermöglichen war eine Vergleichsgruppe erforderlich. Diese Kontrollgruppe unterlag denselben Auswahlkriterien wie die Patientengruppe, das heißt ein Geburtsgewicht ≤ 2500 g und ein Gestationsalter ≤ 33 Wochen, mit dem Unterschied, dass diese Säuglinge nicht NEC entwickelt haben. Die Patienten der Vergleichsgruppe wurden zufällig aus dem selektierten Patientenpool entnommen, indem nach dem matched pairs-Prinzip das nächstaufgenommene Kind mit gleicher Reife und Geburtsgewicht, aber ohne der Diagnose „NEC“ genommen wurde.

4. Methodik der Informationssammlung

Da die Anzahl der archivierten Akten es nicht erlaubte sie einzeln nach ihrem Inhalt zu prüfen, mussten wir auf die gesammelten Arztbriefe und Aufnahmebücher der beiden Stationen zurückgreifen.

Die entsprechenden Ordner werden auf den Stationen 32-7 und 14-2, sowie im Geschäftszimmer der Abteilung für Neonatologie aufbewahrt. Da für jede Aufnahme auch ein Entlassungsschreiben erstellt wird, kann man davon ausgehen, dass diese Ordner Angaben über alle Aufnahmen in diesem Zeitraum enthalten. Prinzipiell ist ebenfalls davon auszugehen, dass bei Entlassung die endgültige Diagnose bekannt ist.

Diejenigen Patienten, die die Auswahlkriterien erfüllten, wurden mit Name, Geburtsdatum, Gestationszeit und Geburtsgewicht aufgelistet. Anhand des Geburtsdatums konnten die erwünschten Akten nun gezielt im Archiv herausgesucht und analysiert werden.

Leitlinie in der Aktenerforschung waren die sogenannten Kurvenblätter, die sämtliche Informationen über die Behandlung und den Krankheitsverlauf der Patienten enthalten. Wichtigste Angaben waren diejenigen bezüglich der Symptomatik und Klinik, durchgeführter Untersuchungen, verabreichter Medikamente, erstellter Diagnosen und Differentialdiagnosen, sowie vorgenommener Therapiemaßnahmen. Ebenso relevant waren die Berichte des Pflegepersonals, die Symptome und Verhalten der Patienten aus erster Hand schildern und somit das Gesamtbild vervollständigen. Genauere Informationen konnte man weiterhin in den Befundberichten der diversen Abteilungen einsehen, darunter die Pathologie, Mikrobiologie, Chirurgie, Radiologie und Labormedizin. So waren die Operations- und Laparoskopieprotokolle, Biopsie- und Autopsieergebnisse sowie sämtliche Blut-, Urin-, Stuhl- und Abstrichanalysen ebenfalls in den Akten verfügbar.

Alle relevanten Daten wurden notiert und in einer übersichtlichen tabellarischen Form dargestellt. Auf diesen Daten basierten alle darauffolgenden

Analysen, Interpretationen und Ergebnisse. Die Informationssammlung für das relevante Patientengut war somit abgeschlossen.

5. Methodik der Datenanalyse

Erster Schritt in der Analyse dieser Daten war die Identifikation derjenigen Patienten, die im Verlauf ihrer Behandlung eine Cholestase entwickelt hatten. Die Cholestase wurde zu diesem Zweck folgendermaßen definiert: Ikterus mit direktem Bilirubin $\geq 1,0$ mg/dl. Die Suche umfasste auch die Kontrollgruppe.

Für die Kernaussage dieser Dissertation war die Ermittlung eines Zusammenhanges zwischen dem Auftreten der NEC und dem Auftreten der Cholestase mittels χ^2 -Vierfelder-Test erforderlich. Es wurden zwei Kollektive mit weitgehend identischen Eigenschaften (Geburtsgewicht, Gestationsalter) verglichen: Patienten mit NEC und Patienten ohne NEC (Kontrollgruppe). Das zu untersuchende Merkmal war das Auftreten der Cholestase in beiden Gruppen.

Nächster Schwerpunkt der analytischen Arbeit bestand in der Überprüfung bestimmter statistischer Zusammenhänge innerhalb des Patientenkollektivs. Der Bezug unserer Ergebnisse zur wissenschaftlichen Literatur auf diesem Gebiet wurde ebenfalls hergestellt.

Relevant waren zunächst der Reifegrad der Patienten, die NEC entwickelten, beurteilt anhand des Gestationsalters und des Geburtsgewichts, sowie deren Alter bei Auftreten der Erkrankung. Es wurden weiterhin epidemiologische Daten erhoben und ausgewertet, beginnend mit der Häufigkeitsverteilung der NEC-Fälle im sechsjährigen Untersuchungszeitraum und der Suche nach Auffälligkeiten innerhalb der einzelnen Jahre.

Die klinischen Symptome sowie die radiologischen Befunde der an NEC erkrankten Säuglinge waren ein weiterer Punkt, der bearbeitet wurde. Weitere Zusammenhänge zwischen den Merkmalen Schweregrad der NEC, Gestationsalter, Geburtsgewicht und Alter der Patienten bei Auftreten der NEC wurden untersucht. Dasselbe Verfahren erfolgte in Hinsicht auf das Kollektiv, das eine Cholestase entwickelte. Unterschiede zu den an Cholestase erkrankten Patienten sowie zu den letal verlaufenden NEC-Fällen wurden erörtert. Innerhalb der Cholestase-Gruppe galt dem Zeitintervall zwischen dem Auftreten der NEC und der Cholestase sowie dem Einsatz der totalen parenteralen Ernährung besondere Aufmerksamkeit.

Schließlich wurden die mikrobiologischen Untersuchungen (Wund- und Sekretabstriche, Blutkulturen, Stuhlproben) der Patienten beider Gruppen auf Besonderheiten analysiert. Hier waren die Patienten, die eine Darmperforation im Rahmen der NEC oder die einen letalen Krankheitsverlauf erlitten, von besonderem Interesse.

Die statistischen Berechnungen möglicher Korrelationen zwischen diesen Eigenschaften wurden anhand des Pearson-Korrelationstests durchgeführt. Für Gruppenvergleiche wurden der Zweistichproben-t-Test und der χ^2 -Vierfelder-Test angewandt.

V. Ergebnisse

1. Patientenkollektiv mit NEC

Epidemiologie

Im untersuchten Zeitraum von 1994 bis 1999 wurden in der Neonatologie 552 Patienten mit den im vorigen Kapitel stipulierten Kriterien aufgenommen (Geburtsgewicht $\leq 2500\text{g}$, Gestationszeit ≤ 33 SSW). Die Verteilung dieser Patienten auf die sechs Jahre ist in Tabelle 6 nach Geburtsgewicht und in Tabelle 7 nach Gestationszeit dargestellt. Grundinformationen über die 51 Patienten, sowie Angaben zum Schweregrad der NEC nach Bell, dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Erkrankung und zur Entwicklung einer Cholestase sind zur Übersicht im Anhang in Tabelle 24 wiedergegeben.

In dieser Patientengruppe wurde die NEC in 51 Fällen diagnostiziert, das heißt 9,2% der neonatologischen Aufnahmen mit den in dieser Studie festgelegten Suchkriterien erkrankten an NEC. Tabellen 8 und 9 geben diese Ergebnisse, sowie genaue Angaben zur absoluten und relativen Häufigkeit der NEC in jeder Geburtsgewicht- und Gestationszeitklasse, wieder. Die graphische Darstellung derselben Werte, verdeutlicht durch die Regressionsgeraden, ist in den Diagrammen 1 und 2 zu sehen. Die Korrelation zwischen abnehmendem Reifegrad der Säuglinge und dem Auftreten der NEC lässt sich anhand dieser Ergebnisse bestätigen, die Gestationszeit ($r=-0,83$) scheint dabei bedeutender zu sein als das Geburtsgewicht ($r=-0,42$). Die Geschlechtsverteilung der Patienten zeigt eine höhere Inzidenz in männlichen Säuglingen (29 männl., 22 weibl.).

Geburtsgewicht-Gruppe [Gramm]	1994	1995	1996	1997	1998	1999	Summe aller Patienten pro GG-Gruppe
bis 499	0	1	1	0	4	2	8
500 – 749	4	5	9	12	7	13	50
750 – 999	15	12	10	15	19	16	87
1000 – 1249	10	10	13	21	16	14	84
1250 – 1499	16	19	17	14	15	19	100
1500 – 1749	10	9	14	22	20	12	87
1750 – 1999	6	6	8	16	16	19	71
2000 – 2249	3	1	3	8	11	15	41
2250 – 2500	0	1	4	5	5	9	24
Summe aller Patienten pro Jahr	64	64	79	113	113	119	552

Tabelle 6: Neonatologische Aufnahmen von 1994 bis 1999 an der JWG-Universitätsklinik Frankfurt/M. Es wurden nur Patienten mit einem Geburtsgewicht bis 2500g und einer Gestationszeit bis 33 Wochen berücksichtigt. Einteilung nach Geburtsgewicht.

Gestationzeit [Wochen]	1994	1995	1996	1997	1998	1999	Summe aller Patienten pro GA
23	0	0	1	0	0	1	2
24	1	2	4	3	3	8	21
25	2	5	4	5	10	4	30
26	7	5	6	6	2	4	30
27	8	5	3	10	9	7	42
28	2	2	13	6	8	18	49
29	9	11	6	7	8	8	49
30	11	13	6	14	11	12	67
31	9	6	16	20	11	14	76
32	9	9	14	22	24	16	94
33	6	6	6	20	27	27	92
Summe aller Patienten pro Jahr	64	64	79	113	113	119	552

Tabelle 7: Neonatologische Aufnahmen von 1994 bis 1999 an der JWG-Universitätsklinik Frankfurt/M. Es wurden nur Patienten mit einem Geburtsgewicht bis 2500g und einem Gestationszeit bis 33 Wochen berücksichtigt. Einteilung nach Gestationszeit.

Geburtsgewicht-Gruppe [Gramm]	Summe aller Patienten pro GG-Gruppe	Summe aller NEC-P. pro GG-Gruppe	Anteil der NEC-P. an allen Aufnahmen [%]
Bis 499	8	2	25
500 - 749	50	12	24
750 - 999	87	13	14,9
1000 - 1249	84	9	10,7
1250 - 1499	100	10	10
1500 - 1749	87	2	2,3
1750 - 1999	71	2	2,8
2000 - 2249	41	1	2,4
2250 - 2500	24	0	0

Tabelle 8: Absolute Häufigkeit und relativer Anteil der NEC-Patienten an allen neonatologischen Aufnahmen von 1994 bis 1999 an der JWG-Universitätsklinik Frankfurt/M. Es wurden nur Patienten mit einem Geburtsgewicht bis 2500g und einer Gestationszeit bis 33 Wochen berücksichtigt. Einteilung nach Geburtsgewicht.

Gestationszeit [Wochen]	Summe aller Patienten pro GA-Gruppe	Summe aller NEC-P. pro GA-Gruppe	Anteil der NEC-P. an allen Aufnahmen [%]
24	21	4	19
25	30	5	16,7
26	30	8	26,7
27	42	7	16,7
28	49	4	8,2
29	49	5	10,2
30	67	4	6
31	76	5	6,6
32	94	9	9,6
33	92	0	0

Tabelle 9: Absolute Häufigkeit und relativer Anteil der NEC-Patienten an allen neonatologischen Aufnahmen von 1994 bis 1999 an der JWG-Universitätsklinik Frankfurt/M. Es wurden nur Patienten mit einem Geburtsgewicht bis 2500g und einer Gestationszeit bis 33 Wochen berücksichtigt. Einteilung nach Gestationszeit.

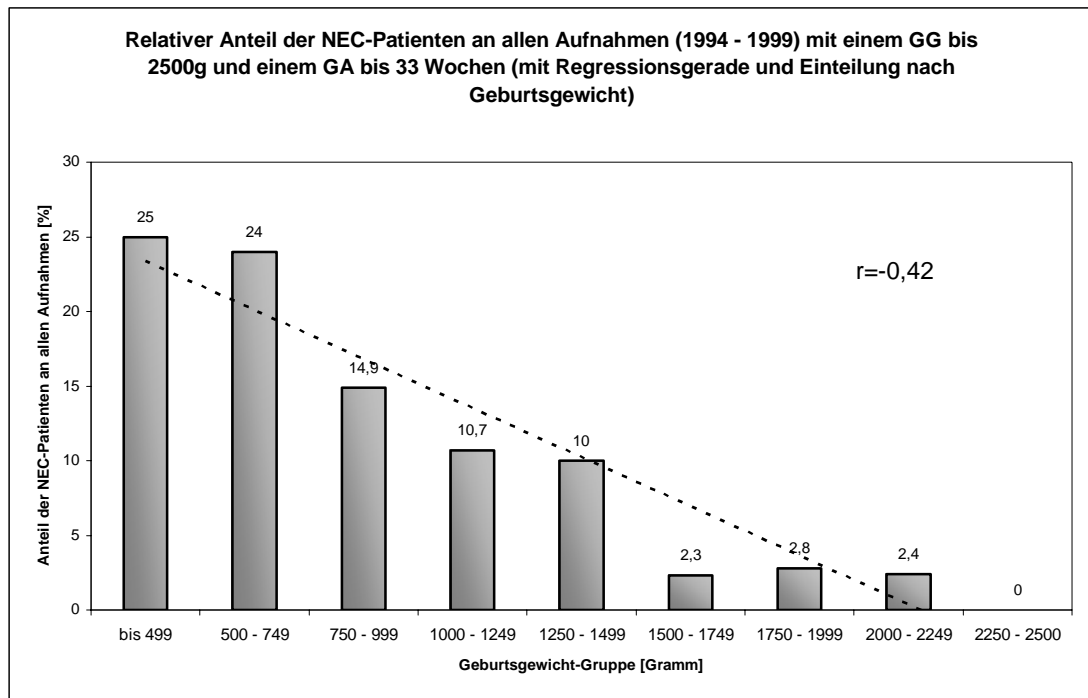


Diagramm 1: Prozentualer Anteil der NEC-Patienten an allen neonatologischen Aufnahmen mit einem Geburtsgewicht bis 2500g und einem Gestationsalter bis 33 Wochen im Zeitraum 1994 bis 1999. Die Einteilung ist nach dem Geburtsgewicht erfolgt.

Die Patientengruppe hatte ein mittleres Geburtsgewicht von 1023g (Median 980g) und ein mittleres Gestationsalter von 28,2 Wochen (Median 28 SSW, geringstes GA 24 SSW, höchstes 32 SSW).

Im Schnitt entwickelten die Säuglinge 28 Tage post partum eine NEC (Median 23 Tage, geringstes Alter bei NEC 1 Tag, höchstes 122 Tage). Angaben zu den einzelnen Patienten sind in Tabelle 26 im Anhang aufgeführt.

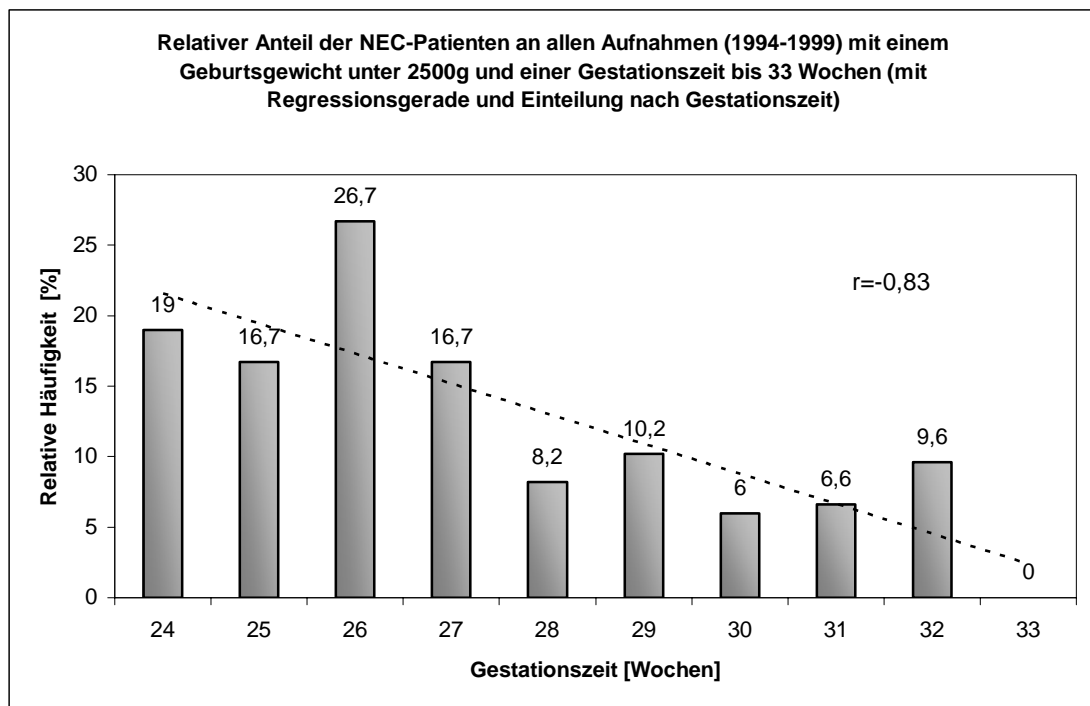


Diagramm 2: Prozentualer Anteil der NEC-Patienten an allen neonatologischen Aufnahmen mit einem Geburtsgewicht bis 2500g und einem Gestationsalter bis 33 Wochen im Zeitraum 1994 bis 1999. Die Einteilung ist nach dem Gestationsalter erfolgt.

Die Diagramme 3 bis 5 geben die Häufigkeitsverteilung der Patienten auf Geburtsgewicht, Gestationsalter und Alter bei Diagnosestellung NEC wieder. 48 der 51 Patienten hatten ein Geburtsgewicht $\leq 1530\text{g}$ (94,12%), wobei der geringste Wert bei 355g und der höchste bei 2020g liegt.

Die Diagnosestellung der NEC erfolgte frühestens am ersten postpartalen Tag und spätestens 122 Tage nach Geburt. 41 Säuglinge (80,39%) erkrankten innerhalb der ersten 37 Lebenstage, 31 Säuglinge (60,78%) bis zum 27. Lebenstag. In den ersten 14 Tagen post partum erkrankten 14 (27,45%) Patienten.

Die untersuchten NEC-Patienten weisen Gestationszeiten zwischen 24 und 32 Schwangerschaftswochen auf. Tabelle 10 gibt eine Übersicht der relativen Häufigkeiten.

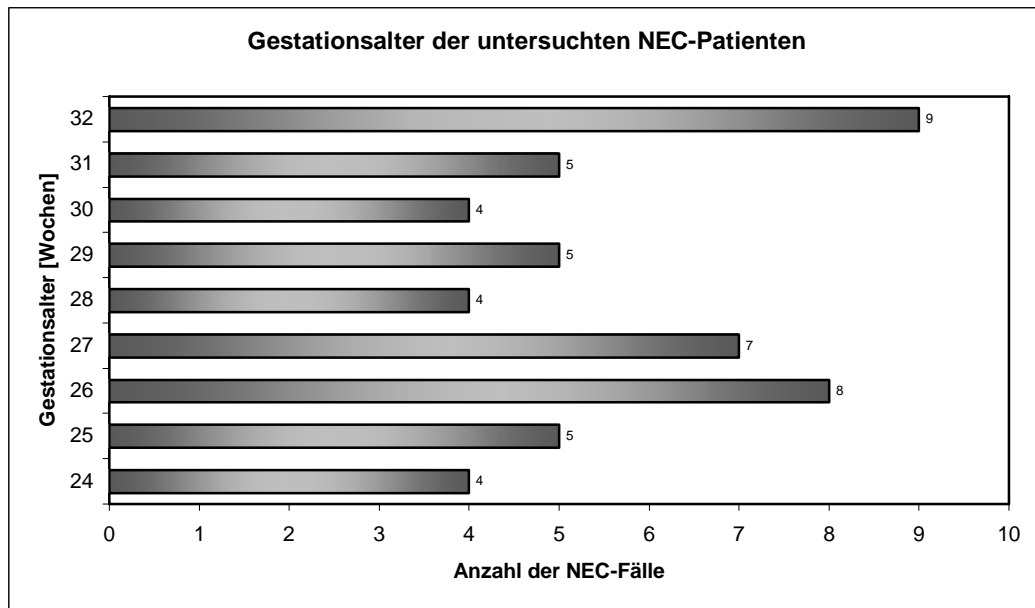


Diagramm 3: Gestationsalter der untersuchten NEC-Patienten.

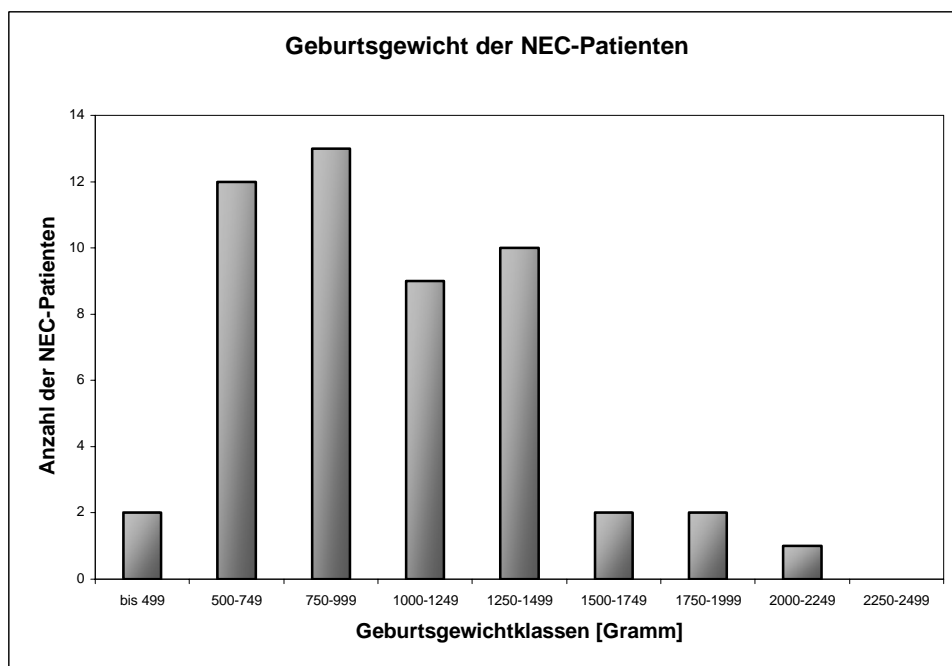


Diagramm 4: Geburtsgewicht der untersuchten NEC-Patienten. Die Daten entstammen der Tabelle 6 (Anhang). Das Geburtsgewicht der einzelnen Patienten ist in 250g-Gruppen gegliedert.

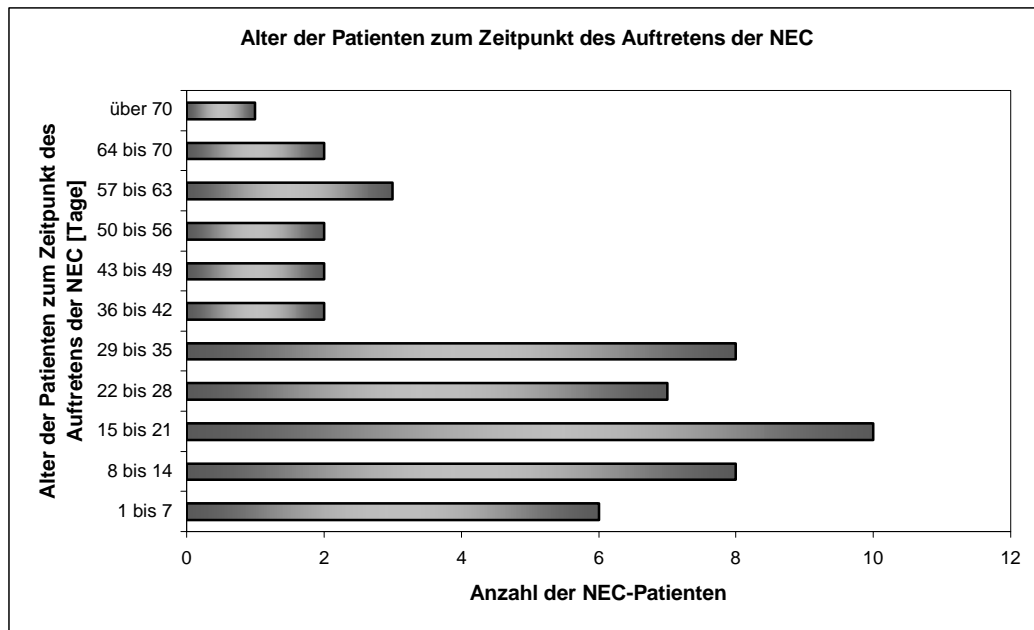


Diagramm 5: Alter der untersuchten Patienten bei Diagnosestellung der NEC.

Gestationsalter [Wochen]	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
24	4	7,8
25	5	9,8
26	8	15,7
27	7	13,7
28	4	7,8
29	5	9,8
30	4	7,8
31	5	9,8
32	9	17,7

Tabelle 10: Gestationsalter der untersuchten NEC-Patienten. Die relative Häufigkeit ist auf die 51 untersuchten NEC-Patienten bezogen.

Die Diagramme 6 und 7 stellen das Alter der Patienten bei Diagnosestellung der NEC im Verhältnis zu deren Gestationsalter dar. Diagramm 6 stellt alle Einzelwerte dar, Diagramm 7 beruht auf den Mittelwerten der Ergebnisse. Anhand der Regressionsgerade kann man erkennen, dass mit zunehmendem Gestationsalter das Alter bei Diagnosestellung NEC abnimmt, das heißt es besteht eine inverse

Korrelation zwischen den beiden Variablen ($r=-0,32$). Das Geburtsgewicht korreliert ebenso invers mit dem Alter bei Diagnosestellung NEC ($r=-0,84$)

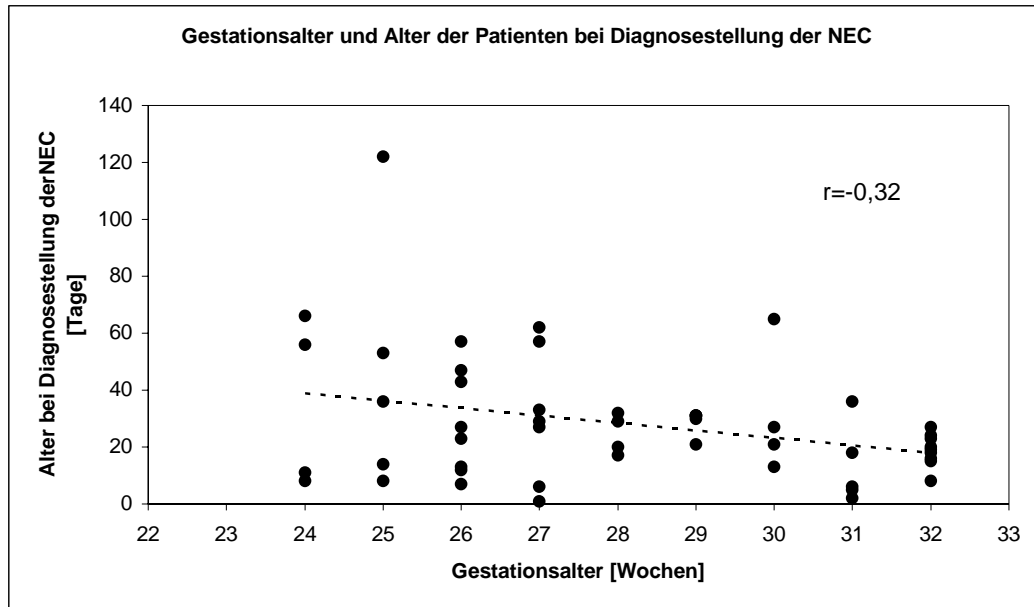


Diagramm 6: Relation zwischen dem Gestationsalter und dem Alter bei Diagnosestellung der NEC der NEC-Patienten mit Regressionsgerade.

Das Auftreten der NEC in den sechs analysierten Jahren kann man den Diagrammen 8 bis 15 entnehmen. Dieselben Ergebnisse in tabellarischer Form sowie weitere statistische Angaben hierzu sind in den Tabellen 11 und 12 dargestellt. Ein Gesamtüberblick der sechs untersuchten Jahre ist im Anhang in Tabelle 27 wiedergegeben.

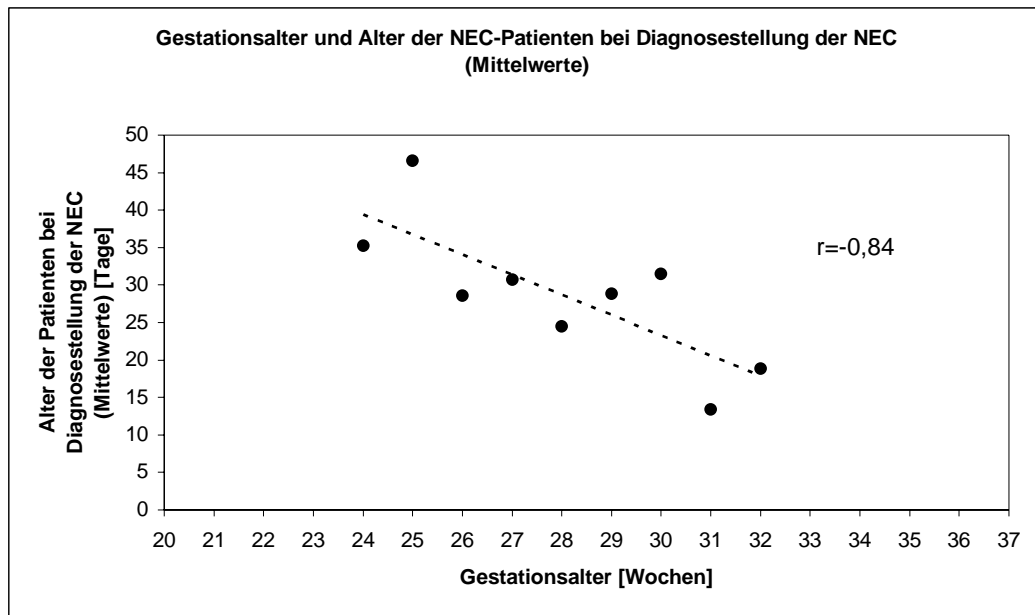


Diagramm 7: Relation zwischen dem mittleren Alter bei Diagnosestellung der NEC und dem Gestationsalter der Patienten mit Regressionsgerade.

Zeitraum	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
1994	8	15,7
1995	2	3,9
1996	9	17,7
1997	6	11,8
1998	21	41,2
1999	5	9,8

Tabelle 11: Verteilung der analysierten NEC-Fälle auf die Jahre 1994 bis 1999. Die relative Häufigkeit ist auf die Zahl der untersuchten NEC-Fälle bezogen.

Zeitraum	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]	Zeitraum	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
I / 94	1	2	I / 97	1	2
II / 94	2	3,9	II / 97	0	0
III / 94	2	3,9	III / 97	4	7,8
IV / 94	3	5,9	IV / 97	1	2
I / 95	0	0	I / 98	5	9,8
II / 95	0	0	II / 98	7	13,7
III / 95	1	2	III / 98	4	7,8
IV / 95	1	2	IV / 98	5	9,8
I / 96	2	3,9	I / 99	2	3,9
II / 96	2	3,9	II / 99	2	3,9
III / 96	1	2	III / 99	0	0
IV / 96	4	7,8	IV / 99	1	2

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der analysierten NEC-Fälle in den Quartalen der Jahre 1994 bis 1999.

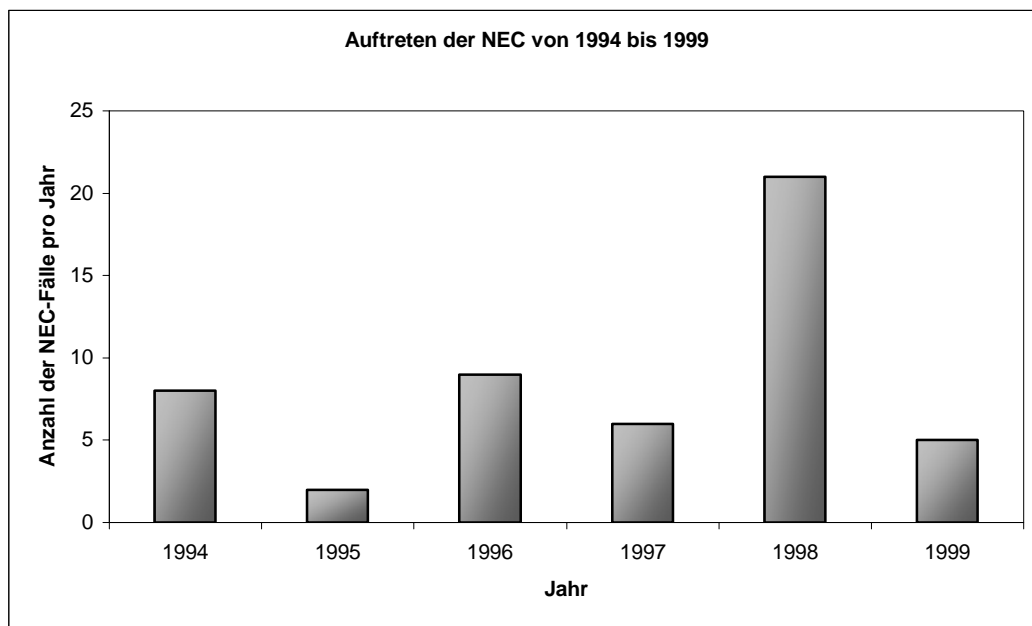


Diagramm 8: Häufigkeitsverteilung der analysierten NEC-Fälle in den Jahren 1994 bis 1999.

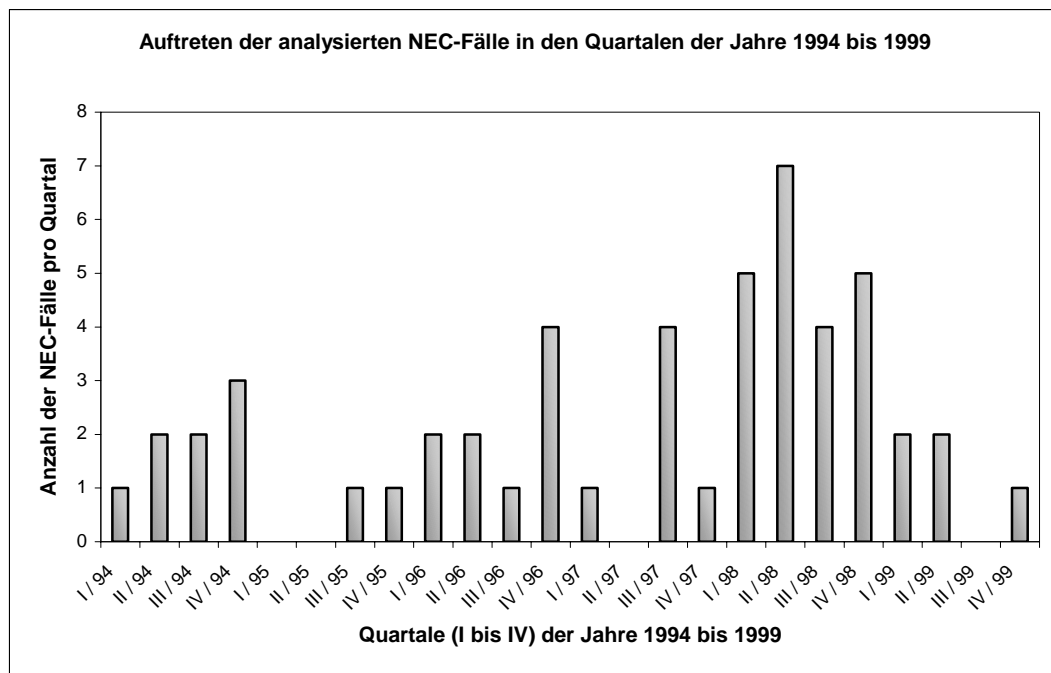


Diagramm 9: Häufigkeitsverteilung der analysierten NEC-Fälle in den Quartalen (I bis IV) der Jahre 1994 bis 1999.

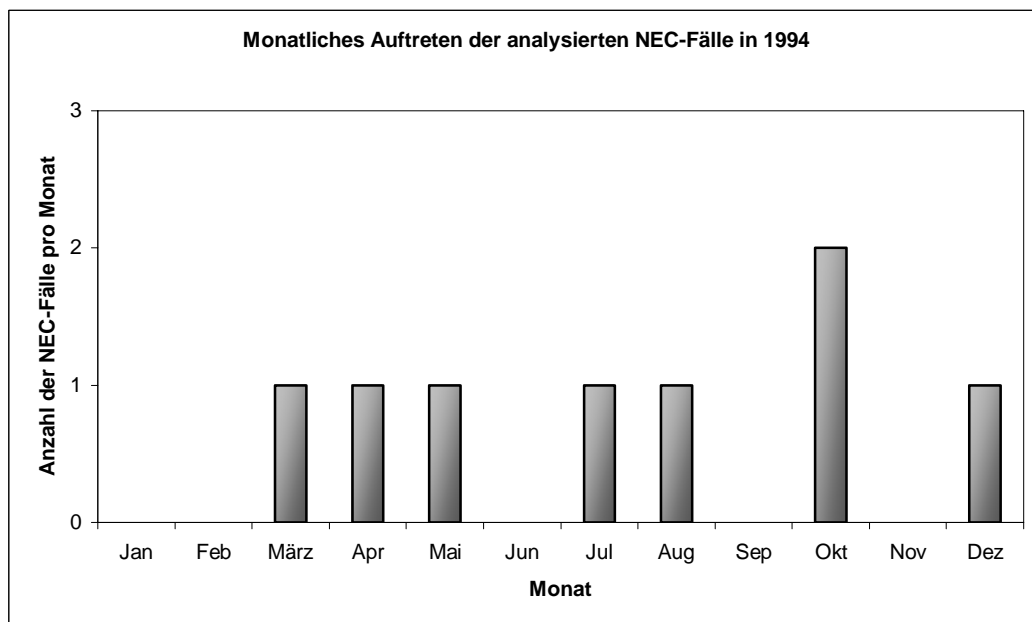


Diagramm 10: Monatliches Auftreten der analysierten NEC-Fälle in 1994.

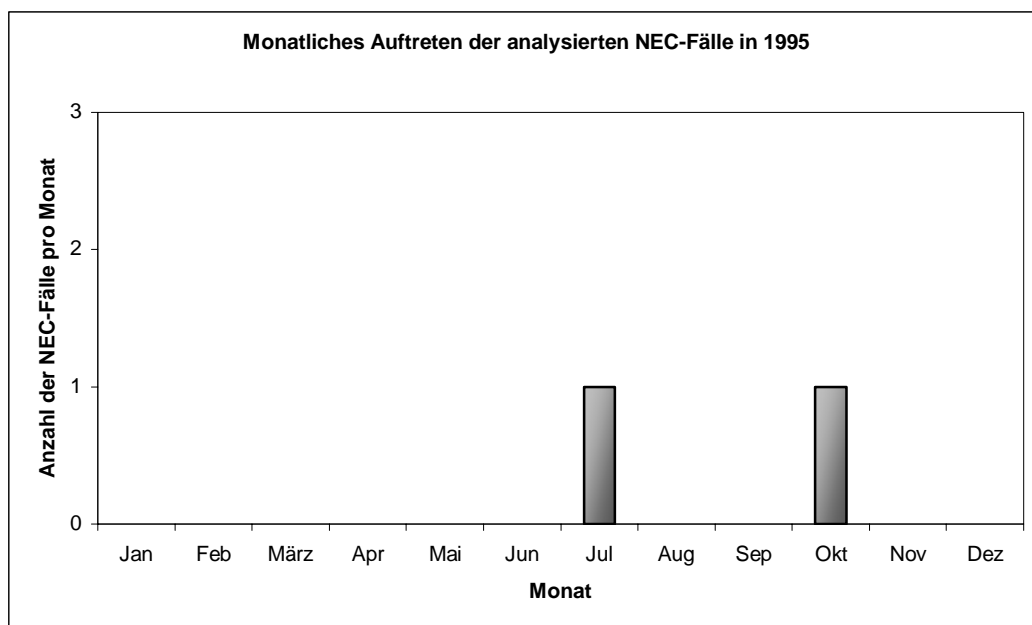


Diagramm 11: Monatliches Auftreten der analysierten NEC-Fälle in 1995.

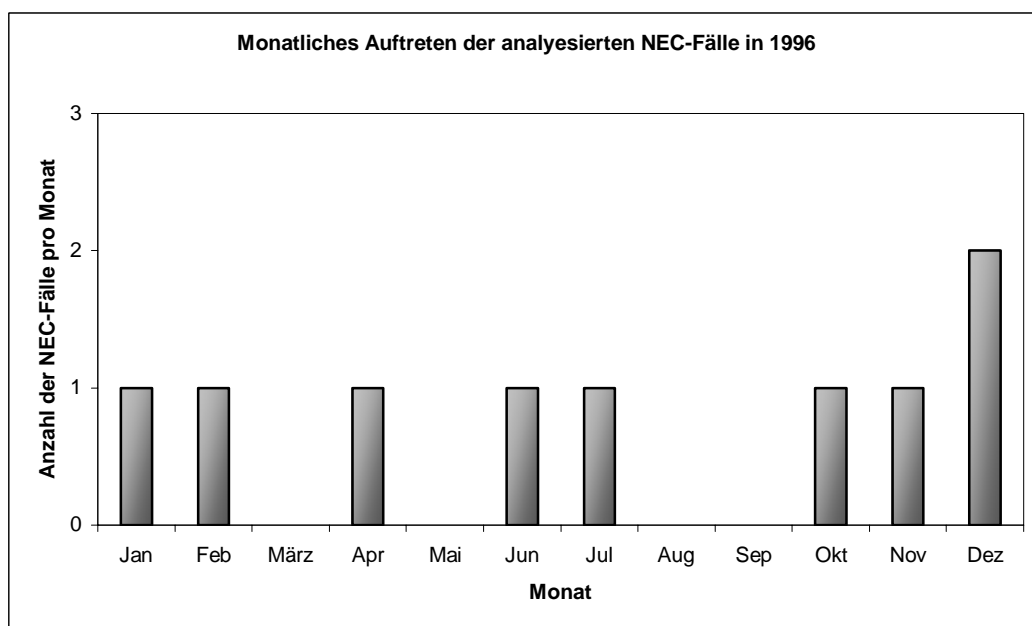


Diagramm 12: Monatliches Auftreten der analysierten NEC-Fälle in 1996.

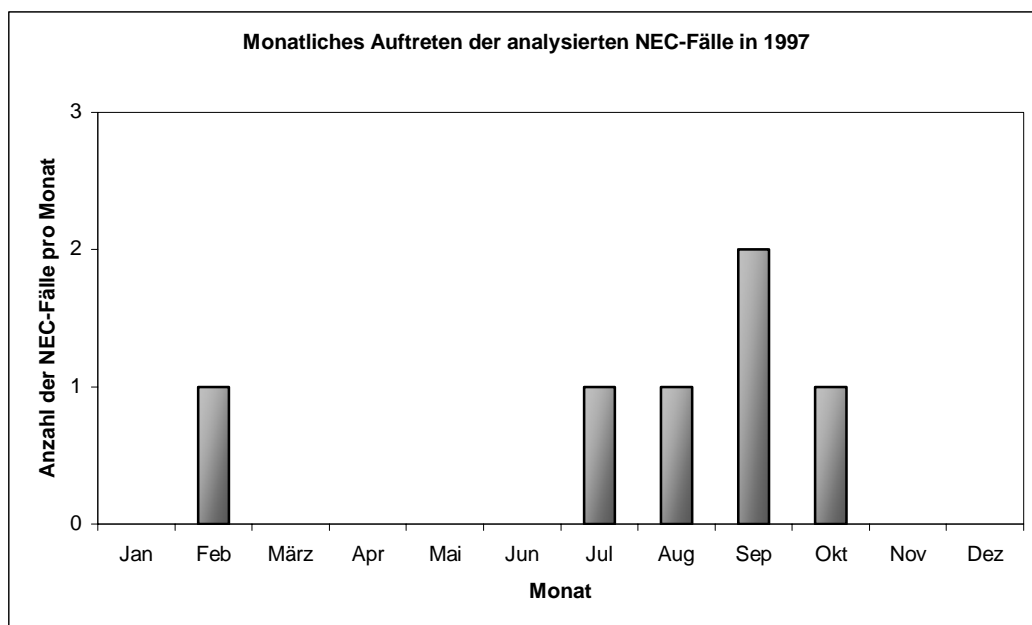


Diagramm 13: Monatliches Auftreten der analysierten NEC-Fälle in 1997.

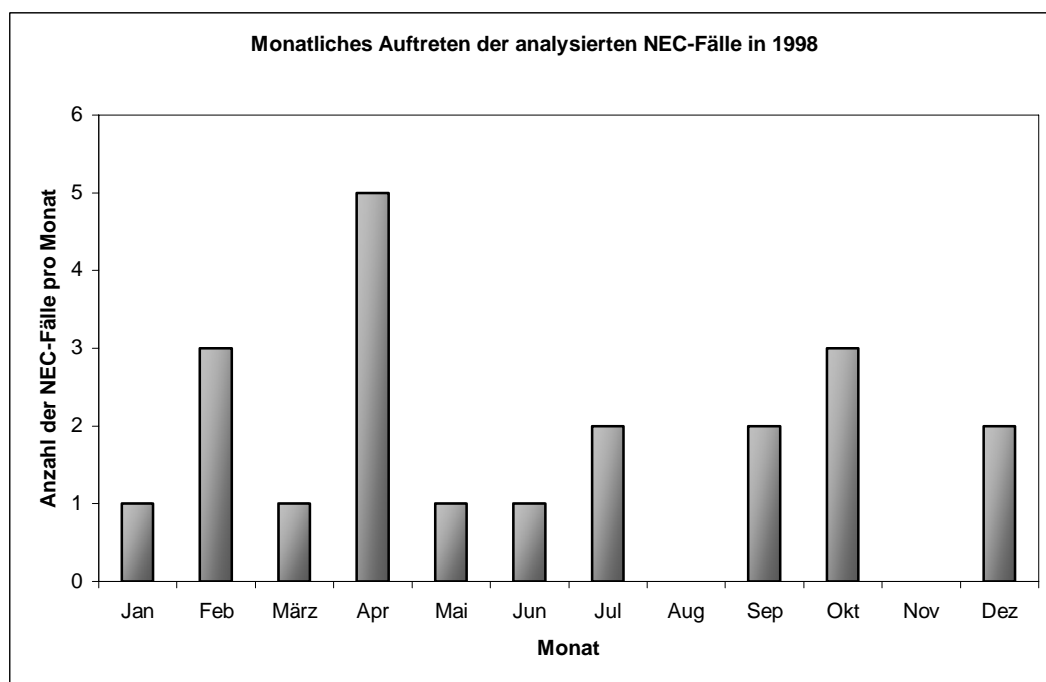


Diagramm 14: Monatliches Auftreten der analysierten NEC-Fälle in 1998.

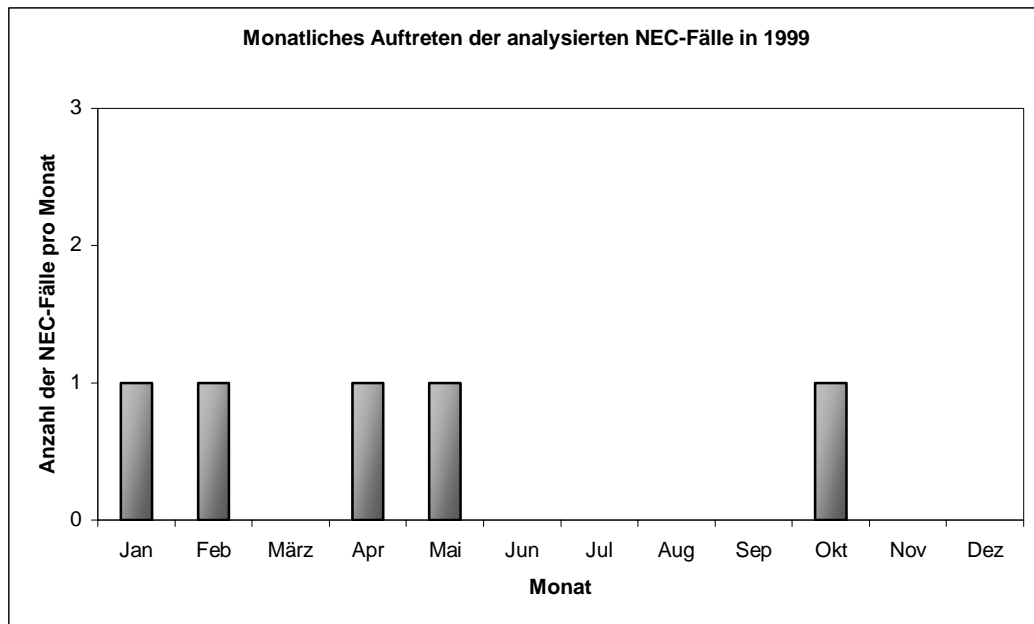


Diagramm 15: Monatliches Auftreten der analysierten NEC-Fälle in 1999.

Klinische Befunde

Die klinischen Symptome und radiologischen Befunde der Patienten mit NEC sind in Tabelle 13 zusammengetragen. Die Daten beziehen sich auf 48 der 51 NEC-Patienten, da bei drei Akten nicht alle notwendigen Informationen zugänglich waren. Die pathognomonische Pneumatosis intestinalis trat in fast $\frac{3}{4}$ des Patientenkollektivs auf, die abdominelle Distension als klinisches Zeichen eines Ileus bei fast 90%.

In den folgenden Graphen wurde der Parameter Schweregrad (Stadieneinteilung nach Bell et al.) im Zusammenhang mit weiteren klinischen Faktoren analysiert. Diagramm 15 zeigt die Schweregrade der NEC im gesamten Patientenkollektiv, Diagramm 17 zeigt die Häufigkeit der sechs Schweregrade in der Patientengruppe, die im Verlauf eine Cholestase entwickelte, und Diagramm 18 in der Patientengruppe ohne Cholestase. Diagramme 19 und 20 beschreiben die Verteilung der Schweregrade aller NEC-Patienten nach Gestationsalter und nach

Geburtsgewicht. Aus dem Verlauf der Regressionsgerade geht die inverse Korrelation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und der Reife, gemessen am Gestationsalter ($r=-0,40$) und am Geburtsgewicht ($r=-0,17$) der Patienten, hervor.

Klinische Symptome	Häufigkeit Häufigkeit		Radiologische Befunde	Häufigkeit Häufigkeit	
	(absolut)	(%)		(absolut)	(%)
Abdominelle Distension	43	89,6	Pneumatoxis intestinalis	35	72,9
marmoriertes / blasses / graues Kolorit	28	58,3	stehende Darmschlingen	15	31,3
Bradykardien	19	39,6	dilatierte Darmschlingen	7	14,6
Blutiger Stuhl	19	39,6	dissoziierte Darmgasverteilung (pathologisch oder physiologisch?)	7	14,6
Galliger Magenrest	15	31,3	freie intraabdominelle Luft	7	14,6
Apnoen	12	25	positives Pneumoperitoneogramm	5	10,4
Vermehrte abdominelle Venenzeichnung	8	16,7	ausladendes Abdomen	3	6,3
Ödeme (generalisiert, peripher, Stamm)	7	14,6	Meteorismus	2	4,2
Ikterus	5	10,4	Mesenterialvenenthrombose	2	4,2
Zentralisiert / zyanotisch	5	10,4	positives Cholangiopneumogramm (Patient hat auch pos. Portopneumogramm)	1	2,1
schmerzempfindliches Abdomen	5	10,4			
Gerötetes Abdomen	4	8,3			
Sichtbare Darmschlingen	3	6,3			
Erbrechen	3	6,3			
tastbare Darmschlingen	2	4,2			
Palpable abdominelle Resistenzen	1	2,1			
Aszites	1	2,1			

Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der klinischen Symptome und radiologischen Befunde der analysierten NEC-Patienten.

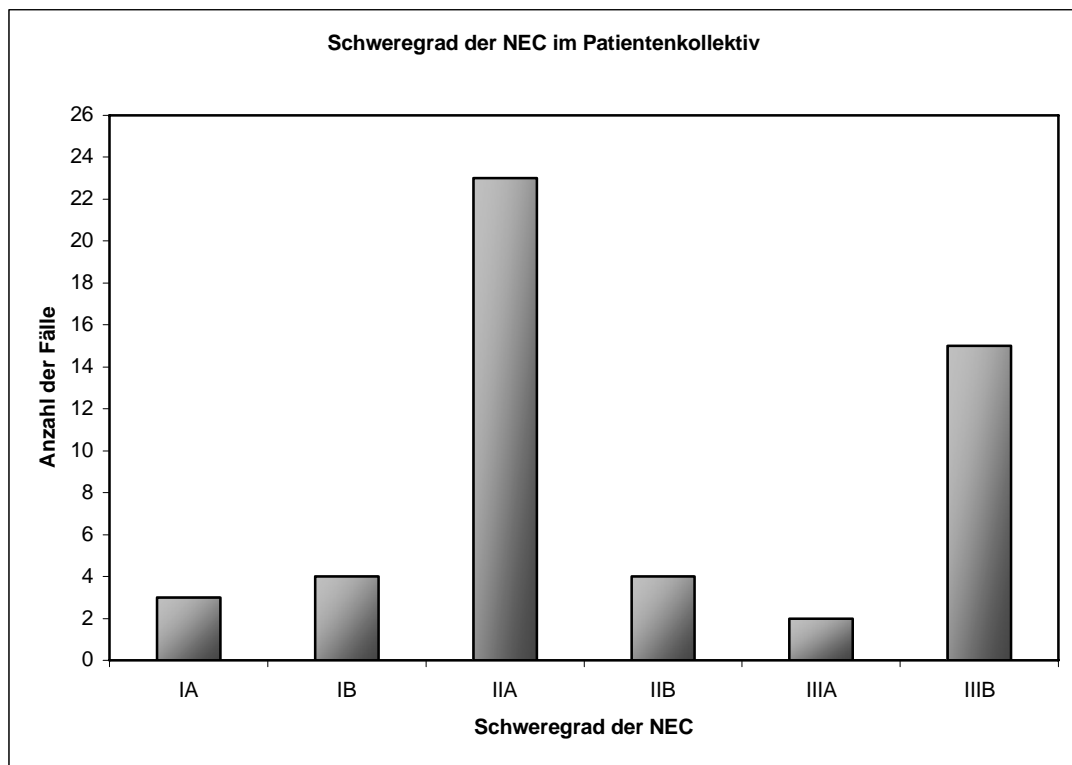


Diagramm 16: Schweregrad der NEC im gesamten Patientenkollektiv

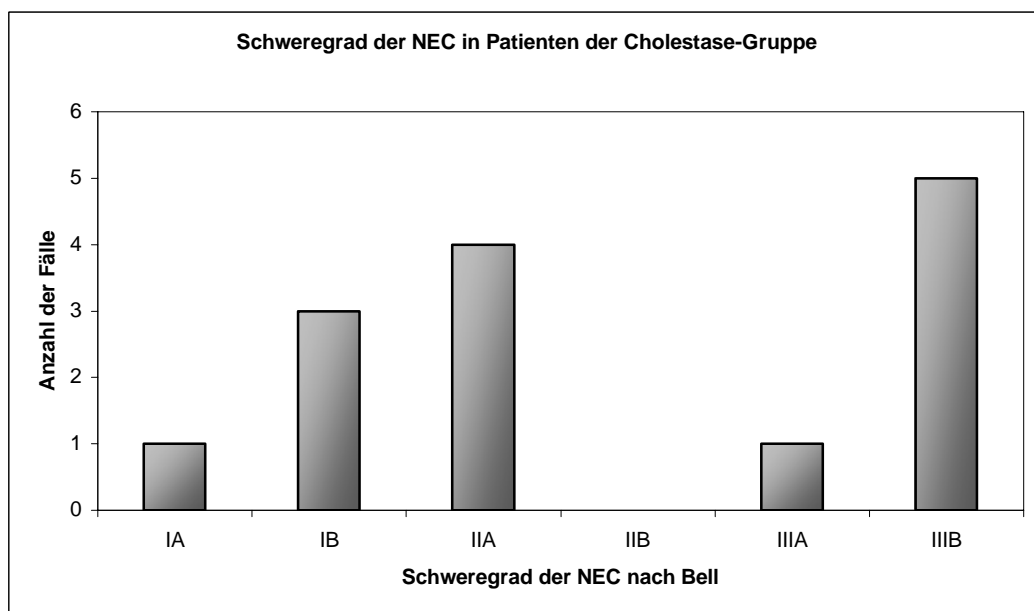


Diagramm 17: Schweregrad der NEC in Patienten, die im Verlauf eine Cholestase entwickelten.

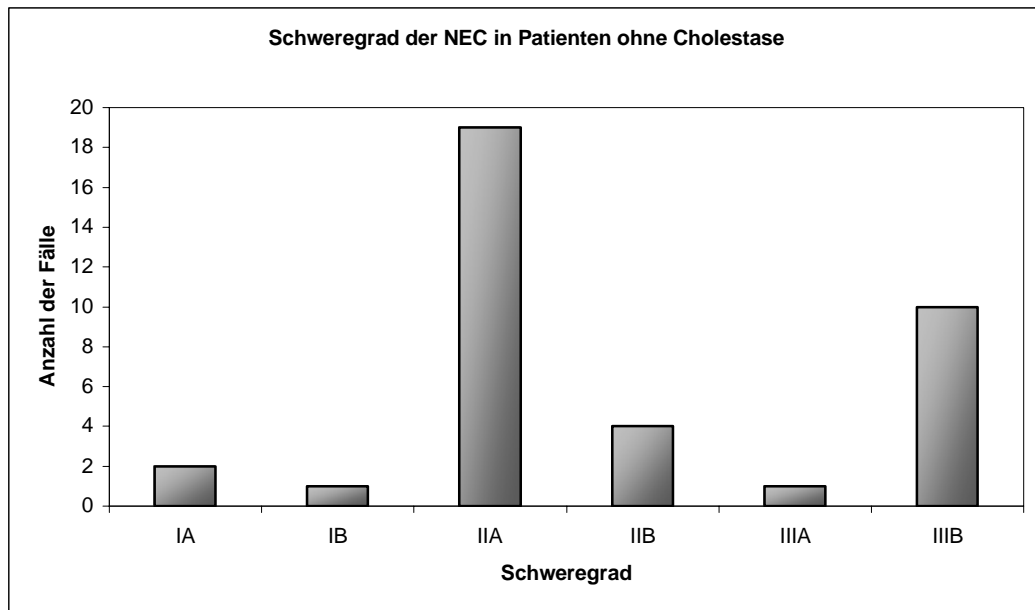


Diagramm 18: Schweregrad der NEC in Patienten, die keine Cholestase entwickelten.

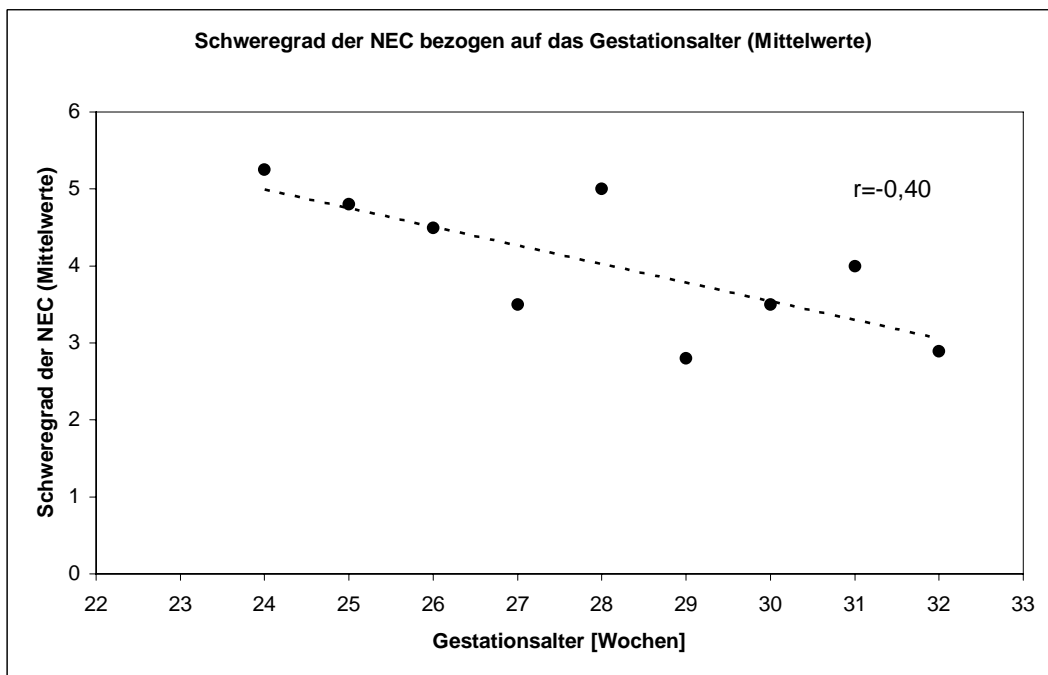


Diagramm 19: Schweregrad der NEC in Bezug auf die Gestationszeit der Patienten. Die Schweregrade 1 bis 6 entsprechen den Stadien IA bis IIIB nach Bell et al., das heißt Schweregrad 1 = IA, 2 = IB, 3 = IIA, 4 = IIB, 5 = IIIA, 6 = IIIB. Die Regressionsgerade ist ebenfalls eingezeichnet.

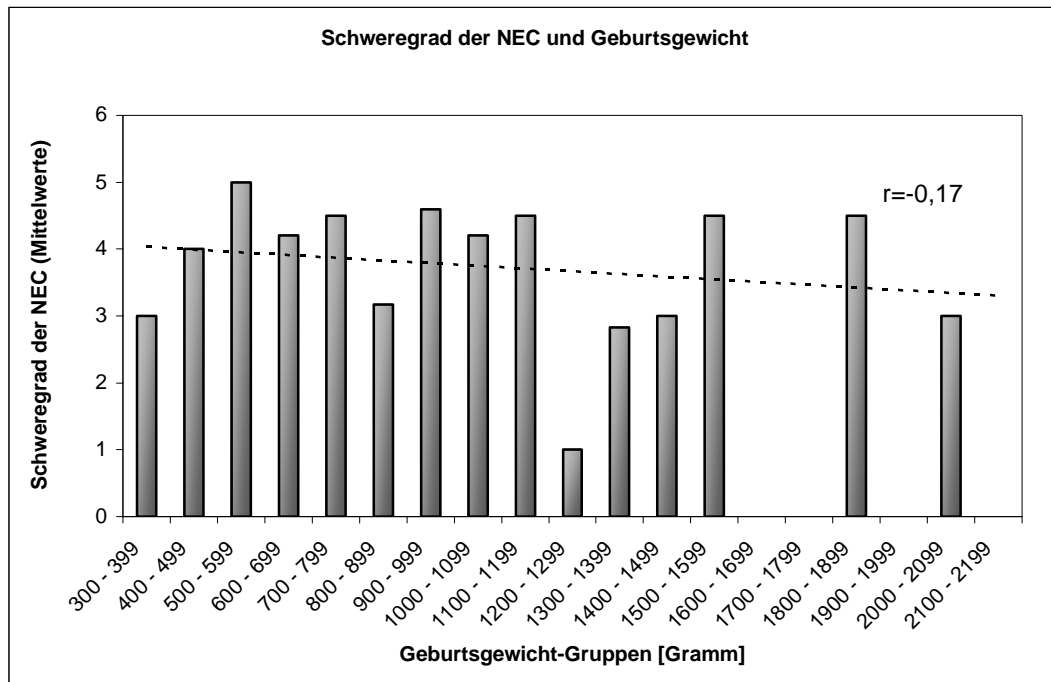


Diagramm 20: Schweregrad der NEC in Bezug auf das Geburtsgewicht der Patienten. Die Schweregrade 1 bis 6 entsprechen den Stadien IA bis IIIB nach Bell et al., das heißt Schweregrad 1 = IA, 2 = IB, 3 = IIA, 4 = IIB, 5 = IIIA, 6 = IIIB. Die Patienten wurden in Intervallen von 100g zusammengefasst und der Schweregrad für jede Gruppe aus den einzelnen Werten gemittelt. Die Regressionsgerade ist ebenfalls eingezeichnet.

12 der Patienten (23,5%) erlitten eine Darmperforation im Rahmen der NEC. Sechs Patienten (11,8%) verstarben während ihres stationären Aufenthaltes (Tabelle 14). Fünf davon verstarben an den Folgen der NEC (Multiorganversagen, DIC, Nierenversagen, Herz-Kreislaufversagen). Der sechste Patient (P983) entwickelte eine Sepsis, die nach einem langen und schweren (Stadium IIIB) Krankheitsverlauf der NEC und einer Cholestase wahrscheinlich auch im Rahmen der NEC entstanden ist. Als Gruppe hatten diese Patienten insgesamt schwerere Krankheitsverläufe als die Überlebenden: IIA, IIIA und 4xIIIB. Wandelt man die

Schweregrade IA bis IIIB in eine numerischen Einteilung um (Schweregrade 1 bis 6), so kann man Mittelwerte für beide Gruppen berechnen. Somit erlitten letal verlaufende NEC-Fälle im Mittel einen Schweregrad von 5,3, nicht letal verlaufende NEC-Fälle hingegen einen Schweregrad von 3,6 ($p=0,01$). Es erscheint naheliegend, dass schwerere Krankheitsausprägungen mit mehr Komplikationen öfter zu einem letalen Ausgang führen als leichtere Fälle.

Patient	Todesursache	Datum NEC	Datum Exitus
P994		16.02.99	
	NEC	Rezidiv 24.02.99	26.02.99
P991	NEC	11.10.99	15.10.99
P965		08.06.96	
	NEC	Rezidiv 13.06.96	05.07.96
P983	Sepsis/NEC	04.09.98	22.01.99
P9819	NEC	21.09.98	26.09.98
P993	NEC	14.05.99	15.05.99

Tabelle 14: Todesursache und –zeitpunkt sowie Zeitpunkt des Auftretens der NEC der sechs betroffenen Patienten.

Bei 15 der 51 untersuchten NEC-Patienten (29,4%) handelte es sich um Mehrlingsgeburten. Das Auftreten der NEC steht in einem statistisch relevanten Zusammenhang mit Mehrlingsgeburten ($p=0,004$), zumal im Zeitraum 1994 bis 1999 von insgesamt 83 Mehrlingen (Suchkriterien waren: Geburtsgewicht bis 2500g und Gestationsalter bis 33 Wochen) 15 (18,1%) und in Einzelgeborenen nur 36 von 490 Säuglinge (7,3%) an NEC erkrankten.

Analyse der Cholestasefälle

Von den 51 Patienten mit NEC entwickelten 14 im Verlauf ihres stationären Aufenthaltes eine Cholestase, was im Vergleich mit der Kontrollgruppe (3 Cholestasefälle bei 51 Patienten) einen statistisch signifikanten Zusammenhang beider Variablen darstellt ($p=0,008$). Dies entspricht 27% des Patientenkollektivs. Weitere Informationen über die Cholestase im Zusammenhang mit der NEC sind in Tabelle 15 zusammengefasst (Zeitabstand in Tagen zwischen dem Auftreten der NEC und dem Auftreten der Cholestase, Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens der Cholestase, Datum und Dauer der totalen parenteralen Ernährung nach NEC, Dauer der Therapie der Cholestase mit Ursodeoxycholsäure). Der Mittelwert für das Alter bei Diagnosestellung der Cholestase beträgt 50 Lebenstage (Max. 88 LT, Min. 2 LT, Median 48,5 LT). Der Zeitabstand zwischen der Diagnosestellung der NEC und der Cholestase rangiert von 0 Tagen bis 65 Tagen (Mittelwert 24d, Median 18,5d).

Die TPE wurde bei 13 der 14 Patienten (92,9%) über einen Zeitraum zwischen 1 und 13 Tagen eingehalten. 12 der 14 Cholestasefälle (85,7%) entwickelten sich ohne zeitgleiche parenterale Ernährung, das heißt die TPE erfolgte im Rahmen der Therapie der NEC und wurde vor dem Auftreten der Cholestase beendet. Die Patienten P971 und P948 fallen hier aus dem Rahmen, da sie als einzige in dieser Gruppe die TPE zum Zeitpunkt der Cholestase einhielten.

Die Therapie mit Ursodeoxycholsäure (UDCS) wurde in 6 der 14 Cholestasefällen durchgeführt (42,9%) und ihre Dauer schwankte zwischen 10 und 64 Tagen.

Nekrotisierende Enterokolitis des Frühgeborenen und Cholestase
V Ergebnisse

Name	Geburts- Datum	Datum NEC	Datum Cholestase	Alter bei Cholestase [Tage]	Zeitabstand zwischen NEC und Cholestase [Tage]	Anfang - Ende der TPE	Dauer der TPE[Tage]	Dauer der Therapie mit Ursodeoxycholsäure [Tage]
P981	18.08.1998	22.10.1998	29.10.1998	72	7	23.10.1998	1	10
P971	18.08.1997	23.09.1997	23.09.1997	36	0	23.09.1997 - 05.10.1997	13	17
P972	30.11.1997	16.01.1998	19.01.1998	48	1	keine TPE	keine TPE	keine UDCS-Therapie
P983	30.07.1998	04.09.1998	26.10.1998	88	52	11.09.1998 - 12.09.1998	2	keine UDCS-Therapie
P989	11.04.1998	10.05.98	25.05.1998	44	15	18.05.1998 - 21.05.1998	4	keine UDCS-Therapie
P9811	24.03.1998	14.04.1998	18.05.1998	55	34	14.04.1998 - 25.04.1998	12	keine UDCS-Therapie
		Rez. 02.05.1998				02.05.1998 - 18.05.1998		64
P9813	07.04.1998	07.04.1998	26.05.1998	49	48	09.04.1998 - 12.04.1998	4	keine UDCS-Therapie
P975	20.08.1997	26.08.1997	17.09.1997	28	22	26.08.1997 - 04.09.1997	10	22
P946	28.09.1994	29.10.1994	01.12.1994	64	33	29.10.1994 - 07.11.1994	10	keine UDCS-Therapie
P948	13.06.1994	16.07.94	22.07.1994	39	6	19.07.1994 - 29.07.1994	12	28
P953	22.06.1995	15.07.1995	21.08.1995	60	37	17.07.1995 - 26.07.1996	10	keine UDCS-Therapie
P966	25.03.1996	17.04.1996	21.06.1996	88	65	18.04.1996 - 23.04.1996	6	keine UDCS-Therapie
						10.06.1996 - 16.06.1996		keine UDCS-Therapie
P969	03.12.1996	14.12.1996	23.12.1996	20	9	16.12.1996	1	keine UDCS-Therapie
P9820	23.07.1998	24.07.1998	02.08.1998	10	8	25.07.1998 - 27.07.1998	3	30

Tabelle 15: Klinische Daten zu den Patienten mit Cholestase.

Desweiteren wurden statistische Zusammenhänge gesucht in Bezug auf die Größe des Zeitintervalls zwischen dem Auftreten der NEC und der Cholestase, dem Geburtsgewicht, dem Gestationsalter und der Dauer der TPE dieser Patienten. Diagramm 21 zeigt die Zeitabstände zwischen der Diagnosestellung NEC und Cholestase. In den vorliegenden Ergebnissen scheinen das Geburtsgewicht und das Gestationsalter keinen Einfluss auf den Zeitabstand NEC-Cholestase gehabt zu haben (Geburtsgewicht: $r=0,14$; Gestationsalter: $r=0,05$). Siehe hierzu die Diagramme 22 und 23. Diagramm 24 stellt die Relation zwischen der Dauer der TPE und dem Zeitabstand zwischen dem Auftreten der NEC und der Cholestase dar. Es besteht eine vernachlässigbar schwache negative Korrelation ($r=-0,08$) zwischen den beiden Variablen.

Die Häufigkeitsverteilung der Cholestasefälle auf das Gestationsalter (Diagramm 25) zeigt ein zweigipfliges Muster mit jeweils drei Patienten mit 27 und 31 Wochen Gestationszeit. Das mittlere Gestationsalter für diese Gruppe

beträgt 28,4 Wochen, bei der Patientengruppe ohne Cholestase 28,4 Wochen, also identische Werte.

Das Geburtsgewicht dieser Patientengruppe ist in Diagramm 26 abgebildet. Es fällt eine Gruppierung in den Gewichtsklassen 600g – 999g auf; 8 von 14 Patienten (57%) hatten ein Geburtsgewicht unter 1000g, eine eindeutige Korrelation zwischen dem Auftreten der Cholestase und dem Geburtsgewicht der Patienten ist jedoch nicht feststellbar ($r=-0,04$). Die Cholestase-Gruppe wog im Mittel 986,9g, die Patientengruppe ohne Cholestase 1037g. Säuglinge mit Cholestase hatten somit insgesamt ein geringeres Geburtsgewicht als diejenigen ohne Cholestase, doch handelt es sich um eine Differenz von lediglich 50,1g ($p=0,68$).

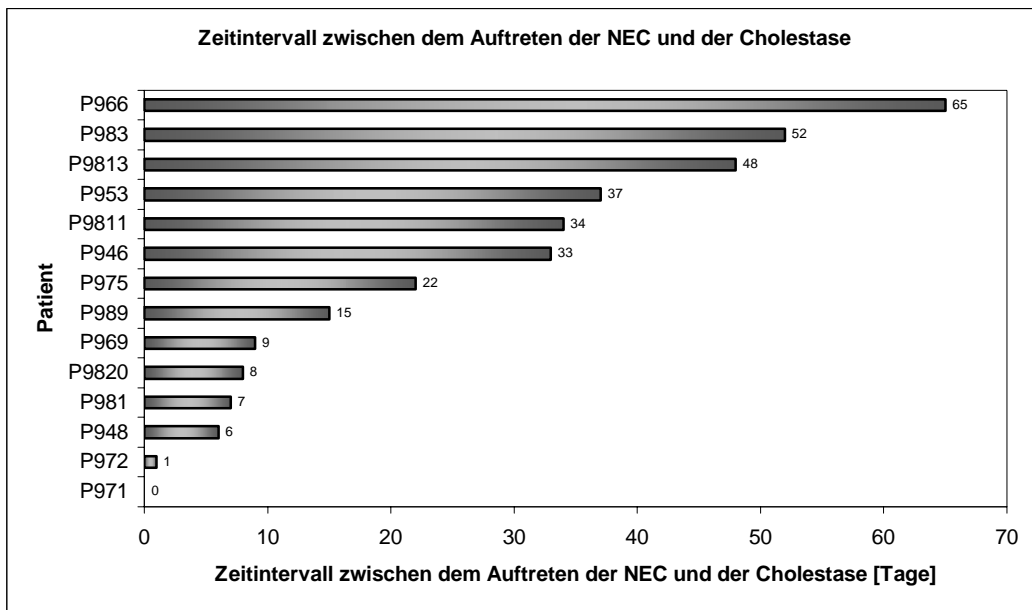


Diagramm 21: Zeitintervall zwischen dem Auftreten der NEC und der Cholestase in 14 Cholestase-Fällen.

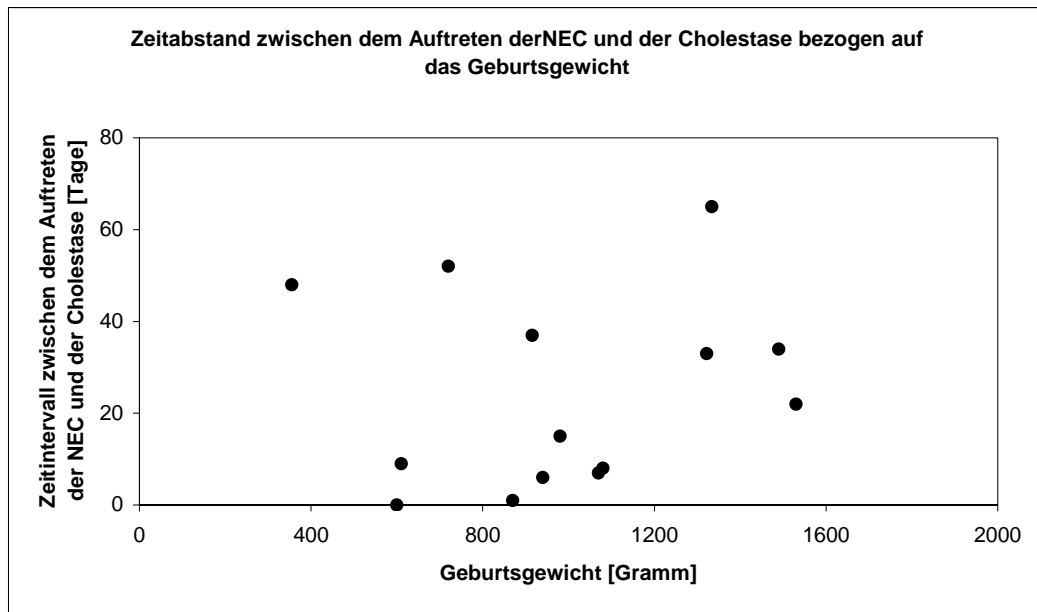


Diagramm 22: Zeitabstand zwischen dem Auftreten der NEC und der Cholestase bezogen auf das Geburtsgewicht in 14 Cholestase-Fällen.

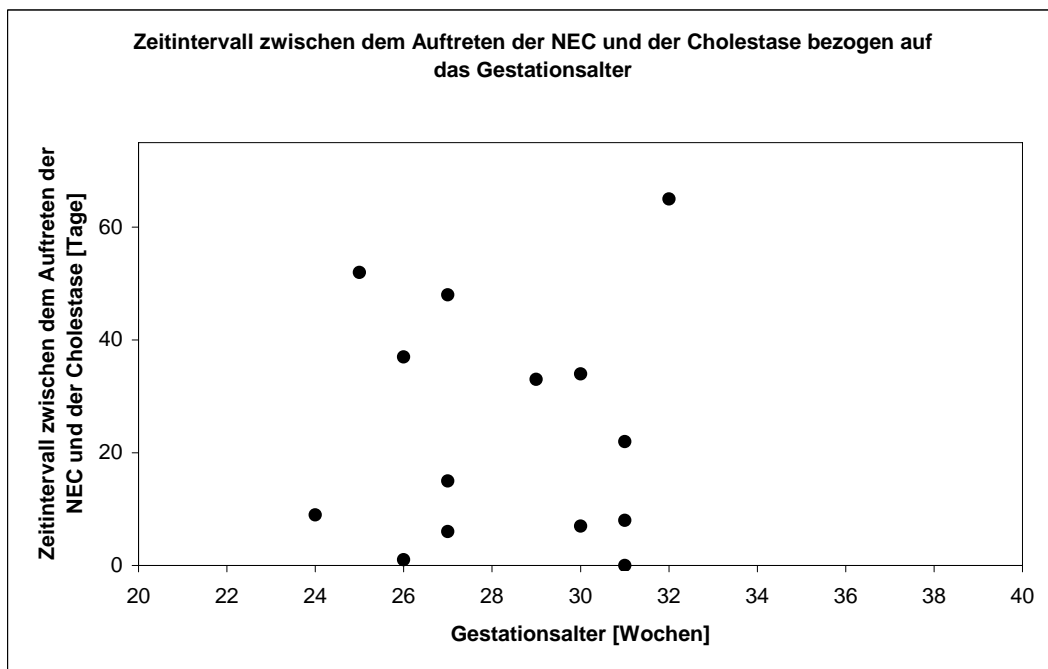


Diagramm 23: Zeitabstand zwischen dem Auftreten der NEC und der Cholestase bezogen auf das Gestationsalter in 14 Cholestase-Fällen.

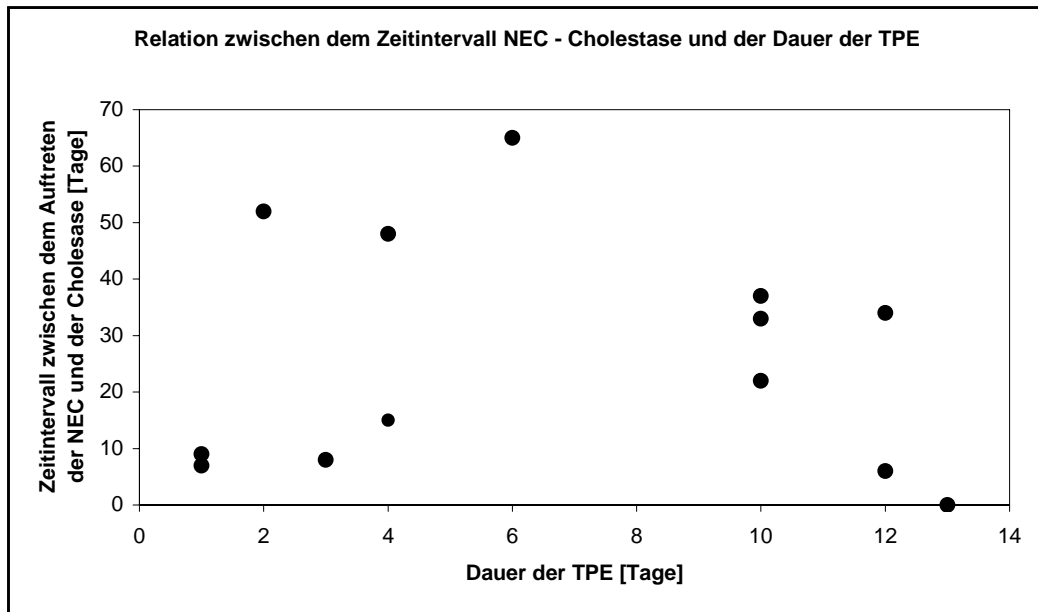


Diagramm 24: Zeitintervall zwischen dem Auftreten der NEC und der Cholestase bezogen auf die Dauer der TPE in 14 Cholestase-Fällen.

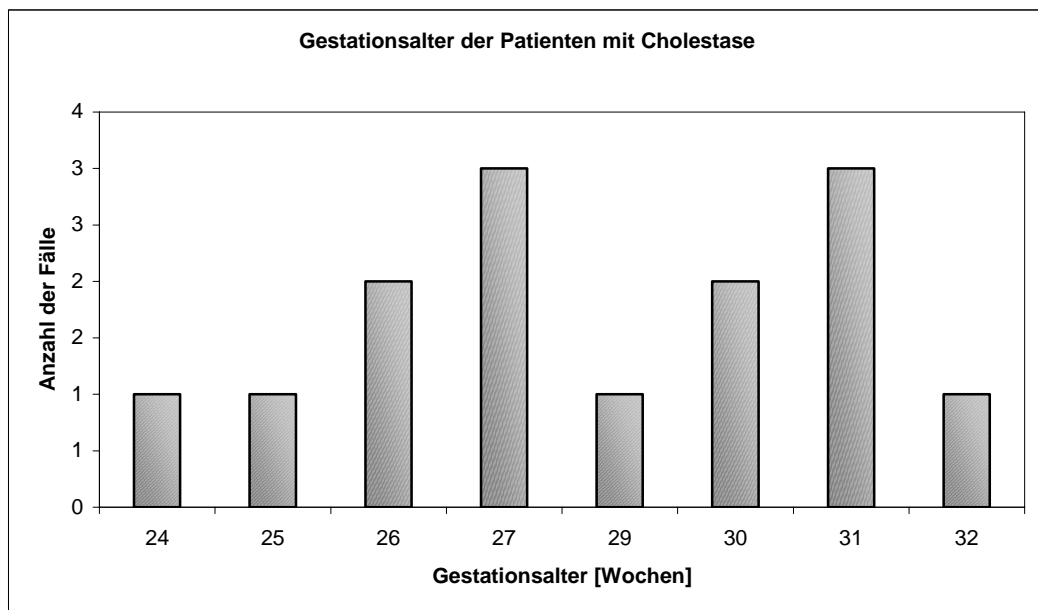


Diagramm 25: Häufigkeitsverteilung des Gestationsalters der Patienten mit Cholestase.

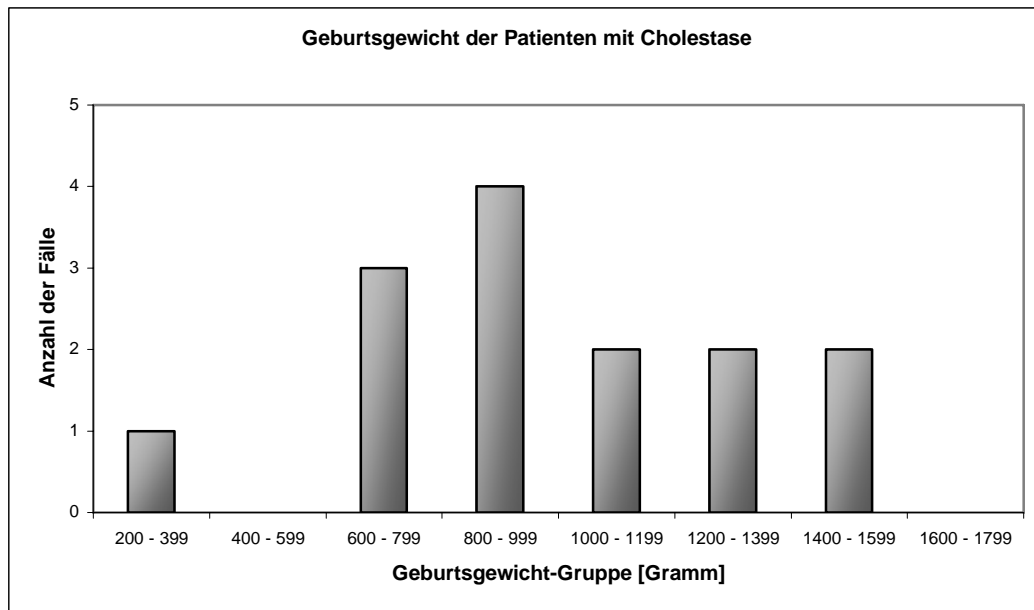


Diagramm 26: Häufigkeitsverteilung des Geburtsgewichts der Patienten mit Cholestase. Die 14 Patienten sind nach Geburtsgewicht in Gruppen gegliedert.

Mikrobiologische Daten

Im Verlauf des stationären Aufenthaltes wurden mikrobiologische Untersuchungen von Blut- und Stuhlproben sowie von diversen Abstrichen durchgeführt, wobei nicht jede als aussagekräftig zu sehen ist. Somit wurden Rachenabstriche (aufgrund der vielfältigen nicht pathologischen Standortflora) nicht in die weitere Auswertung mit einbezogen, im Gegensatz zu Wund- und intraoperativen Abstrichen, Biopsien, Blutkulturen, Anal- und Rektalabstrichen. Tabelle 16 gibt einen Überblick des Erregerspektrums der Patientengruppe mit NEC.

Erreger	Häufigkeit	rel. Anteil (%)
Enterobacter cloacae	7	15,2
Staphylococcus epidermidis	5	10,9
Rotavirus	5	10,9
Adenovirus	3	6,5
Klebsiella pneumoniae	2	4,4
Mucor spezies	2	4,4
Escherichia coli	2	4,4
Staphylococcus aureus	2	4,4
Enterobacter spezies	1	2,2
Klebsiella spezies	1	2,2
Candida albicans	1	2,2
Acinetobacter baumannii	1	2,2
Astrovirus	1	2,2
Klebsiella oxytoca	1	2,2
koag.-neg. Staphylococcus	1	2,2
Pseudomonas aeruginosa	1	2,2
kein Erreger isoliert	17	33,3
keine Angabe	1	2,2

Tabelle 16: Identifizierte Mikroorganismen in NEC-Patienten.

In den nächsten beiden Abbildungen (Tabellen 17 und 18) sind die gleichen Ergebnisse nochmals getrennt aufgeführt für die Patienten, die im Verlauf noch eine Cholestase entwickelten und diejenigen ohne Cholestase. Der Erreger *Enterobacter cloacae* tritt in 4 von 11 (36,4%) Cholestasepatienten auf, in der Gruppe ohne Cholestase jedoch nur in 3 von 36 (8,3%). Dieses Ergebnis suggeriert eine stärkere Förderung der Entwicklung einer Cholestase in NEC-Patienten durch *Enterobacter cloacae* als durch andere Erreger ($p=0,05$).

Erreger	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit[%]
Enterobacter cloacae	4	36,4
Klebsiella pneumoniae	2	18,2
Rotavirus	2	18,2
Staphylococcus aureus	1	9,1
Acinetobacter baumannii	1	9,1
Adenovirus	1	9,1
Staphylococcus epidermidis	1	9,1

Tabelle 17: Identifizierte Erreger und deren Häufigkeit in NEC-Patienten, die eine Cholestase entwickelten. Die Daten beziehen sich auf 11 verfügbare Akten. 3 der 14 Cholestase-Fällen konnten nicht vollständig ausgewertet werden.

Erreger	Absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
Staphylococcus epidermidis	4	11,1
Enterobacter cloacae	3	8,3
Rotavirus	3	8,3
Adenovirus	2	5,6
Klebsiella oxytoca	1	2,8
Klebsiella spezial	1	2,8
koagulase-neg. Staphylokokken	1	2,8
Enterobacter spezial	1	2,8
Pseudomonas aeruginosa	1	2,8
Candida albicans	1	2,8
Astrovirus	1	2,8
Mucor spezial	1	2,8
Kein Erreger isoliert	16	44,4

Tabelle 18: Identifizierte Erreger und deren Häufigkeit in NEC-Patienten, die keine Cholestase entwickelten. Die Daten sind auf 36 Akten bezogen, eine war nicht vollständig verfügbar.

Insgesamt erlitten 12 der NEC-Patienten einzelne oder multiple Darmperforationen. Tabelle 19 zeigt das Erregerspektrum in dieser Gruppe. Tabelle 20 führt dieselbe Information für die sechs verstorbenen Patienten auf. Vergleicht man die Häufigkeit des Bakteriums Enterobacter cloacae in dieser

Gruppe (50%) mit den Patienten, die die NEC überlebt haben (8,9%), so ergibt sich ein Zusammenhang zwischen Erreger und letalem Krankheitsverlauf ($p=0,03$). In der Gruppe, die eine Darmperforation im Rahmen der NEC erlitt, erscheint dieser Zusammenhang weniger ausgeprägt ($p=0,08$).

Die sieben Patienten, bei denen *Enterobacter cloacae* als Erreger identifiziert worden ist, schienen zudem einen schwereren Krankheitsverlauf zu erleiden. Klassifiziert man die Schweregrade IA bis IIIB in einem numerischen System (IA=1, IB=2, IIA=3, IIB=4, IIIA=5, IIIB=6), so kann man für diese Patienten einen Mittelwert von 5,6 berechnen. Im Vergleich dazu ergibt sich für die Patienten ohne *Enterobacter cloacae* ein Mittelwert von 3,6. Für *Staphylococcus epidermidis* ergeben sich die Werte 4,6 (Patienten mit *Staphylococcus epidermidis*) und 3,8 (übrige NEC-Patienten), für Rotaviren 3,6 (Patienten mit Rotavirus) und 3,9 (übrige NEC-Patienten).

Erreger	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	33,3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	16,7
<i>Candida albicans</i>	1	8,3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	8,3
koag.-neg. Staphylokokken	1	8,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	8,3
Adenovirus	1	8,3
Rotavirus	1	8,3
<i>Enterobacter spezie</i>	1	8,3
kein Erreger isoliert	2	16,7

Tabelle 19: Identifizierte Erreger in NEC-Patienten mit Darmperforation.

Erreger	absolute Häufigkeit
Enterobacter cloacae	3
Enterococcus faecalis	1
Mucor species	1
Klebsiella species	1
Klebsiella oxytoca	1
Enterobacter species	1
Pseudomonas aeruginosa	1

Tabelle 20: Identifizierte Erreger in NEC-Patienten mit letalem Krankheitsverlauf.

2. Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus 51 Patienten, die keine NEC entwickelt hatten. Diese Säuglinge wurden wegen ihrer Frühgeburtlichkeit und den damit assoziierten Komplikationen stationär behandelt. Das Geburtsgewicht reichte von 540g bis 2170g und das Gestationsalter rangierte zwischen 24 und 32 Wochen (Tabelle 21).

Zum Vergleich mit dem Patientenkollektiv mit NEC stehen in der darauf folgenden Tabelle 22 die Mittelwerte und Mediane für dieselben Angaben. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind minimal. Die Differenz des mittleren Gestationsalters beträgt 0,4 Wochen, der Median und die Spitzenwerte sind identisch. In Bezug auf das mittlere Geburtsgewicht besteht die Differenz in 167g, in Hinsicht auf den Median der Geburtsgewichte 97,5g.

Nekrotisierende Enterokolitis des Frühgeborenen und Cholestase
V Ergebnisse

Patient	Geburtsdatum	Gestationsalter (Wochen)	Geburtsgewicht (Gramm)	Patient	Geburtsdatum	Gestationsalter (Wochen)	Geburtsgewicht (Gramm)
K941	20.09.94	27	950	K9713	31.10.97	27	1035
K942	30.10.94	29	1260	K9714	11.11.97	28	1130
K951	06.02.95	26	805	K9715	30.12.97	29	945
K952	01.05.95	26	980	K981	09.01.98	26	920
K953	12.05.95	25	700	K982	28.01.98	31	1765
K954	21.06.95	27	821	K983	05.03.98	32	1220
K955	29.07.95	28	1270	K984	29.03.98	24	620
K961	03.05.96	31	1260	K985	07.04.98	32	1680
K962	23.08.96	30	1500	K986	15.04.98	25	865
K963	22.09.96	32	1697	K987	26.04.98	33	1300
K964	08.11.96	31	1800	K988	14.05.98	28	880
K965	15.11.96	24	680	K989	28.05.98	31	1570
K966	17.11.96	32	1470	K9810	15.06.98	30	1660
K967	06.12.96	25	850	K9811	01.07.98	29	1250
K971	01.01.97	31	1600	K9812	07.07.98	31	1290
K972	08.02.97	31	1390	K9813	27.07.98	31	1080
K973	12.03.97	32	2170	K9814	22.08.98	31	1830
K974	25.05.97	30	1170	K9815	24.08.98	32	2110
K975	22.05.97	26	540	K991	17.02.99	26	720
K976	23.06.97	27	1080	K992	28.03.99	26	800
K977	11.07.97	25	1020	K993	17.05.99	28	1010
K978	22.09.97	32	1940	K994	29.05.99	26	750
K979	08.09.97	28	1100	K995	03.06.99	31	1960
K9710	18.09.97	28	885	K996	11.08.99	28	856
K9711	22.09.97	24	655	K997	07.10.99	28	1010
K9712	30.10.97	27	850				

Tabelle 21: Geburtsdatum, Gestationsalter und Geburtsgewicht der Patienten der Kontrollgruppe.

	Geburtsgewicht [Gramm]		Gestationsalter [Wochen]	
	Kontrollgruppe	NEC-Gruppe	Kontrollgruppe	NEC-Gruppe
Mittelwert	1190,2	1023,2	28,6	28,2
Median	1080	980	28	28
Min / Max	540 / 2170	355 / 2020	24 / 32	24 / 32

Tabelle 22: Vergleich von Geburtsgewicht und Gestationsalter der NEC-Gruppe und der Kontrollgruppe.

Drei Patienten (K951, K974 und K9713) entwickelten eine Cholestase während ihres stationären Aufenthaltes. Diese drei Patienten wiesen ein mittleres

Geburtsgewicht von 1003,3g und ein mittleres Gestationsalter von 27,7 Wochen auf. Im Vergleich dazu sind in Tabelle 23 noch einmal dieselben Angaben für die 48 Patienten ohne Cholestase der Kontrollgruppe dargestellt. Die Cholestase wurde zwischen 8 und 90 Tagen post partum diagnostiziert (Mittelwert 36,3 Tage, im Gegensatz zu 50 Tage in den Cholestase-Fällen der NEC-Gruppe).

Patient	Geburtsgewicht [Gramm]	Gestationsalter [Wochen]	Alter bei Diagnosestellung der Cholestase [Tage]
K951	805	26	90
K9713	1035	27	8
K974	1170	30	11
Mittelwerte	1003	27	36
Mittelwerte der Patienten ohne Cholestase	1201	28	

Tabelle 23: Geburtsgewicht, Gestationsalter und Alter bei Diagnosestellung der Cholestase der drei Patienten der Kontrollgruppe. Mittelwerte dieser Angaben sind sowohl für die Patienten mit als auch für diejenigen ohne Cholestase dargestellt.

VI. Diskussion

In dieser Studie sollte die Cholestase besondere Berücksichtigung finden. Wir fanden in unserem Kollektiv, dass über ein Viertel (27,45%) der Patienten mit NEC an Cholestase erkrankten. Im Vergleich dazu trat die Cholestase in der Kontrollgruppe von unreifen Kindern in nur 3 Patienten auf (5,88% der Kontrollgruppe). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,008$).

Diese Ergebnisse lassen auf einen pathophysiologischen Zusammenhang beider Krankheitsbilder schließen, wobei die Cholestase als Folge der NEC auftritt. Sowohl die aktuellen als auch die älteren Publikationen zum Thema NEC und Cholestase deuten wiederholt auf ein gemeinsames Auftreten beider Erkrankungen hin, doch galt bisher immer die Annahme, dass die Cholestase die Folge der TPE im Rahmen des NEC-Managements sei.

Im Gegensatz dazu trat in unserem Kollektiv die Cholestase in 13 der 14 Fälle (93%) erst nach Absetzen der TPE auf, was diese als Ursache der Cholestase sehr unwahrscheinlich erscheinen lässt, zumal die TPE-induzierte Cholestase nur während der parenteralen Ernährung und nicht erst im Anschluss an diese auftritt^[103]. Auch wenn der cholestatische Zustand selbst nach Absetzen der TPE und nach Wiedereinführung oraler Ernährung weiterbestehen kann (Lirussi et al.^[126] beschrieben eine Rückbildung der TPE-induzierten Leberdysfunktion in nur 36% der Fälle), so entsteht die Cholestase trotzdem nur während des Einsatzes der TPE, was in unseren Patienten nicht der Fall war.

Moss, Das und Raffensperger^[127] untersuchten 1996 24 NEC-Patienten mit und ohne TPE-assoziiierter Cholestase in einer retrospektiven Studie. Es stellte sich heraus, dass hepatische Schäden auch in den Patienten ohne TPE auftraten. Die Autoren kamen zur Schlussfolgerung, dass die NEC alleine eine funktionelle

Cholestase (d.h. nicht obstruktiv bedingt) und histologisch nachweisbare Leberschäden provozieren kann, die nicht mit dem spezifischen fortschreitenden Schaden der TPE identisch ist. Zudem erhöht die NEC die Empfindlichkeit der Leber auf die schädigenden Einflüsse der TPE. Moss et al. kommentierten diese Beobachtungen jedoch nicht weiter, und erstaunlicherweise ist noch keine weitere Forschungsarbeit diesem Zusammenhang beider Erkrankungen nachgegangen. Weitere Studien untersuchten die Cholestase in Bezug auf die TPE, ohne jedoch die NEC als mögliche Ursache zu berücksichtigen.

Die genaue Pathogenese der hepatobiliären Dysfunktion im parenteral ernährten Säugling ist immer noch umstritten. Es werden heute vier verschiedene ätiologische Komponenten diskutiert:

1) Die gastrointestinale Dysfunktion beruht auf der fehlenden oralen Nahrungszufuhr und der damit verbundenen Erniedrigung diverser gastrointestinaler Hormone^[128] (Enteroglukagon, Glukagon, Gastrin, Motilin, Neurotensin, GIP) sowie auf einer ungenügenden Stimulation des Gallensäuretransportes an der kanalikulären Membran der Leberzelle^[129]. Außerdem bewirkt diese hormonelle Störung im Gastrointestinaltrakt eine Permeabilitätsveränderung in der Mukosa, die die Translokation von Darmbakterien erleichtert und es somit auch infolge von Bakterienbesiedlung und Endotoxämie zur Leberschädigung kommen kann.

2) Die Komponenten der Infusionslösung selbst wirken hepatotoxisch. Vor allem die Lipid- und Aminosäurezusammensetzung erscheint hier wesentlich zu sein^[130, 131], zumal parenteral verabreichte Aminosäuren über verschiedene Mechanismen dosisabhängig den Gallefluss hemmen: Methionin hemmt den transmembranösen Gallensäuretransport am Hepatozyten, Tryptophanmetabolite

steigern den Tonus des Sphinkter Oddi, die Endorganwirkung von Cholezystokinin wird durch Aminosäuren herabgesetzt. Glutamin scheint einen besonders wichtigen protektiven Effekt auf die Mukosa des Darms zu haben, da alleine der Glutamintransport, im Gegensatz zu anderen Aminosäuren im Ileum, nach einwöchiger Nahrungskarenz sich nicht reduziert^[132].

3) Die Erkrankung, die die TPE erforderlich macht, spielt selbst eine wichtige Rolle in der Entstehung der Cholestase^[130].

4) In neueren Studien hat man außerdem festgestellt, dass Polyvinylchlorid (PVC) enthaltende Infusionsmaterialien durch die Freisetzung von Di-(2-ethylhexyl)-Phthalat (DEHP) toxisch wirken. Es handelt sich um Substanzen, die zu PVC hinzugefügt werden, um eine erhöhte Flexibilität und Resistenz der Materialien zu erlangen. Es ist bekannt, dass diese Phthalate in Tierversuchen karzinogen und teratogen wirken, Fruchttod auslösen und toxisch auf die Gonaden wirken können. Problematisch ist die Tatsache, dass das Ausmaß ihrer Auswirkungen auf den menschlichen Organismus noch sehr unvollständig charakterisiert worden ist und kontrovers diskutiert wird. Das Risiko, das mit der Aufnahme von Phthalaten verbunden ist, kann nur aus von Tierexperimenten erhaltenen Daten extrapoliert werden. Zudem sind die schädigenden Effekte in Tieren unterschiedlich von Spezies zu Spezies, und in hohem Maß abhängig von Art der Substanzzufuhr und dem Alter des Tieres zum Zeitpunkt der Exposition. Selbst die am Menschen erhaltenen Daten sind kontrovers, da zur Messung der Blut- und Gewebekonzentration der Phthalate unterschiedliche Ergebnisse erzielt wurden^[118, 119, 120, 133]. Selbst die freigesetzte Menge aus Infusionsmaterialien ist nicht konstant, sondern schwankt erheblich in Abhängigkeit der Temperatur und der Dauer der Infusionsbehandlung – von 27°C auf 33°C nimmt die DEHP-

Freisetzung von 422,78microg/mL auf 540,78microg/mL zu, und die Extraktionsrate von DEHP beträgt in den ersten vier Stunden 25,44microg/mL, nach 24 Stunden 478,1microg/mL^[134].

Die Phthalate könnten somit zu einer Leberschädigung in Neugeborenen beitragen und letztendlich eine Cholestase begünstigen, doch sind zum einen die gemessenen Gewebekonzentrationen der Substanzen in der Leber sehr gering, und zum anderen ist es noch nicht gelungen, die Cholestase tatsächlich auf DEHP zurückzuführen. Diese DEHP-haltigen Materialien werden heute in den Kliniken gemieden, wurden bis vor einigen Jahren jedoch noch verwendet. Es ist im Rückblick schwer zu beurteilen, ob die hier untersuchten Patienten solchen Substanzen noch ausgesetzt wurden. Womöglich trifft dies auf einen geringen Teil der Fälle vom Anfang des letzten Jahrzehnts noch zu, doch es kann anhand der heute bekannten Fakten angenommen werden, dass dieser Aspekt keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse dieser Studie hatte.

Zwei der drei Patienten mit Cholestase in der Kontrollgruppe wurden zum Zeitpunkt der Cholestase ausschließlich parenteral ernährt, der erste aufgrund eines operativen Eingriffes (Darmteilresektion bei Volvulus) über 5 Tage und letzterer im Rahmen einer Sepsis über 7 Tage. Der dritte Patient entwickelte die Cholestase in der Folge eines Amnioninfektionssyndromes (AIS) am achten Lebenstag. Die Ursache der Cholestase in diesen Fällen zwar nicht eindeutig feststellbar, zumal zwei der Säuglinge an Infektionen litten und zwei parenteral ernährt wurden, doch besteht wahrscheinlich ein kausaler Zusammenhang zur Nahrungspause und zur Infektion, da beide für die Entstehung einer Cholestase verantwortlich sein können.

Im Gegensatz zur TPE-induzierten Cholestase steht in diesem Zusammenhang die sich unabhängig von einer parenteralen Ernährung entwickelnden Cholestase des Neugeborenen. Die bekannten Fakten und Hypothesen zur Pathogenese der Cholestase heben vor allem die Prämaturität der Patienten, eine infektiöse Komponente und Schädigung des hepatobiliären Systems durch Ischämie und Reperfusion hervor.

Das bereits 1975 durch Santulli^[26] vorgeschlagene Konzept des ischämischen Ereignisses in der Pathogenese der NEC postuliert, dass die Vorschädigung der Darmwand durch eine Episode mit Mangeldurchblutung des Mesenteriums die Keiminvasion des Gewebes erleichtert.

Frühgeborene machen oft eine intrapartale Asphyxie mit folgender Hypoxie durch. Atemnotsyndrom und respiratorische Insuffizienz durch eine gestörte oder unzureichende Lungenreifung, lebensbedrohliche Bradykardien und Apnoen, eine generelle Kreislauf labilität und Vasospasmen und Thrombosierungen im Mesenterium bei Umbilikalarterienkatheterisierung sind keine Seltenheit auf einer neonatologischen Intensivstation und stellen mögliche ischämische Episoden der Organe des Verdauungstraktes dar. Die durch die Anoxie hervorgerufene intrazelluläre ATP-Depletion und folgende Zytoskellettschädigung ist bei Reoxygenierung zunächst reversibel und kann zu einer Organerholung führen. Das metabolisch gestörte Gewebe bildet jedoch bei Sauerstoffzufuhr vermehrt reaktive Sauerstoffradikale, die inflammatorische Reaktionen auslösen und den sogenannten Reperfusionsschaden nach sich ziehen^[135].

Die Leber als Teil des Versorgungsgebietes des Truncus coeliacus unterliegt ähnlichen Durchblutungsbedingungen wie der Darm. Der Zufluss aus der Vena portae ist auch abhängig von der Mesenterialzirkulation. Ischämien vor allem

der proximalen Darmanteile können durchaus auch die Leber mit einbeziehen, und eine Zentralisation des Kreislaufes bedingt nicht nur eine Reduktion des Blutflusses im Darm, sondern auch der Leber. Dasselbe Ereignis, das bei NEC zur Ischämie im Intestinum führt, kann auch die Leber betreffen und dort ebenfalls einen Ischämie-Reperfusionsschaden verursachen, der für eine Cholestase prädisponiert. Die Asphyxie in Neugeborenen ist bereits in diversen Studien mit der neonatalen Cholestase ursächlich in Zusammenhang gebracht worden, obwohl der genaue Pathomechanismus noch nicht völlig geklärt ist^[136, 137]. Es handelt sich somit um einen weiteren Risikofaktor, den die Cholestase und die NEC gemeinsam haben und in deren Pathogenese verwickelt ist.

Die Rolle der Präamaturität in der Entstehung der Cholestase beruht auf der Unreife und daher verminderten Aktivität diverser Transportsysteme des Hepatozyten, vor allem aber der zellulären Glukuronidierung^[138], der Aufnahme, Synthese und Exkretion von Gallensäuren^[139, 140], sowie der Aufnahme des intrazellulären Transportes von Bilirubin; zudem ist im Neugeborenen die Bilirubinproduktion bezogen auf das Körpergewicht signifikant erhöht und die enterale Absorption von Bilirubin verstärkt^[141]. Weiterhin ist in Hinsicht auf die Pathogenese jeglicher hepatischer Affektionen beim Frühgeborenen an das noch unreife Immunsystem zu denken^[29, 142, 143], das sowohl eine unzureichende Infektabwehr als auch überschießende Entzündungsreaktionen aufweist^[30, 31, 32, 33].

In dieser Studie wiesen die Cholestasepatienten Gestationszeiten zwischen 24 und 32 Wochen mit einer mittleren Gestationszeit von 28,3 Wochen auf, was demjenigen der NEC-Patienten ohne Cholestase (28,2 Wochen) und der Kontrollgruppe entspricht. Innerhalb der NEC-Gruppe bestand in dieser Hinsicht

kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Cholestase ($p=0,88$). Die drei Cholestasefälle in der Kontrollgruppe fallen durch geringere Werte für das mittlere Geburtsgewicht und das mittlere Gestationsalter als die übrigen 48 Patienten der Kontrollgruppe auf und bringen die Rolle der Präamaturität in der Entstehung der Cholestase noch einmal zum Ausdruck.

Die Präamaturität als Risikofaktor für die Cholestase ist somit in den untersuchten NEC-Patienten durchaus gegeben, schließlich handelte es sich ausschließlich um Frühgeborene. Allerdings fehlt hier der Vergleich mit einer reiferen Patientengruppe mit Gestationszeiten >33 Wochen, um eine Korrelation zwischen Gestationsdauer und dem Auftreten der Cholestase feststellen zu können.

8 Fälle (57%) hatten ein Geburtsgewicht unter 1000g (ELBWI, d.h. extremely low birth weight infant), 5 Fälle (36%) hatten ein Geburtsgewicht zwischen 1000g und 1500g (VLBWI, d.h. very low birth weight infant) und 1 Fall wog bei Geburt unter 2500g (LBW infant, d.h. low birth weight infant). Aus den Angaben von Diagramm 26 (S.76) geht hervor, dass Säuglinge mit Cholestase insgesamt ein geringeres mittleres Geburtsgewicht als diejenigen ohne Cholestase hatten, doch handelt es sich um eine Differenz von lediglich 50,1g ($p=0,68$). Es ist innerhalb der an NEC erkrankten Patientengruppe nur eine geringe inverse Korrelation zwischen dem Auftreten der Cholestase und dem Geburtsgewicht feststellbar ($r=-0,04$).

Die durch infektiöse Ereignisse hervorgerufenen Schädigungen des Hepatozyten sind vor allem im Rahmen der Sepsis bereits untersucht worden. Es wurde festgestellt, dass die inflammatorische Reaktion bei Sepsis den hauptsächlichsten Schädigungsmechanismus in der Leber darstellt. Die durch

Endotoxämie vermittelte Entzündungsreaktion führt zur Bildung proinflammatorischer Zytokine (vor allem IL-1beta, IL-6, IL-10 und TNF-alpha), die im Leberparenchym durch Interaktion mit den zum Teil noch unreifen Membrantransportsystemen zur Cholestase führen^[144, 145]. Die Endotoxine selbst sind potente hepatotoxische Substanzen, die Apoptose und Nekrose im Lebergewebe induzieren^[146] und somit auch durch direkte Einwirkung weiter zur Schädigung der Hepatozyten beitragen. Außerdem reduzieren sie den basolateralen und kanalikulären Gallensäuren- und Anionentransport der Hepatozyten und Gallengansepithelien^[147], was die Ausscheidung der Gallensäuren weiter vermindert.

Im Falle der NEC können sowohl Endotoxine als auch in der entzündlich veränderten Darmwand gebildete Zytokine die unreife Leber des Frühgeborenen über das Pfortadersystem erreichen und dort über die genannten Mechanismen zur Entstehung einer Cholestase beitragen. Diese Reaktionskette wäre bei Frühgeborenen womöglich von besonderer Bedeutung, da die unreifen Enterozyten auf inflammatorische Stimuli mit einer exzessiven Zytokinproduktion reagieren^[30, 31, 32, 33]. Diese überschießende Zytokinbildung in der Darmwand wird als ein wichtiger Teil der Pathogenese der NEC vermutet und könnte ebenso bei der Cholestase eine wichtige Rolle spielen, da die Zytokine über die Vena portae die Leber erreichen und dort ebenso eine schädliche Entzündungsreaktion auslösen können. Die bei NEC häufig auftretenden Komplikationen verstärken die Hyperbilirubinämie noch, vor allem die Hämolyse und die disseminierte intravasale Koagulation. Ebenso tragen Bluttransfusionen und lebertoxische Medikamente zu diesem schädigenden Prozess bei^[144].

Die in der gesamten NEC-Gruppe identifizierten Erreger sind in Tabelle 16 (S.77) aufgeführt. Es handelt sich dabei um Keime und Viren, die auch von Candy et al. als bei NEC häufig identifizierte Erreger beschrieben worden sind. Auffallend ist die Tatsache, dass in unseren Patienten keine obligaten Anaerobier, insbesondere Clostridien, identifiziert worden sind, wo diese doch zu den typischen mit NEC assoziierten Mikroorganismen gehören^[48]. Das Erregerspektrum der NEC-Gruppe unterscheidet sich insgesamt nicht wesentlich von demjenigen der Patienten, die eine Darmperforation oder einen letalen Krankheitsverlauf erlitten. Betrachtet man jedoch die prozentuale Erregerhäufigkeiten der jeweiligen Patientengruppen, so ergibt sich für den Erreger *Enterobacter cloacae* eine statistische Korrelation mit einem letalem Krankheitsverlauf ($p=0,03$) und eine weniger starke Korrelation mit dem Auftreten einer Darmperforation ($p=0,08$). Weiterhin lässt sich dieser Erreger mit einem schwereren Krankheitsverlauf assoziieren, da Patienten mit *Enterobacter cloacae* einen mittleren Schweregrad der NEC von 5,6 (numerische Schweregradeinteilung der Bell-Stadien: IA=1, IB=2, IIA=3, IIB=4, IIIA=5, IIIB=6) aufwiesen, im Gegensatz zu den übrigen Patienten, die einen mittleren Schweregrad von 3,6 aufwiesen ($p=0,001$). Bei den Patienten mit *Staphylococcus epidermidis* ergaben sich ähnliche Ergebnisse: Patienten mit diesem Erreger ergaben einen mittleren Schweregrad von 4,6, die übrigen Patienten ergaben einen mittleren Schweregrad von 3,8 ($p=0,27$). Die Prüfung einer eventuellen Korrelation zwischen dem Schweregrad der NEC und dem Auftreten der Cholestase ergab allerdings kein signifikantes Ergebnis. Die Cholestase-Patienten hatten einen mittleren NEC-Schweregrad von 3,86, die ohne Cholestase einen mittleren NEC-Schweregrad von 3,84 ($p=0,97$).

In der Cholestase-Gruppe tritt *Enterobacter cloacae* in 36,4% der Fälle auf, im Gegensatz zu 8,3% der übrigen Patienten ($p=0,05$). Der Erreger ist somit auffällig stark mit NEC-Patienten, die eine Cholestase entwickelten, assoziiert. Unter den 14 Patienten, die eine Cholestase entwickelten, traten die gram-negativen, fakultativ anaeroben Stäbchenbakterien *Enterobacter cloacae* in 4 und *Klebsiella pneumoniae* in 2 Fällen auf. Es handelt sich um Erreger von nosokomialen Infektionen, die in Frühgeborenen mit dem Auftreten der Cholestase in Verbindung gebracht worden sind^[148]. Als gram-negative Bakterien gehören sie zu einer Gruppe von Erregern, die Lipopolysaccharide (LPS) in der äußeren Membran ihrer Zellwand besitzen. LPS bestehen aus drei makromolekularen Anteilen, deren in diesem Zusammenhang wichtigster Vertreter das Lipid A, auch als Endotoxin bezeichnet, ist^[149].

Die Schlussfolgerung aus diesen mikrobiologischen Daten ist eine Assoziation des Erregers *Enterobacter cloacae* mit einem schwereren und komplikationsreicheren Verlauf der NEC, zumal unter den betroffenen Patienten der Schweregrad höher war und Darmperforationen und letale Ausgänge der NEC häufiger waren. Außerdem entwickelten NEC-Patienten, bei denen *Enterobacter cloacae* identifiziert wurde, häufiger eine Cholestase als Patienten mit anderen Erregern, was wahrscheinlich mit dem schwereren Krankheitsverlauf der NEC in diesen Patienten und der somit auch ausgeprägteren Schädigung der Leber zusammenhängt. Die bereits bekannte Assoziation dieses Keims mit der neonatalen Cholestase^[148] und die Tatsache, dass es sich um ein endotoxinbildendes Bakterium handelt^[149], bestärken mit diesen Ergebnissen die Vermutung, dass die NEC-assoziierte Cholestase des Frühgeborenen unter anderem auch auf einer infektiösen, vermutlich durch Endotoxine vermittelte Komponente beruht. Die

Schädigung des Lebergewebes kann durch die Endotoxin- und Zytokinausschwemmung aus dem mit NEC befallenen Darm über die Pfortader erklärt werden und stellt wahrscheinlich einen wichtigen Teil des pathogenetischen Zusammenhanges zwischen dem Auftreten der Cholestase in Frühgeborenen und der NEC dar.

Das gemeinsame Auftreten beider Krankheitsbilder im Frühgeborenen beruht womöglich auch auf den zusammentreffenden Risikofaktoren in dieser Patientengruppe, nämlich die Prämaturität, das heißt die noch nicht vollständig ausgebildete Funktionstüchtigkeit verschiedener Organsysteme, und den perinatalen Komplikationen, die bei Frühgeborenen häufig auftreten. Im Darm führt diese Unreife zu einer Imbalance zwischen den schädigenden und den protektiven Mechanismen der Mukosa^[29], so dass die Keiminvasion und die Entstehung einer NEC erleichtert werden. In der Leber sind nach heutigen Erkenntnissen neben der noch schwachen Immunabwehr vor allem die reduzierte Aktivität der zellulären Transportmechanismen^[99, 138, 139, 140, 141] für die Pathogenese der Cholestase maßgeblich. In beiden Organen trägt derselbe Risikofaktor, die Prämaturität, zur Ausbildung der beiden Krankheitsbilder bei und fördert somit auch deren gemeinsames Auftreten in Frühgeborenen.

Das Erkranken an NEC führt in Darm und Leber zu mehreren, durch die multifaktorielle Genese der NEC bedingten pathologischen Veränderungen. Auch die Cholestase unterliegt einer multifaktoriellen Pathogenese, die in der hier dargestellten Hypothese mit derjenigen der NEC verflochten ist und das Auftreten der Cholestase im Frühgeborenen als eine Folge der NEC, unabhängig von der TPE, erklären könnte. Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Hypothese

gemeinsamer Schädigungsmomente (ischämisches Ereignis und darauffolgende Inflammation) und Risikofaktoren (Prämaturität), die sowohl den Darm als auch die Leber betreffen. Die Inflammation im Darm kann durch eine überschießende Zytokinproduktion über den venösen Abfluss die Leber mit einbeziehen und zur Entstehung der Cholestase beitragen. Die bakterielle Komponente in der Pathogenese der NEC kann über Endotoxine, die auch die Leber über die Pfortader erreichen, die Hepatozyten sowohl direkt als auch über die Induktion einer Entzündungsreaktion schädigen.

Zur Bestätigung dieser Hypothese sind prospektive Studien notwendig, die die Qualität der Entzündungsreaktion in der Leber und Endotoxine und Zytokine in der Vena portae bei NEC-Patienten nachweisen. Interessant wäre hier die Überprüfung einer eventuellen Korrelation zwischen der Zytokinkonzentration in der Pfortader und dem Ausmaß der Entzündungsreaktion in der Leber sowie dem Auftreten der Cholestase. Laut unseren Ergebnissen sollte dem Erreger *Enterobacter cloacae* in diesem Zusammenhang besondere Aufmerksamkeit gelten, zumal er eine stärkere Gewebeschädigung zu verursachen vermag. Der Stellenwert der TPE in der Entstehung der Cholestase bei NEC muss überdacht werden und wird wahrscheinlich, angesichts der besser verträglichen Infusionslösungen, die entwickelt werden, in diesen Fällen zukünftig in den Hintergrund treten. Allerdings müssen hierfür noch weitere Erkenntnisse bezüglich des hepatischen Schädigungsmechanismus sowie dessen genaue Ursache erlangt werden.

Es wurden in dieser Studie ausschließlich Frühgeborene mit bis zu 33 Wochen Gestationszeit post menstruationem, das heißt sehr unreife Neugeborene, einbezogen. Selbst innerhalb dieses Patientenkollektivs wurden unterschiedliche

NEC-Inzidenzen abhängig vom Reifegrad der Patienten festgestellt, das heißt, das Risiko für die Entwicklung einer NEC steigt mit abnehmendem Reifegrad bis zu 24 Schwangerschaftswochen kontinuierlich an. Ein weiteres Kriterium für die NEC-Patienten in dieser Studie war ein Geburtsgewicht $\leq 2500\text{g}$. Tatsächlich wurden bis auf 5 Patienten nur Säuglinge gefunden, die bei Geburt unter 1500g wogen, was 90,2% der analysierten Akten entspricht (Diagramm 4, S.57). Mit einem mittleren Geburtsgewicht von 1004g und einem mittleren Gestationsalter von 28,2 Wochen sind diese Patienten unter den very low birth weight infants (VLBWI) einzustufen.

Diese Angaben unterstreichen die große Bedeutung der Unreife als Risikofaktor für die Entstehung der Erkrankung. Es ist bekannt, dass vorwiegend Frühgeborene an NEC erkranken^[21]; Holman et al. beobachteten, dass 90% der an NEC erkrankten Säuglinge Frühgeborene waren^[22]. Dies ist Ausdruck eines noch nicht voll funktionstüchtigen Immunsystems und der noch fragilen Mukosabarriere im Darm^[28, 29]. Auch dies wird in folgenden Ergebnissen bestätigt und durch eine deutliche inverse Korrelation des Auftretens der NEC nicht nur mit dem Gestationsalter ($r=-0,83$), sondern auch mit dem Geburtsgewicht ($r=-0,43$) statistisch belegt.

Der Reifegrad zeigt bei unseren Daten auch Auswirkungen auf den Schweregrad der Erkrankung. Das Gestationsalter korreliert invers mit dem Schweregrad der NEC ($r=-0,40$), ebenso wie, in geringerem Maße, das Geburtsgewicht ($r=-0,17$). Diesen Daten zufolge scheint das Gestationsalter einen größeren Einfluß auf die Entstehung und das Ausmaß der NEC zu haben als das Geburtsgewicht. Die Dauer der Schwangerschaft als Maß für den Reifegrad des Feten ist für die diversen pathogenetischen Faktoren (Stabilität der Kreislaufregulation, Immunkompetenz des Organismus, etc.) offenbar von größerer

Bedeutung als das Geburtsgewicht. Die Reife der Darm- und Leberfunktionen sind wesentlicher durch die Reifungszeit in utero als durch das Körpergewicht zum Geburtszeitpunkt definiert. Die schwächere Regenerationsfähigkeit und das limitierte Abwehrvermögen dieser Patienten gegenüber Noxen wie Infektion und Ischämie führen zu stärkeren Gewebeschädigungen und einer schnelleren Keiminvasion in den Organismus und demnach auch zu einem schwereren Krankheitsverlauf der NEC.

Es verstarben 6 Patienten (11,8%) an der NEC oder ihren Folgen. Diese letal verlaufenden Fälle wiesen schwerere Krankheitsverläufe als die übrigen auf (der mittlere Schweregrad betrug in diesen sechs Fällen 5,3 im Vergleich zu 3,7; $p=0,01$). Es erscheint naheliegend, dass stärkere Krankheitsausprägungen mit mehr Komplikationen öfter zu einem letalen Ausgang führen als leichtere Fälle.

Die NEC trat in 16,7-26,7% der Neugeborenen der 24.-26. Schwangerschaftswochen auf. In den weiteren Gruppen reiferer Frühgeborenen sinkt dieser prozentuale Anteil der NEC-Fälle bis auf 9,6% bei Kindern mit 32 Schwangerschaftswochen ab. Der auffällige Spitzenwert der Frühgeborenen von 26 Schwangerschaftswochen (26,7%) scheint eine Folge der geringen Patientenzahlen zu sein (siehe Tabelle 8, S.54). Es wurden jeweils 30 Patienten mit 25 und mit 26 Wochen Gestationszeit gefunden, entsprechend mit 5 und 8 NEC-Fällen je Gruppe. Diese Differenz von lediglich 3 Fällen macht bei der geringen Größe der Gruppen bereits 10% aus. Solch ein Muster im Gestationsalter des Patientenkollektivs wird in der Literatur nicht beschrieben.

Die Präamaturität bzw. der Reifegrad beeinflussen nicht nur die Entstehung und das Ausmaß der Erkrankung, sondern auch den Zeitpunkt des Auftretens. In dieser Studie betrug das mittlere Alter bei Diagnosestellung der NEC 27,9 Tage

und der Median 23 Tage post partum, die NEC trat zwischen dem 1. und 122. Lebenstag auf. Es besteht in diesen Ergebnissen eine inverse Korrelation zwischen dem Gestationsalter und dem Alter der Patienten bei Diagnosestellung der NEC ($r=-0,32$), das heißt unreifere Neugeborene erkrankten später als reifere Neugeborene an NEC. Dies deckt sich mit bereits publizierten Artikeln. De Curtis et al.^[25] beobachteten ebenfalls diese inverse Korrelation, allerdings rangierte das Alter bei Auftreten der NEC in ihrer Studie von 2 bis 37 Tagen bei einem Mittelwert von 7 ± 3 Tagen.

Diese Abweichung von den in der Literatur angegebenen Werten lässt sich auf die Tatsache zurückführen, dass in unserer Studie ausschließlich Säuglinge mit einem Gestationsalter ≤ 33 Wochen beachtet worden sind. Im Gegensatz dazu stehen die Publikationen von De Curtis et al. und Kliegman R. M.^[24, 25], die auch Neugeborene mit über 35 Wochen Gestationszeit einbezogen und somit ein entsprechend niedrigeres mittleres Manifestationsalter von 7 ± 3 Tagen erhielten, da reifere Neugeborene die NEC im Schnitt früher entwickeln. De Curtis et al. fanden, dass in den Patienten mit mehr als 35 Wochen Gestationszeit die NEC ausschließlich innerhalb der ersten fünf Lebenstage diagnostiziert wurde.

Die spontane intestinale Perforation ist ein von der NEC abzugrenzendes Krankheitsbild, das vorwiegend in der ersten Lebenswoche auftritt und hauptsächlich Frühgeborene mit niedrigem Geburtsgewicht befällt. In der noch unklaren Pathogenese der SIP scheint vor allem die Ischämie eine wichtige Rolle zu spielen und sie ist auf intra- und peripartale Ereignisse, die Asphyxie und Gewebhypoxie nach sich ziehen, zurückgeführt worden^[86, 87, 88]. Das ischämische Ereignis in den betroffenen Darmabschnitten hat demnach wahrscheinlich einen zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten der SIP in den darauffolgenden

Lebenstagen. In unserem Kollektiv wurden 6 Patienten (11,76%) in den ersten 7 Tagen postpartum mit NEC diagnostiziert. Wären mehr Fälle in diesem Zeitraum aufgetreten, so würde dies für eine wichtigere Rolle der Ischämie in der Pathogenese der NEC sprechen. Obwohl einige dieser Patienten womöglich eine nicht erkannte SIP erlitten, sind die übrigen 88,24% der NEC-Fälle jedoch relativ gleichmäßig auf die folgenden Wochen verteilt, was dem vermuteten multifaktoriellen Entstehungsmechanismus der NEC mehr Relevanz verleiht.

Die epidemiologischen Daten der NEC zeigen eine auffällige Gruppierung im Jahre 1998. Allein in diesem Jahr traten 21 Fälle, das heißt 41,2% der analysierten NEC-Fälle des Zeitraumes 1994 bis 1999, auf. 7 dieser Fälle ereigneten sich in den Frühlingsmonaten, die übrigen verteilen sich in etwa gleichmäßig auf die anderen Monate. Diese zeitliche und örtliche Häufung stellt eine Epidemie dar, da innerhalb eines begrenzten Zeitraumes überdurchschnittlich viele NEC-Fälle aufgetreten sind. Die Keime, die in diesen Fällen identifiziert worden sind, ebenso wie deren relative Häufigkeitsverteilung in dieser Gruppe, entsprechen jedoch weitgehend denen des Gesamtkollektivs. Trotz der auffällig hohen Fallzahl in diesem Jahr kann kein einzelner Keim hierfür verantwortlich gemacht werden. In Abschnitt II.3 wurde bereits erwähnt, dass trotz der angenommenen infektiologischen Komponente einer Infektion in der Ätiologie der NEC in NEC-Epidemien nur relativ selten ein einheitlich vorkommender Keim identifiziert werden kann^[44, 45]. Die Publikationen, die zwar eine Epidemie, aber keinen einheitlichen Erreger identifizieren konnten, können diese Gegebenheit letztendlich nicht erklären. In dieser Hinsicht schließt sich unsere Studie letzteren an.

Die Fälle jedoch, in denen ein gemeinsamer ursächlicher Erreger gefunden wurde, sprechen für die infektiöse Komponente in der Pathogenese der NEC. Es gibt in der aktuellen Literatur auch Publikationen, die epidemisches Auftreten der NEC mit einem spezifischen Erreger, der in allen betroffenen Säuglingen isoliert werden konnte, beschreiben. Gregersen et al.^[150] berichtet über sechs Neonaten, die in einem zweimonatigen Intervall in 1998 in einer neonatologischen Station an NEC erkrankten. In allen sechs Patienten wurde in Blutkulturen *Klebsiella pneumoniae* identifiziert. Elf Patienten einer anderen Klinik entwickelten innerhalb von 25 Tagen eine Rotavirus-assoziierte NEC. Der Erregernachweis erfolgte aus Stuhlproben mittels ELISA^[151]. *Enterobacter cloacae* wurde ebenfalls bereits in NEC-Epidemien identifiziert^[152].

Bei 17 der von uns untersuchten NEC-Patienten ergaben die mikrobiologischen Untersuchungen keine positiven Ergebnisse. Es ist jedoch bei der NEC trotz ausgeprägten Krankheitsbildes nicht immer ein Erreger identifizierbar, ähnlich wie bei der Früh- und Neugeborenenensepsis. Dieses Phänomen konnte noch nicht ganz erklärt werden, aber es beruht vermutlich auf dem transienten oder intermittierenden Charakter der Bakteriämie, der Entnahme ungenügender Blutmengen für die Blutkultur, sowie einer fehlerhaften Bearbeitung der Probe^[153]. Außerdem ist die Art der Probenentnahme zu bedenken, die von Fall zu Fall unterschiedlich war. Negative Stuhl- und Blutkulturen müssen nicht das Fehlen eines ursächlichen Keimes bedeuten, ebenso wie ein Wundabstrich durch inkorrekte Handhabung kontaminiert werden kann. Hinsichtlich der mikrobiologischen Daten stellen diese Tatsachen mögliche Fehlerquellen dar.

Die Inzidenz der NEC war in männlichen Patienten höher, als in weiblichen (männl. 29, weibl. 22). Ähnliche Ergebnisse wurden auch in den anderen Publikationen angegeben^[21,157]. Die klinischen Symptome, die unsere Patienten darboten, sind auf Seite 64 in Tabelle 13 aufgeführt. In fast 90% der Fälle war eine abdominale Distension erkennbar, knappe 60% zeigten ein grau-marmoriertes, krankes Hautkolorit. Über ein Drittel der Patienten wiesen Blut im Stuhl auf und 31% fielen durch grünliche, gallige Magenreste auf. In 16% war eine verstärkte Venenzeichnung auf dem Abdomen feststellbar. Ebenfalls relativ häufig waren systemische Krankheitsmanifestationen wie Bradykardien und labile Kreislaufregulation, apnoeische Episoden, Ödeme am Stamm oder an den Extremitäten. Weitere, weniger häufige Untersuchungsbefunde waren Zyanose, ikterisches Kolorit, Rötung der Bauchwand, durchschimmernde Darmschlingen, Erbrechen, palpable Resistenzen und Aszites. Dies sind die häufigsten und deutlichsten Symptomkonstellationen, die auf eine beginnende oder bereits manifeste NEC deuten^[154].

Die Pneumatosis intestinalis konnte in 73% der NEC-Fälle festgestellt werden, was sich mit den Ergebnissen von Daneman et al. deckt, der bei 75% aller Patienten dieses Symptom fand^[78]. Dieses Zeichen einer bereits manifesten NEC bestätigt die Diagnose, dient aber infolge des meist späteren Auftretens nicht der Früherkennung der Erkrankung. Stehende, dilatierte Darmschlingen und vermehrtes Darmgas sind weitere Hinweise auf eine NEC, aber aufgrund ihrer Unspezifität nur als Hinweis verwertbar. Diese Befunde traten in 14 – 31% der betroffenen Säuglinge in unserem Kollektiv auf.

In 10% der Fälle konnte Luft im Pfortadersystem nachgewiesen werden, Daneman et al. geben 10–30% an. Dieser Befund wird als schlechter

prognostischer Faktor gewertet, da er mit einer erhöhten Letalität der NEC-Patienten einhergeht^[79]. In unserer Analyse konnte ein positives Pneumoportogramm in fünf Fällen festgestellt werden. Einer dieser Patienten verstarb (20%), doch kann man anhand unserer Ergebnisse nicht auf eine Korrelation zwischen dem Nachweis von Luft in der Pfortader und letalem Verlauf schließen ($p=0,89$). Eine Korrelation des Symptoms positives Pneumoportogramm mit der hier besonders berücksichtigten Cholestase bestand nicht.

Entsprechend den Beobachtungen von Powell et al.^[155] wurde auch in dieser Studie eine höhere NEC-Inzidenz in Mehrlingsgeburten festgestellt. 18,1% der insgesamt 83 aufgenommenen Mehrlinge, die unseren Suchkriterien entsprachen, erkrankten an NEC (im Gegensatz zu 7,3% der übrigen Patienten). Die Erklärung für diesen Befund könnte man in der Tatsache finden, dass Mehrlingsschwangerschaften zum einen die Organismen von Mutter und Foeten stärker belasten und somit die Prädisposition für ischämische Ereignisse und andere Komplikationen höher ist, und zum anderen eine höhere Frühgeburtsrate aufweisen. Da sowohl Prämaturität als auch Ischämie zu den hauptsächlichen Risikofaktoren für die Entstehung der NEC gehören, ist es naheliegend, dass diese Gegebenheit eine höhere Inzidenz der NEC bei Mehrlingsgeburten verursacht. Hier kann eine Parallele zur Pathogenese der Periventrikulären Leukomalazie (PVL) gezogen werden, die ebenfalls durch die Risikofaktoren Asphyxie, Prämaturität, niedriges Geburtsgewicht und insuffiziente Autoregulation der Gehirnperfusion nach hypoxisch-ischämischem Insult und durch Auftreten in der postpartalen Periode charakterisiert ist^[156]. Ähnliche Voraussetzungen, vor allem die Frühgeburtslichkeit, sowie die Ischämie als schädigendes Moment in beiden Erkrankungen deuten bei Mehrlingen auf eine

erhöhte Prädisposition zu ischämischen Schädigungen hin, was letztendlich die NEC begünstigt.

Alle Informationen, die in dieser Studie verwendet wurden, stammen aus einem Archiv von Krankenakten und Arztbriefen, einigen elektronisch gespeicherten Daten, sowie aus den Jahrbüchern der Universitätsklinik Frankfurt/M. Sie sind aus teils handschriftlichen, teils elektronisch eingegebenen und teils gedruckten Dokumenten entnommen worden.

Dieses Verfahren hat somit alle Vor- und Nachteile einer retrospektiven Studie. Die benötigten Befunde und Informationen sind bereits vorhanden und müssen, im Gegensatz zu klinischen patientenbezogenen Studien, nicht erst durch Untersuchungen am Patienten erhoben werden. Sie sind in der Regel schnell und einfach verfügbar und man muss den gespeicherten Akten lediglich die gesuchten Daten entnehmen. Somit ist eine umfangreiche Datenerhebung möglich, die große Zeiträume überbrückt, viele Patienten einbezieht und einen Vergleich der so erhobenen Informationen mit aktuellen Kenntnissen erlaubt.

Dies führt jedoch auch zu Nachteilen, nämlich Übertragungs- und Dokumentationsfehlern, Unleserlichkeiten in den handschriftlichen Dokumenten, zu Informationsverlust durch Schwierigkeiten im Archivierungsprozess, in Umstrukturierungen, die im Lauf der Zeit im Archiv stattfinden, sowie im Prozess der Datenübertragung in ein informatisiertes System. Es sei somit darauf hingewiesen, dass die Datenerhebung aus bereits vorhandenen Unterlagen immer in der Annahme erfolgt, dass diese Dokumentation auch gewissenhaft durchgeführt worden ist und auf ebenfalls korrekt angewandten klinischen Untersuchungen und Befunderhebungen beruht.

VII. Zusammenfassung

Diese retrospektive case-control Studie ist über einen sechsjährigen Zeitraum von 1994 bis 1999 ausgelegt mit der Zielsetzung, eine mögliche Korrelation zwischen dem Auftreten der nekrotisierenden Enterokolitis des Frühgeborenen und der Cholestase festzustellen.

Es wurden in 552 neonatologischen Aufnahmen mit einem Geburtsgewicht $\leq 2500\text{g}$ und einer Gestationszeit ≤ 33 Wochen 51 Patienten mit nekrotisierender Enterokolitis (NEC) identifiziert (8,9% der Aufnahmen mit diesen Auswahlkriterien). Es handelte sich somit ausschließlich um Frühgeborene. Das mittlere Geburtsgewicht betrug 1023g und rangierte von 355g bis 2020g, wobei 90% der Patienten unter 1500g lagen, und die mittlere Gestationszeit betrug 28,2 Wochen (24 bis inklusive 33 Schwangerschaftswochen). Die Inzidenz der NEC war in männlichen Patienten höher als in weiblichen (männl. 29 Fälle, weibl. 22 Fälle).

Von den 51 NEC-Fällen erkrankten 14 Patienten (27%) im Anschluss an die NEC an Cholestase, im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=51, matched pairs-Prinzip), in der 3 Cholestasefälle auftraten (p=0,008). Die Cholestasegruppe wies Gestationszeiten zwischen 24 und 32 Wochen mit einer mittleren Gestationszeit von 28,3 Wochen auf, was demjenigen der NEC-Patienten ohne Cholestase (28,2 Wochen) und der Kontrollgruppe entspricht. 13 der 14 Cholestasefälle (93%) entwickelten sich erst nach Absetzen der totalen parenteralen Ernährung (TPE).

Das Auftreten der NEC korrelierte invers mit dem Gestationsalter ($r=-0,83$) und mit dem Geburtsgewicht ($r=-0,43$), kürzere Gestationszeiten korrelierten mit höherem Manifestationsalter der NEC ($r=-0,32$), ebenso wie ein geringeres Geburtsgewicht ($r=-0,4$). Die NEC trat zwischen 1 und 122 Tagen postpartum auf (Mittelwert 27,9 Tage, Median 23 Tage).

In dieser Studie wurde eine höhere NEC-Inzidenz in Mehrlingsgeburten festgestellt. 18,1% der insgesamt 83 aufgenommenen Mehrlinge, die unseren Suchkriterien entsprachen, erkrankten an NEC (im Gegensatz zu 7,3% der übrigen Patienten).

Die epidemiologischen Daten ergaben eine NEC-Epidemie im Jahre 1998, da 21 Fälle (41,2% des Patientenkollektivs) in diesem Jahr auftraten. Die Keime, die in diesen Fällen identifiziert worden sind, ebenso wie deren Häufigkeitsverteilung in dieser Gruppe, entsprechen jedoch weitgehend denen des Gesamtkollektivs. Trotz der auffällig hohen Fallzahl konnte kein einzelner Erreger für die Epidemie verantwortlich gemacht werden.

Unreifere Säuglinge entwickelten einen schwereren Krankheitsverlauf ($r=-0,40$), und in geringerem Maße auch Patienten mit niedrigerem Geburtsgewicht ($r=-0,17$). Die mikrobiologischen Daten ergaben eine Assoziation des Erregers *Enterobacter cloacae* mit einem schwereren und komplikationsreicheren Verlauf der NEC, zumal unter den betroffenen Patienten der Schweregrad höher war ($p=0,001$) und Darmperforationen ($p=0,08$) und letale Ausgänge der NEC ($p=0,03$) häufiger waren. Außerdem entwickelten diese Patienten häufiger eine Cholestase als die übrigen Patienten ($p<0,05$). Patienten mit *Staphylococcus epidermidis* zeigten ebenfalls schwerere Krankheitsbilder (Schweregrad 4,6 im Vergleich zu 3,8, $p=0,27$).

Von den 51 NEC-Fällen erkrankten 14 Patienten (27%) im Anschluss an die NEC an Cholestase, im Vergleich zur Kontrollgruppe ($n=51$, matched pairs-Prinzip), in der 3 Cholestasefälle auftraten ($p=0,008$). Die Cholestasegruppe wies Gestationszeiten zwischen 24 und 32 Wochen mit einer mittleren Gestationszeit von 28,3 Wochen auf, was demjenigen der NEC-Patienten ohne Cholestase (28,2

Wochen) und der Kontrollgruppe entspricht. 13 der 14 Cholestasefälle (93%) entwickelten sich erst nach Absetzen der totalen parenteralen Ernährung (TPE).

Diese Ergebnisse lassen auf einen pathophysiologischen Zusammenhang beider Krankheitsbilder schließen, wobei die Cholestase als Folge der NEC auftritt. Die Neugeborenencholestase unterliegt einer multifaktoriellen Pathogenese, die in der hier dargestellten Hypothese mit derjenigen der NEC verflochten ist und das Auftreten der Cholestase im Frühgeborenen als eine Folge der NEC, unabhängig von der TPE, erklären könnte.

Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen diese Hypothese gemeinsamer Schädigungsmomente (ischämisches Ereignis und darauffolgende Inflammation, Infektion) und Risikofaktoren (Prämaturität), die sowohl den Darm als auch die Leber betreffen. In beiden Organen trägt derselbe Risikofaktor, die Prämaturität, zur Ausbildung der Krankheitsbilder bei und fördert somit auch deren gemeinsames Auftreten in Frühgeborenen. Im Darm führt diese Unreife zu einer Imbalance zwischen den schädigenden und den protektiven Mechanismen der Mukosa, so dass die Keiminvansion und die Entstehung einer NEC erleichtert werden. In der Leber sind nach heutigen Erkenntnissen neben der noch schwachen Immunabwehr vor allem die reduzierte Aktivität der zellulären Transportmechanismen für die Pathogenese der Cholestase maßgeblich. Außerdem sind beide Organe ähnlichen Durchblutungsbedingungen ausgesetzt, d.h. Ereignisse, die zu einem reduzierten Blutfluss im Mesenterium führen und die die vom Truncus coeliacus abgehenden Gefäße mit einbeziehen, beeinflussen auch die Leber. Die Inflammation im Darm kann durch eine überschießende Zytokinproduktion, die für unreife Neugeborene charakteristisch ist, über den venösen Abfluss die Leber mit einbeziehen und dort zur Entstehung der Cholestase

beitragen. Die bakterielle Komponente in der Pathogenese der NEC kann durch Endotoxine, die die Leber über die Pfortader erreichen, die Hepatozyten sowohl direkt als auch über die Induktion einer Entzündungsreaktion schädigen. Die bereits bekannte und hier nochmals bestätigte Assoziation des Erregers *Enterobacter cloacae* mit der neonatalen Cholestase und die Tatsache, dass es sich um ein endotoxinbildendes Bakterium handelt, bestärken zusammen mit diesen Ergebnissen die Vermutung, dass die NEC-assoziierte Cholestase des Frühgeborenen unter anderem auch auf einer infektiösen, vermutlich durch Endotoxine vermittelten Komponente, beruht.

VIII. Summary

In this retrospective case-control study we analyzed archived data from patients admitted over a six-year time period from 1994 to 1999. The aim of this study was to confirm a possible correlation between the incidence of necrotizing enterocolitis and cholestasis in the premature newborn.

In 552 neonatologic admissions with a birth weight ≤ 2500 g and a gestation time ≤ 33 weeks 51 patients with necrotizing enterocolitis (NEC) were identified (8,9% of admissions with these selection criteria). The mean birth weight was 1023g and ranged from 355g to 2020g with 90% of patients having birth weights inferior to 1500g and the mean gestation time was 28,2 weeks (range: 24-33 weeks gestation). The incidence of NEC was higher in male than in female patients (males: 29, females: 22).

14 of 51 NEC cases (27%) developed cholestasis after NEC, as opposed to 3 patients in the control group ($p=0,008$; control group: $n=51$, matched pairs). The cholestasis group showed gestation periods ranging from 24 to 32 weeks with a mean gestation period of 28,3 weeks, which matched the NEC patients without cholestasis (28,2 weeks) and the control group (28,6 weeks). 13 of 14 cholestasis cases (93%) only appeared after discontinuation of total parenteral nutrition (TPE).

The occurrence of NEC revealed an inverse correlation to both gestation time ($r=-0,83$) and birth weight ($r=-0,43$); shorter gestation periods and decreasing birth weight correlated with higher age at manifestation of NEC ($r=-0,32$ and $r=-0,84$ respectively). NEC emerged between 1 and 122 days post partum (mean 27,9 days, median 23 days).

18,1% of 83 admitted multiple birth-infants with the stipulated criteria for this study (birth weight and gestation time limitations) developed NEC, as opposed

to 7,3% of the remaining patients, thus showing a higher incidence of NEC in these patients.

Epidemiological data showed a NEC epidemic in 1998, when 21 cases of NEC (41,2% of all analyzed patients) occurred in this year. The identified pathogens in those patients did not significantly differ from the overall NEC group. In spite of the conspicuously high number of cases no single causative pathogen could be made responsible for the epidemic.

Increasing immaturity in preterm newborns and to a lesser extent in infants with lower birth weight correlated with graver illness ($r=-0,40$ and $r=-0,17$ respectively). Analysis of microbiological data revealed an association of the bacterium *Enterobacter cloacae* with more severe progression of illness and an increasing rate of complications in NEC patients. These cases achieved higher ratings in Bell's staging system ($p=0,001$) and had significant incidence of intestinal perforation ($p=0,08$) and lethal outcome ($p=0,03$). Furthermore, these patients also developed cholestasis more frequently ($p<0,05$). Patients with *Staphylococcus epidermidis* also showed more serious illness (severity score 4,6 as opposed to 3,8 of remaining patients, $p=0,27$).

These results strongly indicate a pathophysiologic association of NEC and cholestasis, in which cholestasis arises as a consequence of NEC. Both recent and older publications concerning NEC and cholestasis repeatedly mention an associated occurrence of both afflictions, but it was always assumed that cholestasis presents due to TPE in the management of NEC. Cholestasis of the newborn underlies multifactorial pathogenesis which in our hypothesis is interwoven with the pathogenesis of NEC, and both factors could explain the

occurrence of cholestasis in the premature newborn as a consequence of NEC regardless of TPE.

The results of this study support our hypothesis of common damaging events (ischemic episode with consequent inflammation, infection) and risk factors (prematurity) affecting gut and liver. In both organs the risk factor prematurity contributes to the development of the two illnesses and thus also increases their simultaneous manifestation in premature newborns. In the gut this immaturity leads to an imbalance between protective mechanisms of the mucosa and damaging processes increasing the occurrence of NEC. The actual consensus concerning the pathogenesis of cholestasis is that a weak immune system and especially the reduced activity of hepatocellular transport mechanisms are causative of the affliction. Additionally both organs depend on the same blood supply conditions, i.e. events leading to a reduced blood flow in the mesenterium which include the arteries originating in the celiac trunk also affect the liver. Gut inflammation can contribute to the development of cholestasis because of the excessive cytokine production characteristic of premature newborns and its influence on the liver via the venous system of the intestine. The microbiological component in the pathogenesis of NEC, mainly the bacterial endotoxins reaching the liver through the portal vein, can cause hepatic injury either directly or by inducing inflammatory response. The known association of *Enterobacter cloacae* with neonatal cholestasis as confirmed in this study and its endotoxin-producing capability both support the assumption that NEC associated cholestasis of the premature newborn is partly based upon an endotoxin-mediated infectious component.

IX. Literaturverzeichnis

- [1] Siebold JF: Geburtshilfe, Frauenzimmer und Kinderkrankheiten. Leipzig 1825, Heft I, 5:3
- [2] Thelander HE: Perforation of the gastro-intestinal tract of the newborn infant. Am J Dis Child 1891, 58:371
- [3] Agerty HA, Ziserman AJ, Shollenberger CL: A case of perforation of the ileum in a newborn infant with operation and recovery. J Pediatr 1943, 22:233
- [4] Dunn P: Intestinal obstruction in the newborn with special reference to transient functional ileus associated with respiratory distress syndrome. Arch Dis Child 1963, 38:459
- [5] Birtch AG, Coran AG, Gross RE: Neonatal peritonitis. Surgery 1967, 61:305
- [6] Rickham PP: Peritonitis in the neonatal period. Arch Dis Child 1955, 30:23
- [7] Hyde GA Jr, Santulli TV: Idiopathic perforation of the small intestine in the neonatal period. Pediatrics 1960, 28:261
- [8] Kianouri M: Spontaneous rupture of the ileum in a newborn infant: Operation and recovery: Report of a case and review of the literature. J Int Coll Surg 1961, 36:707
- [9] Firor HV, Meyers HA: Perforating appendicitis in premature infants. Surgery 1964, 56:581
- [10] Willi H: Über eine bösartige Enteritis bei Säuglingen der ersten Trimenons. Ann Paediatr 1944, 162:87
- [11] Nixon HH: Ischemic enterocolitis in the newborn. Proc R Soc Med 1970, 63:137

- [12] Waldhausen JA, Herendeen T, King H: Necrotizing colitis of the newborn: Common cause of perforation of the colon. *Surgery* 1963, 54:365
- [13] Desa DJ, Mucklow ES, Gough MH: Neonatal gut infarction. *J Pediatr Surg* 1970, 5:454
- [14] Clement R, Caron J, Richir C, Levy-Lemann S, Duque M: Superacute form of ulcerative hemorrhagic colitis with multiple perforations in a 6 week old infant. *Bull Soc Med Hop Paris* 1958, 74:259-264
- [15] Pauly H: Pneumoperitoneum bei ulzeröser Frühgeborenenenteritis. *Kinderarztl Prax* 1957, 2:69
- [16] Refinetti P, de Carvalho Pinto VA, Moraes R de V: Perforacao intestinal em recém-nascidos prematuros. *Pediatr Pratica* 1953, 24:219
- [17] Rossier A, Sarrot S, Delplanque J: L'enterocolite ulcéronecrotique du premature. *Sem Hop Paris* 1959, 35:1428
- [18] Mizrahi A, Barlow O, Berdon W, Blanc WA, Silverman WA: Necrotizing enterocolitis in premature infants. *J Pediatr* 1965, 66:697-706
- [19] Berdon WE, Grossman H, Baker DH, Mizrahi A, Barlow O, Blanc WA: Necrotizing enterocolitis in the premature infant. *Radiology* 1964, 83:879-887
- [20] Touloukian RJ, Berdon WE, Amoury RA, Santulli TV: Surgical experience with necrotizing enterocolitis in the infant. *J Pediatr Surg* 1967, 2:389
- [21] Kosloske AM: The epidemiology and pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Sem Neonatolo* 1997, 2:231-238
- [22] Holman RC, Stehr-Green JK, Zelasky MT: Necrotizing enterocolitis mortality in the United States, 1979-85. *Am J Public Health* 1989, 79:987-989

-
- [23] Gortner L, Limmer J, Pohlandt F, Bartmann P, Kelsch G: Die nekrotisierende Enterokolitis: eine 12-Jahres-Retrospektive. *Klin Pädiatr* 1995, 207:28-33
- [24] Kliegman RM: Models of the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990, 117:2-5
- [25] De Curtis M, Paone C, Vetrano G, Romano G, Paludetto R, Ciccimarra F: A case control study of necrotizing enterocolitis occurring over 8 years in a neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr* 1987, 146:398-400
- [26] Santulli TV, Shullinger JN, Heird WC, Gongaware RD, Wigger J, Barlow B, Blanc WA, Berdon WE: Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. *Pediatrics* 1975, 55:376-387
- [27] Lawrence G, Bates J, Gaul A: Pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet* 1982, 1:137-139
- [28] Weaver LT: Digestive system development and failure. *Semin Neonatol* 1997, 2:221-230
- [29] Rowe MI: Physiology of infections. In: Rowe MI, O'Neill JA, Grosfeld JL (Hrsg.): *Essentials of Pediatric Surgery*. MO: Mosby-Year Book Publishers, St. Louis 1995, 94-105
- [30] Nanthakumar NN, Fusunyan RD, Sanderson I, Walker WA: Inflammation in the developing human intestine: A possible pathophysiological contribution to necrotizing enterocolitis. *PNAS* 2000, 97:6043-6048
- [31] Harris MC, Costarino AT, Sullivan JS, Dulkerian S, McCawley L, Corcoran L, Butler S, Kilpatrick L: Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1994, 124:105-111

- [32] Caplan MS, Sun XM, Hsueh W, Hageman JR: Role of platelet activating factor and tumor necrosis factor α in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990, 116:960-964
- [33] Isaacs D, North J, Lindsell D, Wilkinson AR: Serum acute phase reactants in necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Scand* 1987, 76:923-927
- [34] Hesse DG, Tracey KJ, Fong Y, Manogue KR, Palladino MA Jr, Cerami A, Shires GT, Lowry SF: Cytokine appearance in human endotoxemia and primate bacteremia. *Surg Gynecol Obstet* 1988, 166:147-153
- [35] Sun XM, Hsueh W: Bowel necrosis induced by tumor necrosis factor in rats is mediated by platelet-activating factor. *J Clin Invest* 1988, 81:1328-1331
- [36] Lehmler DJ, Kanto WP: Relationships of mesenteric thromboembolism, oral feedings and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1978, 92:96-104
- [37] Bunton GL, Durbin GM, McIntosh N, Shaw DG, Taghizadeh A, Reynolds EO, Rivers RP, Urman G: Necrotizing enterocolitis: controlled study of 3 years' experience in a neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child* 1977, 52:772
- [38] Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F, Engle W, Engum SA, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR 3rd: Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. *Ann Surg* 1996, 224:350-357
- [39] Lopez SL, Taeusch HW, Findlay RD, Walther FJ: Time of onset of necrotizing enterocolitis in newborn infants with known prenatal cocaine exposure. *Clin Pediatr (Phil)* 1995, 34(8):424-429

- [40] Gordon PV, Young ML, Marshall DD: Focal small bowel perforation: an adverse effect of early postnatal dexamethasone therapy in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2001, 21:156-160
- [41] De Laet MH, Dasonille M, Johansson A, Lerminiaux C, Seghers V, Van den Eijnden S, Blum D, Vanderwinden JM: Small-bowel perforation in very low birth weight neonates treated with high-dose dexamethasone. *Eur J Pediatr Surg* 2000, 10:323-327
- [42] Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH: Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol* 2003, 23:278-285
- [43] Weber TR, Lewis JG: The role of second-look laparotomy in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1986, 21: 323-325
- [44] Bell MJ, Shackelford R, Feigin RD, Ternberg JL, Brotherton T: Epidemiologic and bacteriologic evaluation of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1979, 13:1-4
- [45] Guinan M, Schaberg D, Bruhn FW, Richardson CJ, Fox WW: Epidemic occurrence of neonatal necrotizing enterocolitis. *Am J Dis Child* 1979, 133:594-597
- [46] Speer ME, Taber LH, Yow MD, Rudolph AJ, Urteaga J, Waller S: Fulminant neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis associated with a „non-enteropathogenic“ strain of *Escherichia coli*. *J Pediatr* 1976, 89:91-95
- [47] Smith SD, Tagge EP, Miller J, Cheu H, Sukarochana K, Rowe MI: The hidden mortality in surgically treated necrotizing enterocolitis: fungal sepsis. *J Pediatr Surg* 1990, 25(10):1030-1033

- [48] Candy DCA, Devane SP: Role of micro-organisms in necrotizing enterocolitis. *Sem Neonatol* 1997, 2:255-262
- [49] Engel RR, Virnig NW, Hunt CE, Levitt MD: Origin of mural gas in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 1973, 7:292
- [50] Goldman HI: Feeding and necrotizing enterocolitis. *Am J Dis Child* 1980, 134:553-555
- [51] Book LS, Herbst JJ, Jung AL: Comparison of fast-and-slow feeding rat schedules to the development of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1976, 89:463-466
- [52] LaGamma EF, Ostertag SG, Birenbaum H: Failure of delayed oral feedings to prevent necrotizing enterocolitis. Results of study in very low birth weight neonates. *Am J Dis Child* 1985, 139:385-389
- [53] Stoll BJ, Kanto WP Jr, Glass RI, Nahmias AJ, Brann AW Jr: Epidemiology of necrotising enterocolitis: a case-control study. *J Pediatr* 1980, 96:447-451
- [54] McKeown RE, Marsh D, Amarnath U, Garrison CZ, Addy CL, Thompson SJ, Austin TL: Role of delayed feeding and of feeding increments in necrotising enterocolitis. *J Pediatr* 1992, 121:764-770
- [55] Ostertag SG, LaGamma EF, Reisen CE, Ferrentino FL: Early enteral feeding does not affect the incidence of necrotising enterocolitis. *Pediatrics* 1986, 77:275-280
- [56] Yu VYH, James B, Hendry P, McMahon RA: Total parenteral nutrition in very low birth weight infants: a controlled trial. *Arch Dis Child* 1979, 54:653-661

- [57] Glass EJ, Hume R, Lane MA, Forfar JO: Parenteral nutrition compared with transpyloric feeding. *Arch Dis Child* 1984, 59:131-135
- [58] Slagle TA, Gross SJ: Effect of low-volume enteral substrate on subsequent feeding tolerance in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1988, 113:526-531
- [59] Brown EG, Sweet AY: Preventing necrotising enterocolitis in neonates. *JAMA* 1978, 240:2452-2454
- [60] Anderson DM, Kliegman RM: Relationship of neonatal alimentation practices to the occurrence of endemic necrotising enterocolitis. *Am J Perinatol* 1991, 8:62-67
- [61] Laker MF, Menzies IS: Increase in human intestinal permeability following ingestion of hypertonic solutions. *J Physiol (Lond.)* 1977, 265:881-894
- [62] Pereira GR, Lemons JA: A controlled study of transpyloric and intermittent gavage feeding in the small preterm infant. *Pediatrics* 1981, 67:68-72
- [63] Reisner SH, Garty B: Necrotising enterocolitis despite breast feeding. *Lancet* 1977, ii:507
- [64] Moriarty RR, Finer NN, Cox SF, Phillips HJ, Theman A, Stewart AR, Ulan OA: Necrotising enterocolitis and human milk. *J Pediatr* 1979, 94:295-296
- [65] Kliegman RM, Pittard WB, Fanaroff AA: Necrotising enterocolitis in infants fed human milk. *J Pediatr* 1979, 95:450-453
- [66] Lucas A, Cole TJ: Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet* 1990, 336:1519-1523
- [67] Kosloske AM: A unifying hypothesis for pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990, 117:68-74

- [68] Ballance WA, Dahms BB, Shenker N, Kliegman RM: Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a ten-year experience. *J Pediatr* 1990, 117:6-13
- [69] Whithead R: The pathology of ischemia of the intestines. *Pathol Annu* 1976, 11:1-52
- [70] Engel RR: Studies of the gastrointestinal flora in necrotizing enterocolitis. In: *Necrotizing enterocolitis in the newborn infant. Report of 68th Ross Conference on Pediatric Research*. Columbus, Ohio: Ross Laboratories, 1974:66-71
- [71] Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16. Aufl., WB Saunders Co; 2000
- [72] Janik JS, Ein SH, Mercer K: Intestinal stricture after necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1981, 16:438-443
- [73] Schwartz MZ, Hayden CK, Richardson CJ, Tyson KR, Lobe TE: A prospective evaluation of intestinal stenosis following necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1982, 17:764-770
- [74] Palmer SR, Biffin A, Gamsu HR: Outcome of neonatal necrotizing enterocolitis: results of the BAPM/CDSC surveillance study 1981-1984. *Arch Dis Child* 1989, 64:388-394
- [75] Abbasi S, Pereira GR, Johnson L, Stahl GE, Duara S, Watkins JB: Long-term assessment of growth, nutritional status and gastrointestinal function in survivors of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1984, 104:550-554
- [76] Stevenson DK, Kerner JA, Malachowski N, et al.: Late morbidity among survivors of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1980, 66:925-927

- [77] Ricketts RR, Jerles ML: Neonatal necrotizing enterocolitis: experience of 100 consecutive surgical patients. *World J Surg* 1990, 14:600-605
- [78] Daneman A, Woodward S, de Silva M: The radiology of neonatal necrotizing enterocolitis (NEC). *Pediatr Radiol* 1978, 7:70-77
- [79] Cikrit D, Mastandrea J, Grosfeld J, West KW, Schreiner RL: Significance of portal vein air in necrotizing enterocolitis: Analysis of 53 cases. *J Pediatr Surg* 1985, 29:663-666
- [80] Kosloske A: Indications for operation in necrotizing enterocolitis revisited. *J Pediatr Surg* 1994, 29:663-666
- [81] Buonomo C: The radiology of necrotizing enterocolitis. *Radiol Clin North Am* 1999, 37:1187-1197
- [82] Tam AL, Camberos A, Applebaum H: Surgical decision making in necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation: predictive value of radiologic findings. *J Pediatr Surg* 2002, 37:1688-1691
- [83] Ververidis M, Kiely EM, Spitz L, Drake DP, Eaton S, Pierro A: The clinical significance of thrombocytopenia in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2001, 36:799-803
- [84] Rauter L, Startinig B, Mutz I: Wasserstoffbestimmung in der Ausatemluft von Frühgeborenen bei Verdacht auf nekrotisierende Enterokolitis. *Monatsschr Kinderheilkd* 1992, 140:296-299
- [85] Pumberger W, Mayr M, Kohlhauser C, Weninger M: Spontaneous localized intestinal perforation in very-low-birth-weight infants: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis. *J Am Coll Surg* 2002, 195:796-803

- [86] Bucheit JQ, Stewart DL: Clinical comparison of localized intestinal perforation and necrotizing enterocolitis in neonates. *Pediatrics* 1994, 396:2-7
- [87] Mintz AC, Applebaum H: Focal gastrointestinal perforations not associated with necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr Surg* 1993, 28:857-860
- [88] Uceda JE, Laos CA, Kolni HW, Klein AM: Intestinal perforations in infants with a very low birth weight: a disease of increasing survival? *J Pediatr Surg* 1995, 30:1314-1316
- [89] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin. *PerinatalMedizin* 1997, 9:85-86
- [90] Ross MN, Wayne ER, Janik JS, Hanson JB, Burrington JD; Chang JHT: A Standard of Comparison for Acute Surgical Necrotizing Enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1989, 24:998-1002
- [91] Kleinhaus D, Weinberg G, Gregor MB: Necrotizing enterocolitis in infancy. *Surg Clin N Am* 1992, 72:261-276
- [92] Vidiscak M, Pevalova L, Smrek M, Siman J: Surgical treatment of children with necrotizing enterocolitis. *Rozhl Chir* 2002, 81:57-63
- [93] Illing P, HEcker WC, Holzer KH, von Kooten HJ: Surgical therapy of neonatal necrotizing enterocolitis. *Chirurg* 1991, 62:42-46
- [94] Musemeche CA, Kosloske AM, Rickets RR: Enterostomy in necrotizing enterocolitis: an analysis of techniques and timing of closure. *J Pediatr Surg* 1987, 22:479-483

- [95] Fasoli L, Turi RA, Spitz L, Kiely EM, Drake D, Pierro A: Necrotizing enterocolitis: extent of disease and surgical treatment. *J Pediatr Surg* 1999, 34:1096-1099
- [96] Parigi GB, Bragheri R, Minniti S, Verga G: Surgical treatment of necrotizing enterocolitis: When? How? *Acta Pediatr Suppl* 1994, 396:58-61
- [97] Sparnon AL, Kiely EM: Resection and primary anastomosis for necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 1987, 2:101-104
- [98] Bodo Christ; Franz Wachtler (Hrsg.): *Medizinische Embryologie: Molekulargenetik, Morphologie, Klinik*. Ullstein Medical, Wiesbaden 1998
- [99] Owings E, Georgeson K: Management of cholestasis in infants with very low birth weight. *Semin Pediatr Surg* 2000, 9:96-102
- [100] Behrman RE, Kliegman RM (Hrsg.): *Nelson Essentials of Pediatrics*, 4. Auflage. WB Saunders Co., Philadelphia 2002
- [101] Kelly DA: Liver complications of pediatric parenteral nutrition – epidemiology. *Nutrition* 1998, 14:153-157
- [102] Rintala R, Lindahl H, Pohjavuori M, Saxen H, Sariola HI: Surgical treatment of intractable cholestasis associated with total parenteral nutrition in premature infants. *J Pediatr Surg* 1993, 28:716-719
- [103] Benjamin DR: Hepatobiliary dysfunction in infants and children associated with long-term total parenteral nutrition. A clinicopathologic study. *Am J Clin Pathol* 1981, 76:276-283
- [104] Cooper A, Ross AJ, O'Neill JA, Bishop HC, Templeton JM, Ziegler MM: Resolution of intractable cholestasis associated with total parenteral nutrition following biliary irrigation. *J Pediatr Surg* 1985, 20:772-774

- [105] Böhles H: Cholestase bei totaler parenteraler Ernährung (TPE). Eine Übersicht. *Infusionstherapie* 1987, 14:3-9
- [106] Heubi JE, Wiechmann DA, Creutzinger V, Setchell KDR, Squires R Jr, Couser R, Rhodes P: Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) in the prevention of total parenteral nutrition-associated liver disease. *J Pediatr* 2002, 141:237-242
- [107] Roslyn JJ, Berquist WE, Pitt HA, Mann LL, Kangaroo H, DenBesten L, Ament ME: Increased risk of gallstones in children receiving total parenteral nutrition. *Pediatrics* 1983, 71:784-789
- [108] Keeffe EB, Scharschmidt BF, Blankenship NM, Ockner RK: Studies of relationships among bile flow, liver plasma membrane Na-K-ATPase, and membrane microviscosity in the rat. *J Clin Invest* 1979, 64:1590-1596
- [109] Merritt RJ, Sinatra FR, Henton D, Neustein H: Cholestatic effect of intraperitoneal administration of tryptophan to suckling rat pups. *Pediat Res* 1984, 18:904-907
- [110] Stubbs RS, Stabile BE: Inhibition of CCK-OP-stimulated pancreatic enzyme secretion by parenteral and enteral aminoacids. *Gastroenterology* 1983, 84:1325 A
- [111] Forker EL, Luxon BH: Albumin helps mediate removal of taurocholate by rat liver. *J Clin Invest* 1981, 67:1517
- [112] Pariente EA: Foie, voies biliaires et entérocolites cryptogénétiques. *Gastroentérol clin boil* 1984, 5:1120-1131
- [113] Manginello FP, Javitt NB: Parenteral nutrition and neonatal cholestasis. *J Pediat* 1979, 94:296-298

- [114] Utili R, Abernathy CO, Zimmerman HJ: Cholestatic effects of *E. coli* endotoxin on the isolated perfused rat liver. *Gastroenterology* 1976, 70:248-253
- [115] Vileisis RA, Inwood RJ, Hunt CE: Prospective controlled study of parenteral nutrition-associated cholestatic jaundice: Effect of protein intake. *J Pediatr* 1980, 96:893-897
- [116] Sheldon GF, Petersen SR, Sanders R: Hepatic dysfunction during hyperalimentation. *Arch Surg* 1978, 113:504-508
- [117] Hütteroth TH, Wagner R, Knolle J: Schwere toxische Leberschädigung nach Überdosierung von parenteral verabreichten Kohlenhydraten. *Medsche Klin* 1977, 72:703-707
- [118] Srivastava SP, Agarwal DK, Mushtaq M, Seth PK: Effect of Di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) on chemical constituents and enzymatic activity of rat liver. *Toxicology* 1978, 11:271-275
- [119] Seth PK: Hepatic effects of phthalate esters. *Environ Health Perspect* 1982, 45:27-34
- [120] Sjöberg P, Egestad B, Klasson-Wehler E, Gustafsson J: Glucuronidation of mono(2-ethylhexyl)phthalate. Some enzyme characteristics and inhibition by bilirubin. *Biochem Pharmacol* 1991, 41:1493-1496
- [121] Shneider B, Cronin J, Van Marter L, Maller E, Truog R, Jacobson M, Kevy S: A prospective analysis of cholestasis in infants supported with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991, 13:285-289
- [122] Schwenk RA, Bauer K, Versmold H: Parenteral nutrition associated cholestasis in the newborn. *Klin Padiatr* 1998, 210:381-389

- [123] Rintala RJ, Lindahl H, Pohjavuori M: Total parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical neonates may be reversed by intravenous cholecystokinin: a preliminary report. *J Pediatr Surg* 1995, 30:827-930
- [124] Fukumoto Y, Ando M, Yasunaga M, Okuda M, Okita K: Secretin prevents taurocholate-induced intrahepatic cholestasis in the rat. *J Hepatol* 1994, 20:750-754
- [125] Fukumoto Y, Murakami F, Tateishi A, Itoh Y, Sakaida I, Okita K: Effects of secretin on TCDCA- or TDCA-induced cholestatic liver injury in the rat. *Hepatol res* 2002, 22:214-222
- [126] Lirussi F, McIntyre P, Lennard-Jones J, Murphy GM, Dowling RH: Liver dysfunction and abnormal bile acid metabolism during total parenteral nutrition in man: Retrospective and prospective studies. *ESPEN*, Brüssel 1983
- [127] Moss RL, Das JB, Raffensperger JG: Necrotizing enterocolitis and total parenteral nutrition-associated cholestasis. *Nutrition* 1996, 12:340-343
- [128] Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green A: Metabolic and endocrine consequences of depriving preterm infants of enteral nutrition. *Acta paediat scand* 1983, 72:245-249
- [129] Black DD, Suttle E, Whittington PF, Whittington GL, Korones SD: The effect of short-term total parenteral nutrition on hepatic function in the human neonate: A prospective randomized study demonstrating alteration of hepatic canalicular function. *J Pediatr* 1981, 99:445-449
- [130] Forchielli ML, Walker WA: Nutritional factors contributing to the development of cholestasis during total parenteral nutrition. *Adv Pediatr* 2003, 50:245-267

- [131] Moss RL, Amii LA: New approaches to understanding the etiology and treatment of total parenteral nutrition-associated cholestasis. *Semin Pediatr Surg* 1999, 8:140-147
- [132] Inoue Y, Espat NJ, Frohnapple DJ, Epstein H, Copeland EM, Souba WW: Effect of total parenteral nutrition on amino acid and glucose transport by the human small intestine. *Ann Surg* 1993, 217:604-612
- [133] Shea KM: Pediatric exposure and potential toxicity of phthalate plasticizers. *Pediatrics* 2003, 111:1467-1474
- [134] Loff S, Kabs F, Subotic U, Schaible T, Reinecke F, Langbein M: Kinetics of diethylhexyl-phthalate extraction from polyvinylchloride-infusion lines. *J Parenter Enteral Nutr* 2002, 26:305-309
- [135] Arai S, Teramoto K, Kawamura T: Current progress in the understanding of and therapeutic strategies for ischemia and reperfusion injury of the liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003, 10:189-194
- [136] Vajro P, Amelio A, Stagni A, Paludetto R, Genovese E, Giuffre M, DeCurtis M: Cholestasis in newborn infants with perinatal asphyxia. *Acta Paediatr* 1997, 86:895-898
- [137] Herzog D, Chessex P, Martin S, Alvarez F: Transient cholestasis in newborn infants with perinatal asphyxia. *Can J Gastroenterol* 2003, 17:179-182
- [138] Kawade N, Onishi S: The prenatal and postnatal development of UDP-glucuronyltransferase activity towards bilirubin and the effect of premature birth on this activity in the human liver. *Biochem J* 1981, 196:257-260
- [139] Lester R: Physiologic cholestasis. *Gastroenterology* 1980, 78:864-865

- [140] Balistreri WF, Heubi JE, Suchy FJ: Immaturity of the enterohepatic circulation in early life predisposing to physiologic maldigestion and cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983, 2:346-354
- [141] Rubaltelli FF: Bilirubin metabolism in the newborn. *Biol Neonate*, 63:133-138
- [142] Ballow M, Cates KL, Rowe JC, Goetz C, Desbonnet C: Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500g) premature infants: concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections. *Pediatr Res* 1986, 20:899-904
- [143] Schelonka RL, Infante AJ: Neonatal immunology. *Semin Perinatol* 1998, 22:2-14
- [144] Gilroy RK, Mailliard ME, Gollan JL: Cholestasis of sepsis. *Best Pract & Res Clin Gastroenterol* 2003, 17:257-367
- [145] Moseley RH, Wang W, Takeda H, Lown K, Shick L, Ananthanarayanan, Suchy FJ: Effect of endotoxin on bile acid transport in rat liver: a potential model for sepsis-associated cholestasis. *Am J Physiol* 1996, 271:G137-146
- [146] Moazzam AN, Brems JJ, Yong SL, Filkins JP, Fisher SG, Holt DR, Gamelli RL, Ding JW: Endotoxin potentiates hepatocyte apoptosis in cholestasis. *J Am Coll Surg* 2002, 194:731-739
- [147] Bolder U, Ton-Nu HT, Schteingart CD, Frick E, Hofmann AF: Hepatocyte transport of bile acids and organic anions in endotoxemic rats: impaired uptake and secretion. *Gastroenterology* 1997, 112:214-225
- [148] Shamir R, Maayan-Metzger A, Bujanover Y, Ashkenazi S, Dinari G, Sirota L: Liver enzyme abnormalities in gram-negative bacteremia of premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000, 19:495-496

- [149] Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U (Hrsg.): Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 3. Auflage; Springer-Verlag 1999
- [150] Gregersen N, Van Nierop W, Von Gottberg A, Duse A, Davies V, Cooper P: Klebsiella pneumoniae with extended spectrum beta-lactamase activity associated with a necrotizing enterocolitis outbreak. *Pediatr Infect Dis J* 1999, 18:963-967
- [151] Rotbart HA, Levin MJ, Yolken RH, Manchester DK, Jantzen J: An outbreak of rotavirus-associated neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1983, 103:454-459
- [152] Powell J, Bureau MA, Pare C, Gaidry ML, Cabana D, Patriquin H: Necrotizing enterocolitis. Epidemic following an outbreak of *Enterobacter cloacae* type 3305573 in a neonatal intensive care unit. *Am J Dis Child* 1980, 134:1152-1154
- [153] Polin RA: The “ins and outs” of neonatal sepsis. *J Pediatr* 2003, 143:3-4
- [154] Handrick W, Braun W, Herrmann E, Boehm G, Vogtmann C, Huckel D, Spencker FB: Necrotizing enterocolitis of the newborn infant – a review. *Kinderarztl Prax* 1987, 55:177-183
- [155] Powell RW, Dyess DL, Luterman A, Simon NP, Ramenofsky ML: Necrotizing enterocolitis in multiple-birth infants. *J Pediatr Surg* 1990, 25:319-321
- [156] Rezaie P, Dean A: Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system. *Neuropathology* 2002, 22:106-132

- [157] Rios DH, Rivera MJ: Factors related to mortality in necrotizing enterocolitis (NEC) in neonates and older infants. Rev Gastroenterol Peru 1997, 17:150-153

X. Abkürzungsverzeichnis

AIS	Amnioninfektionssyndrom
AS	Aminosäure
CPAP	engl. continuous positive airway pressure
CRP	C-reaktives Protein
DEHP	Di-(2-ethylhexyl)-phthalat
DIC	disseminierte intravasale Koagulation
ELBWI	engl. extremely low birth weight infant (<1000g)
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
FG	Frühgeborenes
GA	Gestationsalter
GALT	engl. gut associated lymphoid tissue
GG	Geburtsgewicht
IL	Interleukin
Ig	Immunglobulin
LBWI	engl. low birth weight infant (<2500g)
LG	Lebendgeburt
LPS	Lipopolysaccharid
MEHP	Mono-(2-ethylhexyl)-phthalat
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
NG	Neugeborenes
NICU	Neugeborenen-Intensivstation (engl. neonatal intensive care unit)
PAF	engl. platelet activating factor
PDA	persistierender Ductus arteriosus Botalli

PVC	Polyvinylchlorid
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
SIP	spontane intestinale Perforation
SSW	Schwangerschaftswoche
TF	Todesfall
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
TPE	totale parenterale Ernährung
VLBWI	engl. very low birth weight infant (<1500g)
ZVK	zentralvenöser Katheter

XI. Anhang

Patient	Geburtsdatum	Datum NEC	Alter bei NEC [Tage]	Stadium NEC nach Bell	Cholestase Ja / nein
P941	25.02.1994	03.03.1994	6	IIA	nein
P942	13.04.1994	20.04.1994	7	IIIB	Nein
P943	11.05.1994	27.05.1994	16	IIA	Nein
P944	06.07.1994	18.08.1994	43	IIA	Nein
P945	19.08.1994	20.10.1994	62	IIA	Nein
P946	28.09.1994	29.10.1994	31	IB	Ja
P947	25.11.1994	09.12.1994	14	IIIB	Nein
P948	13.06.1994	16.07.1994	33	IB	Ja
P951	03.12.1995	29.01.1996	57	IIA	Nein
P952	24.09.1995	23.10.1995	29	IIIB	Nein
P953	22.06.1995	15.07.1995	23	IIIB	Ja
P961	04.07.1996	12.07.1996	8	IIIB	Nein
P962	12.12.1996	20.12.1996	8	IIIB	Nein
P963	12.12.1996	06.02.1997	56	IIA	Nein
P964	05.10.1996	25.10.1996	20	IIA	Nein
P965	03.06.1996	08-06-1996, Rez. 13.06.96	5	IIIB	Nein
P966	25.03.1996	17.04.1996	23	IIA	Ja
P967	21.01.1996	17.02.1996	27	IIA	Nein
P968	28.10.1996	15.11.1996	18	IIA	Nein
P969	03.12.1996	14.12.1996	11	IIIB	Ja
P971	18.08.1997	23.09.1997	36	IB	Ja
P972	30.11.1997	16.01.1998	47	IA	Ja
P973	16.06.1997	16.10.1997	122	IIA	Nein
P974	14.07.1997	29.07.1997	15	IIA	Nein
P975	20.08.1997	26.08.1997	6	IIIB	Ja
P976	24.07.1997	28.09.1997	66	IIA	Nein
P981	18.08.1998	22.10.1998	65	IIIA	Ja
P9810	26.05.1998	22.07.1998	57	IIA	Nein
P9811	24.03.1998	14.04.1998, Rez. 02.05.98	21	IIA	Ja
P9812	06.04.1998	27.04.1998	21	IB	Nein
P9813	07.04.1998	07.04.1998	1	IIA	Ja
P9814	20.01.1998	13.02.1998, Rez. 27.02.98	24	IIA	Nein
P9815	04.03.1998	05.04.1998	32	IIB	Nein
P9816	11.03.1998	29.03.1998	18	IA	Nein
P9817	02.10.1998	10.10.1998	8	IIA	Nein
P9818	09.12.1998	28.12.1998	19	IA	Nein
P9819	30.07.1998	21.09.1998	53	IIA	Nein
P982	04.06.1998	03.07.1998	30	IIA	Nein
P9820	23.07.1998	24.07.1998	2	IIA	Ja
P983	30.07.1998	04.09.1998	36	IIIB	Ja
P984	30.11.1998	20.12.1998	20	IIB	Nein
P985	09.01.1998	05.02.1998	27	IIB	Nein
P986	03.06.1998	16.06.1998, Rez. 12.07.98	13	IIA	Nein
P987	22.01.1998	03.02.1998	12	IIIB	Nein
P988	05.03.1998	05.04.1998	31	IIA	Nein
P989	11.04.1998	10.05.1998	29	IIIB	Ja
P991	14.09.1999	11.10.1999	27	IIIB	Nein
P991	17.01.1999	30.01.1999	13	IIIB	Nein
P992	18.03.1999	18.04.1999	31	IIB	Nein
P993	27.04.1999	14.05.1999	17	IIIB	Nein
P994	20.01.1999	16.02.1999	27	IIIA	Nein

Tabelle 24: Geburtsdatum, Datum des Auftretens der NEC, Geburtsgewicht, Gestationsalter, Schweregrad der NEC und Auftreten der Cholestase der analysierten NEC-Patienten.

Stadium	Systemische Zeichen	Intestinale Zeichen	Radiologische Zeichen	Behandlung
IA - Verdacht auf NEC	instabile Temperatur, Apnoe, Bradykardie, Lethargie	leichte abdominale Distension, Ermesis, Guaiac-positiver Stuhl, erhöhte "pregavage residual"	normal oder intestinale Distension, leichter Ileus	nichts per os, Antibiotika für 3 Tage entspr. Kultur
IB - Verdacht auf NEC leicht krank	wie oben	Blut aus Rektum	wie oben	wie oben
IIA - sichere NEC mittelschwer krank	wie oben	wie oben, <i>plus</i> reduzierte oder fehlende Darmgeräusche mit oder ohne abdominaler Empfindlichkeit	intestinale Distension, Ileus, Pneumatosis intestinalis	nichts per os, Antibiotika für 7-10 Tage falls Untersuchung innerhalb 24-48 St normal ist
IIB - sichere NEC schwer krank, Darm intakt	wie oben, <i>plus</i> leichte metabolische Azidose und leichte Thrombozytopenie	wie oben, <i>plus</i> gesicherte abdominale Empfindlichkeit, mit oder ohne abdominale Zellulitis oder Masse im unteren rechten Quadranten, fehlende Darmgeräusche	wie Stadium IA mit oder ohne Pfortadergas, mit oder ohne Aszites	nichts per os, Antibiotika für 14 Tage, NaHCO ₃ für Azidose
IIIA - fortgeschrittene NEC schwer krank, Darmperforation	wie IIB, <i>plus</i> Hypotension, Bradykardie, schwere Apnoe, kombinierte respiratorische und metabolische Azidose, disseminierte intravasale Koagulation, Neutropenie, Anurie	wie oben, <i>plus</i> Zeichen einer generalisierten Peritonitis, deutliche Empfindlichkeit, abdominale Distension	wie Stadium IIB, gesicherte Aszites	wie oben, <i>plus</i> 200 ml/kg/Tag Flüssigkeit, FFP, inotrope Pharmaka; Intubation, Ventilations-therapie; Parazentese; chirurgischer Eingriff falls Patient mit medizinischer Behandlung innerhalb 24-48 St keine Besserung zeigt
IIIB - fortgeschrittene NEC	wie Stadium IIIA	wie Stadium IIIA	wie Stadium IIB, <i>plus</i> Pneumoperitoneum oder nachgewiesene Perforation	wie oben, <i>plus</i> chirurgischer Eingriff

Tabelle 25: Stadieneinteilung der NEC nach Bell et al. Aus [44].

Nekrotisierende Enterokolitis des Frühgeborenen und Cholestase
XI Anhang

Patient	Geburtsdatum	Gestationsalter [Wochen]	Geburtsgewicht [Gramm]	Patient	Geburtsdatum	Gestationsalter [Wochen]	Geburtsgewicht [Gramm]
P981	18.08.1998	30	1070	P9813	07.04.1998	27	355
P982	04.06.1998	29	820	P975	20.08.1997	31	1530
P971	18.08.1997	31	600	P9814	20.01.1998	32	985
P991	14.09.1999	32	1890	P9815	04.03.1998	28	760
P992	18.03.1999	29	610	P9816	11.03.1998	32	1375
P993	27.04.1999	28	960	P945	19.08.1994	27	700
P941	25.02.1994	27	880	P946	28.09.1994	29	1322
P942	13.04.1994	26	640	P947	25.11.1994	25	1050
P943	11.05.1994	32	1510	P948	13.06.1994	27	940
P944	06.07.1994	26	1100	P951	03.12.1995	26	877
P961	04.07.1996	25	780	P952	24.09.1995	28	1170
P972	30.11.1997	26	870	P953	22.06.1995	26	915
P983	30.07.1998	25	720	P962	12.12.1996	24	540
P994	20.01.1999	26	705	P963	12.12.1996	24	530
P984	30.11.1998	28	1030	P964	05.10.1996	32	2020
P985	09.01.1998	27	450	P965	03.06.1996	31	1330
P973	16.06.1997	25	680	P966	25.03.1996	32	1334
P986	03.06.1998	30	1080	P967	21.01.1996	30	1367
P974	14.07.1997	32	1820	P968	28.10.1996	31	1400
P987	22.01.1998	26	800	P969	03.12.1996	24	610
P988	05.03.1998	29	1155	P991	17.01.1999	26	1175
P989	11.04.1998	27	980	P9817	02.10.1998	32	1480
P9810	26.05.1998	27	830	P9818	09.12.1998	32	1255
P9811	24.03.1998	30	1490	P9819	30.07.1998	25	740
P9812	06.04.1998	29	1320	P976	24.07.1997	24	555
				P9820	23.07.1998	31	1080

Tabelle 26: Geburtsdatum, Gestationsalter und Geburtsgewicht der Patienten mit NEC.

1994	1995	1996	1997	1998	1999	1994-1999
Januar 0	Januar 0	Januar 1	Januar 0	Januar 1	Januar 1	Januar 3
Februar 0	Februar 0	Februar 1	Februar 1	Februar 3	Februar 1	Februar 6
März 1	März 0	März 0	März 0	März 1	März 0	März 2
April 1	April 0	April 1	April 0	April 5	April 1	April 8
Mai 1	Mai 0	Mai 0	Mai 0	Mai 1	Mai 1	Mai 3
Juni 0	Juni 0	Juni 1	Juni 0	Juni 1	Juni 0	Juni 2
Juli 1	Juli 1	Juli 1	Juli 1	Juli 2	Juli 0	Juli 6
August 1	August 0	August 0	August 1	August 0	August 0	August 2
September 0	September 0	September 0	September 2	September 2	September 0	September 4
Oktober 2	Oktober 1	Oktober 1	Oktober 1	Oktober 3	Oktober 1	Oktober 9
November 0	November 0	November 1	November 0	November 0	November 0	November 1
Dezember 1	Dezember 0	Dezember 2	Dezember 0	Dezember 2	Dezember 0	Dezember 5

Tabelle 27: Häufigkeitsverteilung der analysierten NEC-Fälle auf die einzelnen Monate von 1994 bis 1999.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Marco Hamm Vinga
Wohnort	Pariser Str. 99, 67655 Frankfurt am Main
Staatsangehörigkeit	deutsch und portugiesisch
Geburtsdatum	13.05.1977
Geburtsort	Lissabon
Eltern	Mário Ribeiro Martins Vinga Gisela Hamm Vinga

Schulbildung

1983-1995	Grundschule und Gymnasium, Deutsche Schule Lissabon und Deutsche Schule Paris, Abitur
-----------	--

Akademische Ausbildung

April 1996	Medizinstudium an der Johann Wolfgang Goethe- Universität Frankfurt am Main
Dezember 2002	Abschluss des Medizinstudiums
2002	United States Medical Licensing Examination Step 1
seit 2004	Assistenzarzt der Medizinischen Klinik III, Gastroenterologie, Nephrologie und Hämostaseologie, Westpfalz-Klinikum GmbH

Marco Hamm Vinga

Danksagung

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Schlößer für die Überlassung des Themas, vor allem aber für die hervorragende Betreuung, die stete Bereitschaft zur Diskussion sowie für seine unerschöpfliche Geduld.

Ich bedanke mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung für Neonatologie für die kooperative Zusammenarbeit.

Meiner Familie und meiner Freundin Rita danke ich von ganzem Herzen für die fortwährende Unterstützung und Motivation in den unvermeidlichen Tiefpunkten eines solchen Unterfangen.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Nekrotisierende Enterokolitis des Frühgeborenen und Cholestase

im Zentrum der Kinderheilkunde und Jugendmedizin des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Kinderheilkunde I, Bereich Neonatologie (Direktor: Herr Prof. Dr. H. Böhles) unter der Leitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. R. Schlöber ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 07. Mai 2004

Marco Hamm Vinga