

Aus der Abteilung Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung
der
Medizinischen Hochschule Hannover
(Direktor: Prof. Dr. F.W. Schwartz)

Die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) -
Analyse einer Erkrankungsserie in der Kinderklinik
der Medizinischen Hochschule Hannover

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
in der Medizinischen Hochschule Hannover

vorgelegt von

Sylvia Hackbarth
aus Hannover

Hannover, 2004

Angenommen vom Senat der Medizinischen Hochschule Hannover

am 19.04.2004

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Hochschule Hannover

Präsident: Professor Dr. Dieter Bitter-Suermann

Betreuer der Arbeit: Priv.-Doz. Dr. Martin Schlaud

Referent: Prof.'in Dr. Petra Gastmeier

Koreferent: Prof. Dr. Olaf Dammann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.05.2004

Promotionsausschußmitglieder: Prof. Dr. Uwe Tewes

Prof.'in Dr. Brigitte Lohff

Prof. Dr. Siegfried Geyer

Die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) -
Analyse einer Erkrankungsserie in der Kinderklinik
der Medizinischen Hochschule Hannover

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1 Die nekrotisierende Enterokolitis des Neugeborenen	1
1.1.1 Das Krankheitsbild	1
1.1.2 Historisches	1
1.2 Epidemiologische Daten	2
1.3 Pathologische Befunde und Lokalisation	3
1.4 Symptome und Stadieneinteilung	3
1.4.1 Allgemeine Symptome	3
1.4.2 Gastrointestinale Symptome	3
1.4.3 Stadieneinteilung	4
1.5 Ätiologie und Pathogenese	5
1.5.1 Allgemeines	5
1.5.2 Pathogenetische Modelle	7
1.5.2.1 Hypoxisch-ischämische Schädigung	8
1.5.2.2 Ernährung und Medikamente	9
1.5.2.3 Infektiöse Faktoren	11
1.5.2.4 Unreife des Intestinaltraktes	13
1.5.2.5 Entzündungsmediatoren	14
1.5.3 Zusammenfassung der Pathogenese	15
1.6 Diagnostik	15
1.7 Therapie	18
1.7.1 Konservative Therapie	18
1.7.2 Chirurgische Therapie	19
1.8 Komplikationen	20
1.9 Prävention	21
2. Fragestellung und Zielsetzung	24

3. Patienten und Methoden	25
3.1 Hypothesen	25
3.2 Studiendesign	26
3.2.1 Beschreibung der Fallgruppe	27
3.2.2 Beschreibung der Kontrollgruppe	28
3.3 Datenerhebung und Dokumentation	29
3.4 Datenverarbeitung	30
3.4.1 Deskriptive Statistik	31
3.4.2 Analytische Statistik	31
4. Ergebnisse	35
4.1 Deskriptive Ergebnisse der Kinder mit NEC	35
4.2 Deskriptive Ergebnisse der Kontrollkinder	38
4.3 Analytische Ergebnisse innerhalb der NEC-Gruppe	39
4.4 Vergleich der deskriptiven und analytischen Ergebnisse der Fälle und Kontrollen	40
4.4.1 Vergleich der Stammdaten	40
4.4.2 Vergleich der Verlaufsdaten	43
4.4.2.1 Iatrogene Faktoren	43
4.4.2.2 Ernährung und Medikamente	45
4.4.2.3 Sonstige Faktoren	47
4.4.2.4 Pflege- und ärztliches Personal	48
4.4.2.5 Mikrobiologische Überwachung	53
5. Diskussion	55
5.1 Methodendiskussion	55
5.2 Ergebnisdiskussion	58
5.2.1 Die NEC-Gruppe	58
5.2.1.1 Geburtsgewicht und Gestationsalter	58
5.2.1.2 Geschlechtsverteilung	59
5.2.1.3 Erkrankungsbeginn	60
5.2.2 Vergleich zwischen NEC-Gruppe und Kontroll-Gruppe	61
5.2.2.1 Vergleich der Stammdaten	61
5.2.2.2 Vergleich der Verlaufsdaten	63
5.2.2.2.1 Iatrogene Faktoren	63

5.2.2.2.2 Ernährung und Medikamente	67
5.2.2.2.3 Sonstige Faktoren	72
5.2.2.2.4 Pflege- und ärztpersonal	74
5.2.2.2.5 Mikrobiologische Befunde	78
5.3 Schlußfolgerungen	80
 6. Zusammenfassung	 82
 7. Literaturverzeichnis	 84
 Anhang:	
Dokumentationsbögen	
Danksagung	
Lebenslauf	
Erklärung nach §2 Abs. 2 Nrn. 5 und 6 der Promotionsordnung	

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANS	Atemnotsyndrom
APGAR-Score	Schema zur Beurteilung der Vitalität von Neugeborenen
CCS	Case Control Study = Fall-Kontroll-Studie
cm	Zentimeter
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C-reaktives Protein
EPH-Gestose	Edema (= Ödem), Proteinurie, Hypertonie Gestose
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	Fresh frozen Plasma
g	Gramm
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
i.v.	intravenös
kongen.	kongenital
LT	Lebenstag
MHH	Medizinische Hochschule Hannover
min	Minute (n)
ml	Milliliter
NCPAP	Nasal Continuous Airway Pressure
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
Nr.	Nummer
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PDA	persistierender Ductus arteriosus
p.o.	per os
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
TNF	Tumornekrosefaktor
Wo	Woche (n)

1. Einleitung

1.1 Die nekrotisierende Enterokolitis des Neugeborenen

1.1.1 Das Krankheitsbild

Die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) zählt zu den häufigsten gastrointestinalen Notfällen auf neonatalen Intensivstationen. Der Erkrankungsbeginn liegt meistens in den ersten Lebenswochen der Neugeborenenperiode. Die Mehrzahl der Patienten erkrankt zwischen dem 1. und 28. Lebenstag [15, 80, 136, 146]. In einigen Fällen sind jedoch auch Erstmanifestationen bis zum 3. Lebensmonat beschrieben worden [63, 80, 153, 154]. Das weite Spektrum reicht von milden, schleichenden gastrointestinalen Symptomen bis hin zu fulminanter, plötzlicher Dekompensation mit intestinaler Gangrän, Perforation, Sepsis, Schock und Tod [71, 79].

Die Ursache der Erkrankung ist nach wie vor unbekannt. Bei den meisten Patienten handelt es sich um Frühgeborene mit niedrigem Geburtsgewicht [4, 12, 75]. Im Zuge des enormen Fortschritts in der neonatalen Intensivmedizin mit ständig steigender Zahl überlebender Frühgeborener ist das Krankheitsbild der NEC in den letzten Jahrzehnten immer mehr Gegenstand von Studien und Diskussionen geworden.

1.1.2 Historisches

Bereits 1838 beschrieb SIMPSON 23 Fälle von Peritonitis bei Neugeborenen, deren Erkrankung er auf mütterliche Infektionen und erschwerte Geburtsbedingungen zurückführte (Übersichten in [62] und [136]). ZILLNER berichtete 1884 von 4 Neugeborenen mit Sigmaperforationen, die seiner Meinung nach durch Kompression der mekoniumgefüllten Darmschlingen unter der Geburt entstanden.

Ähnliche Fälle von tödlichen intestinalen Perforationen bei Neugeborenen wurden 1888 von PALTAUF und 1891 von GENERSICH dokumentiert. Während PALTAUF die Hypothese vertrat, daß ein erhöhter intraluminaler Druck durch eingeklemmte Darminhalte zu Zirkulationsstörungen führen würde, vertrat GENERSICH die Ansicht, daß die Ursache für diese Perforationen in kongenitalen Mißbildungen des Intestinaltraktes zu suchen sei.

THELANDER veröffentlichte 1939 einen Artikel über 83 Fälle von intestinalen Perforationen, denen scheinbar keine Obstruktionen zugrunde lagen. Als auslösende Ursache vermutete sie Infektionen und Ischämien. WILLI schilderte 1944 den Ausbruch einer Epidemie von schwerer infektiöser Enteritis, scheiterte jedoch daran, das auslösende Agens nachzuweisen. WILLI war es jedoch, der zum ersten Mal vorschlug, sämtliche orale Nahrungszufuhr bei diesen Kindern zu stoppen und intravenös Plasma zu substituieren. 1952 schließlich prägten SCHMID und QUAISER durch ihre pathologisch-anatomischen Studien an 84 Kindern den Begriff des Krankheitsbildes der "Enterocolitis ulcerosa necroticans" (Übersichten in [62] und [136]).

1.2 Epidemiologische Daten

Die jährliche Inzidenz der NEC beträgt heute weltweit 1,0-7,7% bei allen Frühgeborenen auf neonatalen Intensivstationen. In der Gruppe von Patienten mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (unter 1500 g) erhöht sich diese Zahl auf bis zu 15% [52, 71, 75, 78, 90]. Außerdem variiert die Häufigkeit des Krankheitsbildes zwischen den unterschiedlichen Krankenhäusern und innerhalb der Häuser in verschiedenen Perioden erheblich [79, 127]. So sind zum Beispiel Ausbrüche von Fallserien in Kliniken beschrieben worden, bei denen zeitweilig 13-32% aller aufgenommenen Kinder an NEC erkrankten [67, 118]. In 7-10% der Fälle sind auch reife Neugeborene betroffen [31, 78, 80].

Einige Studien mit Zeitreihenanalysen innerhalb einiger Kliniken zeigen einen Anstieg der NEC-Häufigkeit unter Neugeborenen in den letzten Jahrzehnten [46, 64]. Dies ist einerseits durch den absoluten Anstieg überlebender Frühgeborener zu erklären, zusätzlich hat sicherlich auch ein verändertes Bewußtsein im Umgang mit der Erkrankung dazu beigetragen, daß die Diagnose häufiger gestellt wird.

Auch die Angaben über die Letalität bei NEC haben sich im Laufe der letzten Jahrzehnte deutlich gewandelt. Während in früheren Studien eine Letalität bis zu 78% [127, 136] beschrieben wurden, sprechen neuere Daten von einer Letalität von 4-50% aller erkrankten Kinder [15, 64, 73]. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß diese Daten zwischen den unterschiedlichen Gewichtsklassen der Neugeborenen auch heute noch erheblich variieren.

1.3 Pathologische Befunde und Lokalisation

Die häufigste Lokalisation der NEC ist im Colon ascendens und im terminalen Ileum. In schweren Fällen kann jedoch der gesamte Intestinaltrakt einschließlich Ösophagus, Magen, Duodenum und Rektum befallen sein [33, 44, 136]. Zu den typischen makroskopisch pathologischen Befunden der NEC gehören intramurale Blutungen, Gangrän des betroffenen Darmabschnitts, Peritonitis und submuköse Gasansammlungen.

Mikroskopisch handelt es sich um ischämisch aussehende Koagulationsnekrosen mit Ödemen und Blutungen in der Mukosa. Teilweise kommen pseudomembranöse Beläge auf nekrotisch ulzerierter Schleimhaut vor, die aus Zelldetritus, fibrinösem Exsudat und Leukozyten bestehen. Zu den selteneren mikroskopischen Befunden gehören massive Entzündungsreaktionen und Thromben größerer Gefäße. In einigen Fällen kann man bereits reparative Veränderungen wie Epithelregenerationen und Granulationsgewebe vorfinden [136].

1.4 Symptome und Stadieneinteilung

1.4.1 Allgemeine Symptome

Die NEC zeigt ein weites Spektrum von klinischen Symptomen. Initial kommt es zu einer unspezifischen Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes. Unruhe oder auch Lethargie, Temperaturinstabilität, Nahrungsverweigerung, Apnoeepisoden, Bradykardien, periphere Durchblutungsstörungen und metabolische Stoffwechselstörungen im Sinne einer Azidose gehen der gastrointestinalen Symptomatik in vielen Fällen oft einige Stunden voraus. Mit dem Fortschreiten des Krankheitsbildes treten zusätzlich Zeichen eines septischen Schocks, respiratorische Insuffizienz, Blutdruckabfall, Blutzuckerentgleisung und Gerinnungsstörungen in Form einer Verbrauchskoagulopathie hinzu [44, 74, 79, 117, 127, 136].

1.4.2 Gastrointestinale Symptome

Zu der Frühphase der abdominalen Symptomatik gehören Blähung des Bauchs, Obstipation oder Diarrhoe und Retention von Magensekret. In den späteren Phasen

kommen galliges oder blutiges Erbrechen, okkult oder sichtbar blutige und schleimige Stühle, gespannte und druckempfindliche Bauchdecken und Zeichen eines Ileus hinzu. Peritonitiszeichen wie Bauchdeckenerythem, Bauchhautödem, tastbare Resistenzen bzw. Abwehrspannung weisen auf eine Perforation hin [44, 70, 74, 79, 117, 127, 136]. Insgesamt ist das Spektrum der allgemeinen klinischen und speziellen gastrointestinalen Symptome relativ unspezifisch und sehr variabel und erfordert eine wiederholte klinische Beurteilung des Zustands der Patienten.

1.4.3 Stadieneinteilung

BELL und Mitarbeiter [12] entwarfen 1978 ein Modell zur Einteilung der NEC in verschiedene Stadien. Die Einteilung richtet sich dabei sowohl nach klinischen und gastrointestinalen Symptomen als auch nach den röntgenologischen Befunden. Diese Stadieneinteilung wird auch heute noch von den meisten Kliniken verwendet und ist in Tabelle 1.1 zusammengefaßt.

Tabelle 1.1: Stadieneinteilung der NEC nach den Kriterien von BELL [12]

Stadium	Klinische Symptome	Intestinale Symptome	Röntgenbefunde
I Verdacht auf NEC	Risikofaktoren in der Anamnese, Temperaturinstabilität, Bradykardien, Apnoephasen, Lethargie	Trinkfaulheit, gesteigertes Magennüchternsekret, (eventuell galliges oder blutiges) Erbrechen, milde Dilatation des Abdomens, eventuell okkultes Blut im Stuhl	normal oder dilatierte Darmschlingen
II Definitive NEC	alle oben genannten	okkulte oder massive gastro-intestinale Blutungen, starke Dilatation des Abdomens, Bauchdeckenerythem, eventuell sicht- oder tastbare Darmschlingen	stark dilatierte Schlingen, Ileus mit Spiegelbildung, Pneumatosis intestinalis, Luft im Pfortadersystem
III Fortgeschrittene NEC	alle oben genannten, septischer Schock	alle oben genannten, Perforationszeichen	alle oben genannten, Pneumoperitoneum

1.5 Ätiologie und Pathogenese

1.5.1 Allgemeines

Die genaue Ätiologie der nekrotisierenden Enterokolitis ist bis heute unbekannt. In zahlreichen Untersuchungen wurden eine Vielzahl von vermeintlichen Risikofaktoren genannt, die jedoch in den meisten Fällen weder einheitlich bestätigt noch eindeutig widerlegt werden konnten. Offensichtlich liegt der Erkrankung eine multifaktorielle Genese zugrunde, für die es keine einzelne Erklärung gibt.

Lediglich ein niedriges Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit sind fast allen Studien als Risikofaktoren gemein. So haben ungefähr 75% der NEC-Patienten ein Geburts-

gewicht unter 1500 g und ein Gestationsalter unter 36 Wochen [9, 11, 12, 63, 75, 136].

Da es kaum möglich ist, auf jeden einzelnen der vermuteten Risikofaktoren einzugehen, wird an dieser Stelle zunächst eine Übersicht über diese Faktoren folgen und anschließend eine Zusammenfassung der wichtigsten pathogenetischen Modelle. Da es sich bei den meisten bisher veröffentlichten Studien über NEC um reine Fallstudien handelt, gibt es nur für wenige Risikofaktoren Angaben über deren Effektstärke. Aus diesem Grund wurde in den folgenden Tabellen auf Angaben von relativen Risiken verzichtet. Die Tabellen 1.2-1.4 zeigen die wichtigsten, als prädisponierend diskutierten, Risikofaktoren in alphabetischer Reihenfolge.

Tabelle 1.2: Kindliche Faktoren in der Entstehung der NEC¹

Kindliche Faktoren in der Entstehung der NEC

• Amnionitis	• niedriger APGAR-Score
• Anämie	• niedriges Geburtsgewicht
• Atemnotsyndrom	• perinatale Asphyxie
• Frühgeburtlichkeit	• persistierender Ductus Arteriosus
• Hypothermie	• Polyzythämie
• Intrauterine Wachstumsretardierung	• Reanimation nach Entbindung
• Kongen. gastrointestinale Anomalien	• Trisomie 21
• Nabelschnurvorfall/-umschlingung	• zyanotische Herzfehler

¹ nach [4, 6, 12, 70, 75, 79, 80, 86, 97, 109, 119, 136, 139, 154]

Tabelle 1.3: Mütterliche Faktoren und Schwangerschaftsverlauf in der Entstehung der NEC²

Mütterliche Faktoren und Schwangerschaftsverlauf in der Entstehung der NEC	
• Diabetes der Mutter	• Plazentitis/Plazentainfarkte
• Drogenabusus	• Praeklampsie/Eklampsie
• EPH-Gestose	• Pueperalsepsis
• Harnwegsinfekte	• Rhesus-Inkompatibilität
• Herzfehler	• Sectio caesarea
• Lageanomalien	• Toxämie
• Mehrlingsgeburten	• vorzeitiger Blasensprung

Tabelle 1.4: Iatrogene Faktoren in der Entstehung der NEC³

Iatrogene Faktoren in der Entstehung der NEC
• Beatmung/nasaler CPAP
• Anämie durch diagnostische Blutentnahmen
• Bluttransfusionen/ Austauschtransfusionen
• enterale Ernährung
• Glukosezusatz in Nahrung
• Medikamente
• Umbilikalkatheter

1.5.2 Pathogenetische Modelle

Zahlreicher Versuche, einen eindeutigen Pathomechanismus in der Entstehung der NEC zu definieren, schlugen fehl. So ist auch heute noch das 1975 von SANTULLI und Mitarbeitern [136] beschriebene Modell Ausgangspunkt für die meisten Erklä-

² nach [4, 29, 44, 56, 75, 80, 86, 108, 112, 119, 129, 136, 154]

³ nach [2, 4, 16, 38, 42, 44, 70, 80, 86, 108, 109, 129, 136, 149, 152, 154]

rungsansätze. Dabei wird davon ausgegangen, daß erst eine Trias von Begleitumständen das Entstehen der NEC wahrscheinlich machten. Diese Trias besteht aus:

1. Ischämische Schädigung der intestinalen Mukosa
2. Darmbesiedlung mit Bakterien
3. Orale Ernährung als metabolisches Substrat

Anhand dieser und einiger weiterer Gesichtspunkte sollen im folgenden die neuesten Erkenntnisse in der Pathogenese der NEC erläutert werden.

1.5.2.1 Hypoxämisch-ischämische Schädigung

Streß in der prä-, peri- und postnatalen Periode können bei Säuglingen schnell zu Hypoxien oder Hypovolämien mit resultierender Schocksymptomatik führen. LLOYD [92] beschrieb 1969 die retrospektiv untersuchten Daten von 83 Neugeborenen mit gastrointestinalen Perforationen und kam zu dem Ergebnis, daß 80% dieser Neugeborenen eine eindeutig asphyktische Episode oder eine Form von Schock in ihrer perinatalen Periode erlebt hatten. LLOYD setzte diese Ergebnisse in Bezug zu dem 1963 von SCHOLANDER untersuchten Diving-Reflex. Dieser Reflex beschreibt die Umverteilung des Blutvolumens bei tauchenden Säugetieren, bei denen es in Situationen, die mit einer Asphyxie oder Hypoxämie einhergehen, zu einer selektiven Durchblutung vulnerabler Organe wie Herz und Gehirn auf Kosten der mesenterialen, renalen und peripheren Durchblutung kommt (zitiert in [79, 92]). So können zum Beispiel auch angeborene Herzfehler, offener Ductus Botalli, Atemnotsyndrom, Apnoephasen und Geburtskomplikationen mit resultierender Hypoxie oder Hypotonie zu einer selektiven intestinalen Ischämie führen [4, 70, 75, 78, 108, 136]. Auch eine Anämie, eventuell iatrogen durch wiederholte diagnostische Blutentnahmen bedingt, kann zu einer Minderversorgung der Darmmukosa mit Sauerstoff führen [80, 108].

Mesenteriale Durchblutungsstörungen können jedoch auch durch Hyperviskosität des Blutes bei Polyzythämie entstehen [53]. Einige Studien weisen darauf hin, daß Umbilikalarterien- oder Umbilikalvenenkatheter durch Induktion von Gefäßspasmen, Mikrothromben oder durch einen vorübergehenden Anstieg des Pfortaderdrucks zu einer Minderperfusion der Darmmukosa führen können. Ein ähnlicher Mechanismus scheint auch dem Auftreten von NEC-Fällen nach Austauschtransfusionen, die z. B.

bei Hämolyse aufgrund einer Rhesus-Inkompatibilität durchgeführt werden, zugrunde zu liegen [75, 80, 86, 91, 107, 108, 109, 129, 136, 146].

Insgesamt scheint jedoch der ischämische Faktor allein nicht ausreichend für die Entstehung der NEC zu sein. Einige Tierversuche haben gezeigt, daß eine hypoxisch induzierte Ischämie des Intestinaltrakts nur in Anwesenheit bestimmter Mediatoren zu einer ausgeprägten Nekrose des Darms führt [68, 100]. Außerdem hat eine Studie an NEC-Kindern ergeben, daß zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sogar ein erhöhter Blutfluß in der Arteria mesenterica superior vorhanden ist, vermutlich durch die inflammatorischen Vorgänge bedingt [76]. So wird vermutet, daß die initiale Mukosaschädigung nur die Basis für eine erhöhte Permeabilität der Schleimhaut ist und sie damit die Invasion von Bakterien und anderen intraluminalen Bestandteilen erleichtert [79, 136].

1.5.2.2 Ernährung und Medikamente

Die Idee eines Zusammenhangs der enteralen Ernährung mit der Pathogenese der NEC kam bereits mit den ersten Untersuchungen von Krankheitsfällen. Dabei stellte man fest, daß nahezu 90% der betroffenen Kinder vor dem Erkrankungsbeginn enteral ernährt worden waren [96, 136]. Trotzdem gab es immer schon Beschreibungen von NEC-Fällen, die unter vollständig parenteraler Ernährung auftraten [12, 80, 96]. Einige Autoren gingen davon aus, daß die Hyperosmolalität von kommerziellen Säuglingsmilchersatzprodukten zu einer direkten Schädigung der intestinalen Mukosa führen könnte oder daß nur die Abwesenheit immunprotektiver Faktoren wie IgA dazu beitragen würde [16, 79, 117, 152]. Bestätigt wurde dies durch den scheinbar schützenden Effekt von Muttermilchgabe [36, 93]. Eine andere Studie dagegen berichtete von NEC-Fällen bei Kindern, die ausschließlich mit Muttermilch ernährt wurden [118].

Ein weiterer Ansatz bestand in der Annahme, daß ein zu früher Beginn oder eine zu rasche Steigerung der enteralen Ernährung das NEC-Risiko erhöhen könnten [5, 69]. Dies wurde jedoch durch weitere Studien in Frage gestellt [17, 110]. In einer prospektiven Studie fanden LAGAMMA und Mitarbeiter [88] heraus, daß parenteral ernährte Kinder eine höhere Inzidenz (60%) als früh enteral ernährte Kinder (22%) hatten. Die Autoren dieser Studie schlossen daraus, daß frühes Füttern durchaus positive Effekte auf den unreifen Darm haben könnte. Nahrung diene als Substrat für

Verdauungsenzyme und würde deren Konzentration im Darmlumen verdünnen, was einer Autodigestion entgegenwirken würde. Zusätzlich würde die Nahrung die Peristaltik fördern, was wiederum zu einer erhöhten Durchblutung des Darms führen würde und auch verhindern, daß es lokal zu einem übermäßigen Bakterienwachstum kommt.

Eine Studie über ausschließlich parenteral ernährte Kinder fand heraus, daß sich die anatomische Lage der nekrotischen Darmabschnitte erheblich von der Lokalisation der Darmschädigung bei zusätzlich enteral ernährten Kindern unterschied. Da sich bei diesen Kindern gehäuft asphyktische peri- und postnatale Perioden in der Anamnese fanden, ging man davon aus, daß es sich in diesen Fällen um rein ischämisch bedingte Nekrosen handelte [96]. Letztlich bleibt jedoch die orale Nahrungskarenz ein unverzichtbarer Bestandteil der Therapie bei NEC, sei es durch Substratentzug oder reine Entlastung des vorgeschädigten Darms.

Gerade in der Diskussion der Hyperosmolalität ist auch eine Anzahl von Medikamenten in den Verdacht geraten, in einem pathogenetischen Zusammenhang mit der Entstehung der NEC zu stehen. Der vermutete Pathomechanismus beruht dabei auf dem Zusammenspiel von Osmolalität und onkotischem Druck mit dem Flüssigkeitsgleichgewicht des intra- und extrazellulären Raumes. Durch Eingriffe in dieses Gleichgewicht kann die Integrität der Mukosazellen erheblich beeinträchtigt werden. ERNST et al. und OBLADEN und Mitarbeiter untersuchten in voneinander unabhängigen Studien die Osmolalität von zahlreichen Medikamenten und Nahrungszusätzen [38, 108, 109]. Es war bereits bekannt, daß sowohl die orale als auch die intravenöse Zufuhr hypertonen Substanzen bei Neugeborenen zu einer Vielzahl ungünstiger Effekte führen kann, wie zum Beispiel hepatische (durch Infusion in die Portal- oder Umbilikalvene) und neuronale Schädigungen. In diesen Studien wurde festgestellt, daß viele der routinemäßig bei Früh- und Neugeborenen eingesetzten Medikamente (meist durch Zusatzstoffe bedingt) eine stark erhöhte Osmolalität bis hin zu 2000 mosm/kg H₂O besitzen. Dabei ist bei Gabe mehrerer Medikamente ein kumulativer Effekt zu berücksichtigen. Aufgrund der Vielzahl der in diesem Zusammenhang diskutierten Medikamente sind die am häufigsten auf Neugeborenenstationen verwendeten in Tabelle 1.5 zusammengefaßt. Empfehlungen gehen dahin, besonders die oralen Präparate bei Risikokindern auf ein Minimum zu beschränken bzw. sie notfalls vor der Applikation zusätzlich zu verdünnen und gerade auch so harmlos erschei-

nende Präparationen wie Vitaminzusätze nur nach strengen Indikationen zu verabreichen [38, 108, 109].

Tabelle 1.5: Die wichtigsten Medikamente als potentielle Risikofaktoren in der Entstehung der NEC⁴

Wichtige Medikamente als potentielle Risikofaktoren in der Entstehung der NEC

- | | |
|-------------------------|-----------------------|
| • Digoxin | • Nystatin-Suspension |
| • Eisen-2-Chlorid | • Penicillin G |
| • Indomethacin | • Phenobarbital |
| • Kaliumchlorid | • Phenytoin |
| • Kalzium-Laktat | • Theophyllin |
| • Multivitaminpräparate | • Vitamin E |
-

1.5.2.3 Infektiöse Faktoren

Mehrere Beobachtungen stützen die Hypothese, daß der NEC eine infektiöse Genese zugrunde liegt. Zum einen gibt es Berichte über Epidemien der Erkrankung, die teilweise durch bestimmte Infektionskontrollmaßnahmen unterbrochen werden konnten [102, 118, 131]. Zum anderen spricht der zumindest teilweise protektive Effekt von Antibiotika und antiinfektiösen Bestandteilen der Muttermilch für das Vorhandensein eines übertragbaren Agens [35, 93]. Auch stellte man fest, daß die intramuralen Gasbläschen bei der Pneumatosis intestinalis zu 30% aus Wasserstoff bestehen, welcher bei der bakteriellen Fermentation intraluminaler Substrate entsteht [27, 67]. Einige Studien fanden außerdem heraus, daß während Erkrankungsausbrüchen in Kliniken auch eine erhöhte Krankmeldungsrate unter dem Pflegepersonal zu verzeichnen war oder Untersuchungen des Personals erhöhte IgM-Titer gegen bestimmte Keime ergaben [45, 131].

⁴ nach [2, 38, 42, 49, 69, 85, 95, 108, 109, 110, 140, 152]

Unterschiedlichste Arten von Bakterien und Viren wurden in Abstrichen und Proben von Patienten gefunden (Tabelle 1.6), trotzdem ist es bisher keiner Studie gelungen, einen einheitlichen Erreger bei den betroffenen Kindern zu finden. Auch bei Epidemien gab es immer wieder zahlreiche erkrankte Kinder, bei denen keine Keime isoliert werden konnten. Offen bleibt auch, ob die Erreger eine primäre oder eher sekundäre Rolle in der Pathogenese spielen. Gegen die Annahme, daß die Erreger direkt oder über Produktion von Endotoxinen die Mukosa schädigen, spricht die Tatsache, daß es kaum zu akuten inflammatorischen Veränderungen der betroffenen Darmabschnitte kommt. Dies läßt die Vermutung aufkommen, daß die Erreger eventuell erst sekundär nach bereits erfolgter Schädigung der Schleimhautbarriere in die Darmwand eindringen [79]. Ein weiterer Ansatz findet sich in der Studie von TODD und Mitarbeitern [145], die feststellten, daß Endotoxine durch Veränderung der intrazellulären Kalziumkonzentration zu einer Beeinflussung der Erythrozytenverformbarkeit führen. Die dadurch veränderte Viskosität des Blutes und Verschlechterung der Mikrozirkulation stellt ein verbindendes Element zu der Hypothese der hypoxisch-ischämischen Schädigung in der Pathogenese der NEC her.

Tabelle 1.6: Häufig isolierte Mikroorganismen bei NEC-Kindern⁵

Häufig isolierte Mikroorganismen bei NEC-Kindern	
Bakterien:	• Clostridium difficile, perfringens, butyricum • Klebsiella pneumoniae • Escherichia coli • Enterobacter cloacae • Staphylococcus aureus, Streptococcus faecalis • koagulasenegative Staphylokokken (epidermidis) • Pseudomonas aeruginosa
Viren:	• Coronavirus • Rotavirus
Pilze:	• Candida spezie

⁵ nach [25, 28, 66, 83, 102, 111, 118, 127, 130, 131, 132, 136, 137, 141]

1.5.2.4 Unreife des Intestinaltrakts

Die Tatsache, daß Frühgeborene ein höheres Risiko für NEC haben als reife Neugeborene, führt zu der Annahme, daß die Unreife des Gesamtorganismus und damit auch des Gastrointestinaltraktes eine wesentliche Rolle in der Entstehung der Erkrankung spielen muß [75]. Im Gegensatz zur neonatalen Physiologie der Lunge oder des Gehirns ist die des Intestinaltraktes bisher wenig untersucht [78, 79]. So ist der genaue Mechanismus, wie der unreife Darm des Frühgeborenen zum Beispiel auf die orale Zufuhr von Nahrung und Medikamenten reagiert, nach wie vor unklar.

Die Submukosa des Darms ist ein Gewebe mit kritischer Sauerstoffversorgung. Die Darmzotten werden von Endarterien ohne Kollateralen versorgt, die direkt in die resorbierenden Kapillaren übergehen. Bei Hypoxie oder Hypoperfusion kommt es zu einer Unterversorgung der Submukosa. Zusätzlich können vom Lumen her, besonders bei oraler Ernährung, mechanische Faktoren, Hyperosmolarität und infektiöse Faktoren auf die Mukosa einwirken [115]. Die Unreife der gastrointestinalen immunologischen Abwehr macht die Mukosaschranke unfähig, sich angemessen gegen störende Faktoren zu verteidigen.

In einer Studie von UDALL [148] über Abwehrmechanismen des unreifen Neugeborenen wird berichtet, daß sowohl die spezifische immunologische gastrointestinale Abwehr (B- und T-Lymphozyten, sekretorisches IgA) als auch die unspezifische Abwehr in Form von Makrophagen, Magensäureproduktion und proteolytischen Enzymen in den ersten Lebenswochen unzureichend ist. Dabei stellt sich die Frage, ob durch die "sterile" Umgebung der Intensivstation und die häufige, auch prophylaktische Gabe von Antibiotika zu einer verzögerten Etablierung der normalen Darmflora bewirkt und somit durch eine geringere Antigen-Exposition zu einer verzögerten immunologischen Entwicklung führt [79, 82, 148].

AYNSLEY-GREEN und Mitarbeiter konnten zeigen [7], daß parenteral ernährte NEC-Kinder im Vergleich zu gesunden Neugeborenen eine erniedrigte Konzentration bestimmter regulatorischer Peptide (Hormone und Neurotransmitter wie z.B. Neurotensin, Enteroglukagon u.a.) in der Darmmukosa aufwiesen. Diese Peptide triggern wahrscheinlich mit Beginn der enteralen Ernährung eine Kaskade von Entwicklungs- und Reifungsvorgängen im Darm eines Neugeborenen. Die Autoren der Studie konnten nicht sicher klären, ob die veränderten Hormonkonzentrationen als Auslöser für eine NEC anzusehen seien oder ob nicht die Erkrankung an sich für diese Kon-

zentrationenabweichungen verantwortlich sei. GOUNARIS und Mitarbeiter [50] verglichen in einer Studie die Gastrin- und Neurotensinspiegel von NEC- und Kontrollkindern. NEC-Kinder hatten in dieser Studie signifikant höhere Gastrinspiegel vor und nach Erkrankungsbeginn und höhere Neurotensinspiegel nach Erkrankungsbeginn. Die Autoren konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der Hormonkonzentration und der Schwere der Erkrankung feststellen.

Andererseits kann die verminderte Laktase-Aktivität des Frühgeborenen zu einer erhöhten Ansammlung von Kohlenhydraten führen, die wiederum das Substrat für die bakterielle Fermentation darstellen [77]. Auch scheint die erniedrigte peristaltische Aktivität des Darms eine bedeutende Rolle zu spielen. Diese führt zu einer Stase der intraluminalen Substrate und fördert damit ein übermäßiges Wachstum von opportunistischen Keimen [88, 104].

1.5.2.5 Entzündungsmediatoren

Zytokine wie Interleukine (IL-6, IL-12, IL-18), Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), Plättchen aktivierender Faktor (PAF) und Endotoxine in Form von Lipopolysacchariden (LPS) sind Gegenstand neuerer Untersuchungen in der Pathogenese der NEC. Diese Entzündungsmediatoren haben in Tierversuchen ähnliche intestinale Läsionen verursacht, wie sie bei NEC-Kindern zu finden sind [20, 55, 68, 78, 106]. Hypoxie oder Endotoxine (in Form von LPS) bewirken einen Anstieg von PAF und TNF im Blut. Tierversuche haben gezeigt, daß bei zusätzlicher Injektion von PAF-Antagonisten eine induzierte Hypoxie allein nicht ausreichend ist, um Nekrosen im Darm auszulösen [22, 68]. Messungen bei betroffenen Kindern haben ergeben, daß TNF [20], PAF [20, 58] und IL-6 [58] signifikant erhöhte Konzentrationen aufweisen. Ein weiterer Tierversuch [106] hat dagegen gezeigt, daß LPS und PAF nur bei ausreichend vorhandener Zahl von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten zu einer intestinalen Nekrose führen. Bei Tieren mit Vinblastin-induzierter Neutrozytopenie waren diese Mediatoren allein nicht in der Lage, ein NEC-ähnliches Krankheitsbild zu induzieren.

BAKER und Mitarbeiter [8] fanden in einer Studie an humanen Colon-Karzinom-Zellen heraus, daß auch reaktive Sauerstoffmetaboliten die Enterozyten schädigen können. Diese Radikale entstehen intrazellulär in den Enterozyten, extrazellulär in Phagozyten oder werden durch oxidierende Medikamente induziert. Die resultierende Stö-

lung der Mukosaschranke erlaubt schließlich das Eindringen von intraluminalen Molekülen, Toxinen, Bakterien und anderen Bestandteilen in die systemische Blutzirkulation. Ein Zusammenhang dieser Vorgänge mit der Pathogenese der NEC ist sehr wahrscheinlich, besonders angesichts der Tatsache, daß auch andere für Frühgeborenen typische Erkrankungen wie Atemnotsyndrom, bronchopulmonale Dysplasie und Retinopathie potentiell durch Sauerstoffradikale ausgelöst werden können.

1.5.3 Zusammenfassung der Pathogenese

Zur Übersicht der zahlreichen, teilweise eng miteinander verknüpften Erklärungsansätze zur Pathogenese der NEC dient die Abbildung 1.1.

1.6 Diagnostik

Der erste Schritt zur Diagnose einer NEC besteht nach wie vor in der klinischen Untersuchung. Auch wenn in fast 75% der Fälle typische röntgenologische Befunde nachgewiesen werden können (Tabelle 1.7), sind diese jedoch keinesfalls spezifisch für die NEC [43, 79, 114, 143]. Zu den einfachen diagnostischen Methoden gehören die Ultraschalluntersuchung des Abdomens und eine Abdomenübersichtsaufnahme in 2 Ebenen. Wegen der hohen Perforationsgefahr sollten Kontrastdarstellungen nur mit wasserlöslichen Kontrastmitteln durchgeführt werden, nach Möglichkeit jedoch ganz unterbleiben [86, 143].

Zu den typischen Röntgenbefunden bei NEC gehören neben den Zeichen eines Ileus die sogenannte Pneumatosis intestinalis. Dabei handelt es sich um perl schnurartige Gasansammlungen in der Darmwand, die leicht mit luftdurchsetzter Faeces zu verwechseln sind [108, 136]. Dieser Befund ist zwar typisch, aber nicht beweisend für eine NEC, da eine Pneumatosis intestinalis selten auch bei einigen anderen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes auftreten kann [114, 143]. Ein später und sehr ernstzunehmender Befund sind portalvenöse Gasansammlungen, wie sie auch bei Erwachsenen mit intestinaler Gangrän beobachtet werden [136]. Die feinen Gasbläschen verteilen sich dabei entlang der portalen Versorgungstrecke bis hin zur Leberperipherie.

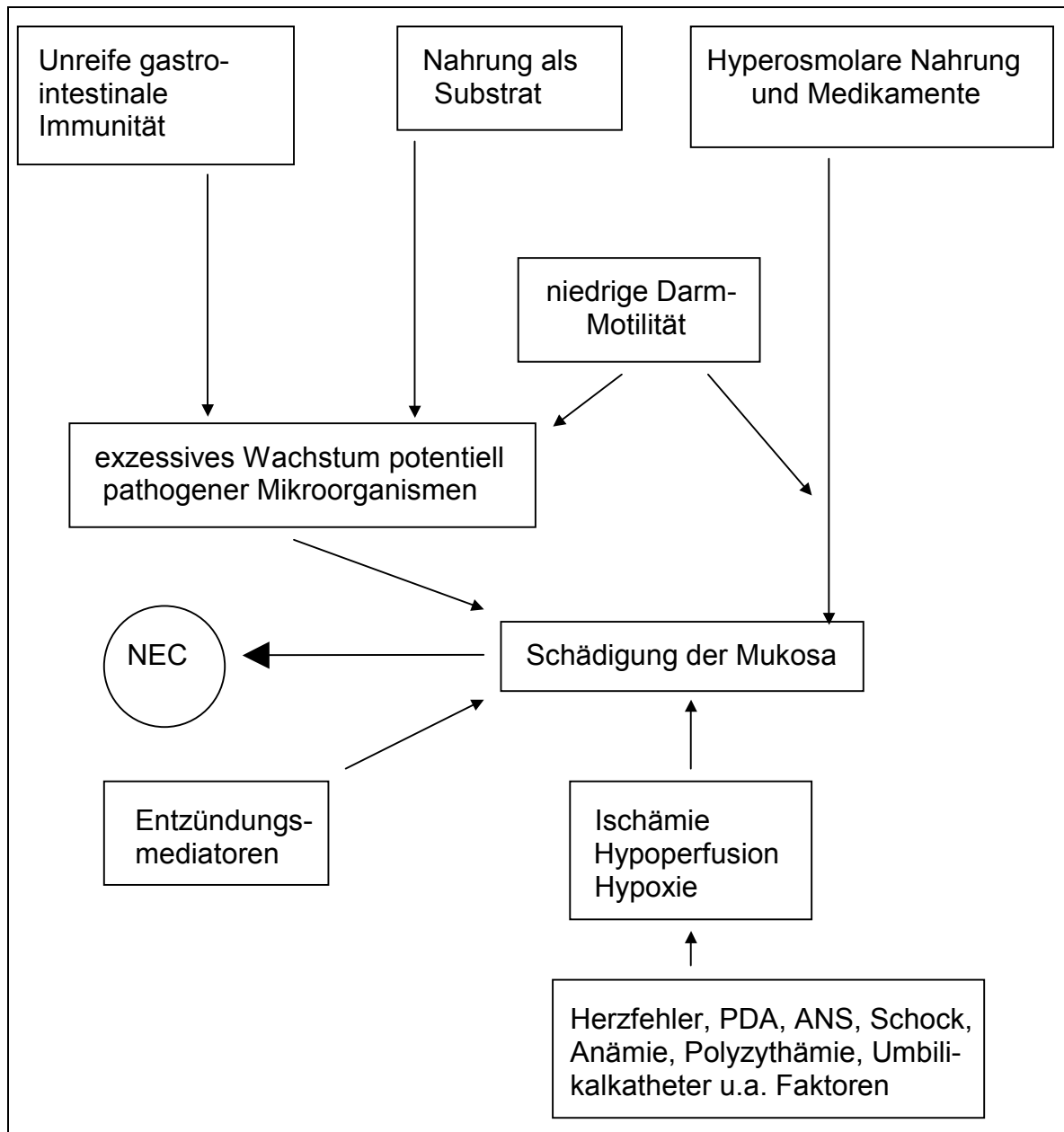


Abb. 1.1: Zusammenhänge verschiedener Erklärungsansätze zur Pathogenese der NEC

Tabelle 1.7: Röntgenbefunde und ihre Häufigkeiten bei NEC⁶

Röntgenbefunde bei NEC	Häufigkeit
Pneumatis intestinalis	63%
Darmdilatation	32%
Meteorismus	31%
Darmwandverdickung	31%
Ileus mit Spiegelbildung	19%
Pneumoperitoneum	14%
freie Luft oder Flüssigkeit	12%

Die Befunde der Ultraschalluntersuchungen sind zwar weniger spezifisch, besitzen jedoch eine weitaus höhere Sensitivität zum Nachweis portalvenöser Luftansammlungen als die konventionelle Röntgenaufnahme [26, 43]. Durch Farbdoppler-Sonographien kann man die Flußgeschwindigkeit in den mesenterialen Gefäßen beurteilen, dieses Verfahren gehört jedoch nicht zu den diagnostischen Standardmethoden [43]. Das Blutbild ist in einigen Fällen unspezifisch im Sinne von Sepsiszeichen wie Linksverschiebung, Leukozytose und Thrombozytopenie verändert [126]. Zusätzliche Methoden zur früheren Erkennung der NEC sind immer wieder Gegenstand von Untersuchungen. So versuchten RAUTER und Mitarbeiter [121], über die Wasserstoffbestimmung in der Ausatemungsluft die frühzeitige Verdachtsdiagnose einer NEC zu stellen. Wasserstoff ist Bestandteil der Luftansammlungen bei der Pneumatis intestinalis und wird zum Teil bis zu 28 Stunden vor Einsetzen der klinischen Symptomatik vermehrt über die Lungen abgeatmet. Die Durchsetzung dieser Methode scheiterte jedoch daran, daß die Wasserstoffkonzentration in der Ausatemungsluft auch bei unauffälligen Neugeborenen erheblich schwankt und eine bestehende antibiotische Therapie die Messungen beeinflußt.

MORECROFT [103] und BIRK [14] stellten fest, daß Kinder im Stadium III nach BELL im Gegensatz zu Kindern im Stadium II signifikant höhere Interleukin-6-Werte in Plasma und Aszites aufwiesen. Diese Methode wäre jedoch nur als Operationsindikator und nicht zur eigentlichen Diagnostik zu verwenden. Das gilt auch für die abdominelle Parazentese, die zur Diagnostik einer intestinalen Gangrän ohne Perforation durch-

⁶ nach [46, 86]

geführt wird. Die Punktion von mehr als 0,5 ml gelb-brauner Flüssigkeit gilt dabei als positiver Befund. Diese Methode ist nicht unumstritten, da die teilweise massiv dilatierten Darmschlingen bei der Punktion getroffen werden können [70, 84, 126]. RENCKEN und Mitarbeiter [123] untersuchten in ihrer prospektiven Studie ein unkonventionelles Verfahren zur Frühdiagnostik der NEC. Nach der oralen Gabe von Kontrastmittel ergab die anschließende computertomographische Untersuchung des Urins bei NEC-Kindern bereits in frühem Krankheitsstadium eine signifikant höhere Kontrastmittelkonzentration als bei gesunden Kontrollkindern. HATHERILL und Mitarbeiter [59] stellten in einer Studie fest, daß der intramucosale pH bei einem reifen Neugeborenen deutlich vor Beginn einer NEC-Symptomatik abnahm. Die pH-Messung erfolgte dabei über eine gastral platzierte Sonde. Eine neuere Studie von CARROLL und Mitarbeitern [24] zeigte, daß bei an NEC erkrankten Kindern im Vergleich zu Kontrollkindern deutlich höhere Werte von Calprotectin im Stuhl nachzuweisen waren. Dabei handelt es sich um ein Kalzium- und Zink-bindendes Protein in neutrophilen Granulozyten, das bei entzündlichen Darmerkrankungen mit Permeabilitätsstörungen oder Defekten der Darmschleimhaut vermehrt mit dem Stuhl ausgeschieden wird.

1.7 Therapie

1.7.1 Konservative Therapie

Die Wahl der Therapie hängt davon ab, in welchem Stadium die NEC diagnostiziert wird. Bei der relativ hohen Letalität des Krankheitsbildes sollte auch bei diagnostischen Zweifeln rasch mit der Einleitung konservativer Maßnahmen begonnen werden. Auch wenn es letztendlich keine spezifische medikamentöse Therapie für die NEC gibt, so können bestimmte allgemeine Maßnahmen jedoch das Fortschreiten der Erkrankung verhindern. Diese Maßnahmen können beendet werden, wenn sich die Diagnose innerhalb der 2 folgenden Tage nicht bestätigt [117, 146]. Die Tabelle 1.8 stellt die einzelnen therapeutischen Schritte der konservativen Therapie in ihrer zeitlichen Abfolge dar.

Die am häufigsten (parenteral) verwendeten Antibiotika sind Ampicillin in Kombination mit einem Aminoglykosid (Gentamycin oder Tobramycin) [74, 94, 117]. Bei positiven mikrobiologischen Befunden sollte die Therapie selbstverständlich angepaßt

werden und gegebenenfalls auch das gesamte Keimspektrum der jeweiligen Station berücksichtigen [117]. Die antibiotische Therapie wird in der Regel über 7-10 Tage durchgeführt bzw. abgesetzt, wenn sich der Zustand des Patienten, Blutbild und CRP normalisiert haben. Der orale Nahrungsaufbau sollte vorsichtig unter regelmäßiger Überwachung erfolgen [127].

Zusätzlich zu den oben genannten Maßnahmen sollten eventuell vorhandene Umbilikalkatheter entfernt werden sowie arterielle Blutgasanalysen und eine genaue Elektrolyt- und Flüssigkeitsbilanzierung durchgeführt werden [146]. Das Abdomen sollte in regelmäßigen Abständen vorsichtig untersucht und gegebenenfalls im Abstand von 4-6 Stunden Röntgenkontrollen durchgeführt werden, da das rechtzeitige Erkennen einer Perforation lebenswichtig ist. In einigen Fällen hat sich auch eine Therapie mit niedermolekularem Dextran 40 (in 10%iger Lösung) in den ersten 48 Stunden als effektiv erwiesen (Verringerung der Blutviskosität und damit Verbesserung der Perfusion) [136, 146].

Tabelle 1.8: Reihenfolge der konservativen Therapie der NEC⁷

Reihenfolge der konservativen Therapie der NEC

1. Nahrungspause, Magenablaufsonde und parenterale Ernährung
 2. Breitspektrumantibiotikatherapie wie bei Sepsis mit unbekanntem Erreger
 3. Schockprophylaxe und -therapie: Flüssigkeitsersatz, Katecholamine
 4. Therapie von Gerinnungsstörungen: Frischplasma, Austauschtransfusion, Thrombozytentransfusion
 5. Maschinelle Beatmung bei respiratorischer Insuffizienz
-

1.7.2 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie wird meist ab dem Stadium 3 nach BELL erwogen. In den meisten Kliniken gelten Pneumoperitoneum, Peritonitiszeichen, rasche klinische Verschlechterung und Schocksymptomatik sowie das Versagen der konservativen Therapie innerhalb von 48 Stunden als Operationsindikation [127, 136, 146]. Unklar-

⁷ nach [12, 71, 117, 136]

heit herrscht darüber, ob der alleinige Nachweis von portalen Luftansammlungen bereits dazugehören sollte [70, 127].

GUPTA und Mitarbeiter [51] haben in einer Studie versucht, anhand von Laborparametern ein allgemein gültiges Scoring-System für die Operationsindikation zu erstellen. Sie schlugen vor, Punkte für Leukozytenzahlen $< 9000/\text{mm}^3$, Thrombozytenzahlen $< 200.000/\text{mm}^3$, Base excess < -2 und einen Quotienten von unreifen zu gesamten Neutrophilen $> 0,5$ zu vergeben. Bei einem Punktestand von ≥ 3 innerhalb der ersten 4-12 Stunden nach Diagnosestellung sollte nach diesem Scoring-System in Einklang mit dem klinischen Verlauf die Indikation für eine Operation gestellt werden.

Die wichtigsten operativen Verfahren sind in Tabelle 1.9 zusammengefaßt.

Tabelle 1.9: Operative Verfahren zur Therapie der NEC⁸

Operative Verfahren zur Therapie der NEC
• explorative Laparatomie • Deckung von Perforationen • Enterostomie an Perforationsstellen • Resektion mit End-zu-End- oder End-zu-Seit-Anastomose • doppelläufiges Enterostoma

Einige Autoren empfehlen, bei sehr kranken oder sehr kleinen Frühgeborenen eine kontinuierliche Peritonealdrainage durchzuführen, um damit Zeit für einen günstigeren Operationszeitpunkt bei stabilerem Zustand zu gewinnen [14, 37]. Wenn Unsicherheiten über die Erholungsfähigkeit von belassenen Darmabschnitten besteht, sollte nach 24-48 Stunden eine Second-Look-Laparatomie durchgeführt werden [70].

1.8 Komplikationen

Eine Reihe von Komplikationen sind bei NEC-Kindern beobachtet worden, wobei es sich in den meisten Fällen um postoperative Komplikationen handelt. Insgesamt liegt

⁸ nach [70, 71, 136]

die Häufigkeit zwischen 30 und 47% [40, 65]. Die Häufigkeit einer rekurrenten NEC wird mit 3-44% angegeben [120, 143]. Generell können die Komplikationen je nach Zeitpunkt ihres Eintretens in sofortige und spätere eingeteilt werden, wie die Übersicht in Tabelle 1.10 zeigt. Intestinale Strikturen werden in zahlreichen Fällen auch nach konservativer Therapie beobachtet. Dadurch wird deutlich, wie wichtig die Nachuntersuchung in Form von Kontrastuntersuchungen des Gastrointestinaltraktes nach 3-6 Monaten ist [120].

Tabelle 1.10: Frühe und späte Komplikationen der NEC⁹

Frühe Komplikationen der NEC	Späte Komplikationen der NEC
• Sepsis • Schock, Elektrolytentgleisung, Azidose • Intestinale Perforation mit Peritonitis • Disseminierte intravasale Gerinnung • Nierenversagen • Wundinfektion	• Kurzdarmsyndrom • Malabsorption • Strikturen • intraabdominelle Abszesse • Anastomosenleck • Cholestase

STANFORD und Mitarbeiter [142] untersuchten in ihrer Studie die körperliche und geistige Entwicklung von 103 Kindern nach einer NEC. Zum Untersuchungszeitpunkt waren die Kinder zwischen 5 und 10 Jahren alt. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass der größte Teil der Kinder eine befriedigende Prognose bezüglich ihrer Entwicklung hatten, sie betonten jedoch auch die Schwierigkeit der Differenzierung von Entwicklungsretardierungen im Zusammenhang mit den generell mit der Frühgeburtlichkeit verbundenen Problemen.

1.9 Prävention

Da eine rationale Prophylaxe nur bei bekannter Pathogenese einer Erkrankung möglich ist, ist es schwierig, bei der NEC von präventiven Maßnahmen zu sprechen. Trotzdem sind in zahlreichen Studien Versuche unternommen worden, die Erkrän-

⁹ nach [65, 70, 101, 134, 136, 141]

kungshäufigkeit einzudämmen. Im folgenden seien die einzelnen Ansätze zur Prävention der NEC erläutert.

Prospektive Studien an Schwangeren und auch einige Tierversuche haben ergeben, daß die prä- oder postnatale Gabe von Steroiden die Inzidenz der NEC signifikant reduzieren oder zumindest den Verlauf günstig beeinflussen [10, 54, 71, 151]. Dieses zur Lungenreife bei drohender Frühgeburt angewandte Verfahren scheint auch die Reifung des Intestinaltraktes zu beschleunigen und dadurch einen besseren Schutz vor intraluminalen Bestandteilen zu bieten.

Sowohl im Tierversuch [32] als auch in einer neueren Studie von AMIN und Mitarbeitern [3] bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1250g, hat sich die Gabe von L-Arginin bewährt. L-Arginin dient dabei als Substrat für die endogene Stickstoffmonoxid-Synthese, welches wiederum die intestinale Schleimhautintegrität erhält und den Darm dadurch vor Toxinen und gewebsschädigenden Mediatoren schützt.

Auch der protektive Effekt durch Fütterung von Muttermilch ist in einigen Studien beschrieben worden [36, 93]. Muttermilch enthält zahlreiche spezifische und unspezifische immunprotektive Komponenten, wie zum Beispiel IgA, immunkompetente Zellen und Lysozyme, die zumindest teilweise einen Schutz vor Infektionen gewährleisten können.

Ebenfalls auf der Hypothese des Infektionsschutzes beruhen Versuche der Gabe von Immunglobulinpräparaten und prophylaktische Antibiotikatherapien [18, 35, 36, 39, 41, 99, 155]. Bei letzteren ist jedoch die Gefahr von Resistenzentwicklungen keinesfalls zu unterschätzen.

Die verschiedenen Ansätze von modifizierten Fütterungspraktiken wurden bereits in Abschnitt 1.5.2.2 erläutert.

Ebenfalls kontrovers diskutiert werden stationäre Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe. Während einige Autoren räumliche und pflegerische Isolation der Kinder, Tragen von Schutzkitteln und strikte Händedesinfektion für notwendig halten [117, 134], hat eine Studie von PELKE und Mitarbeitern [115] ergeben, daß diese Maßnahmen keinen Effekt auf das Risiko für NEC haben.

CARRION und Mitarbeiter [23] fanden in einer prospektiven Studie heraus, daß Kinder, deren Nahrung mit HCl angesäuert wurde, eine signifikant erniedrigte NEC-Erkrankungsrate hatten. Der niedrigere gastrale pH-Wert durch Nahrungsansäue-

rung hat nach Meinung der Autoren über die Reduzierung des intestinalen Bakterienwachstums einen protektiven Effekt bezüglich des NEC-Risikos.

Abschließend sei zum Thema Prävention gesagt, daß einfach durchzuführende und risikoarme Maßnahmen auch ohne gesicherten Nachweis sicherlich einen berechtigten Platz im Versuch der Prophylaxe haben. Zu berücksichtigen ist jedoch, daß die natürlichen Schwankungen in der Inzidenz der NEC auch schnell zu dem falschen Sicherheitsgefühl führen können, die Erkrankung durch bestimmte, als präventiv geltende Praktiken unter Kontrolle bekommen zu haben [80].

2. Fragestellung und Zielsetzung

Auf der Neugeborenen-Intensivstation der Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover traten im Zeitraum vom März 1992 bis Juni 1993 insgesamt 13 Fälle von Nekrotisierender Enterokolitis auf. Für einen Zeitraum von 16 Monaten handelte es sich dabei um eine ungewöhnliche Häufung dieser seltenen Erkrankung, da in den vorangegangenen Jahren deutlich weniger Fälle von NEC in der Klinik auftraten.

Noch während dieser Zeit wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen, um eventuelle übertragbare Faktoren auszuschalten. So wurde die Hygieneabteilung hinzugezogen und zusätzlich zu zahlreichen mikrobiologischen Untersuchungen zum Beispiel Räume desinfiziert, Gaszuleitungen überprüft und die betroffenen Kinder isoliert. Diese Maßnahmen hatten jedoch keinen gesicherten Einfluß auf den Verlauf der Erkrankungsserie.

Um mögliche Ursachen dieser ungewöhnlichen Erkrankungsserie zu erforschen, wurde in Zusammenarbeit der Kinderklinik und der Abteilung Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung eine retrospektive Untersuchung der Ereignisse begonnen.

Dabei wurden in Form einer Fall-Kontroll-Studie einige der allgemein diskutierten Risikofaktoren untersucht. Mütterliche Faktoren wurden dokumentiert, jedoch nicht in die Analyse mit einbezogen, da sich die Studie in erster Linie auf die Säuglingspflege konzentriert. Zusätzlich wurden hingegen explorativ eine Vielzahl anderer Merkmale analysiert, von denen ein möglicher Zusammenhang mit dieser Erkrankungsserie vermutet wurde. In erster Linie handelte es sich dabei um Faktoren, die möglicherweise ungewöhnlichen Streß auf die Kinder ausüben könnten, darunter diagnostische, therapeutische und andere stationäre Maßnahmen.

Ziel dieser Studie war somit, potentielle Risikofaktoren für Früh- und Neugeborene zu untersuchen und damit einen Beitrag zum besseren Verständnis der multifaktoriellen Genese dieser Erkrankung zu leisten. Dabei war allen Beteiligten bewußt, daß aufgrund der relativ geringen Fallzahlen allenfalls starke Zusammenhänge mit ausreichender statistischer Sicherheit belegt werden können.

3. Patienten und Methoden

In dieser Arbeit wurden die Daten von 83 Neugeborenen untersucht, die im Zeitraum vom März 1992 bis Juni 1993 auf der Neugeborenen-Intensivstation der Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover aufgenommen wurden. In dem genannten Zeitraum erkrankten insgesamt 12 dieser Kinder an Nekrotisierender Enterokolitis. Ein weiteres betroffenes Kind konnte nicht in die Studie aufgenommen werden, da die Krankenakten unvollständig waren.

71 Kinder wurden anhand der unten genannten Kriterien einer Kontrollgruppe zugeordnet. Von allen untersuchten Kindern der Studie waren 82 Kinder direkt nach der Geburt aus peripheren Entbindungskliniken in die Medizinische Hochschule überwiesen worden, nur ein einziges Kind war erst zu einem späteren Zeitpunkt aus einer anderen Kinderklinik übernommen worden.

3.1 Hypothesen

Nach der Durchsicht von Literatur über das Krankheitsbild der Nekrotisierenden Enterokolitis und eingehender Besprechung der Fälle wurde zunächst eine Liste von Faktoren erstellt, die in der Studie untersucht werden sollten. Dabei wurden sowohl einige der in der Literatur häufig als Risikofaktoren (z. B. die Ernährung) diskutierten Merkmale aufgenommen als auch explorativ eine Anzahl von Faktoren, deren Zusammenhang mit der Erkrankung als plausibel betrachtet, bisher aber nicht systematisch untersucht worden war.

Es wurden Hypothesen formuliert, deren Untersuchung einen möglichen Zusammenhang von stationären Maßnahmen mit dem Ausbruch der Erkrankungsserie auf dieser speziellen Intensivstation aufdecken sollten. Diese Studienhypothesen bezogen sich auf folgende Schwerpunkte:

1. Pflegekräfte und Ärzte

Hypothese 1: Der Kontakt der Kinder mit bestimmten Personen aus dem Kreis des Pflege- und ärztlichen Personals ist mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert.

Mögliche Mechanismen wären z. B.:

- ⇒ Übertragung von Keimen, zum Beispiel durch unzureichende Hygiene
- ⇒ Stressen durch bestimmtes Vorgehen bei der Pflege oder bei Untersuchungen
- ⇒ Übersehen von frühen Symptomen

2. Streßfaktoren

Hypothese 2: Bestimmte Interventionen und diagnostische Maßnahmen können auf die Kinder ungewöhnlichen Streß ausüben, welches zu einer veränderten Durchblutung im Verdauungstrakt führen kann.

Beispiele für solche Maßnahmen sind:

- ⇒ Röntgenaufnahmen, Sonographien, Fototherapien
- ⇒ wiederholtes Legen neuer Zugänge oder Magensonden
 - ⇒ Abdominelle Untersuchungen oder augenärztliche Konsultationen
- ⇒ Maschinelle Beatmung

Nach Probeansicht einiger Akten wurden dann überprüft, wie die zu untersuchenden Merkmale operationalisiert werden konnten. Die Aktenaufzeichnungen jedes Kindes enthielten Angaben über die jeweils zuständige Pflegekraft und den/die diensthabende(n) Arzt/Ärztin in Form von Unterschriften oder Kürzeln für jede durchgeführte Maßnahme am Kind. Die geplante Erhebung über das Personal wurde dann zunächst mit der Pflegedienstleitung der Kinderklinik, dem Pflegepersonal selbst und dem ärztlichen Personal besprochen. Daraufhin wurden uns Listen mit den Unterschriften und Kürzeln vom betroffenen Personal zur Verfügung gestellt, um diese anhand der Krankenakten für jedes Kind anonym kodieren zu können. Erst diese hervorragende Kooperation machte die Durchführung dieses Teils der Arbeit möglich. Schließlich wurden die überprüfbaren Merkmale festgelegt und der endgültige Bogen zur Dokumentation festgelegt.

3.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie. Hauptbestandteil einer Fall-Kontroll-Studie ist der Vergleich zweier Gruppen

von Individuen. Ausschlaggebend für die Zuordnung der Individuen zu einer der beiden Gruppen ist dabei der Krankheitsstatus. Die Fallgruppe besteht aus Personen, die diagnostisch gesichert an einer bestimmten Krankheit leiden. Die Kontrollgruppe setzt sich aus Personen derselben Population zusammen, die jedoch nicht unter dieser Krankheit leiden.

Retrospektiv werden die beiden Gruppen dabei auf zeitlich zurückliegende Expositionen untersucht, die Einfluß auf die Endsituation krank oder nicht krank gehabt haben könnten. Ziel einer solchen Studie ist somit, potentielle Risikofaktoren für die Entstehung einer bestimmten Erkrankung zu isolieren. Dazu ist es nötig, den Einfluß möglicher Störgrößen, sogenannter Confounder, zu kontrollieren. Unter solchen Störgrößen versteht man Merkmale, die nicht unmittelbar Gegenstand der Untersuchung sind, die jedoch sowohl mit der Erkrankung als auch mit den zu untersuchenden Faktoren assoziiert sind. Mögliche Confounder sollten bereits bei der Datenerhebung berücksichtigt werden und im Gegensatz zu den zu untersuchenden Variablen möglichst wenig zwischen Patienten- und Kontrollgruppe variieren. Dies kann unter anderem bereits im Studiendesign durch die Festlegung bestimmter Matching-Kriterien für die Personen der Kontrollgruppe erreicht werden [61].

3.2.1 Beschreibung der Fallgruppe

Als Fälle wurden alle Säuglinge definiert, die im Zeitraum vom März 1992 bis Juni 1993 auf die Neugeborenen-Intensivstation der MHH aufgenommen wurden und während ihres stationären Aufenthaltes eine Nekrotisierende Enterokolitis im Stadium II oder III der nach BELL definierten Kriterien entwickelten (siehe Kapitel 1.4.3, Tabelle 1.1).

Zwölf der dreizehn nach oben genannten Kriterien als Fälle definierten Neugeborenen wurden in dieser Studie untersucht. Ein Kind mußte wegen unvollständiger Dokumentation aus der Studie ausgeschlossen werden. Bei allen 12 Kindern war die Diagnose gesichert durch entsprechende allgemein klinische, intestinale und gegebenenfalls röntgenologische Befunde. Fünf der erkrankten Kinder hatten sich einer Operation unterziehen müssen, darunter ein Kind, das 4 Tage postoperativ verstarb. Dabei handelte es sich zugleich um den einzigen Todesfall in dieser Erkrankungsserie. Die anderen 7 Kinder konnten rein konservativ behandelt werden.

Alle Kinder wurden vor oder in dem Beobachtungszeitraum zumindest kurzfristig enteral ernährt oder teilsondiert. Ein einziges Kind befand sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht auf der beobachteten Station, sondern wurde 48 Stunden vor Erkrankungsbeginn auf eine weiterbehandelnde Station verlegt. Dieses Kind befand sich zum Zeitpunkt der Verlegung nicht unter antibiotischer Therapie. Da der Zeitraum zwischen Verlegung und Diagnosestellung nur 48 Stunden betrug, wurde dieses Kind trotzdem in der Studie berücksichtigt.

Für die Fallgruppe wurden folgende Beobachtungszeiträume bestimmt:

1. Für alle Kinder (mit/ohne antibiotische Therapie): der Tag der Diagnosestellung und die letzten maximal 9 vorangegangenen Tage auf der Station.
2. Für Kinder, bei denen der Zeitraum zwischen Aufnahme auf der Station und dem Tag der Diagnosestellung kürzer als 10 Tage war, wurde der Beobachtungszeitraum auf diese Tage beschränkt.

3.2.2 Beschreibung der Kontrollgruppe

Als Kontrollen wurden alle Kinder definiert, auf die sämtliche der folgenden Kriterien zutrafen:

1. Alle Kontrollkinder mußten im Zeitraum März 1992 bis Juni 1993 auf der Neugeborenen-Intensivstation aufgenommen worden sein.
2. Sie sollten mindestens 6 Tage stationär auf dieser Station behandelt worden sein.
3. Vor ihrer Entlassung oder Verlegung sollten sie mindestens 48 Stunden ohne antibiotische Therapie auf der Station verblieben sein.
4. Das Geburtsgewicht sollte maximal 2400 g betragen.
5. Das Gestationsalter bei der Geburt sollte nicht über 38 Schwangerschaftswochen betragen.
6. Die Kinder sollten vor oder während des Beobachtungszeitraumes mindestens einmal enteral ernährt oder teilsondiert worden sein.

Das Geburtsgewicht von maximal 2400 g lag knapp über dem höchsten Geburtsgewicht aus der Fallgruppe (2175 g). Da es sich bei allen Kindern der Fallgruppe um

Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter 38 Wochen handelte, setzten wir diese Grenze auch für die Kontrollgruppe fest.

Für die Kontrollgruppe wurden folgende Beobachtungszeiträume bestimmt:

1. Für Kinder ohne antibiotische Therapie: vom Tag der Aufnahme an die folgenden mindestens 6 und maximal 10 Tage.
2. Für Kinder mit antibiotischer Therapie: die letzten 2 Tage mit Antibiotikagabe und die folgenden mindestens 2 bis maximal 8 antibiotikafreien Tage.

Diese Zeitfenster wurden festgelegt, um die beiden Gruppen über einen möglichst gleichen Zeitraum miteinander vergleichen zu können. Der individuelle Beobachtungszeitraum betrug somit im Durchschnitt 9,63 Tage für die Kontrollgruppe und 9,25 Tage für die NEC-Gruppe; keines der Kinder wurde letztendlich weniger als 6 Tage beobachtet.

3.3 Datenerhebung und Dokumentation

Nach eingehender Besprechung der Fälle mit dem leitenden Oberarzt der Neugeborenen-Intensivstation wurden vorläufige Dokumentationsbögen zur Erfassung der Daten entworfen.

Unter Probeansicht einiger Krankenakten wurde dann deren Auswertbarkeit und Genauigkeit überprüft. Schließlich wurde das endgültige Schema für die Dokumentation festgelegt.

Die Dokumentation der Daten gliederte sich in zwei Abschnitte. Im ersten Abschnitt wurden die sogenannten Stammdaten eines jeden Kindes erhoben. Der zweite Teil bestand aus den Verlaufsdaten innerhalb eines Beobachtungszeitraumes. Auf die Festlegung dieses Zeitraumes wird bei der Beschreibung der beiden Gruppen noch einmal eingegangen. Die Dokumentationsbögen sind im Anhang dieser Arbeit zu finden.

Nach der Festsetzung der oben genannten Kriterien für die Aufnahme in die Kontrollgruppe wurden zunächst alle in Frage kommenden Kinder selektiert. Dazu wurden aus dem Aufnahmebuch der Station alle Kinder mit entsprechendem Geburtsgewicht herausgesucht, die sich in dem zu untersuchenden Zeitraum auf der Station befanden. Mit Hilfe der Mitarbeiter des Hochschulrechenzentrums wurde zusätzlich

die genaue Aufenthaltsdauer dieser Kinder auf der beobachteten Station und der Zeitpunkt der Entlassung oder Verlegung auf andere Stationen erfaßt.

Nach Aufsuchen der Akten im Zentralarchiv und auf den weiterbehandelnden Stationen wurden die Daten in die Dokumentationsbögen übertragen. Dabei verminderte sich die Anzahl potentieller Kontrollkinder, da einige den Kriterien für die Kontrollgruppe nicht gerecht wurden, die Akten unvollständig oder nicht auffindbar waren. Damit reduzierte sich die Zahl der ursprünglich herausgefilterten Kinder von 127 auf 71 Kontrollkinder.

Die Protokollierung der Angaben über das Pflegepersonal und das ärztliche Personal wurde in Form von Zahlenkodierungen vorgenommen. Zusätzlich zu den oben genannten Unterschriftenlisten stand für die Fragestellung über das Pflegepersonal ein seit Oktober 1992 geführtes Buch zur Verfügung, in welchem dokumentiert worden war, welche Pflegekraft welches Kind in welcher Schicht betreut hatte. Für die ärztliche Seite standen uns zusätzlich die korrigierten Dienstpläne über den gesamten Zeitraum zur Verfügung.

Für die Auswertung der mikrobiologischen Befunde standen, zusätzlich zu den schriftlichen Befundmitteilungen in den Akten der untersuchten Kinder, detaillierte Aufzeichnungen über alle infektiologischen Untersuchungen auf der Neugeborenenintensivstation für den Zeitraum von Januar bis Juni 1993 zu Verfügung, da in diesem Zeitraum bei allen auf der Station aufgenommenen Kindern mikrobiologische Routinekontrollen durchgeführt worden waren.

3.4 Datenverarbeitung

Die Kinderklinik und das Zentralarchiv der MHH stellten uns alle vorhandenen Daten in Form von Krankenakten zur Verfügung. Die mit Hilfe der Dokumentationsbögen (siehe Anhang) erfaßten Daten wurden mit Hilfe des Datenbanksystems SIR/dbms (Version 3.1) erfaßt und verarbeitet. Dieses Programm gliedert die gespeicherten Daten anhand sogenannter Recordtypen in komplexen hierarchischen Strukturen. Damit war es möglich, jedem Kind sowohl die Stammdaten als auch die unterschiedliche Anzahl wiederholter Verlaufsbeobachtungen eindeutig zuzuordnen. Mit Hilfe sogenannter Retrievals wurden einige der aufgenommenen Daten umstrukturiert und neue Variablen definiert, um gezielte Fragestellungen besser bearbeiten zu können. Als Beispiel hierfür sei die Einteilung der Geburtsgewichte in Klassen zu nennen.

3.4.1 Deskriptive Statistik

Mit Hilfe der deskriptiven Statistik werden die einzelnen Merkmale beschrieben, geordnet und rechnerisch zusammengefaßt, ohne dabei auf mögliche Zusammenhänge mit anderen Daten einzugehen.

Zur Anfertigung deskriptiver Statistiken wurden die Daten zunächst vom Datenbanksystem SIR/dbms in das Format für SPSS/PC+ (Version 4.01) exportiert. Mit Hilfe dieses Statistikprogrammes wurden anhand von Häufigkeitstabellen (Prozedur Frequencies) absolute und relative Häufigkeiten von qualitativen Merkmalen ermittelt. Über die Prozedur Descriptives wurden außerdem für alle quantitativen Merkmale zusätzlich Lage- und Streuungsparameter (Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen, Minimal- und Maximalwerte) errechnet.

3.4.2 Analytische Statistik

In der analytischen Statistik werden Merkmale nicht einzeln betrachtet, sondern einander gegenübergestellt, miteinander verglichen und mögliche Zusammenhänge zwischen ihnen untersucht.

Der erste Schritt bestand im Vergleich des Datenmaterials von Fall- und Kontrollgruppe. Dazu wurden weitere Analysen mit dem Statistikprogramm SPSS/PC+ bzw. SPSS 6.0.1 für Windows durchgeführt.

Um die Nullhypothese zu prüfen, wurden zu den oben genannten Kreuztabellen aller qualitativen Merkmale ein Chi-Quadrat-Test (χ^2) durchgeführt. Mittelwerte wurden mit Hilfe des STUDENT-t-Tests (für normalverteilte quantitative Variablen) und des U-Tests von MANN und WHITNEY (für nicht normalverteilte Variablen) verglichen. Die Nullhypothese besagt, daß zwischen dem Auftreten eines Merkmals und der Zugehörigkeit zur untersuchten Gruppe kein Zusammenhang besteht. Durch den Chi-Quadrat-Test erhält man den p-Wert, der angibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein in der untersuchten Stichprobe beobachteter Gruppenunterschied als zufallsbedingt erwartet werden kann. Wenn der p-Wert kleiner als das vorher festgelegte Signifikanzniveau, der Irrtumswahrscheinlichkeit Alpha (α) ist, kann die Nullhypothese verworfen werden [57]. Unterschiedliche Häufigkeiten eines Ereignisses in zwei verschiedenen Gruppen wären somit nicht mehr allein durch den Zufall zu erklären, unter dem Vorbehalt der festgelegten Irrtumswahrscheinlichkeit α . Diese frei ge-

wählte Irrtumswahrscheinlichkeit α (auch Fehler 1. Art genannt) quantifiziert die Wahrscheinlichkeit, daß der beobachtete Zusammenhang zufällig ist, obwohl die Nullhypothese zutrifft. In dieser Studie wurde zur Überprüfung der Hypothesen ein α von 0,05 und für die Überprüfung der explorativ untersuchten Variablen ein α von 0,1 gewählt.

Wenn die Nullhypothese nicht verworfen (das Ergebnis also als nicht signifikant bewertet) wird, obwohl der beobachtete Zusammenhang tatsächlich existiert, wird dies als Fehler 2. Art oder Beta (β) bezeichnet. β ist von einer Reihe anderer Faktoren abhängig, und zwar:

1. von der Anzahl der Beobachtungen
2. von der Stärke des Effekts
3. von der Prävalenz des untersuchten Merkmals in der Grundgesamtheit
4. von α

Die Teststärke (Power) der Studie wurde mit Hilfe des Programmes STPLAN¹⁰ (Version 4.1) berechnet. Die Power gibt die Wahrscheinlichkeit an, einen tatsächlichen Zusammenhang in einer Studie nicht zu übersehen, und ist definiert als $1 - \beta$. Dadurch ist die Power von den gleichen Faktoren abhängig wie β , also von der Anzahl der Fälle, der Stärke des Effekts, der Prävalenz in der Grundgesamtheit und von α . Eine niedrige Power könnte dazu führen, die Nullhypothese nicht zu verwerfen, obwohl tatsächlich ein Zusammenhang zwischen dem untersuchten Merkmal und dem Erkrankungsrisiko besteht [138]. In der vorliegenden Studie wurde für ausgewählte Merkmale ermittelt, welches kleinste relative Risiko noch mit 80%iger Wahrscheinlichkeit bei einem α von 0,05 gefunden werden kann. Der Wert für das kleinste entdeckbare relative Risiko lag bei 7,8 für Merkmale mit einer Prävalenz von 50% in der Kontrollgruppe.

¹⁰ University of Texas M.D., Anderson Cancer Center, Department of Biomathematics, Box 237, 1515 Holcombe Boulevard, Houston TX 77030 USA

Zur Quantifizierung der Risiken wurden die Chancenverhältnisse (Odds Ratio oder OR) mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (95% CI) berechnet. Die OR dient der Abschätzung des relativen Risikos und gibt somit an, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, bei einer bestimmten Exposition zu erkranken, bezogen auf das Risiko der Nichtexponierten. Wenn die OR einen Wert von 1 hat, besteht für Personen, die einem bestimmten Faktor ausgesetzt sind, kein erhöhtes oder erniedrigtes Risiko. Bei einem $OR > 1$ ist das untersuchte Merkmal ein Risikofaktor, bei einem $OR < 1$ ein protektiver Faktor.

Das 95%-Konfidenzintervall (Vertrauensbereich, CI) gibt an, in welchem Bereich in der Grundgesamtheit die wahre Größe des Effekts mit 95%iger Wahrscheinlichkeit liegt. Die Weite des Intervalls läßt dabei Rückschlüsse auf den Stichprobenumfang zu. Ein enges Intervall spricht für einen größeren Umfang und geringere Unsicherheiten in der Schätzung des Effekts. Umgekehrt spricht ein weites Intervall für einen kleineren Stichprobenumfang mit geringerer Stabilität bei der Schätzung [61].

Zunächst wurden die "rohen" ORs für alle Variablen mit einem Signifikanzniveau unter 5% (bzw. 10% für die explorativ untersuchten Variablen) bestimmt. Um potentielle Confounder (siehe unter 3.2) zu kontrollieren, wurde stratifiziert, d.h. die Daten wurden in verschiedene Schichten unterteilt und mit Hilfe des Programmes EXACTPT (Version 1.0) anhand der stratumspezifischen ORs (z. B. für die Variable Geschlecht getrennte ORs für Jungen und Mädchen) der Mantel-Haenszel-Schätzer ermittelt. Dieser gepoolte Effektschätzer ist unbeeinflusst von den so kontrollierten Störgrößen.

Schließlich wurde mit Hilfe des SPSS-Programmes eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei handelt es sich ebenfalls um ein statistisches Verfahren zur Schätzung der Stärke eines Zusammenhangs zwischen einer Exposition und einer binären Zielvariablen (z. B. krank/nicht krank). Mittels der logistischen Regressionsanalyse kann sehr gut für mehrere potentielle Confounder gleichzeitig kontrolliert werden. Dadurch erhält man ebenfalls eine adjustierte OR mit zugehörigem Konfidenzintervall [61].

Die Daten über die Kontakthäufigkeiten des Pflege- und ärztlichen Personals zu den Kindern der beiden Gruppen wurden sowohl mittels Kreuztabellen, kumuliert über alle Beobachtungstage, als auch mittels logistischer Regression analysiert. Dabei wurde

zunächst für jeden Tag des Beobachtungszeitraums Zusammenhänge zwischen einzelnen Personen und dem Auftreten von NEC-Fällen geprüft. Es kann davon ausgegangen werden, dass zwischen einer hypothetischen Auslösung der Erkrankung durch das Personal und dem Erkennen dieser Erkrankung eine gewisse Latenzzeit liegt. Aus diesem Grund wurden die Analysen über die Kontakthäufigkeiten aller Personen, nach Rücksprache mit klinischen Experten¹¹, für den 2.Tag vor der Diagnosestellung der NEC-Fälle wiederholt. Bei dieser sogenannten Zeitreihenanalyse wurde schrittweise vorwärts (stepwise forward, $p_{in} = 0,05$) geprüft, welche Person an dem entsprechenden Tag häufiger Kontakt zu den Kindern der jeweiligen Gruppe gehabt hat, und die signifikanten Variablen dann im sogenannten Endmodell zusammengefaßt. Es wurden nur die Ergebnisse gewertet, die sowohl in der Kreuztabelle- als auch in der Zeitreihenanalyse einen signifikanten Zusammenhang zeigten (siehe dazu auch Methodendiskussion Kap. 5.1).

¹¹ Rücksprache mit Herrn Prof. Dr. Poets, damals Oberarzt in der MHH-Kinderklinik

4. Ergebnisse

Zunächst soll die Gruppe der Kinder mit NEC isoliert betrachtet werden, anschließend werden die Ergebnisse des Vergleichs mit der Kontrollgruppe dargestellt. Bei den folgenden Beschreibungen folgen den arithmetischen Mittelwerten jeweils der niedrigste und der höchste Wert der betreffenden Variablen in Klammern. Lagen nicht alle Daten bei allen untersuchten Kindern vor, ist zusätzlich mit "n =" die tatsächlich untersuchte Anzahl angegeben. Bei quantitativen Variablen sind mit "±" die Standardabweichungen angegeben.

4.1 Deskriptive Ergebnisse der Kinder mit NEC

Untersucht wurden die Daten von insgesamt 12 Neugeborenen mit NEC im Zeitraum von März 1992 bis Juni 1993. Es handelte sich dabei um 4 Mädchen und 8 Jungen. Von diesen befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 7 Kinder im Stadium II und 5 im Stadium III der nach BELL definierten Kriterien (siehe 1.4.3). Nur die Kinder im Stadium III wurden operativ behandelt, alle anderen wurden konservativ behandelt.

Das Geburtsgewicht betrug im Durchschnitt $1405,8 \pm 336$ g (1050-2175 g) bei einem durchschnittlichen Gestationsalter von $30,4 \pm 1,4$ Wochen (29-32 Wochen). Neun der Kinder wurden per Kaiserschnitt entbunden und 3 spontan geboren. Die Mediane der Apgarwerte lagen bei 6,5 nach 1 Minute, 9 nach 5 Minuten und 9 nach 10 Minuten. Im Schnitt erkrankten die Kinder am 16. Lebenstag (7.-28. Lebenstag). Der individuelle Beobachtungszeitraum betrug im Durchschnitt 9,25 Tage (7-10 Tage).

Fünf Kinder litten unter einem Atemnotsyndrom (Stadium I bis VI), keines der Kinder hatte einen offenen Ductus Botalli. Fünf der betroffenen Kinder waren vor Erkrankungsbeginn vorübergehend intubiert, weitere vier erhielten zeitweise nasalen CPAP. Erythrozytenkonzentrate mußten in 7 Fällen verabreicht werden, Frischplasma nur in einem Fall, keines der Kinder benötigte vor der Diagnosestellung Thrombozytenkonzentrate.

Nabelschnur-pH-Werte wurden nur bei acht NEC-Kindern dokumentiert und betrugen im Durchschnitt 7,31. Zehn der Kinder erhielten prä- oder postnatal eine Lun-

genreifebehandlung. Nur jeweils eines der Kinder hatte zeitweilig einen Nabelarterienkatheter oder einen Nabelvenenkatheter.

Alle Kinder wurden vor dem Erkrankungsbeginn zumindest teilweise enteral ernährt, der Beginn der oralen Nahrungszufuhr lag im Schnitt am 2. Lebenstag. Drei der Fälle erhielten vorher Muttermilch. Sieben Kinder benötigten eine antibiotische Therapie (deren Dauer zwischen 5-21 Tagen lag). Von diesen Kindern befand sich eines zum Zeitpunkt der Erkrankung unter antibiotischer Therapie mit Vancomycin und Imipenem/Cilastatin bei positiver Blutkultur mit koagulasenegativen Staphylokokken.

Sieben Kinder mußten sich mindestens einmal einer Fototherapie unterziehen. Vier Fälle erhielten intravenös Immunglobuline, eines dieser Kinder erhielt zusätzlich eine orale Immunglobulingabe.

Acht der Kinder hatten vor der Diagnosestellung mindestens einmal einen positiven Test auf okkultes Blut im Stuhl, bei vier Kindern waren sämtliche Tests negativ.

Medizinische Vorerkrankungen der Mütter, Komplikationen in der Schwangerschaft und weitere kindliche Vorerkrankungen wurden dokumentiert. Diese Daten wurden jedoch nicht in die Ergebnisauswertung einbezogen, da das Ziel dieser Studie war, Ereignisse der postnatale Phase bis zum Erkrankungsbeginn zu erfassen.

Es konnte keine Häufung von Fällen in bestimmten Monaten des Beobachtungszeitraumes festgestellt werden (siehe Abbildung 4.1). Lediglich im August und im Dezember 1992 erkrankten jeweils 2 Kinder, die übrigen Fälle verteilten sich auf den gesamten Beobachtungszeitraum.

Die Kinder zeigten eine variable Vielfalt von Symptomen und diagnostischen Zeichen vor bzw. bei Erkrankungsbeginn, von denen die häufigsten in Tabelle 4.1 dargestellt sind. Unter reduziertem Allgemeinzustand sind dabei Symptome wie Unruhe, Lethargie, Trinkfaulheit, Temperaturinstabilität und Blutdruckschwankungen zusammengefaßt.

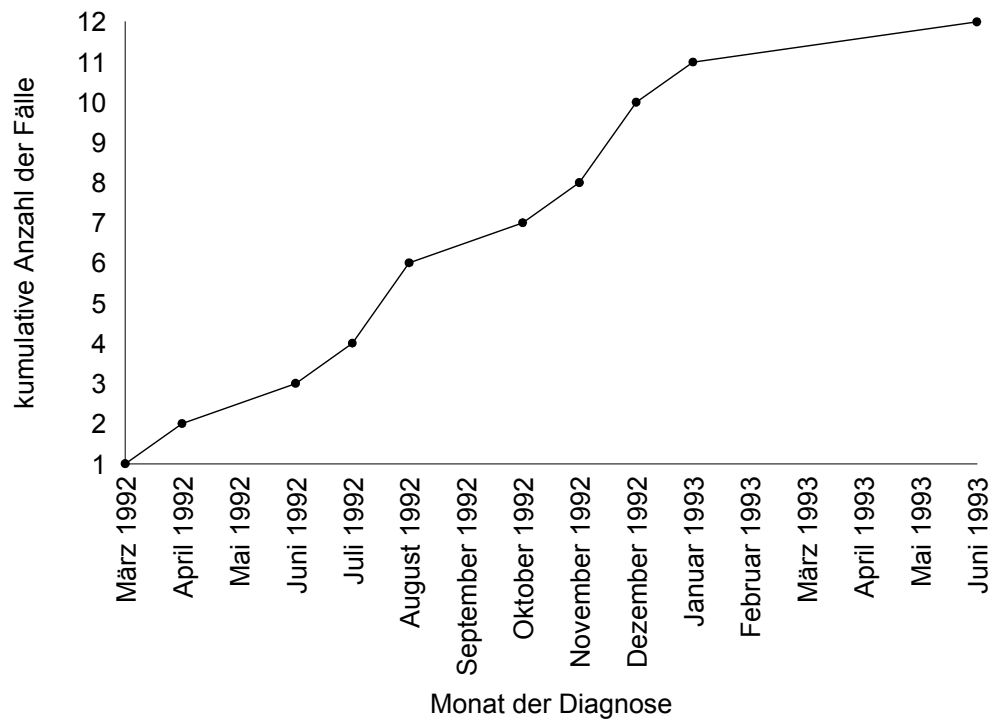


Abbildung 4.1: Kumulative Verteilung der inzidenten NEC-Fälle im beobachteten Zeitraum

Tabelle 4.1: Symptome und diagnostische Parameter vor bzw. bei Erkrankungsbeginn der 12 NEC-Fälle (Mehrfachnennung möglich)

Symptome und diagnostische Parameter	%
Pneumatosis intestinalis	91%
gespanntes Abdomen	83%
reduzierter Allgemeinzustand	75%
Bradykardien	75%
okkult blutige Stühle	67%
stehende Darmschlingen	67%
Pneumopertogramm	58%
Apnoen	50%
blutiges oder galliges Erbrechen	50%
Peritonitiszeichen	16%

Zu den seltenen Symptomen, die jeweils nur bei einem Kind auftraten, gehörten frischblutige Stühle, Thrombozytopenie, Diarrhoe, Obstipation und Aszites. Ein Kind hatte eine kurzfristige Asystolie mit Null-Linien-EKG. Zwei Kinder hatten eine Perforation, von denen ein Junge vier Tage postoperativ an einer septischen Peritonitis verstarb. Dabei handelte es sich um den einzigen Todesfall in dieser Erkrankungsserie.

4.2 Deskriptive Ergebnisse der Kontrollkinder

Untersucht wurden die Daten von 71 nicht an NEC erkrankten Kontrollkindern. Die Auswahl der Kontrollkinder erfolgte nach den in 3.2.2 erläuterten Kriterien. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 9,63 Tage (6-10 Tage). Keines der Kinder verstarb während des Klinikaufenthaltes.

Das Geburtsgewicht der Kontrollen betrug im Durchschnitt $1783,3 \pm 421$ g (625-2400g) bei einem durchschnittlichen Gestationsalter von $33,5 \pm 3$ Wochen (25-38 Wochen). 39% (n = 28) der Kontrollkinder waren männlich und 61% (n = 43) waren weiblich. Insgesamt handelte es sich bei 37% (n = 26) der Kinder um Mehrlingsgeburten, darunter waren 19 Zwillings- und 7 Drillingskinder.

Die Sektiorate der Kontrollen betrug 59% (n = 59), 30% (n = 21) der Kinder litten unter einem Atemnotsyndrom, und 6% (n = 4) hatten einen offenen Ductus Botalli.

Vor und innerhalb des Beobachtungszeitraumes waren 28% (n = 20) der Kinder zeitweilig beatmungspflichtig, 21% (n = 15) erhielten zeitweise nasalen CPAP (Continuous Positive Airway Pressure).

Der Nabelschnur-pH wurden nur bei 45 Kindern dokumentiert und betrug im Mittel $7,27 \pm 0,1$. 81% (n = 50) erhielten eine Lungenreifebehandlung und 13% (n = 9) erhielten Immunglobuline.

Erythrozytenkonzentrate benötigten 21% (n = 15) der Kontrollen, nur jeweils 2 der Kinder (3%) erhielten Frischplasma oder Thrombozytenkonzentrate.

24% (n = 17) der Kontrollen zeigten zu einem Zeitpunkt vor oder während des Beobachtungszeitraumes klinische Zeichen einer Sepsis mit schweren Allgemeinsympto-

men und Organ-Funktionseinschränkungen im Rahmen einer Infektion. Insgesamt 76% (n = 54) aller beobachteten Kinder erhielten eine antibiotische Therapie.

Gemäß den in 3.2.2 genannten Auswahlkriterien wurden alle 71 Kontrollkinder zumindest teilweise enteral ernährt, der Beginn der enteralen Ernährung lag in Mittel am 1,9-ten Lebenstag (1.-29. Lebenstag). 51% (n = 36) der Kinder erhielten vor oder während des Beobachtungszeitraumes Muttermilch.

Weitere Daten der Kontrollgruppe sind in Kap. 4.4 dargestellt.

4.3 Analytische Ergebnisse innerhalb der NEC-Gruppe

Wie bereits oben erwähnt, lag der Erkrankungsbeginn im Schnitt bei $16,1 \pm 7,1$ Lebenstagen. Die Kinder im Stadium II nach BELL erkrankten im Schnitt später ($19,6 \pm 6,8$ Lebenstage) als die Kinder im Stadium III ($11,2 \pm 4,2$ Lebenstage; t-Test: $p=0,02$). Jungen erkrankten später ($17,8 \pm 7,1$ LT) als Mädchen ($12,8 \pm 7,1$ LT), dies war im Vergleich jedoch nicht signifikant.

Tabelle 4.2: Anzahl der Kinder nach Lebenstagen bei Erkrankung und BELL-Stadium

	7.-10. Lebenstag	11.-20. Lebenstag	21.-28. Lebenstag
Stadium II (n = 7)	1 (8%)	2 (17%)	4 (33%)
Stadium III (n = 5)	3 (25%)	2 (17%)	0

Die Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges zwischen dem Gestationsalter und dem Erkrankungsbeginns ergab kein statistisch signifikantes Ergebnis ($p > 0,05$). In Abb. 4.2 sind Gestationsalter und Erkrankungsbeginn in Lebenswochen in einzelnen NEC-Fälle dargestellt.

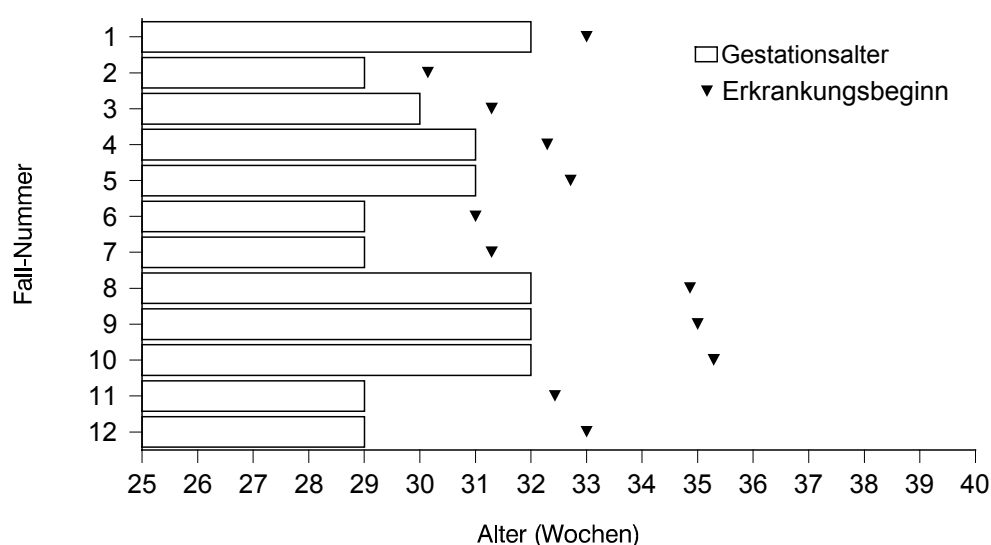


Abb. 4.2: Gestationsalter und Erkrankungsbeginn der NEC-Fälle

4.4 Vergleich der deskriptiven und analytischen Ergebnisse der Fälle und Kontrollen

Im folgenden werden die Ergebnisse der vergleichenden statistischen Analysen von Fällen und Kontrollen erläutert. Rein rechnerisch betrachtet standen jedem an NEC erkranktem Kind 5,9 nicht erkrankte Kontrollkinder gegenüber. Bei den Stammdaten beziehen sich die Variablen auf unveränderliche Merkmale der Kinder. Die Verlaufsdaten beziehen sich auf den Zeitraum in den Beobachtungsfenstern (Definition siehe 3.2.1 und 3.2.2). Die unterschiedliche Anzahl von Beobachtungstagen wurde in den Auswertungen berücksichtigt.

4.4.1 Vergleich der Stammdaten

Die Geburtsgewichte von Fällen und Kontrollen sind in Tabelle 4.3 dargestellt. Das mittlere Geburtsgewicht der NEC-Gruppe ($1405,8 \pm 336,2$ g) lag deutlich unter dem der Kontrollgruppe ($1783,3 \pm 421,0$; t-Test: $p = 0,004$). 75% der Kinder mit NEC hatten ein Geburtsgewicht von höchstens 1500 g, bei den Kontrollkindern dagegen

fielen nur 24% in diese Gruppe (χ^2 -Test: $p = 0,0004$). In der weiteren Auswertung ergab sich, daß Kinder mit einem Geburtsgewicht bis 1500 g gegenüber schwereren Kindern ein 9,5-fach erhöhtes Risiko haben, an NEC zu erkranken.

Eine ähnliche Tendenz ergab die Auswertung des Gestationsalters. 50% ($n = 6$) der NEC-Kinder hatten ein Gestationsalter von maximal 30 Wochen, bei den Kontrollkindern waren es nur 16% (χ^2 -Test: $p = 0,006$). Dies entspricht einem 5,5-fach erhöhtem Risiko für Kinder mit einem Gestationsalter unter 31 Wochen. Die Ergebnisse der Variablen Gestationsalter und Geburtsgewicht waren auch nach der Kontrolle des potentiellen Störfaktors Geschlecht mittels der logistischen Regressionsanalyse signifikant. Für ein Gestationsalter bis 31 Wochen ergab sich dabei eine „rohe“ OR (siehe 3.4.2) von 4,6 (95%-CI 1,2-17,2) und für ein Geburtsgewicht bis 1500 g eine OR von 9,1 (95%-CI 2,2-40,0; siehe Tabelle 4.4). Tabelle 4.3 zeigt einen Vergleich der Stammdaten von Fällen und Kontrollen. Die Verteilung der Geburtsgewichte von Fällen und Kontrollen sind in Abbildung 4.3 und die Verteilung der Gestationsalter sind in Abbildung 4.4 dargestellt.

Tabelle 4.3: Vergleich der Stammdaten von Fällen und Kontrollen

	Fälle (n = 12)	Kontrollen (n = 71)
Geburtsgewicht (g) [‡] *	1405,8 (1050-2175)	1783,3 (625-2400)
Gestationsalter (Wo) [‡] *	30,4 (29-32)	33,5 (25-38)
APGAR nach 1/5/10 Min [‡]	6,3 / 8,5 / 8,8	6,5 / 8,4 / 9,1
Sectio-Anteil	75%	59%
Nabelschnur-pH [‡]	7,32 (n = 8)	7,27 (n = 45)
Anteil mit ANS	42%	30%
Anteil mit PDA	0	6%
Anteil Jungen	67%	39%

[‡] Mittelwerte (Minimum-Maximum) * $p < 0,05$

Tabelle 4.4: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse des Zusammenhangs von Gestationsalter und Geburtsgewicht mit dem NEC-Risiko („rohe“ OR)

	OR	95%-CI
Gestationsalter bis 31. Woche	4,6	1,2-17,2
Geburtsgewicht bis 1500 g	9,1	2,2-40,0

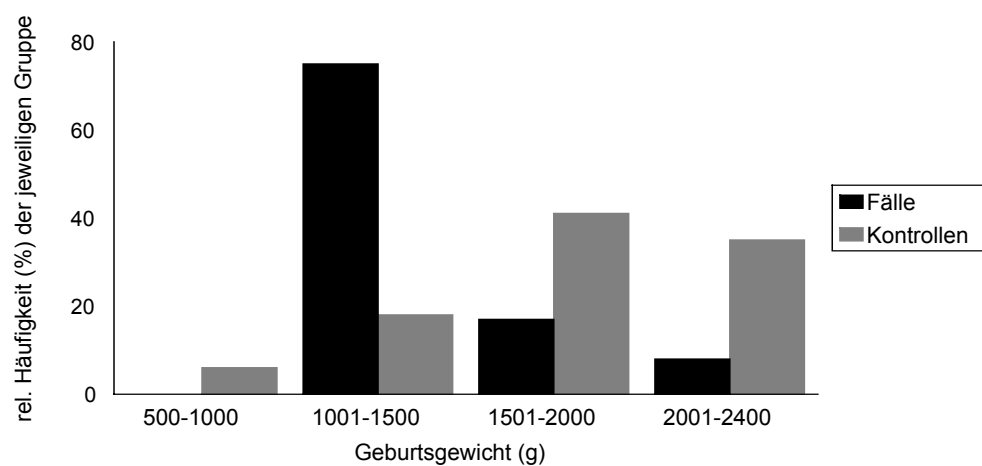


Abbildung 4.3: Verteilung der Geburtsgewichte von Fällen und Kontrollen

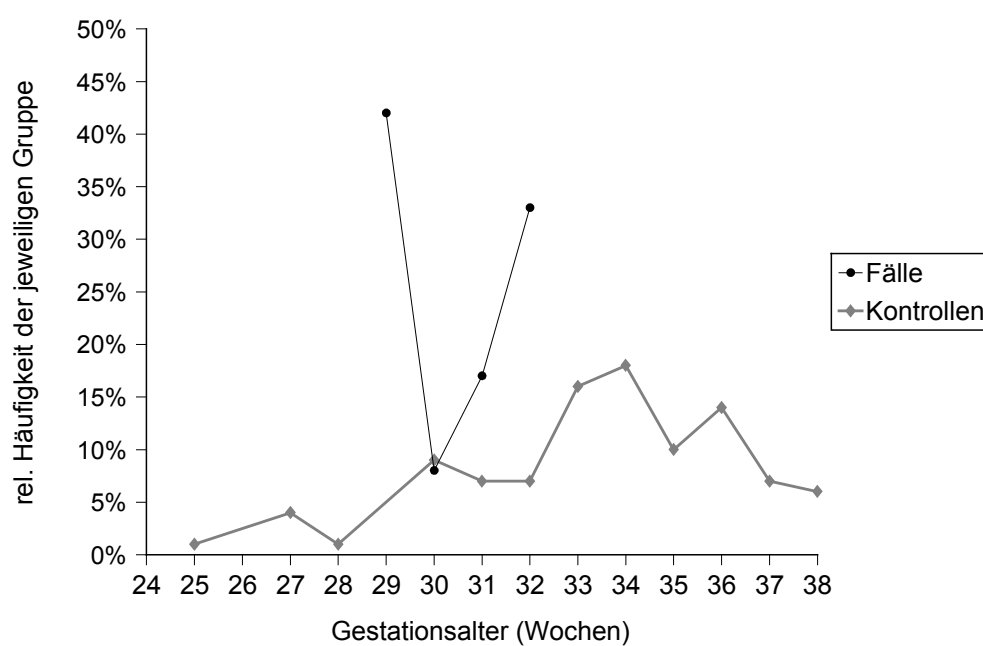


Abbildung 4.4: Verteilung des Gestationsalters von Fällen und Kontrollen

Die Auswertung der APGAR-Werte, des Entbindungsmodus (spontan oder Sectio), des Vorhandenseins eines Atemnotsyndroms (ANS) oder eines offenen Ductus arteriosus Botalli (PDA) sowie des Nabelschnur-pH ergaben keine signifikanten Unterschiede. Auch die Gabe von Immunglobulinen oder Therapien zur Förderung der Lungenreife zeigte keinen Zusammenhang mit der Erkrankungswahrscheinlichkeit. Bei der Analyse der Gabe von Immunglobulinen wurde die Differenzierung zwischen oralen und intravenösen Gaben nicht berücksichtigt, da lediglich zwei von neun Kindern der Kontrollgruppe (22%) und nur eins von vier NEC-Kindern (25%) ihre Gaben oral erhielten.

67% der Fälle waren männlich, dagegen nur 39% der Kontrollen (χ^2 -Test: $p = 0,08$). Die Odds Ratio männlicher Säuglinge zu erkranken betrug 3,1, war jedoch nicht statistisch signifikant (95%-CI 0,8-1,1).

4.4.2 Vergleich der Verlaufsdaten

Der individuelle Beobachtungszeitraum betrug im Durchschnitt für Kinder der NEC-Gruppe 9,25 Tage und für die Kontrollgruppe 9,63 Tage. Die folgenden Durchschnittswerte beziehen sich jeweils auf die Anzahl der protokollierten Tage pro Gruppe.

4.4.2.1 Iatrogene Faktoren

Absolut gesehen sind aus der NEC-Gruppe statistisch signifikant (χ^2 -Test: $p = 0,007$) mehr Kinder (33%) beatmet worden als aus der Kontrollgruppe (7%). Der Mittelwertvergleich ergab auch eine signifikant (U-Test: $p = 0,01$) längere Beatmungsdauer in Stunden, und das relative NEC-Risiko für beatmete Kinder betrug 6,6 (95%-CI 1,4-29,7).

Die Erfordernis von nasalem CPAP dagegen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang, obwohl auch hiervon mehr Fälle (33% im Vergleich zu 21% der Kontrollen) betroffen waren (t-Test: $p = 0,35$).

Ebenfalls signifikant (U-Test: $p = 0,007$) war, daß mehr Fälle (58%) als Kontrollen (18%) bereits vor der Erkrankung Erythrozytenkonzentrate benötigten.

Antibiotische Therapien zeigten weder nach der Anzahl von Tagen ihrer Dauer noch nach der Kombination der Präparate eine Assoziation zur Erkrankungswahrscheinlichkeit. Ebenfalls keinen Einfluß hatte das Vorhandensein von Nabelarterien- oder Nabelvenenkathetern.

Tabelle 4.5: Anteil von Kindern mit bestimmten iatrogenen Faktoren bei Fällen und Kontrollen

	Fälle (n = 12)	Kontrollen (n = 71)
Beatmung*	33% (n = 4)	7% (n = 5)
Erythrozytenkonzentrate*	58% (n = 7)	18% (n = 13)
Röntgen*	100% (n = 12)	35% (n = 25)
Sonographie*	100% (n = 12)	61% (n = 43)
Fototherapie°	58% (n = 7)	31% (n = 22)

*p < 0,05 °p < 0,1

Obwohl die Fälle während der Beobachtungszeit signifikant (U-Test: $p = 0,0003$) häufiger geröntgt (0,26 Aufnahmen pro Kind und Tag) wurden als die Kontrollkinder (0,09 durchschnittliche Aufnahmen), erwies sich diese Beobachtung nach Ausschluß der letzten 2 Tage vor NEC für die Fälle nicht mehr als signifikant (U-Test: $p = 0,14$). Zum gleichen Ergebnis kamen die Auswertungen der sonographischen Untersuchungen während des gesamten Beobachtungszeitraums (0,23 Darstellungen pro Fall und Tag gegen 0,14 pro Kontrolle und Tag, U-Test: $p = 0,008$). Auch dieses Ergebnis war nach Ausschluß der letzten 2 Tage vor Diagnosestellung für die Fälle nicht mehr signifikant (U-Test: $p = 0,9$) Grund für die erneute Analyse der Daten unter Ausschluß der letzten 2 Tage des Beobachtungszeitraums bei den Fällen war die Tatsache, daß vom Beginn der klinischen Symptome bis zur Diagnosestellung NEC vermehrt Röntgenaufnahmen und Sonographien durchgeführt worden waren. So fielen bei 5 NEC-Kindern 100% der im Beobachtungszeitraum durchgeführten Röntgenaufnahmen auf den Zeitraum der letzten 2 Tage, bei 4 NEC-Kindern waren es 50%, bei jeweils einem NEC-Kind je 33%, 40% und 60% der Aufnahmen. Gleiches gilt für die Durchführung von Sonographien: bei 5 NEC-Kindern entfielen 100% der sonographischen Untersuchungen auf die letzten 2 Tage, bei 4 Kindern waren es 50%, bei 2 Kindern jeweils 33% und bei einem Kind 66%. Somit wären die Untersu-

chungen in den letzten beiden Tagen vor Diagnosestellung der NEC eher als Folge denn als Ursache der Erkrankung zu werten. Zur besseren Übersicht sind die unterschiedlichen Ergebnisse mit und ohne Ausschluß der letzten 2 Tage in der Tabelle 4.6 nochmals dargestellt.

Tabelle 4.6: Durchschnittliche Röntgenaufnahmen und Sonographien pro Kind und Tag von Fällen und Kontrollen

	Fälle	Kontrollen	U-test: p
Röntgen gesamter Zeitraum	0,26	0,09	0,0003
Röntgen minus 2 Tage bei NEC*	0,14	0,09	0,14
Sono gesamter Zeitraum	0,23	0,14	0,008
Sono minus 2 Tage bei NEC*	0,12	0,14	0,9

* Ausschluß der letzten 2 Tage vor Diagnosestellung der NEC

Weiterhin ergab sich, daß signifikant (U-Test: $p = 0,07$) mehr NEC-Kinder (58%) als Kontrollkinder (31%) eine Fototherapie erhalten hatten. Auch die Stundenzahl der erhaltenen Fototherapien lag bei den Fällen mit 0,8 Stunden pro Kind und Tag über der der Kontrollen (0,5 Stunden). Das relative Risiko betrug dabei 3,1 (95%-CI 0,9-10,1) für Kinder mit Fototherapie, allerdings war dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant.

Keinen signifikanten Zusammenhang mit dem NEC-Risiko zeigten die Häufigkeiten neugelegter Magensonden oder peripherer venöser Zugänge sowie die Häufigkeit augenärztlicher Konsile. Im beobachteten Zeitraum erhielten zwar alle Kinder der NEC-Gruppe (mindestens einmal bis maximal fünfmal) eine neue Magensonde, jedoch traf dies (mit den gleichen Häufigkeiten) auch auf 57 Kinder der Kontrollgruppe (80%) zu. Periphere venöse Zugänge wurden (mindestens ein- bis maximal siebenmal) bei 75% der NEC-Kinder und 77% der Kontrollkinder neu gelegt. Augenärztliche Konsile wurden im Beobachtungszeitraum lediglich bei einem Kind der NEC-Gruppe (0,08%) und bei 4 Kindern der Kontrollgruppe (0,06%) durchgeführt.

4.4.2.2 Ernährung und Medikamente

NEC-Kinder hatten signifikant (U-Test: $p = 0,01$) größere Mengen parenteraler Nahrung (durchschnittlich 56,9 ml pro Kind und Tag) erhalten als die Kontrollkinder (26,0

ml). Im Gegenzug wurden den Kontrollen signifikant ($p = 0,001$) größere Mengen enteraler Nahrung zugeführt (144,1 ml pro Kind und Tag) als den Fällen (89,2 ml). Obwohl bei den Kontrollen im Schnitt etwas früher mit dem enteralen Nahrungsaufbau begonnen wurde (1,9-ter Lebenstag im Vergleich zum 2,1-ten Lebenstag bei den Fällen), ergab die Analyse diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 4.7: Vergleich der Ernährung und Medikamente von Fällen und Kontrollen

	Fälle (n = 12)	Kontrollen (n = 71)
parenteral (ml/Tag)*	56,9	26,0
enteral (ml/Tag)*	89,2	144,1
Muttermilch	25% (n = 3)	51% (n = 36)
Lebenstag oral	2,2 (1.-8.)	1,9 (1.-29.)
Coffeingaben*	58% (n = 7)	26% (n = 19)
Vitamin D- Gaben*	50% (n = 6)	85% (n = 60)
Kalziumgaben*	67% (n = 8)	30% (n = 21)

* $p < 0,05$

Ebenfalls nicht signifikant waren die Ergebnisse der Analyse über die Zufuhr von Muttermilch (t-Test: $p = 0,09$). Insgesamt erhielten zwar nur 25% der Fälle Muttermilch im Gegensatz zu 51% der Kontrollen, jedoch war dieses Ergebnis auch in der logistischen Regressionsanalyse statistisch nicht signifikant (95%-CI 0,8-12,3).

Von insgesamt 9 untersuchten ergaben sich bei 3 Medikamenten signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen. 58% der Fälle erhielten Coffeingaben zur Atemstimulation, dagegen nur 26% der Kontrollen (t-Test: $p = 0,03$). Dies entspricht einer rohen OR von 3,8 (95%-CI 1,1-13,5) für Kinder, die Coffein erhielten. Kalziumgluconatgaben erhielten 67% der Fälle, dagegen nur 30% der Kontrollen (t-Test: $p = 0,01$), bei einer rohen OR von 4,8 (95%-CI 1,3-17,5).

Im Gegensatz zu nur 50% der Fälle erhielten 85% der Kontrollen Vitamin-D-Präparate zur Rachitisprophylaxe (t-Test: $p = 0,006$). Dies bedeutet, daß Kinder, die keine Rachitisprophylaxe in Form von Vitamin D erhielten, ein 5,5-fach höheres Risiko (95%-CI 1,5-20,0) hätten, an NEC zu erkranken.

Für alle drei Medikamente waren auch die in der logistischen Regressionsanalyse für das Geschlecht und Gestationsalter adjustierten OR statistisch signifikant. Für Coffeingaben betrug die OR 3,4 (95%-CI 1,0-12,5), für Kalziumgluconat 3,7 (95%-CI

1,0-13,6) und für die fehlende Gabe von Vitamin D 4,0 (95%-CI 1,1-14,2). Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.8 nochmals dargestellt.

Tabelle 4.8: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse des Zusammenhangs von Coffein-, Kalziumgluconat- oder Vitamin-D-Gaben mit dem NEC-Risiko

	OR*	95%-CI
Coffein	3,4	1,0-12,5
Kalziumgluconat	3,7	1,0-13,6
kein Vitamin D	4,0	1,1-14,2

*adjustiert für Geschlecht und Gestationsalter

4.4.2.3 Sonstige Faktoren

Bei allen Kindern der Fallgruppe wurden Tests auf okkultes Blut im Stuhl durchgeführt. Dabei hatten 67% (n = 8) der Kinder im Beobachtungszeitraum mindestens einmal einen positiven Test. Bei der Kontrollgruppe wurden nur 52% (n = 37) der Kinder getestet, davon hatten 19% (n = 7) ein positives Ergebnis (χ^2 -Test: p = 0,002).

Im Beobachtungszeitraum hatten signifikant mehr Kinder der NEC-Gruppe bereits vor dem Erkrankungsbeginn Bradykardien (t-Test: p = 0,002) und Apnoephasen gehabt (t-Test: p = 0,02) als Kinder der Kontrollgruppe.

Bei den Laborwerten Hämoglobingehalt, Hämatokrit und C-reaktives Protein ergaben die Analysen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 4.9: Vergleich sonstiger Faktoren von Fällen und Kontrollen

	Fälle (n = 12)	Kontrollen (n = 71)
positiver Test auf okkultes Blut	67% (n = 8 von 12)	19% (n = 7 von 37)
Bradykardien*	92% (n = 11)	42% (n = 30)
Apnoephasen*	50% (n = 6)	20% (n = 14)

*p < 0,05

4.4.2.4. Pflege- und ärztepersonal

Eingangshypothese für die Untersuchung der Kontakte des Pflege- (P) und ärztepersonals (A) war, daß der Umgang einer bzw. mehrerer Personen mit den Kindern möglicherweise das Risiko, an NEC zu erkranken erhöht. Es stellte sich dabei die Frage, ob eine oder mehrere Person(en) Kontakt zu allen an NEC erkrankten Kindern hatte(n).

In den Abbildungen 4.5 und 4.6 sind zunächst die OR und 95%-Konfidenzintervalle aus der Kreuztabellenanalyse der Kontakte aller beteiligten Personen dargestellt. Lücken in der Zuordnung von Daten zu den bestimmten Personennummern sind durch die fortlaufende Zahlenkodierung zu Beginn der Studie bedingt. Dadurch erscheinen zum Beispiel Personen, deren Kontakte zu den untersuchten Kindern sich außerhalb der festgelegten Zeitfensters befanden, nicht in den Auswertungen.

Ausschließlich Kontakt zu Kindern aus der NEC-Gruppe hatten 3 Ärzte/Ärztinnen und 10 Pflegekräfte. Die im folgenden beschriebene detaillierte Aufschlüsselung dieser Kontakte zeigt, daß ein Zusammenhang zwischen den Kontakten zu den jeweiligen Personen und dem NEC-Risiko, unwahrscheinlich ist. Die drei betroffenen Ärzte/Ärztinnen hatten insgesamt nur zu 2 (17%) Kindern Kontakt. Dabei handelte es sich um einmaligen Kontakt zweier Personen mit jeweils einem Kind der NEC-Gruppe und einen zweimaligen Kontakt der dritten Person mit einem dieser beiden Kinder.

Die 10 Pflegekräfte hatten insgesamt zu 6 (50%) Kindern der NEC-Gruppe Kontakt, davon hatten 4 Personen lediglich Kontakt zu einem NEC-Kind, welches kurz vor Erkrankungsbeginn von einer anderen Station auf die neonatologische Intensivstation verlegt wurde. Somit konnten diese Pflegekräfte keinen Kontakt zu den Kindern der Kontrollgruppe haben. Von den anderen 6 Pflegekräften hatten wiederum 5 Personen nur einmal Kontakt zu jeweils einem NEC-Kind und eine Person viermaligen Kontakt zu einem dieser Kinder. Keine der oben genannten Personen hatte zu allen an NEC erkrankten Kindern Kontakt.

Auch die Analyse der Daten von Personen, die nur Kontakte zu Kindern der Kontrollgruppe hatten, ergab keinen Hinweis auf einen Zusammenhang mit dem Erkranken

kungsrisiko bzw. auf einen möglicherweise protektiven Einfluß dieser Personen. Zu dieser Personengruppe gehörten 21 Ärzte/Ärztinnen und 42 Pflegekräfte.

Insgesamt 25 Ärzte/Ärztinnen und 43 Pflegekräfte hatten zu Kindern der NEC-Gruppe und der Kontrollgruppe Kontakt.

Die Datenanalyse mittels Kreuztabellen zeigte für 2 Ärzte/Ärztinnen und für 3 Pflegekräfte statistisch signifikant häufigeren Kontakt zu Kindern, die an NEC erkrankten. Für eine Pflegekraft (P 9) ergab die Analyse statistisch signifikant häufigeren Kontakt zu Kindern der Kontrollgruppe. Die Zeitreihenanalyse mittels logistischer Regression bestätigte dieses Ergebnis ($p = 0,008$) jedoch nur für eine Person aus der Gruppe des ärztlichen Personenkreises (A 24). Die Analyse der Daten der zweiten Person aus der ärztlichen Gruppe (A 11) ergab zwar einen auffälligen Zusammenhang, dieser war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,053$). Alle vier Pflegekräfte erschienen in der Zeitreihenanalyse nicht im Endmodell, so dass die Auswertung ihrer Kontakte nach den oben genannten Kriterien ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang mit dem NEC-Risiko ergab (siehe Tabelle 4.10).

Tabelle 4.10: Ergebnisse der Analyse der Kontakte des Ärzte- und Pflegepersonals mit Kindern der NEC-Gruppe und der Kontrollgruppe

Arzt-(A) bzw. Pflege- kraft-(P) Nummer	Ergebnisse aus Kreuztabellen- Analyse			Ergebnisse aus logistischer Regressionsanalyse		
	OR	95%-CI	p	OR	95%-CI	p
A 11	4,9	1,22 - 19,66	0,017	3,6	0,99 - 13,19	0,053
A 24	14,0	1,16 - 168,89	0,009	50,5	2,81 - 906,12	0,008
P 5 ¹	14,0	1,16 - 168,89	0,009	Ø	Ø	Ø
P 9 ¹	0,16	0,03 - 0,80	0,014	Ø	Ø	Ø
P 32 ¹	9,1	2,31 - 36,14	0,000	Ø	Ø	Ø
P 35 ¹	4,3	1,15 - 16,45	0,022	Ø	Ø	Ø

¹ diese Personen erschienen bei der Zeitreihenanalyse nicht im Endmodell

Abb. 4.5: Darstellung der Ergebnisse der Kreuztabellen-Analyse der Kontakte des Pflegepersonals zu Kindern der NEC- und der Kontrollgruppe

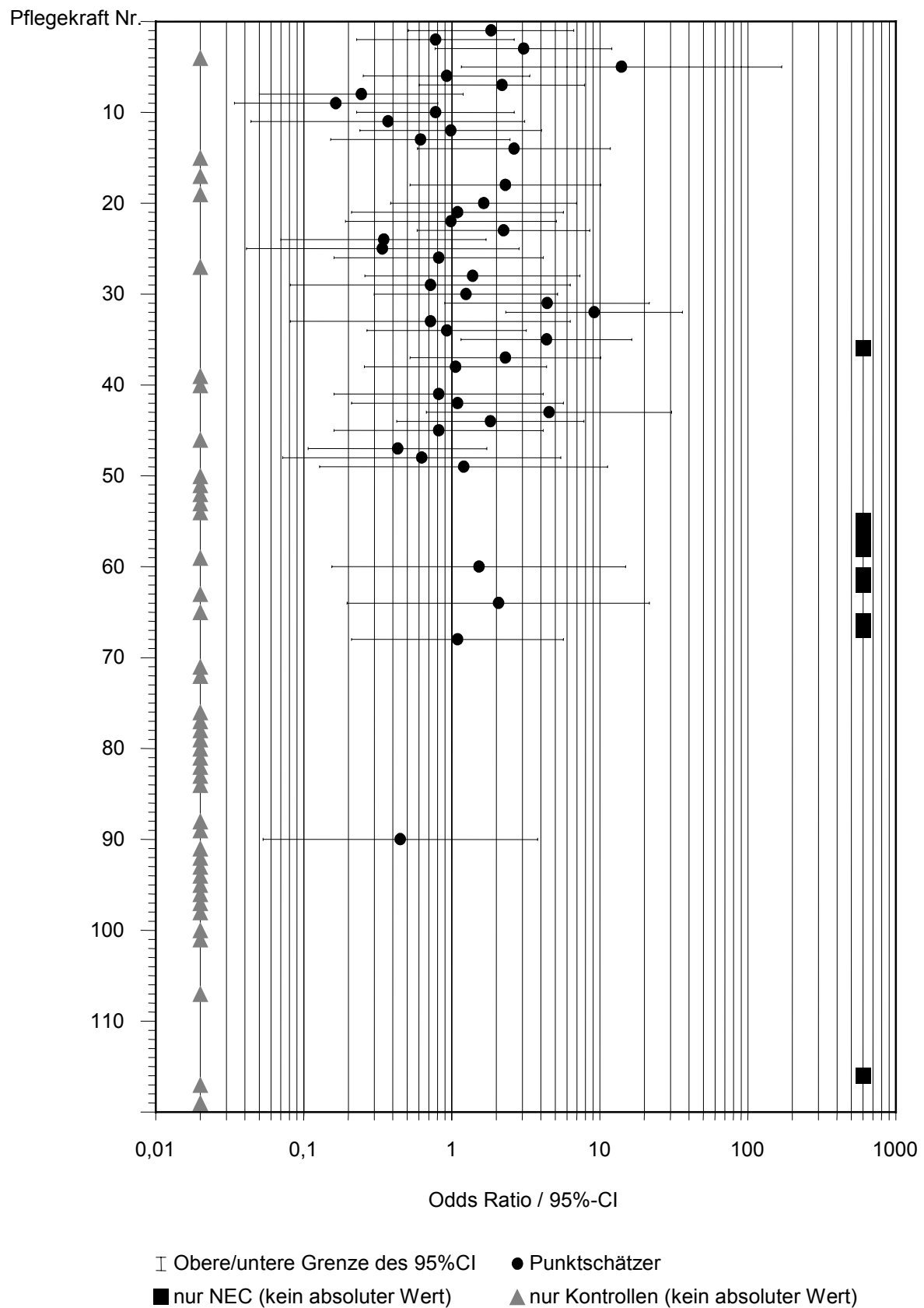
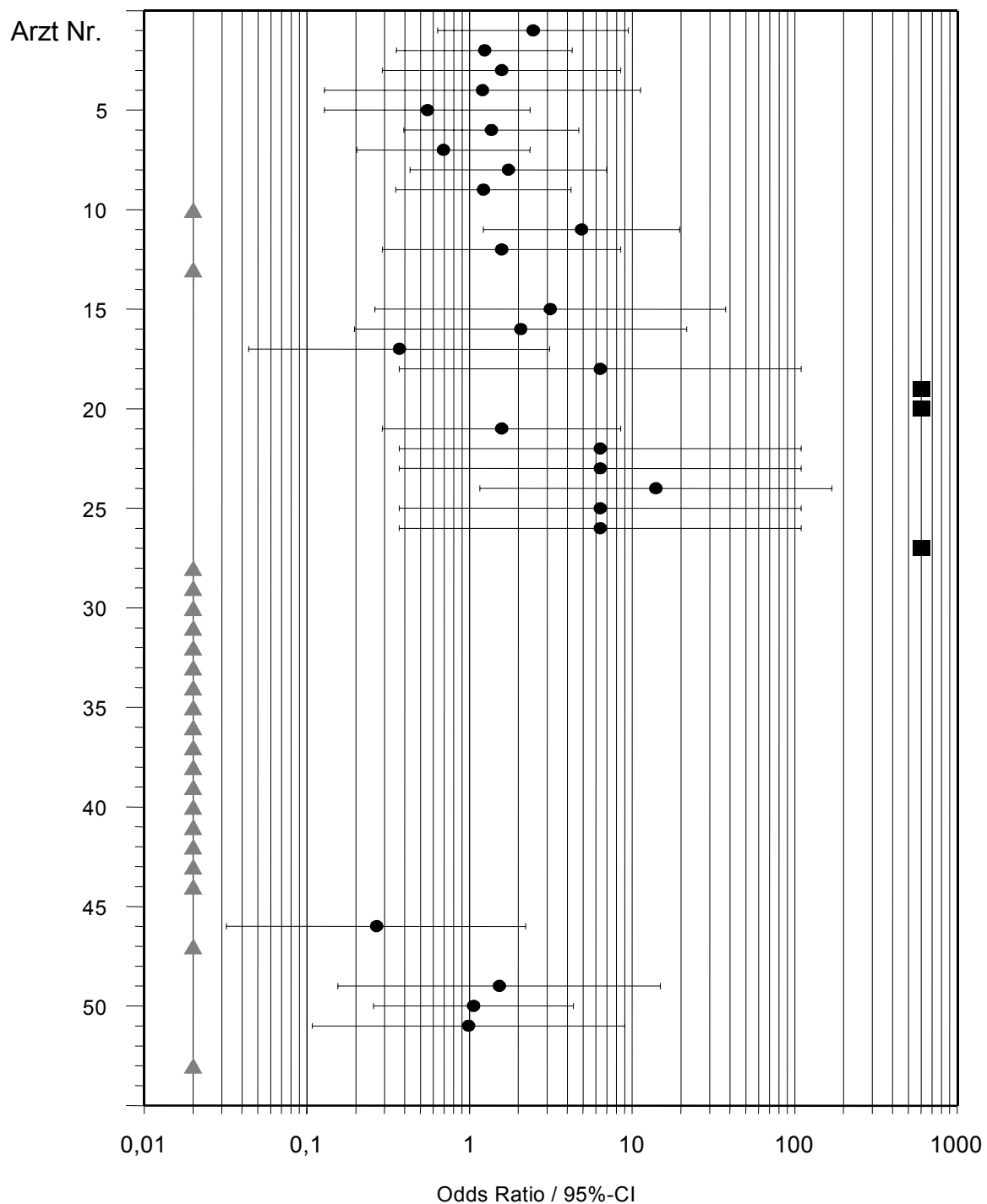


Abb. 4.6: Darstellung der Ergebnisse der Kreuztabellen-Analyse der Kontakte des
Ärztepersonals zu Kindern der NEC- und Kontrollgruppe



┤ Obere/untere Grenze des 95%CI

● Punktschätzer

■ nur NEC (kein absoluter Wert)

▲ nur Kontrollen (kein absoluter Wert)

Die genaue Untersuchung der einzelnen Kontakte von A 24 zeigt, daß diese Person jedoch nur zu 2 (17%) der an NEC erkrankten Kindern jeweils einmal und nur zu 1 (1,4%) der Kontrollkinder einmalig Kontakt hatte. Daher erscheint es trotz der signifikanten Ergebnisse in beiden analytischen Ansätzen sehr unwahrscheinlich, daß der Kontakt dieser Person mit den Kindern zu einem erhöhten NEC-Risiko beigetragen hat.

Ähnliches gilt auch für die Interpretation der Ergebnisse für A 11, auch wenn diese in der Zeitreihenanalyse nicht signifikant waren. Bei der Darstellung der einzelnen Kontakte zeigte sich zwar, daß A 11 immerhin zu 9 (75%) der NEC-Kinder Kontakt hatte (die Anzahl variiert dabei zwischen mindestens 2 und maximal 8 Kontakten pro Kind), andererseits hatte diese Person jedoch auch zu 27 (38%) der Kontrollkindern Kontakt (mindestens 1 und maximal 9 Kontakte pro Kind).

Die genauere Betrachtung der Kontakte der 4 Pflegekräfte zu den Kindern beider Gruppen zeigt, daß immerhin 4 (33%) der NEC-Kinder zu keiner dieser 4 Personen Kontakt hatten. Nur eine Pflegekraft hatte zu 6 (50%) Kindern der NEC-Gruppe Kontakt, davon zu 3 Kindern nur einmalig und maximal viermal zu den anderen 3 Kindern. Die detaillierte Betrachtung der Kontakte von Pflegekraft 9 zeigt, daß diese Person immerhin zu 2 (50%) Kindern der NEC-Gruppe Kontakt hatte, zu denen keine der anderen in Tabelle 4.10 aufgeführten Personen jemals Kontakt hatten. Allerdings hatte diese Pflegekraft jedoch auch mit 39 (55%) Kindern, und damit mit Abstand am Häufigsten, Kontakte zu den Kindern der Kontrollgruppe.

Zusammenfassend ergab die Analyse der Kontakthäufigkeiten keine schlüssige Assoziation zwischen den Kontakten einzelner Personen mit den Kindern und deren NEC-Risiko. Keine Person aus dem Kreis des Pflege- oder ärztlichen Personals hatte in dem beobachteten Zeitraum zu allen NEC-Kindern Kontakt. Personen, die zu mehreren NEC-Kindern Kontakt hatten, hatten häufig auch zu vielen Kontrollkindern Kontakt. Es ist unwahrscheinlich davon auszugehen, daß die Kontakte zu einer oder mehrerer Personen des ärztlichen und Pflegepersonals zum Erkrankungsrisiko beigetragen haben.

4.4.2.5 Mikrobiologische Überwachung

In dem Zeitraum von Januar bis Juni 1993 wurden bei allen auf der Station aufgenommenen Kindern Routinekontrollen nach einem festen Schema durchgeführt. Dies beinhaltete standardisierte, regelmäßige Entnahmen von Abstrichen (zum Beispiel aus dem Nasen-Rachen-Raum), Urin, Stuhlproben und Trachealsekreten zur mikrobiologischen Untersuchung, auch ohne den klinischen Verdacht auf eine Infektion. Dieser Zeitraum deckt jedoch nur einen kleinen Teil des in dieser Studie untersuchten Zeitraums ab. So fielen insgesamt nur 30% ($n = 25$) der in die Studie aufgenommenen Kinder in diesen Zeitraum, von denen nur 2 Kinder in die NEC-Gruppe gehörten. Auch die Untersuchung der mikrobiologischen Proben dieser beiden Kinder zeigte keine Anhaltspunkte für das Vorhandensein spezifischer Erreger (pathogene und opportunistische Keime) in der Pathogenese der NEC. Kriterium für die Diagnose einer Sepsis war der Nachweis von Erregern in Blutkulturen zusammen mit dem Vorhandensein klinischer Symptome wie z. B. Fieber, reduziertes Allgemeinbefinden, Erbrechen, Irritabilität und insuffiziente Atmung. Kein Kind aus der NEC-Gruppe hatte klinische Zeichen einer Sepsis, während bei 24% ($n = 17$) der Kontrollkinder im Beobachtungszeitraum zumindest klinisch den Verdacht auf eine Sepsis bestand. Nicht bei allen diesen Kindern konnten spezifische Erreger aus Blutkulturen isoliert werden, bei sechs Kindern blieb der Erregernachweis aus, so dass eine definitive Sepsis nur bei 15% ($n = 11$) bestand. Bei neun Kontrollkindern konnten koagulasenegative Staphylokokken (davon fünfmal *Staphylococcus epidermidis* und einmal *Staphylococcus hominis*) und bei jeweils einem Kind nicht weiter differenzierte *Candida* spezie und *Corynebakterien* aus den Blutkulturen isoliert werden.

Die Auswertung der Daten aller mikrobiologischen Untersuchungen zeigte insgesamt keinen Anhaltspunkt für einen Zusammenhang des Nachweises spezifischer Erreger mit dem Risiko, an einer NEC zu erkranken. Sowohl bei den Kontrollkindern als auch bei den an NEC erkrankten Kindern wurden eine Anzahl verschiedenster pathogener und opportunistischer Erreger aus Abstrichen von Mund, Nase, Rachen, Auge, Ohr und Anus, Trachealsekreten, Urin-, Stuhl- und Blutproben isoliert. Bei der Lokalisation der jeweiligen Erregernachweise ergaben sich keine auffälligen Häufigkeiten.

Das Spektrum der isolierten Erreger bei Kindern der NEC-Gruppe und Kontrollkindern ist in Tabelle 4.11 zur Übersicht nochmals dargestellt, wobei die ausdifferenzierten Erregernachweise zusätzlich zur jeweiligen Erregergruppe zu werten sind.

Zusätzlich sei darauf hingewiesen, dass bei keinem der untersuchten Kinder im Beobachtungszeitraum Rotaviren, Cytomegalieviren, Pseudomonaden, Clostridien oder Klebsiellen nachgewiesen wurden (siehe dazu Tabelle 1.6 in 1.5.2.3 und 5.2.2.2.5).

Tabelle 4.11: Häufigkeiten von Nachweisen potentieller Krankheitserreger in der Gruppe der NEC-Kinder und der Kontrollkinder

	Fälle	Kontrollen
Enterokokken	1	7
-Streptokokken Gruppe B	Ø	2
- vergrünende Streptokokken	Ø	1
Koagulase-negative Staphylokokken	2	21
- Staphylococcus epidermidis	Ø	1
- Staphylococcus hominis	Ø	1
Staphylococcus aureus	Ø	3
Gramnegative Stäbchen	Ø	2
-Escherichia coli	Ø	4
-Klebsiella oxytoca	Ø	1
Candida spezie	1	5
-Candida albicans	Ø	1
-Candida glabrata	Ø	1
Corynebacterium spezie	1	1
Acinetobacter	Ø	1
Coronaviren	Ø	1
Ø = nicht nachgewiesen		

5. Diskussion

5.1 Methodendiskussion

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie. Dieses Studiendesign ist für die Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit sehr gut geeignet, da mit Fall-Kontroll-Studien insbesondere seltene Ereignisse und jeweils mehrere potentielle Einflußgrößen gut untersucht werden können.

Den 12 Fällen dieser Studie standen 71 Kontrollkinder derselben Population gegenüber. Die Fälle sind nach internationalem Standard klar definiert (BELL-Stadien, siehe Kap. 1.4.3) und im Beobachtungszeitraum vollständig erfaßt. Bei den Kontrollkindern handelte es sich um alle Kinder, die innerhalb desselben Zeitraums (März 1992 - Juni 1993) auf die Station aufgenommen wurden und alle für die Kontrollgruppe definierten Kriterien erfüllten. Die Daten der Kontrollkinder sind vollständig in die Studie eingegangen. Selektionseffekte (Selection Bias) können daher ausgeschlossen werden.

Störgrößen wurden erfaßt und bei der Datenanalyse durch Stratifizieren und/oder durch Logistische Regressionsanalyse angemessen kontrolliert.

Die Problematik der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie ergibt sich hauptsächlich aus der niedrigen Fallzahl, bedingt durch die relative Seltenheit der Erkrankung NEC. Zum Vergleich sind in Tabelle 5.1 die verwendeten Fallzahlen und die Anzahl der Kontrollkinder und teilgenommenen Kliniken anderer Fall-Kontroll-Studien aufgelistet. Daraus wird deutlich, daß viele der Fall-Kontroll-Studien mit höheren Fallzahlen entweder einen längeren Zeitraum umfaßten und/oder mehrere Kliniken an der jeweiligen Studie teilgenommen haben.

Das Ziel dieser Studie bestand darin, eine Erklärung für die auffällige Häufung von Fällen in der betroffenen Klinik zu finden und dadurch in Zukunft gegebenenfalls präventive Maßnahmen ergreifen zu können. Die akute Häufung von an NEC erkrankten Kindern terminierte sich noch während des Zeitraumes der Untersuchung von selbst, ohne daß dies gesichert auf bestimmte Maßnahmen (siehe Kapitel 2) zurückgeführt werden konnte. Es wäre daher nicht im Sinne dieser Studie gewesen, den Zeitraum der Untersuchung weiter auszudehnen, auch wenn eine damit möglicher-

weise verbundene höhere Fallzahl gegebenenfalls zu aussagekräftigeren Ergebnissen geführt hätte.

PETER und Mitarbeiter [116] führten zeitlich nur 2 Monate (April 1993 bis März 1997) überlappend zu unserer Studie eine prospektive Studie über pathogene Erregerspektren bei NEC-Kindern durch, die sich ebenfalls auf das Krankengut der Neugeborenen-Intensivstation der MHH bezog. In den unserer Studie folgenden 4 Jahren kam es insgesamt zu deutlich weniger Erkrankungen an NEC als in dem von uns beobachteten Zeitraum (siehe Tabelle 5.1).

Tabelle 5.1: Vergleich der Anzahl von Fällen, Kontrollen, Kliniken und der Zeiträume verschiedener Fall-Kontroll-Studien

Studie	Fälle (n)	Kontrollen (n)	Zeitraum	beteiligte Kliniken (n)	Fälle/Klinik/ Jahr
eigene Studie	12	71	16 Monate	1	9,0
PETER et al. [116] ³	19	38	4 Jahre	1	4,7
PARILLA et al. [112]	24	96	18 Monate	1	15,9
MC ELHINNEY et al. [97] ⁴	21	70	4 Jahre	1	5,3
KLIEGMAN et al. [81]	48	553	4 Jahre	1	12,0
LUI et al. [94]	35	35	40 Monate	1	10,5
KANTO et al. [75]	121	568	3 Jahre	13	3,1
ROBACK et al. [127]	69	98	44 Monate	4	4,7
MUFTI et al. [105]	9	30	4 Jahre	1	2,3
POWELL et al. [119] ¹	15	15	6 Jahre	1	2,5
VINOCUR et al. [149] ²	23	23	5 Jahre	1	4,6

³ ein Kind zweimal an NEC erkrankt

⁴ nur Kinder mit kongenitalen Herzfehlern

¹ nur Mehrlinge

² nur Kinder mit spätem Erkrankungsbeginn

In einigen Studien sind z. B. auch Kinder mit nicht bestätigten Verdacht auf NEC (BELL-Stadium I) in die Untersuchungen mit einbezogen worden [147]. In unsere Studie wurden dagegen 7 Kinder mit dem Verdacht auf NEC nicht als Fälle mit einbezogen, um die Fallgruppe möglichst homogen zu halten.

Die Schwierigkeit der Interpretation von Studien mit niedrigen Fallzahlen besteht hauptsächlich darin, daß die Teststärke (Power) gegebenenfalls unzureichend ist.

In unserer Studie ergab die Berechnung des kleinsten entdeckbaren relativen Risikos für eine vorgegebene Power von 80% auf einem Signifikanzniveau von 5% einen Wert von 7,8 für Variablen, die eine Prävalenz von 50% in der Kontrollgruppe (als Maß für die Grundbevölkerung) hatten. Das bedeutet, daß die Wahrscheinlichkeit, mit dieser Studie ein relatives Risiko kleiner als 7,8 oder mit einer Prävalenz von deutlich weniger oder mehr als 50% zu finden, geringer als 80% ist. Dadurch besteht die Gefahr, Risikofaktoren mit einem Odds Ratio von weniger als 7,8 aufgrund der niedrigen Fallzahl zu übersehen.

Die Ergebnisse der Analyse der Kontakthäufigkeiten zwischen den beobachteten Kindern und dem Pflege- und ärztlichen Personal in dieser Studie sind besonders zurückhaltend zu werten. Sowohl die Auswertung der Kontaktanalysen mittels Kreuztabellen als auch Überprüfung mittels logistischer Regressionsanalyse dienen lediglich einer orientierenden Auswertung der Daten. Aufgrund der suboptimalen Datenlage und des explorativen Charakters der statistischen Analysen wurden nach Rücksprache mit klinischen Experten¹² festgelegt, daß nur die Ergebnisse zu berücksichtigen sind, die in beiden Verfahren zu einem übereinstimmenden Ergebnis führen.

Es sind zahlreiche Studien publiziert, in denen nur NEC-Fälle ohne Kontrollgruppe beschrieben wurden [46, 56, 72, 80, 136] oder zwei Gruppen von NEC-Kindern verglichen wurden [9, 46, 48, 72, 133]. Viele der erstmalig als Risikofaktoren für eine NEC in Verdacht geratenen Faktoren stammen aus solchen reinen Fall-Studien.

Weiterhin stellt die Multikollinearität ein weiteres Problem bei der Untersuchung des Krankheitsbildes dar. Viele der Faktoren sind untereinander stark korreliert bzw. eng mit dem Faktor der Unreife assoziiert. Insofern muß offen bleiben, ob diese Faktoren auch im Vergleich zu nicht an NEC erkrankten Frühgeborenen als Risikofaktoren zu werten wären.

¹² Rücksprache mit Herrn Prof. Dr. Poets, damals Oberarzt in der MHH-Kinderklinik

Zusammenfassend ist also hervorzuheben, daß spezifische Risikofaktoren nur im Vergleich mit einer Kontrollgruppe identifiziert werden können. Insofern leistet diese Studie einen wichtigen Beitrag. Möglicherweise geben die Punktschätzer der Odds Ratios zutreffende Hinweise auf Risikofaktoren und ihre Stärke, auch wenn die Fallzahlen für einen statistisch sicheren Nachweis nicht immer ausreichen.

Fest steht, daß bisher keine Studie in der Lage war, einen spezifischen Risikofaktor oder eine spezifische Merkmalskonstellation als Determinanten der NEC zu identifizieren. Diese Tatsache verdeutlicht um so mehr, wie komplex die Zusammenhänge der Pathogenese dieser Erkrankung zu sein scheinen.

Wenn wir in unserer Studie auch keinen eindeutigen Risikofaktor ausfindig machen konnten, bleibt sie hoffentlich trotzdem ein weiterführender Beitrag zum besseren Verständnis dieses offensichtlich multifaktoriell bedingten Krankheitsbildes und liefert neue Denkanstöße für weitere Studien über die NEC.

5.2 Ergebnisdiskussion

5.2.1 Die NEC-Gruppe

Bei der in dieser Studie untersuchten Serie von 12 NEC-Kindern innerhalb von 16 Monaten (das entspricht einem Schnitt von 9 Fällen/Jahr) handelt es sich für die Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover um eine ungewöhnliche Häufung von NEC-Fällen. Obwohl diese Häufigkeit mit denen anderer Kliniken vergleichbar ist (siehe Tabelle 5.1), waren diese Ereignisse insofern ungewöhnlich, als in den vorangegangenen und auch in den folgenden Jahren wesentlich weniger Fälle pro Jahr in dieser Klinik aufgetreten waren.

5.2.1.1 Geburtsgewicht und Gestationsalter

Das durchschnittliche Geburtsgewicht der in dieser Studie untersuchten NEC-Kinder betrug 1405,8 g (1050-2175 g), dabei lagen 75% der Kinder mit ihrem Gewicht unter 1500 g. Dies ist identisch mit den Ergebnissen einer Studie von BARNARD und Mitar-

beitern [9], die eine Serie von 51 Fällen in 7 Jahren untersuchten. Von diesen 51 NEC-Kindern hatten ebenfalls 75% ein Geburtsgewicht unter 1500 g. Eine Studie von MIZRAHI und Mitarbeitern [98] ergab sogar einen Anteil von 95% der Kinder in dieser Gewichtsklasse.

Das durchschnittliche Gestationsalter (GA) lag in dieser Studie bei 30,4 (29-32) Wochen. Im Gegensatz zu anderen Studien [6, 78, 80, 154] befanden sich unter den Kindern keine reifen Neugeborenen.

Sowohl die Gewichte als auch die Gestationsalter dieser Studie sind vergleichbar mit denen in anderen retrospektiven Studien (siehe Tabelle 5.2). Diese Ergebnisse bestätigen, daß es sich bei den meisten Kindern, die an NEC erkrankten, um unreife Neugeborenen mit einem niedrigen Geburtsgewicht handelt.

Tabelle 5.2: Durchschnittliche Geburtsgewichte und Gestationsalter von NEC-Fällen aus verschiedenen Studien

	eigene Studie	MUFTI [105]	REPGEN [125]	LUI [94]	OBLADEN [108]
Geburtsgewichte (g)	1405 [*] 1800 [‡]	1418 [*]	1280 [‡]	1094 [*]	1680 [‡]
Gestationsalter (Wo)	30 [*] 33 [‡]	31 [*]	33 [‡]	28 [*]	32 [‡]
Anzahl der Kinder (n)	12	9	11	35	11
[*] Mittelwert [‡] Median					

5.2.1.2 Geschlechtsverteilung

Bei den erkrankten Kindern dieser Studie handelte es sich um mehr Jungen (67%) als Mädchen (33%), jedoch ohne statistische Signifikanz.

Eine Studie von GROSFELD und Mitarbeitern [48] über 302 Fälle in 18 Jahren konnte ebenfalls kein signifikant erhöhtes NEC-Risiko für Jungen oder Mädchen feststellen. Ebenfalls kein geschlechtsspezifisch erhöhtes Risiko ergaben die Studien von ROWE

et al. [133], KANTO et al. [75] und SANTULLI et al [136]. Insgesamt ergaben sich keine Hinweise darauf, daß das Geschlecht einen Einfluß auf das NEC-Risiko hat.

5.2.1.3 Erkrankungsbeginn

Der Beginn der Erkrankung lag bei den Kindern dieser Studie durchschnittlich am 16. Lebenstag. Die Spanne reichte dabei vom 7. bis zum 28. Lebenstag (LT). Insgesamt erkrankten nur 33% der Kinder vor dem 11. Lebenstag bzw. nur 50% vor dem 16. Lebenstag.

Obwohl alle Kinder innerhalb der auch in anderen Studien beobachteten Zeitspanne von 1-28 Tagen erkrankten [136, 146], liegt der durchschnittliche Beginn bei den Kindern dieser Studie doch deutlich später als in anderen Studien.

TOULOUKIAN [146] beschrieb in einer Studie, daß 90% aller NEC-Kinder zwischen dem 1.-10. Lebenstag erkrankten. SANTULLI und Mitarbeiter [136] kamen in ihrer Studie über 64 NEC-Fälle zu dem Ergebnis, daß 75% der Kinder vor dem 5. Lebenstag und nur 6% der Kinder nach dem 15. Lebenstag erkrankten.

Verschiedene Studien fanden heraus, daß ein negativer Zusammenhang zwischen dem Reifegrad der Kinder und dem Erkrankungszeitpunkt besteht. So beschrieben THILO et al. [144] und WILSON et al. [153], daß Kinder mit einem höheren Geburtsgewicht und Gestationsalter (GA) durchschnittlich früher erkrankten als unreifere Kinder. Damit in Einklang zu bringen ist das Ergebnis einer Studie von ROWE et al. [133], bei der Kinder mit einem extrem niedrigen Geburtsgewicht und Gestationsalter (< 1000 g, < 28 Wo) durchschnittlich später erkrankten als „normale“ Frühgeborene. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch die Studie über 90 NEC-Kinder von GORTNER und Mitarbeitern [46], bei der Kinder mit einem GA < 31 Wochen durchschnittlich am 18. Lebenstag und Kinder mit einem GA > 37 Wochen am 4. Lebenstag erkrankten.

Der insgesamt relativ späte Erkrankungsbeginn der Kinder dieser Studie könnte möglicherweise durch das durchschnittlich niedrigere Geburtsgewicht und Gestationsalter erklärt werden. Die Analyse möglicher Zusammenhänge zwischen Gestationsalter und Erkrankungsbeginn ergab in dieser Studie jedoch keine signifikanten Unterschiede (siehe Kap. 4.3, Abb.4.2).

Ein schlüssiger Erklärungsansatz dafür, warum kleinere Kinder später erkranken als größere, ist in der Literatur bisher nicht entwickelt worden. Anzunehmen wäre je-

doch, daß bei Kindern mit einem Erkrankungsbeginn jenseits der 2. Lebenswoche perinatale hypoxisch-ischämische Ereignisse nicht relevant in der Entstehung der NEC sind [46].

Der in dieser Studie bemerkte signifikante Unterschied zwischen Erkrankungsalter (nach Lebenstagen) und Stadium der NEC (Einteilung nach BELL) ist in der Literatur bisher nicht beschrieben worden. Kinder im Stadium II erkrankten in unserer Studie zu einem deutlich späteren Zeitpunkt (19,8 Lebenstage) als Kinder im Stadium III (11,2 Lebenstage). Im Zusammenhang mit der oben genannten Annahme, daß ein Erkrankungsbeginn jenseits der 2. Lebenswoche vermutlich nicht auf ein perinatales hypoxisch-ischämisches Ereignis zurückzuführen ist, wäre ein Erklärungsansatz für das Ergebnis unserer Studie, daß unterschiedliche auslösende Pathomechanismen zu unterschiedlichen Schweregraden des Krankheitsbildes der NEC führen könnten. Ein anderer Erklärungsansatz für das Ergebnis unserer Studie könnte sein, daß die Erkrankung umso fulminanter verläuft, je früher sie eintritt. Somit würde die Diagnose bei weniger fulminant verlaufender NEC erst zu einem späteren Zeitpunkt gestellt werden. Weitere Untersuchungen des Verteilungsmusters zwischen NEC-Stadium und Erkrankungsbeginn könnten einen wertvollen Beitrag zur Differenzierung dieser Hypothesen leisten.

5.2.2 Vergleich zwischen NEC-Gruppe und Kontroll-Gruppe

5.2.2.1 Vergleich der Stammdaten

Obwohl die Kontrollkinder nach einheitlich definierten Kriterien (Geburtsgewicht $\leq$ 2400 g und Gestationsalter $\leq$ 38 Wochen) ausgewählt wurden, lagen sowohl das durchschnittliche Geburtsgewicht (NEC-Gruppe: 1405,8 g; Kontroll-Gruppe: 1783,3 g) als auch das Gestationsalter (NEC-Gruppe: 30,4 Wo; Kontroll-Gruppe: 33,5 Wo) der NEC-Kinder signifikant unter denen der Kontrollkinder.

Dies bestätigt die Ergebnisse aus anderen Studien, in denen die generelle Unreife der kleinen Frühgeborenen als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer NEC beschrieben wurde [63, 127]. In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie von BEEBY und Mitarbeitern [11], in der die Kontrollkinder nach dem Gestationsalter der NEC-

Kindern „gematched“ wurden, war das Gewicht der NEC-Kinder trotzdem signifikant niedriger als das der Kontrollen. Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch PETER und Mitarbeiter [116], die prospektiv über 4 Jahre Frühgeborene an der Kinderklinik der Medizinischen Hochschule untersuchten. An NEC erkrankte Kinder wurden mit je 2 Kontrollkindern gleichen Gestationsalters „gematched“, aber auch hier war das mittlere Geburtsgewicht der Kontrollkinder höher als das der Fälle. In einer prospektiven Studie von UAUY et al. [147], in der nur Kinder mit einem Gewicht zwischen 501-1500 g untersucht wurden, hatten die NEC-Kinder ebenfalls ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht als die nicht erkrankten Kinder. Diese Tatsache weist darauf hin, daß bei den NEC-Kindern eine Wachstumsretardierung im Vergleich zu anderen unreifen Neugeborenen ein entscheidender Faktor in der Entstehung der NEC sein könnte.

Die Analyse der Rolle des Geschlechts ergab in unserer Studie ein höheres NEC-Risiko für Jungen als für Mädchen, dieses Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant. Die unterschiedlichen Aussagen aus anderen Studien diesbezüglich wurden bereits bei der Beschreibung der NEC-Gruppe diskutiert (siehe Kap. 5.2.1.2).

In dieser Studie zeigten sich keine Hinweise auf eine Assoziation zwischen NEC-Risiko und den prä- bzw. perinatalen Faktoren des APGAR-Scores, des Entbindungsmodus und des Nabelschnur-pH-Wertes.

Auf der einen Seite entspricht dies den Ergebnissen zahlreicher anderer Studien [4, 105, 125, 127], die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen diesen Faktoren und dem NEC-Risiko feststellen konnten. Auf der anderen Seite stellen diese Ergebnisse jedoch die Theorie des Geburtsstreß als auslösenden Faktor für ein ischämisches Geschehen im Gastrointestinaltrakt in Frage. Diese Theorie basiert auf Beobachtungen aus Studien, die zum Beispiel niedrigere APGAR-Werte [119] oder häufigere Geburtskomplikationen/Sectionraten bei NEC-Kindern feststellten [136, 147].

HALAC und Mitarbeiter [54] kamen in ihrer prospektiven Studie über die Wirkung von prä- oder postnataler Gabe von Kortikosteroiden (zur Beschleunigung der Lungenreife bei drohender Frühgeburt) zu dem Ergebnis, daß pränatale Gaben das NEC-Risiko senken, postnatale Gaben dies zwar nicht tun, aber die Prognose der Erkrankung verbessern. In unserer Studie konnte keine Assoziation zwischen dem NEC-Risiko und stattgefundenen Lungereifetherapien gefunden werden.

Einige Studien kamen zu dem Ergebnis, daß ein vorhandenes Atemnotsyndrom (ANS) [154] oder ein offener Ductus arteriosus Botalli (PDA) [63] durch Hypoxie das Risiko der Kinder, an NEC zu erkranken, erhöhen würde. Eine Fall-Kontroll-Studie von KLIEGMAN et al. [81] dagegen kam zu dem Ergebnis, daß die NEC-Fälle sogar signifikant seltener an einem ANS litten, und stellte damit die neonatale Hypoxie als ätiologischen Faktor in der Entstehung der NEC in Frage.

Auch ein vorhandener PDA stellte sich in anderen Studien nicht als signifikanter Risikofaktor heraus [4, 147, 149]. In unserer Studie wurde keine Assoziation zwischen diesen beiden Faktoren und dem NEC-Risiko gefunden.

Ähnliches gilt für das in der Studie von WISWELL und Mitarbeitern [154] beschriebene erhöhte NEC-Risiko bei Kindern, die einen Umbilikalkatheter hatten. Dabei muß jedoch berücksichtigt werden, das in ihrer Studie den Fällen jeweils ein „gesundes“ und ein „krankes“ Kontrollkind gegenübergestellt wurden und das beschriebene erhöhte Risiko bei vorhandenen Kathetern nur im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe bestätigt wurde.

In einer Studie von KLIEGMAN und FANAROFF [80] über 123 NEC-Kinder hatten 65% der Kinder einen Umbilikalkatheter. In unserer Studie hatten zwar 2 der NEC-Kinder einen Katheter (16%) und nur 3 der Kontrollkinder (4%), die statistische Analyse zeigte jedoch aufgrund der kleinen Fallzahlen keinen signifikanten Unterschied. Ebenfalls keinen Einfluß dieses Faktors zeigten die Studien von ANDERSON et al. [4] und ROBACK et al. [127].

5.2.2.2 Vergleich der Verlaufsdaten

5.2.2.2.1 Iatrogene Faktoren

In dieser Studie wurden signifikant mehr Kinder aus der NEC-Gruppe kontrolliert beatmet (33% der NEC-Kinder im Vergleich zu nur 7% der Kontrollkinder), auch die Anzahl der Stunden der Beatmung war signifikant höher als bei den Kontrollkindern. Die Erfordernis von nasalem CPAP (NCPAP) dagegen zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit dem NEC-Risiko, obwohl auch hiervon mehr Fälle (33%) als Kontrollen (21%) betroffen waren (t-Test: $p = 0,35$).

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu denen der Studien von MUFTI et al. [105] und POWELL et al. [119]. Beide Fall-Kontroll-Studien konnten keinen Einfluß von erforderlicher Beatmung auf das NEC-Risiko feststellen. Eine Studie von VINOCUR und Mitarbeitern [149] kam dagegen zu dem Ergebnis, daß sowohl die Anzahl der Tage unter Beatmung als auch das Erfordernis von nasalem CPAP bei Kindern mit NEC signifikant höher war als bei den Kontrollen.

Die Beobachtung unserer Studie, daß Kinder, die eine Unterstützung der Ventilation benötigten, ein höheres NEC-Risiko hatten, könnte darauf hinweisen, daß einige der NEC-Kinder sich bereits vor dem Erkrankungsbeginn in einem schlechteren Allgemeinzustand befanden als die Kinder der Kontrollgruppe. Ein Erklärungsansatz für die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der Faktoren der kontrollierten Beatmung und des NCPAP wäre zudem, daß die Maßnahme der Intubation zur kontrollierten Beatmung einen wesentlich größeren Streßfaktor für die Kinder darstellen könnte als die weniger invasive Maßnahme der Applikation von NCPAP. Diese Hypothese sollte in weiteren Studien gezielt untersucht werden.

Ebenfalls für einen schlechteren Allgemeinzustand der NEC-Kinder als Ausgangsposition würde die Tatsache sprechen, daß signifikant mehr Kinder dieser Gruppe (58%) als Kinder der Kontrollgruppe (18%) vor dem Erkrankungsbeginn Erythrozytenkonzentrate (EK) benötigten (U-Test: $p = 0,007$).

OBLADEN [108] äußerte in seiner Studie über 11 NEC-Kinder die Vermutung, daß insbesondere bei schwerkranken kleinen Frühgeborenen diagnostische Blutabnahmen innerhalb kürzester Zeit zu einer erheblichen Reduktion des zirkulierenden Blutvolumens führen können. Die daraus resultierende Anämie würde zu einer Verschlechterung der Sauerstoffversorgung der Submukosa des Darms führen (mesenteriales Hypoperfusionssyndrom als Vorstadium einer NEC). Die unterschiedliche Bereitschaft zum Ausgleich des diagnostischen Blutverlustes könnte seiner Meinung nach einer der Faktoren sein, die die unterschiedliche Häufigkeit von NEC-Fällen an verschiedenen Kliniken bedingen. Er schlug vor, diese Hypothese in Tierversuchen zu überprüfen.

Neuere Studien konzentrieren sich auf verschiedene immunologische Aspekte im Bezug auf Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten oder der Gabe von Erythropoetin (EPO). WANG-RODRIGUEZ und Mitarbeiter [150] kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, das Gaben von Erythrozytenkonzentraten bei Neugeborenen einen nicht

unerheblichen Einfluß auf die Antigenexpression des Immunsystems, im Sinne einer initialen Stimulation und späteren Suppression, haben. In einer umfangreichen retrospektiven Studie an 483 Kindern zeigten LEDBETTER und JUUL [89], daß die Gabe von rekombinantem Erythropoetin (rEPO) bei Frühgeborenen zu einer signifikant reduzierten Inzidenz von NEC führte. Erythropoetin wird in erster Linie zur Therapie chronischer Anämien unterschiedlicher Genese eingesetzt. Rezeptoren für EPO befinden sich unter anderem in den Endothelzellen des Darms und in vitro Versuche stärken die Hypothese, das EPO die Migration von Enterozyten verstärkt und eine Zellschädigung durch toxische Zytokine vermindert.

Bezogen auf die Ergebnisse unserer Studie könnte sich daraus der Erklärungsansatz ergeben, daß die NEC-Kinder eventuell durch häufige diagnostische Blutentnahmen mehr Bluttransfusionen zur Stabilisierung benötigten, diese jedoch nicht ausreichend waren und sich daher eine Assoziation zwischen der EK-Gabe und dem NEC-Risiko ergab. Dagegen spricht jedoch, daß die Untersuchung der Laborparameter Hämoglobin und Hämatokrit zwischen den beiden Gruppen von Kindern keinen signifikanten Unterschied ergaben. Auch HARMS und Mitarbeiter [56] kamen in einer Studie über 10 NEC-Kinder zu dem Ergebnis, daß in 60% der Fälle die Laborparameter unauffällig waren.

In dieser Studie zeigte die Durchführung von antibiotischen Therapien weder nach der Anzahl von Tagen ihrer Dauer noch nach der Kombination ihrer Präparate eine Assoziation mit dem NEC-Risiko. Zu dem gleichen Ergebnis kamen ANDERSON und Mitarbeiter [4]. Auch die prospektiven Studien von BOYLE et al. [18] und MILLAR et al. [99] über den Einfluß verschiedener Antibiotikatherapien zur Prophylaxe der NEC zeigten zwar eine Veränderung der Stuhlflora bei den behandelten Kindern, jedoch keinen prophylaktischen Effekt zur Verhinderung einer NEC. Es kann davon ausgegangen werden, daß eine prophylaktische Antibiotikagabe bezogen auf die NEC sicherlich nicht gerechtfertigt ist, sondern im Hinblick auf die Gefahr von Resistenzentwicklungen sogar nach wie vor strengen Indikationen vorbehalten bleiben sollte.

Auch die Gabe von Immunglobulinen zeigte in dieser Studie keinen Zusammenhang mit dem NEC-Risiko. Dabei wurde bei der Auswertung darauf verzichtet, zwischen intravenösen und oralen Immunglobulingaben zu unterscheiden (siehe 4.4.1). Im

Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Studie stellten EIBL und Mitarbeitern [36] in einer prospektiven Studie einen protektiven Effekt von oralen Immunglobulingaben fest. In einer Studie von FANAROFF et al. [39] dagegen konnte kein signifikanter Unterschied in der Erkrankungsrate mit oder ohne Gabe von intravenösen Immunglobulinen festgestellt werden.

Die in dieser Studie untersuchten potentiellen Streßfaktoren des Legens neuer Magensonden, venöser Zugänge und durchgeführter augenärztlicher Konsile ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Diese Faktoren wurden in dieser Studie wohl erstmalig explorativ untersucht. Fraglich bleibt dabei, wie zuverlässig jede dieser Maßnahmen tatsächlich dokumentiert wurde. Im Hinblick auf die Fragestellung, ob invasive Maßnahmen an den Kindern durch Streß zu einer veränderten Durchblutung des Gastrointestinaltraktes und einer folgenden NEC führen können, wäre es sicherlich sinnvoll, in einer prospektiven Studie mit exakter Dokumentation diese (und weitere) Maßnahmen erneut zu untersuchen.

Die Analyse der beiden Faktoren Röntgenaufnahmen und Sonographien ergab insgesamt (über alle Beobachtungstage), daß die Kinder der NEC-Gruppe signifikant häufiger geröntgt und sonographiert worden waren als die Kontrollkinder. Anlaß zur Untersuchung dieser beiden Faktoren war die aufgestellte Hypothese, daß auch bestimmte nicht-invasive Maßnahmen für die Kinder einen Streßfaktor darstellen können, z. B. durch das Legen auf eine kalte Röntgenplatte oder das Auftragen von Gel und die Manipulation bei der sonographischen Untersuchung. Daher wurden in dieser Studie auch nicht nur abdominelle Aufnahmen, sondern Aufnahmen jeglicher Art berücksichtigt. Die Ergebnisse waren jedoch nach Ausschluß der jeweils letzten beiden Beobachtungstage bei den NEC-Fällen nicht mehr signifikant unterschiedlich für die beiden Gruppen (die Fälle hatten dabei nach wie vor mehr Röntgenaufnahmen, die Kontrollen dagegen mehr Sonographien pro Kind und pro Tag).

Die Schwierigkeiten in der Interpretation dieser Ergebnisse bestehen aus mehreren möglichen Erklärungsansätzen. Auf der einen Seite könnten die Ergebnisse dadurch bedingt sein, daß die Kinder der NEC-Gruppe entsprechende andere Vorerkrankungen hatten bzw. sich in einem schlechteren Allgemeinzustand befanden, so daß aus diesen Gründen mehr diagnostische Maßnahmen dieser Art erforderlich waren. Andererseits könnte es die Hypothese bestätigen, daß auch diese nicht-invasiven Maß-

nahmen Streß auslösen können, der wiederum zu einer veränderten Durchblutung des Darmtraktes führen kann. Da diese beiden Faktoren jedoch nach Ausschluß der letzten beiden Tage vor der Diagnosestellung nicht mehr signifikant verschieden von den Kontrollen waren, liegt die Erklärung nahe, daß es sich bei der ersten Analyse um eine Verzerrung durch die Anzahl der Aufnahmen, die zur Diagnosestellung der NEC benötigt wurden, handelt. Tatsächlich ergab die genauere Untersuchung der Anzahl der Radiologischen Untersuchungen, daß bei 75% der NEC-Kinder zwischen 50-100% der im Beobachtungszeitraum durchgeführten Röntgenaufnahmen und sonographischen Untersuchungen (insbesondere Untersuchungen des Abdomens) auf die letzten 2 Tage vor Diagnosestellung entfielen.

Trotzdem sollten unserer Meinung nach diese und ähnliche Faktoren in weiteren Studien mitüberprüft werden und bei weiteren entsprechenden Ergebnissen strengere Indikationen für solche diagnostischen Maßnahmen gestellt werden.

In dieser Studie hatten die Kinder der NEC-Gruppe signifikant häufiger Fototherapien als die Kinder der Kontrollgruppe (NEC-Kinder: 58%, Kontroll-Kinder 31%). Auch die Stundenzahl der erhaltenen Fototherapien war in der NEC-Gruppe signifikant erhöht. Einerseits könnte diesem Ergebnis zugrundeliegen, daß mit der niedrigen Reife der Kinder auch die Erfordernis von Fototherapien zur Reduzierung des Bilirubingehalts ansteigt. Zu diesem Schluß kamen ROTBART und Mitarbeiter [131], die ebenfalls ein erhöhtes NEC-Risiko für Kinder mit Fototherapie feststellten.

Auf der anderen Seite findet sich ein interessanter Erklärungsansatz in der Studie von HEGYI et al. [60], in der die Bilirubinspiegel von Frühgeborenen mit und ohne potentiell durch Sauerstoffradikale ausgelösten Erkrankungen (ORD = oxygen radical disease) verglichen wurden. Zu diesen Erkrankungen gehören NEC, ANS, bronchopulmonale Dysplasie, intraventrikuläre Hämorrhagien und Retinopathie des Frühgeborenen. Pathophysiologischer Hintergrund dabei ist, daß die Gegenwart von Bilirubin die Konzentration freier Sauerstoffradikale vermindert, und somit frühe und lange Fototherapien zu einer höheren Rate an ORD-Erkrankungen führten.

5.2.2.2.2 Ernährung und Medikamente

Diese Studie konnte zeigen, daß die Kinder der NEC-Gruppe signifikant größere Menge parenteraler Nahrung bzw. kleinere Mengen enteraler Nahrung pro Tag er

hielten als die Kinder der Kontrollgruppe. Alle Kinder beider Gruppe waren vor bzw. in dem beobachteten Zeitraum zumindest einmal teilweise enteral ernährt worden. Die Analyse des Zeitpunktes des enteralen Nahrungsbeginns ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Die Rolle der Ernährung in der Pathogenese der NEC wurde in zahlreichen Studien sehr kontrovers diskutiert. Da in vielen Studien festgestellt wurde, daß die meisten der betroffenen NEC-Kinder vor dem Erkrankungsbeginn enteral ernährt worden waren [48, 108, 127, 136], wurde zunächst vermutet, daß die Nahrung im Darmtrakt als Substrat für die bakterielle Fermentation eine entscheidende Rolle in der Entstehung der NEC spielt. Auf der anderen Seite gab es auch immer wieder Berichte über NEC-Fälle, die niemals enteral ernährt worden waren [44, 80, 94, 144]. VINOCUR und Mitarbeiter [149] kamen in ihrer Studie sogar zu dem Ergebnis, daß Kinder, die rein parenteral ernährt wurden, ein höheres NEC-Risiko aufwiesen als enteral ernährte Kinder. MARCHILDON und Mitarbeiter [96] stellten in ihrer Studie interessanterweise fest, daß NEC-Kinder, die nur parenteral ernährt worden waren, früher erkrankten als enteral ernährte Kinder und daß sich die Lokalisation der NEC im Gastrointestinaltrakt atypisch verteilt war. Da sich bei diesen Kindern ein Zusammenhang zu asphyktischen Ereignissen in der perinatalen Periode feststellen ließ, folgerten die Autoren daraus, daß eine NEC bei parenteral ernährten Kindern eine rein ischämische Pathogenese haben könnte.

Weitere Diskussionspunkte waren die Schnelligkeit der Steigerung der Fütterungsrate und der Zeitpunkt des Ernährungsbeginns als entscheidende Faktoren für das NEC-Risiko. Einige Studien kamen zu dem Ergebnis, daß Kinder, bei denen der enterale Nahrungsaufbau später begonnen wurde, ein niedrigeres NEC-Risiko hatten als Kinder, die sehr früh oral ernährt wurden [5, 93]. Von BERSETH und Mitarbeitern [13] stammt eine der aktuellsten Studien zu diesem Thema: in einer prospektiven Studie wurden 141 Frühgeborene in zwei Gruppen mit unterschiedlichen Fütterungsraten eingeteilt. Diese Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da in der Gruppe der Kinder mit der schnelleren Steigerung der Fütterungsrate bereits nach wenigen Tagen 7 NEC-Fälle auftraten, im Vergleich zu nur einem NEC-Fall in der Gruppe mit niedriger Fütterungsrate.

BARNARD et al. [9] stellten bei ihrem Vergleich zweier Gruppen von NEC-Kindern fest, daß Kinder, die einen schwereren Krankheitsverlauf gehabt hatten, früher gefüttert worden waren als Kinder mit einem milderen Verlauf. Andere Studien wiederum ka-

men zu dem Ergebnis, daß der Zeitpunkt des enteralen Ernährungsbeginns keine Bedeutung für das NEC-Risiko hatte [110, 119].

LAGAMMA und Mitarbeiter [88] stellten in ihrer prospektiven Studie fest, daß die Verzögerung des enteralen Nahrungsbeginns nicht geeignet sei, das NEC-Risiko zu senken. Sie kamen im Gegenteil sogar zu dem Ergebnis, daß 60% der Kinder, die in den ersten 2 Lebenswochen rein parenteral ernährt worden waren, an einer NEC erkrankten, dagegen nur 22% der Kinder, die von Anfang an enteral ernährt worden waren. Sie schlossen daraus, daß vorsichtiges frühes Füttern durchaus positive Effekte auf den unreifen Darm der Frühgeborenen haben kann, z. B. durch Anregung der Peristaltik und Stimulierung der Reifung des Darms.

Bezüglich der Steigerungsrate der zugeführten Nahrung stellten UAUY et al. [147] in ihrer prospektiven Studie über die Fütterungspraktiken von insgesamt 8 Universitätskliniken fest, daß die Kliniken mit der höchsten NEC-Prävalenz am wenigsten Zeit benötigten, um das (physiologisch postnatal zunächst sinkende) Geburtsgewicht der Neugeborenen wieder zu erreichen bzw. daß die Kliniken mit der niedrigeren NEC-Rate am längsten brauchten. Dies wäre ein Hinweis darauf, daß forcierte Fütterungspraktiken das NEC-Risiko erhöhen könnten. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch KAMITSUKA und Mitarbeiter [73] in ihrer retrospektiven Studie über veränderte Fütterungspraktiken an ihrer Klinik. Dagegen stellten RAYYIS und Mitarbeiter [122] in ihrer prospektiven Studie über verschiedene Steigerungsraten bei der Ernährung sehr kleiner Frühgeborener keinen Unterschied in der Inzidenz oder dem Schweregrad einer NEC fest.

Einige experimentelle Studien weisen darauf hin, daß bestimmte Nahrungszusätze einen möglicherweise protektiven Einfluß auf die Entstehung einer NEC haben könnten. So stellten DVORAK und Mitarbeiter [34] im Tierversuch fest, daß der Zusatz von epidermalem Wachstumsfaktor (EGF) in Muttermilch bei Ratten zu einer Reduzierung der Inzidenz und Schwere einer durch Asphyxie ausgelösten NEC führten. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch CAPLAN und Mitarbeiter [21] durch die zusätzliche Gabe von Bifidobakterien zur Nahrung im Tierversuch. Neugeborene Ratten, die vor einer zehnminütigen Asphyxie mit *Bifidobacterium infantis* gefüttert wurden, hatten dabei im Vergleich zu Kontrolltieren eine signifikant niedrige NEC-Inzidenz. Allerdings konnten DANI und Mitarbeiter [30] in einer großen prospektiven Studie mit 585 Frühgeborenen zwar eine Abnahme der Erkrankungsrate bei Kindern

deren Milch mit Laktobazillen angereichert wurde feststellen, die Ergebnisse der Studie waren jedoch nicht signifikant.

Die Ergebnisse unserer Studie sprechen jedoch eher dafür, daß ein höheres Volumen enteraler Nahrung das NEC-Risiko nicht erhöht und daß der Beginn der ersten Nahrungszufuhr keine entscheidende Rolle in der Entstehung der NEC spielt.

Bezüglich der Zufuhr von Muttermilch ergab unsere Studie, daß die NEC-Kinder zwar insgesamt seltener Muttermilch erhielten als die Kontrollkinder, die Analyse ergab jedoch keinen signifikanten Zusammenhang mit dem NEC-Risiko. Eine Analyse der Menge Muttermilch (in ml) pro Kind und pro Tag ergab, daß die NEC-Kinder insgesamt auch weniger Muttermilch erhielten als die Kontrollkinder; dieses Ergebnis war jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant. Bei der Untersuchung der Daten bezüglich der Fütterung von Muttermilch muß generell berücksichtigt werden, das ein verzögerter enteraler Nahrungsaufbau mit einer niedrigeren Zufuhr von Muttermilch einhergeht. In dieser Studie wurde dieser Faktor nicht berücksichtigt, da, wie bereits oben erwähnt, die Analyse des Zeitpunktes des enteralen Nahrungsaufbaus keinen signifikanten Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen ergab.

Einige Studien berichteten über den protektiven Effekt der Muttermilch im Bezug auf das NEC-Risiko [11, 36, 93]. Es gibt es jedoch auch Berichte über das Vorkommen von NEC-Fällen nach reiner Muttermilchfütterung [118].

Da die Vorzüge der Bestandteile der Muttermilch im Vergleich zu adaptierten Säuglingsnahrungen bereits in vielen anderen Zusammenhängen dargestellt wurden, kann doch zumindest davon ausgegangen werden, daß Muttermilch zwar keine NEC verhindern kann, sie sich jedoch auf keinen Fall negativ auf den Krankheitsverlauf auswirkt.

Von den in dieser Studie überprüften 8 Medikamentengruppen ergab sich nur für 3 Medikamente ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen von Kindern. Dabei erhielten die NEC-Kinder häufiger Coffein und Calciumgluconat und weniger Vitamin D als die Kontrollkinder. Keine Assoziation mit dem NEC-Risiko ergaben dagegen die Gaben von Theophyllin, Phosphat, Multivitaminpräparaten, Chloralhydrat, Eisenpräparaten und Phenobarbital.

Die meisten der oben genannten Medikamente waren durch Studien über die Osmolarität von Medikamenten und Nahrungszusätzen in den Verdacht gekommen, in Assoziation mit dem NEC-Risiko zu stehen [38, 109]. Einige Fall-Kontroll-Studien konnten für diese Medikamente jedoch keinen Zusammenhang mit dem Erkrankungsrisiko zeigen [5, 149]. Eine Studie von OBLADEN et al. [109], die die Osmolarität der auf dem deutschen Markt erhältlichen Pharmaka untersuchte, ergab gerade für die in unserer Studie signifikant mit dem NEC-Risiko assoziierten Medikamente Coffein und Calciumgluconat keine besonders hohe Osmolarität (90 bzw. 319 mOsm/l) im Gegensatz zu der hohen Osmolarität anderer Medikamente (z. B.: Multivitaminpräparate: 6.023 mOsm/l; Eisensulfat: 3.586 mOsm/l; Ascorbinsäure: 12.000 mOsm/l). Vitamin D-Präparate, deren Gabe in unserer Studie mit einem geringeren NEC-Risiko assoziiert waren, wurden in der Studie von Obladen und Mitarbeitern nicht untersucht.

Die Studie von ERNST et al. [38] ergab zwar eine höhere Osmolarität für Calciumgluconat (2.455 mOsm/l), bezieht sich jedoch auf ein von amerikanischen Herstellern angebotenes Präparat, das in Deutschland in dieser Form nicht verwendet wird. In dieser Studie wiederum wurde die Osmolarität von Coffein nicht untersucht, dagegen aber ein Vitamin-D2-Präparat (mit einem hohen Wert von 20.460 mOsm/l).

Selbst wenn sich das erhöhte NEC-Risiko für Kinder, die Coffein oder Calciumgluconat erhielten, durch die Osmolarität der Präparate erklären ließe, bliebe die Frage offen, warum ausgerechnet das zur Rachitisprophylaxe eingesetzte Vitamin D in unserer Studie mit einem geringeren NEC-Risiko assoziiert ist.

Hierfür gibt es zwar keine eindeutige Erklärung, aber, wenn man die Studie von TODD und Mitarbeitern [145] betrachtet, vielleicht einen interessanten Erklärungsversuch. Die Studie beschäftigte sich mit dem Einfluß von Endotoxinen auf die intrazelluläre Calciumkonzentration. Da Calcium als Membranstabilisator unter anderem nötig ist, um die Verformbarkeit von Erythrozyten zu sichern, beeinflusst es bei veränderten Konzentrationen auch die Viskosität des Blutes und damit die Mikrozirkulation. Die Autoren der Studie äußerten schließlich die Vermutung über einen möglichen Zusammenhang zwischen diesen Faktoren und der Rolle mit der NEC assoziierten mesenterialen Hypoperfusion.

Alle drei in unserer Studie als signifikant in der einen oder anderen Richtung mit dem NEC-Risiko assoziierten Medikamente beeinflussen auch den Calciumhaushalt [87]:

- Vitamin D fördert die Resorption von Calciumionen aus dem Darmtrakt und beeinflusst das zelluläre Ca^{++} -Transportsystem;
- Calciumgluconat enthält Ca^{++} zur Substitution bei Hypocalcämie (die wiederum zu einer Tetanie und auch zu Abdominalspasmen führen kann);
- das gegen Bradykardien eingesetzte positiv inotrope Coffein beeinflusst ebenfalls den transmembranären Ca^{++} -Ioneneinstrom und die Ca^{++} -Fluktuation in und aus intrazellulären Speichern

Es würde sich daher als sinnvoll erweisen, in späteren Studien diesen Ansatz erneut zu verfolgen und gegebenenfalls andere Parameter des Calciumshaushaltes zu überprüfen.

5.2.2.2.3 Sonstige Faktoren

In unserer Studie litten die NEC-Kinder bereits vor dem Erkrankungsbeginn signifikant häufiger an Bradykardien und Apnoephasen. Beide Faktoren sind in verschiedenen Studien bereits kontrovers diskutiert worden. Dabei ist nach wie vor unklar, ob diese Faktoren eher als Risikofaktor oder bereits als Symptom der NEC zu werten sind.

Als signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer NEC wurden Apnoeepisoden z. B. in der Studie von LEUNG und Mitarbeitern [83] beschrieben, wobei sich diese Studie jedoch nur auf den Vergleich unter Kindern mit kongenitalen Herzfehlern bezog. In einer retrospektiven Analyse von 64 NEC-Fällen beschrieben SANTULLI et al. [136], daß immerhin 48% der betroffenen Kinder postnatal unter Apnoenphasen litten. In vielen Studien konnten jedoch weder Apnoen [4, 149] noch Bradykardien [94, 125, 149] als Faktoren für ein erhöhtes NEC-Risiko ausgemacht werden. In den Studien von KIEGEMAN und FANAROFF [80] und POHLAND [119] sind beide Faktoren jedoch mit einem Vorkommen von ca. 27% bei NEC-Fällen als frühes Symptom beschrieben worden.

Im Gegensatz zu unseren Untersuchungen bezüglich der Röntgenaufnahmen und sonographischen Untersuchungen (s.5.2.2.2.1) wurden die Faktoren Apnoephasen und Bradykardien nicht zusätzlich unter Ausschluß der letzten 2 Tage vor Diagnosestellung analysiert. Daher bleibt auch in unserer Studie unklar, ob es sich um Risikofaktoren oder möglicherweise bereits um Frühsymptome einer NEC handelt.

In unserer Studie hatten die Kinder der Fallgruppe signifikant häufiger einen positiven Test auf okkultes Blut im Stuhl (Haemoccult®) als die Kinder der Kontrollgruppe. Bei allen NEC-Kindern wurde ein solcher Test durchgeführt, und in 67% der Fälle war er positiv. Bei den Kontrollkindern wurde der Test nur bei 52% der Kinder durchgeführt, davon hatten nur 19% ein positives Ergebnis. Nur ein Kind der Fallgruppe hatte makroskopisch sichtbar blutige Stühle. Bei der Untersuchung dieses Faktors ist ein Selektionseffekt nicht auszuschließen. Da ein Test auf okkultes Blut im Stuhl nur bei einigen Kontrollkindern durchgeführt wurde (z.B. bei Kindern mit Diarrhoen im Rahmen einer Gastroenteritis), ist nicht auszuschließen, dass Kontrollkinder ohne eine entsprechende Symptomatik bei einer Testung nicht eventuell auch gelegentlich einen positiven Nachweis von okkultem Blut im Stuhl gehabt haben könnten. Aufgrund dieses vermuteten Selektionseffektes wurde in unserer Studie darauf verzichtet, die Daten bezüglich der Tests auf okkultes Blut im Stuhl unter Ausschluss der letzten 2 Tage vor Diagnosestellung erneut zu analysieren.

Schon in einigen anderen Studien wurde auf eine Assoziation zwischen positiven Tests auf Blut im Stuhl und der NEC hingewiesen. So berichteten HERBST und BOOK [63] in ihrer Studie über NEC-Fälle, dass 79% der Kinder entweder makroskopisch sichtbar (25%) oder okkult (54%) Blut im Stuhl hatten. ANDREWS und Mitarbeiter [6] berichteten von 10 reifgeborenen NEC-Kindern, bei denen 90% der Tests positiv waren. Auch REPGEN et al. [125] hatten bei ihren 11 untersuchten NEC-Fällen eine Quote von 82% positiver Tests. Eine prospektive Studie von ABRAMO und Mitarbeitern [1] an 95 untergewichtigen Frühgeborenen dagegen kam zu dem Ergebnis, dass ein positiver Haemoccult®-Test keinen Risikofaktor für die Entwicklung einer NEC darstellt. CANIONI und Mitarbeiter [19] untersuchten in ihrer Studie 18 Neugeborene mit blutigen Stühlen endoskopisch, histologisch und mikrobiologisch, nachdem zuvor eine NEC radiologisch ausgeschlossen wurde. Bei 14 dieser Kinder ergab sich die Diagnose einer Kolitis durch Enterobakterien ohne nekrotische oder ulzeröse Darmmukosa. Nur eines der Kinder entwickelte später eine NEC. Diese oben genannten Studien verdeutlichen, dass ein positiver Nachweis von Blut im Stuhl kein sicheres Zeichen für das Vorliegen einer NEC ist, sondern vielmehr ein Symptom, das bei verschiedenen Krankheiten vorliegen kann und keinesfalls obligat bei einer NEC vorliegen muß.

5.1.2.2.4 Pflege- und ärztpersonal

Anlaß der Untersuchung der Kontakthäufigkeiten des Pflege- und ärztpersonals zu den Kindern war die Hypothese, daß die Kinder von unterschiedlichen Personen bei bestimmten pflegerischen Maßnahmen oder ärztlichen Untersuchungen unterschiedlich stark gestreßt werden könnten. In diesem Zusammenhang sollte auch die Möglichkeit der Keimübertragung, durch unzureichende hygienische Maßnahmen beim Kontakt mit den Kindern, oder das mögliche Übersehen früher Symptome bei Untersuchungen durch die Analyse der Kontakthäufigkeiten untersucht werden. Dabei stellte sich die Frage, ob möglicherweise eine oder mehrere Personen aus der Gruppe des Pflege- oder ärztpersonals in dem beobachteten Zeitraum zu allen Kindern der NEC-Gruppe Kontakt hatten und somit gegebenenfalls zum Risiko der Kinder an NEC zu erkranken beigetragen haben könnten.

Die Analyse der Kontakthäufigkeiten ergab keine signifikanten Ergebnisse bezüglich des Umgangs der Personen des ärzte- und pflegepersonals die ausschließlich zu Kindern der NEC-Gruppe Kontakt hatten. Die detaillierte Betrachtung dieser Kontakte zeigte, daß die Mehrzahl dieser Personen nur zu einer sehr geringen Anzahl der betroffenen Kinder Verbindung hatte. Nur eine Person aus diesem Kreis hatten zu maximal der Hälfte der NEC-Kinder Kontakt. Daher ist es unwahrscheinlich, daß der Umgang dieser Person mit den in dieser Studie untersuchten Kindern zum NEC-Risiko beigetragen hat. Auch die Kontaktanalyse des Personenkreises der ausschließlich Verbindung zu Kindern der Kontrollgruppe hatte, ergab keinen Hinweis auf einen Zusammenhang, bzw. auf einen möglicherweise protektiven Einfluß dieser Personen.

Weiterhin ergab die Untersuchung der Kontakthäufigkeiten, daß einige Personen aus der Pflege- und ärztegruppe auffallend häufiger Kontakte zu NEC-Kindern hatten, jedoch nur für eine dieser Personen war das Ergebnis in unserer Analyse statistisch signifikant. Eine weitere Personen hatte auffallend häufiger (jedoch nicht statistisch signifikant) Kontakt zu den Kontrollkindern. Keine der untersuchten Personen aus der Gruppe des Pflege- und ärztpersonals hatte in dem beobachteten Zeitraum Kontakt zu allen 12 an NEC erkrankten Kindern. Mit steigender Anzahl der NEC-Kinder zu denen Kontakt bestanden, stieg auch die Anzahl der kontaktierten Kon-

trollkinder. Zusammenfassend konnte die Hypothese, daß der Kontakt der in dieser Studie untersuchten Kinder zu bestimmten Personen aus dem Kreis des Pflege- und ärztpersonals Einfluß auf das Risiko an NEC zu erkranken hatte, nicht gestützt werden.

Auch wenn die Ergebnisse dieser Studie einige auffällige Häufigkeiten von Kontakten bestimmter Personen zu einer der beiden Gruppen von Kindern zeigt, so soll die folgende nähere Betrachtung unserer Kontaktanalysen jedoch verdeutlichen, warum diese Ergebnisse sehr kritisch zu beurteilen sind.

Zunächst ist bei der Betrachtung der Ergebnisse dieser Studie zu beachten, daß nur Kontakte innerhalb des Beobachtungszeitfensters analysiert wurden, das heißt für jedes Kind maximal 10 Tage. Dabei bleiben sämtlich Kontakte zu Personen des Pflege- und ärztpersonals vor Beginn des beobachteten Zeitraumes unberücksichtigt. Es ist also nicht auszuschließen, daß Personen, die in dieser Studie auffällig häufigeren Kontakt zu Kindern der NEC-Gruppe hatten, vor dem Beobachtungszeitraum vielleicht mehr Kontakte zu den Kontrollkindern hatten. Dies gilt natürlich auch für den umgekehrten Fall, daß Personen, die häufigeren Kontakt zu den Kontrollkindern hatten, vor dem Beobachtungszeitraum eventuell mehr Kontakte zu den später erkrankten Kindern hatten.

Mit dieser Tatsache eng verbunden ist ein weiterer Überlegungsansatz: Praktisch erfahrene Krankenpfleger- und schwestern werden in vielen Fällen bevorzugt mit der Pflege kritischer oder klinisch instabiler Kinder beauftragt, was bereits im Vorfeld zu einer Häufung von Kontakten zu diesen Kindern führt. Es ist also nicht auszuschließen, daß erfahrenes Personal zunächst klinisch stabile Kinder betreut und bei Verschlechterung des Zustandes eines anderen Kindes die Pflege für dieses kritischere Kind übernommen hat. Deutlich wird diese Überlegung auch durch die Tatsache, daß in dieser Studie keine Person des ärztlichen Personals signifikant häufigere Kontakte zu Kindern der Kontrollgruppe hatte. Dies legt den Verdacht nahe, daß Ärzte/Ärztinnen erst zu bestimmten Kindern gerufen wurden, wenn sich deren klinischer Zustand verschlechtert hatte.

In dieser Studie ist ein Kontakt gleichzusetzen mit einer Dienstschicht (Früh-, Spät- oder Nachtschicht) bei dem jeweils beobachteten Kind. Daher bleibt auch nach Analyse dieser Kontakte unklar, ob nicht andere Personen aus dem Kreis des Pflege- oder ärztpersonals, die zur gleichen Zeit auf der Station tätig waren, an be-

stimmten pflegerischen oder diagnostischen Maßnahmen beteiligt waren. Mit dieser Tatsache wird das Problem der ausführlichen Dokumentation verdeutlicht. So können bei den in unserer Studie durchgeführten Analysen der Kontakte Verzerrungen durch nicht lückenlose Dokumentation nicht sicher ausgeschlossen werden. Um eine tatsächlich einwandfreie Analyse sämtlicher Kontakte zu den Kindern zu ermöglichen, müßte jede auch noch so geringe an den Kindern durchgeführte Maßnahme dokumentiert und unterzeichnet werden. Dies würde zum Beispiel auch den Kontakt zu Röntgenassistenten/innen, Laborassistenten/innen, Medizinstudenten/innen und Doktoranden, Eltern und unzähligen anderen Personen betreffen. Als problematisch erwies sich bei der Auswertung der Daten dieser Studie zusätzlich, das retrospektiv keine absolut lückenlose Dokumentation aller Dienstsichten möglich war. Für prospektive Studien wäre es zusätzlich des weiteren sinnvoll, auch Urlaubstage und Krankmeldungen des Personals in die Auswertungen mit einzubeziehen.

Auch wenn aus den Ergebnissen dieser Studie aus den oben genannten Gründen nicht zu schließen ist, daß bestimmte Personen aus dem Kreis des Pflege- und ärztepersonals zu einer Erhöhung des NEC-Risikos beigetragen haben, bleibt der Ansatz dieser Hypothese trotzdem interessant. Auch andere Studien haben die potentielle Rolle des betreuenden Personals im Zusammenhang mit dem NEC-Risiko diskutiert.

OBLADEN [108] stellte in seiner Studie die Vermutung auf, daß die unterschiedliche Häufigkeit von NEC-Fällen in verschiedenen Ländern und Krankenhäusern eventuell auch durch Unterschiede in der Pflege oder durch andere iatrogene Faktoren bedingt sein könnte. In den Studien von CHANY et al. [25] und POWELL et al. [118] wurde vermutet, daß verschiedene Bakterien oder Viren durch Kontakt mit dem Pflegepersonal übertragen werden könnten. Eine Studie von PELKE und Mitarbeitern [115] kam jedoch zu dem Ergebnis, daß bestimmte Maßnahmen der Infektionsprophylaxe (Tragen von Kitteln, Mundschutz, Hauben, Handschuhen) keinen Einfluß auf die NEC-Raten hatten. Einige Studien betonten die Wichtigkeit der Schulung des Pflegepersonals zur Erkennung früher Anzeichen einer NEC [98, 128, 134].

GERBER und Mitarbeiter [45] kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, daß ein signifikanter Zusammenhang zwischen Serien von NEC-Fällen und Krankmeldungen des Pflegepersonals bestand. Im Verlauf unserer Studie ergab sich von seiten der Pflegedienstleitung kein Hinweis auf vermehrte Krankmeldungen des Pflegepersonals.

Dabei muß jedoch berücksichtigt werden, daß uns keine genauen Daten dazu vorlagen und daher ein möglicher zeitlicher Zusammenhang mit dem Auftreten der NEC-Fälle nicht untersucht wurde.

Schließlich beschrieben GRAVEN und Mitarbeiter [47] in ihrer Studie den Einfluß bestimmter pflegerischer Maßnahmen auf die Stabilität des Zustands der betreuten Kinder. Dabei stellte sich heraus, daß 76% der hypoxischen Perioden und Bradykardie-Phasen der kleinen Neugeborenen in Assoziation mit der Ausführung pflegerischer Maßnahmen standen. Als besonders traumatisch oder „lästig“ für die Kinder wurden dabei Maßnahmen zur Pneumonieprophylaxe und endotracheale Absaugungen beschrieben, aber auch relativ „harmlose“ Maßnahmen wie das Windelwechseln und Füttern standen im Zusammenhang mit diesen instabilen Phasen. Die Autoren der Studie kamen schließlich zu dem Schluß, daß ältere, stabilere Kinder sicherlich von Berührungen durch das Personal profitieren, daß bei extrem kleinen und kranken Kindern der Kontakt jedoch auf ein Minimum an essentiellen Maßnahmen beschränkt werden sollte.

Besonders hervorzuheben ist eine Studie von SACKS und Mitarbeitern [135], die retrospektiv eine auffällige Häufung von Asystolien in der Spätschicht bei Patienten einer Intensivstation untersuchten. Die Analyse ergab einen statistisch hochsignifikanten Zusammenhang zwischen den Kreislaufstillständen und dem Kontakt zu einer bestimmten Person des Pflegepersonals. Dabei wurden verschiedene Hypothesen untersucht, die diesen Zusammenhang erklären sollten. So wurde zum Beispiel überprüft, ob die betroffene Person, im Vergleich zu den anderen Pflegekräften, eine außergewöhnlich hohe Arbeitsstundenzahl in dem entsprechenden Zeitraum hatte oder ob dieser Person die Betreuung besonders instabiler Patienten häufiger auferlegt wurde. Es wurde auch untersucht, ob Dienste in der Spätschicht mit der Applikation für Asystolien besonders prädisponierender Medikamente oder speziellen pflegerischen und therapeutischen Maßnahmen einherging. Letztlich wurde sogar überprüft, ob der festgestellte Zusammenhang vielleicht nur dadurch zu erklären war, daß die betroffene Pflegekraft besonders aufmerksam gegenüber Kreislaufinstabilitäten der Patienten war und diese somit häufiger bemerkte bzw. als solche deklarierte und therapierte. Keine der Untersuchungen konnte einen anderen Faktor als die reine Anwesenheit dieser Pflegekraft ausfindig machen, so daß letztlich die betroffene Person als (in welcher Form auch immer) auslösender Faktor für die unerklärliche Häufung der Asystolien anzunehmen war. Dieser Verdacht wurde durch den

Umstand erhärtet, daß die hohe Asystolierate in der Spätschicht nach Beendigung des Arbeitsverhältnisses dieser Pflegekraft wieder auf ein durchschnittliches Niveau zurückging. Die verschiedenen Hypothesen, die in dieser Studie untersucht wurden, um einen eventuell zufälligen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Erkrankung und dem Kontakt zu einer bestimmten Person auszuschließen, zeigen wie viele Faktoren bei der Interpretation eines noch so signifikanten Ergebnisses berücksichtigt werden müssen, und daß dennoch der Beweis für einen eindeutigen Zusammenhang oft ausbleibt.

Abschließend soll noch einmal darauf hingewiesen werden, daß die Ergebnisse unserer Studie keinen Hinweis darauf ergaben, daß Kontakte zu einer oder mehreren bestimmten Personen des Pflege- und ärztpersonals zum Risiko, an NEC zu erkranken, beigetragen haben. Selbst festgestellte Auffälligkeiten zwischen den Kontakten des Personals zu den Kindern dieser Studie sind aus oben genannten Gründen sehr kritisch zu betrachten. Für weitere Studien mit dem Schwerpunkt der Analyse von Kontakten von NEC-Kindern und Klinikpersonal sei zu empfehlen, prospektiv ausführliche, standardisierte Protokolle zur genauen Dokumentation der Daten zu erstellen.

5.2.2.2.5 Mikrobiologische Befunde

Bei der Auswertung bakteriologischer und virologischer Befunde konnte in dieser Studie kein spezifischer Erreger (also fakultativ pathogener Keim) bzw. kein spezifisches Erregermuster (im Sinne einer Mischinfektion mit mehreren opportunistischen Keimen) im Zusammenhang mit den NEC-Fällen ausfindig gemacht werden. Auch die Sepsishäufigkeit war nicht signifikant unterschiedlich in den beiden Gruppen (keines der Fälle hatten vor der Erkrankung eine Sepsis, dagegen 24% der Kontrollkinder).

Problematisch bei der Auswertung dieser Untersuchungen war jedoch, daß nicht bei allen Kindern regelmäßige mikrobiologische Kontrollen durchgeführt wurden. In dem Zeitraum von Januar 1993 bis Juni 1993 (also nur in 6 der insgesamt 16 Monate) wurden Routinekontrollen nach einem festen Schema bei allen aufgenommenen Kindern auf der Station durchgeführt. Insgesamt fielen insgesamt 30% der in die Studie aufgenommenen Kinder in diesen Zeitraum, darunter nur 2 (17%) NEC-

Kinder. Bei allen anderen Kindern wurden nur bei bereits bestehendem Verdacht auf bestimmte Infektionen die jeweils spezifischen Abstriche oder Proben genommen. Da jedoch größtenteils noch ungewiß ist, welche Keime bei den kleinen Frühgeborenen zur physiologischen Flora gezählt werden können, wäre gerade der Vergleich zu den gesunden Kontrollkindern hier von entscheidender Bedeutung.

Unsere Ergebnisse decken sich mit denen einer Reihe anderer Studien, die sich mit diesem potentiellen Risikofaktor einer infektiösen Genese der NEC beschäftigt haben. PETER und Mitarbeiter [116] untersuchten in einer prospektiven Studie von April 1993 bis März 1997 Frühgeborene auf der gleichen Neugeborenen-Intensivstation der Medizinischen Hochschule Hannover, auf der sich auch das Patientengut unserer Studie befand. In der Studie von PETER wurden, wie bereits oben erwähnt, wöchentliche mikrobiologische Kontrolluntersuchungen bei allen aufgenommenen Neugeborenen mit einem Gestationsalter unter 36 Wochen durchgeführt. Kinder die eine NEC entwickelten wurden mit je 2 Kontrollkindern gleichen Gestationsalters und gleichen Aufnahmedatums verglichen. Obwohl potentiell pathogene Keime bei allen NEC-Kindern und bei 79% der Kontrollkinder identifiziert wurden, ergab die Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied im Auftreten spezifischer Erreger oder Erregermuster zwischen Fällen und Kontrollen. Die Autoren weisen darauf hin, daß besonders bei retrospektiven Studien oft nicht zu beurteilen sei, ob identifizierte Erreger in einem kausalen Zusammenhang mit dem Auftreten von NEC-Fällen zu sehen seien oder ob diese Erreger nicht jeweils die generelle Erregerverteilung zu einem bestimmten Zeitpunkt auf einer bestimmten Intensivstation reflektieren.

Auch ROBACK und Mitarbeiter [127] kamen in ihrer Fall-Kontroll-Studie über 69 NEC-Fälle zu dem Ergebnis, daß kein signifikanter Unterschied in der Sepsirate von Fällen und Kontrollen bestand. ANDERSON und Mitarbeiter [4] untersuchten in einer Studie die möglichen Ursachen einer Serie von NEC-Fällen, bei der von 38 aufgenommenen Kindern innerhalb eines Monats 20 an einer milden NEC erkrankten. Obwohl bei dieser ungewöhnlichen Häufung von Fällen der Verdacht auf einen infektiösen Auslöser nahelag, waren sämtliche mikrobiologischen Untersuchungen von Blutkulturen, Urin und Liquor bei den Fällen negativ. Lediglich in den Stuhlproben ließen sich in einigen Fällen Erreger nachweisen, aber auch hier ergab sich ein sehr unterschiedliches Spektrum von Erregern und kein signifikanter Unterschied zu den Befunden der 18 gesunden Kontrollkinder. Auch die mikrobiologischen Untersuchungen

der Eltern und des Personals ergaben keinen Anhaltspunkt für ein auslösendes infektiöses Agens.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stehen Studien, die für sich genommen jeweils bestimmte Erreger (Clostridien, Coronaviren, Rotaviren, Enterobacter) bei den von ihnen untersuchten NEC-Gruppen isoliert haben [25, 67, 83, 118, 130]. Zusammengefaßt konnten in den Studien jedoch ebenfalls keine eindeutig identifizierbaren Erreger ausgemacht werden. REYES und Mitarbeiter [124] berichteten von einem Frühgeborenen mit rezidivierenden NEC-Symptomen, bei dem erst bei der dritten Krankenhausaufnahme die Diagnose CMV-assoziierte Enteritis aufgrund des positiven Keimnachweises im Urin gestellt werden konnte. Dieser und ähnliche Fälle verdeutlichen die Problematik der Differentialdiagnose zu anderen Enteritiden und die Schwierigkeit des Keimnachweises zum Zeitpunkt des NEC-Verdachts.

Um eine infektiöse Genese als möglichen Risikofaktor in der Entstehung der NEC zu untersuchen, sind unbedingt weitere Studien notwendig. Dabei sollten festgelegte Kriterien zur Abnahme von Abstrichen und Proben, sowohl bei betroffenen als auch bei nicht betroffenen Kindern, erstellt werden, um eine genauere Differenzierung zwischen physiologischer und pathologischer mikrobieller Flora der Neugeborenen zu ermöglichen.

5.3 Schlußfolgerungen

In unserer Studie konnte keine Erklärung für die hohe Anzahl von NEC-Fällen in der Kinderklinik der MHH im untersuchten Zeitraum gefunden werden. Besonders hervorzuheben ist, daß die Analyse der Kontakthäufigkeiten des Pflege- und ärztespersonals mit den betroffenen Kindern keinen Anhalt auf einen Zusammenhang zwischen den Kontakten und dem NEC-Risiko ergaben. Dabei muß auch erwähnt werden, daß die auffällige Erkrankungsserie sich von selbst terminiert hat, ohne daß dies auf eine spezifische präventive Maßnahme zurückgeführt werden kann. Dies war auch der Grund dafür gewesen, daß die Studie trotz insgesamt geringer Fallzahlen nicht auf einen größeren Untersuchungszeitraum ausgeweitet wurde. Selbstverständlich waren die niedrigen Fallzahlen einer der limitierenden Faktoren in der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie.

Auch wenn in dieser Studie kein einheitlicher Risikofaktor identifiziert wurde, konnten jedoch bereits bekannte Risikofaktoren (niedriges Geburtsgewicht und Gestations-

alter) und auch einige bisher nur wenig untersuchten potentiellen Risikofaktoren (Röntgenuntersuchungen, Fototherapien u.a.) für die Entstehung einer NEC zum Teil bestätigt werden. Offen bleibt, ob die in dieser Studie identifizierten Risikofaktoren tatsächlich als auslösende Faktoren für die Entstehung einer NEC gewertet werden können oder ob sie vielleicht nur als Kofaktoren im Zusammenhang mit der generellen Unreife und hohen Morbidität der Frühgeborenen zu interpretieren sind.

Abschließend kann aus den Ergebnissen dieser Studie die Schlußfolgerung gezogen werden, daß auf jeden Fall weitere Studien zur Klärung der Pathogenese der NEC, und damit zur Identifizierung von Risikofaktoren und eventueller Präventionsmaßnahmen notwendig sind. Auch die in unserer Studie untersuchte Hypothese, daß verschiedene an den Kindern durchgeführte pflegerische und diagnostische Maßnahmen einen Einfluß auf das NEC-Risiko haben könnten, sollte in weiteren Studien mit größeren Fallzahlen untersucht werden. Gegebenenfalls sind solche Fallzahlen durch Multicenter-Studien in Zusammenarbeit mit mehreren Kliniken zu erreichen. In zukünftigen Studien sollte jedoch auch berücksichtigt werden, daß die Indikationen zu bestimmten diagnostischen Maßnahmen (z.B. Blutentnahmen und Röntgenaufnahmen) zu reinen Studienzwecken streng gestellt werden sollten, da diese Maßnahmen gerade bei den kleinen Frühgeborenen schnell an deren Kompensationsgrenzen stoßen können. Eine kritische Risiko-Nutzen-Abwägung ist daher bei allen weiterführenden Studien unbedingt notwendig.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Nekrotisierende Enterokolitis zählt weltweit zu den häufigsten gastrointestinalen Notfällen auf neonatalen Intensivstationen. Trotz zahlreicher internationaler Studien war es bisher nicht möglich, die genaue Ätiologie des Krankheitsbildes zu klären. Lediglich die Frühgeburtlichkeit konnte bisher als Risikofaktor identifiziert werden.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie, in der eine ungewöhnliche Erkrankungsserie in dem Zeitraum von März 1992 bis Juni 1993 an der Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover untersucht wurde. Dabei wurden klinische Daten von 12 an NEC erkrankten Kindern mit 71 gesunden Kontrollkindern derselben Population verglichen, um Hinweise auf mögliche Risikofaktoren zu erlangen. Der Schwerpunkt der untersuchten Daten lag dabei auf potentiell streßauslösenden Faktoren wie z. B. pflegerischen Tätigkeiten, ärztlichen Untersuchungsmethoden und andere iatrogenen Maßnahmen.

Bei der Analyse der Daten konnte festgestellt werden, daß wahrscheinlich nicht nur bereits bekannte Faktoren wie ein geringes Gestationsalter (OR = 4,6, 95%-CI 1,1-17,1) und ein niedriges Geburtsgewicht (OR = 9,1, 95%-CI 2,2-40,0) eine entscheidende Rolle in der Krankheitsgenese spielen, sondern auch einige medizinische Maßnahmen an den Kindern durchaus eine pathogenetische Rolle in der Entstehung der Nekrotisierenden Enterokolitis haben könnten. So zeigten sich zum Beispiel erhebliche Unterschiede zwischen der Fallgruppe und der Kontrollgruppe bezüglich der Häufigkeit der kontrollierten Beatmung (OR = 6,6, 95%-CI 1,4-29,7), der Anzahl der Fototherapien, der Gabe von Erythrozytenkonzentraten, diagnostischer Röntgenaufnahmen und sonographischen Untersuchungen sowie in der therapeutischen Gabe von Kalziumglukonat (OR = 3,7, 95%-CI 1,0-13,6), Coffein (OR 3,4, 95%-CI 1,0-12,5) und der protektiven Gabe von Vitamin-D-Präparaten (OR = 4,0, 95%-CI 1,1-14,2).

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen in dieser Studie war es schwierig, statistisch signifikante Risikofaktoren zu identifizieren. Das kleinste entdeckbare relative Risiko für eine vorgegebene Teststärke von 80% bei einem Signifikanzniveau von 5% lag in dieser Studie bei einem Wert von 7,8 für Variablen mit einer Prävalenz von 50% in der Kontrollgruppe. Das eigentliche Ziel der Studie bestand jedoch darin, eine mögli-

che Erklärung für die ungewöhnliche Häufung von Fällen in der betroffenen Klinik zu finden. Da sich die Erkrankungsserie ohne eingreifende Maßnahmen von selbst terminierte, wurde die Studie jedoch nicht auf einen größeren Zeitraum ausgeweitet. Ein Zusammenhang zwischen den Kontakten einzelner ärztlicher Mitarbeiter oder Pflegekräften und dem Risiko an NEC zu erkranken konnte nicht festgestellt werden. Trotz dieser Einschränkungen tragen die Ergebnisse dieser Studie auf jeden Fall dazu bei, neue Denkanstöße für weitere Studien über die nach wie vor ungeklärte Pathogenese der Nekrotisierenden Enterokolitis zu geben und fordern dazu auf, kritisch über pflegerisches, diagnostisches und therapeutisches Management kleiner Unreifgeborener nachzudenken.

7. Literaturverzeichnis

1. Abramo T.J., Evans J.S., Kokomoor F.W., Katak A.D.:
Occult blood in stools and necrotizing enterocolitis. Is there a relationship?
Am J Dis Child 1988, 142: 451-2
2. Alpan G., Eyal F., Vinograd I., Udassin R., Amir G., Mogle P., Glick B.:
Localized intestinal perforations after enteral administration of indomethacin
in premature infants.
J Pediatr 1985, 106: 277-81
3. Amin H.J., Zamora S.A., McMillan D.D., Fick G.H., Decker Butzner J., Parsons
H.G., Scott R.B.:
Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature
infant.
J Pediatr 2002, 140: 425-89
4. Anderson C.L., Collin M.F., O'Keefe J.P., Challapalli M., Myers T.F., Caldwell
C.C., Ahmed G.S.S.:
A widespread epidemic of mild necrotizing enterocolitis of unknown cause.
Am J Dis Child 1984, 138: 979-83
5. Anderson D.M., Kliegman R.M.:
The relationship of neonatal alimentation practises to the occurrence of
endemic necrotizing enterocolitis.
Am J Perinatol 1991, 8: 62-7
6. Andrews D.A., Sawin R.S., Ledbetter D.J., Schaller R.T., Hatch E.I.:
Necrotizing enterocolitis in term neonates.
Am J Surg 1990, 159:507-9
7. Aynsley-Green A., Lucas A., Lawson G.A., Bloom S.R.:
Gut hormones and regulatory peptides in relation to enteral feeding,
gastroenteritis, and necrotizing enterocolitis in infancy.
J Pediatr 1990, 117: S24-S32
8. Baker R.D., Baker S.S., LaRosa K.:
Polarized Caco-2 cells. Effect of reactive oxygen metabolites on enterocyte
barrier function.
Dig Dis Sci 1995, 40: 510-8
9. Barnard J.A., Cotton R.B., Lutin W.:
Necrotizing enterocolitis. Variables associated with the severity of disease
Am J Dis Child 1985, 139: 375-7
10. Bauer C.R., Morrison J.C., Poole W.K., Korones S.B., Boehm J.J., Rigatto H.,
Zachman R.D.:
A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorti-
coid therapy.
Pediatrics 1984, 73: 682-8

11. Beeby P.J., Jeffery H.:
Risk factors for necrotizing enterocolitis: the influence of gestational age.
Arch Dis Child 1992, 67: 432-5
12. Bell M.J., Ternberg J.L., Feigin R.D., Keating J.P., Marshall R., Barton L.,
Brotherton T.:
Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical
staging.
Ann Surg 1978, 187: 1-7
13. Berseth C.L., Bisquera J.A., Paje V.U.:
Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of ne-
crotizing enterocolitis in very low birth weight infants.
Pediatrics 2003, 111: 529-34
14. Birk D., Berger D., Limmer J., Beger H.G.:
Is the elimination of endotoxin and cytokines with continuous lavage an
alternative procedure in necrotizing enterocolitis?
Acta Paediatr Suppl 1994, 396: 24-6
15. Boccia D., Stolfi I., Lana S., Moro M.L.:
Nosocomial necrotising enterocolitis outbreaks: epidemiology and control
measures.
Eur J Pediatr 2001, 160: 385-91
16. Book L.S., Herbst J.J., Atherton S.O., Jung A.L.:
Necrotizing enterocolitis in low-birth-weight infants fed an elemental formula.
J Pediatr 1975, 87: 602-5
17. Book L.S., Herbst J.J., Jung A.L.:
Comparison of fast- and slow-feeding rate schedules to the development of
necrotizing enterocolitis.
J Pediatr 1976, 89: 463-6
18. Boyle R., Nelson J.S., Stonestreet B.S., Peter G., Oh W.:
Alterations in stool flora resulting from oral kanamycin prophylaxis of
necrotizing enterocolitis.
J Pediatr 1978, 93: 857-61
19. Canioni D., Pauliat S., Gaillard J.L., Mougenot J.F., Bombard Y., Berche P.,
Schmitz J., Brousse N.:
Histopathology and microbiology of isolated rectal bleeding in neonates: the
so-called ecchymotic colitis.
Histopathology 1997, 30: 472-477
20. Caplan M.S., Hsueh W.:
Necrotizing enterocolitis: role of platelet activating factor, endotoxin, and
tumor necrosis factor.
J Pediatr 1990, 117: S47-S51

21. Caplan M.S., Miller-Catchpole R., Kaup S., Russell T., Lickerman M., Amer M., Xiao Y., Thomson R., Jr.:
Bifidobacterial supplementation reduces the incidence of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model.
Gastroenterology 1999, 117: 577-583
22. Caplan M.S., Sun X.M., Hsueh W.:
Hypoxia causes bowel necrosis in rats: the role of platelet-activating factor (PAF-acether).
Gastroenterology 1990, 99: 979-86
23. Carrion V., Egan E.A.:
Prevention of neonatal necrotizing enterocolitis.
J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990, 11: 317-23
24. Carroll D., Corfield A., Spicer R., Cairns P.:
Faecal calprotectin concentrations and diagnosis of necrotising enterocolitis
Lancet 2003, 361: 310-311
25. Chany C., Moscovici O., Lebon P., Rousset S.:
Association of coronavirus infection with neonatal necrotizing enterocolitis.
Pediatrics 1982, 69: 209-14
26. Cikrit D., Mastandrea J., Grosfeld J.L., West K.W., Schreiner R.L.:
Significance of portal vein air in necrotizing enterocolitis: analysis of 53 cases.
J Pediatr Surg 1985, 20: 425-30
27. Clark D.A., Miller M.J.S.:
Intraluminal pathogenesis of necrotizing enterocolitis.
J Pediatr 1990, 117: S64-S67
28. Cushing A.H.:
Necrotizing enterocolitis with Escherichia coli heat-labile enterotoxin.
Pediatrics 1983, 71: 626-30
29. Czyrko C., Del Pin C.A., O'Neill J.A., Jr., Peckham G.J., Ross A.J., 3rd.:
Maternal cocaine abuse and necrotizing enterocolitis: outcome and survival.
J Pediatr Surg 1991, 26: 414-21
30. Dani C., Biadaioli R., Bertini G., Martelli E., Rubaltelli F.F.:
Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study.
Biol Neonate 2002, 82: 103-8
31. de Gamarra E., Helardot P., Moriette G., Murat I., Relier J.P.:
Necrotizing enterocolitis in full-term newborns.
Biol Neonate 1983, 44: 185-92

32. Di Lorenzo M., Bass J., Krantis A.:
Use of L-arginine in the treatment of experimental necrotizing enterocolitis.
J Pediatr Surg 1995, 30: 235-41
33. Dolgin S.E., Levine R.L., Norton K.I., Marolda J.R., Parles J.G., LeLeiko N.S.:
Complete spontaneous disruption of the common bile duct: a late
complication of necrotizing enterocolitis?
J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991, 12: 379-82
34. Dvorak B., Halpern M.D., Holubec H., Williams C.S., McWilliam D.L., Dominguez J.A., Stepankovar R., Payne C.M., McCuskey R.S.:
Epidermal growth factor reduces the development of necrotizing enterocolitis
in a neonatal rat model.
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002, 282: 156-64
35. Egan E.A., Mantilla G., Nelson R.M., Eitzman D.V.:
A prospective controlled trial of oral kanamycin in the prevention of neonatal
necrotizing enterocolitis.
J Pediatr 1976, 89: 467-70
36. Eibl M.M., Wolf H.M., Fürnkranz H., Rosenkranz A.:
Prevention of necrotizing enterocolitis in low-birth-weight infants by IgA-IgG
feeding.
N Engl J Med 1988, 319: 1-7
37. Ein S.H., Shandling B., Wesson D., Filler R.M.:
A 13-year experience with peritoneal drainage under local anaesthesia for
necrotizing enterocolitis perforation.
J Pediatr Surg 1990, 25: 1034-7
38. Ernst J.A., Williams J.M., Glick M.R., Lemons J.A.:
Osmolality of substances used in the intensive care nursery.
Pediatrics 1983, 72: 347-52
39. Fanaroff A.A., Korones S.B., Wright L.L., Wright E.C., Poland R.L., Bauer
C.B., Tyson J.E., Philips J.B., 3rd, Edwards W., Lucey J.F., Catz C.S.,
Shankaran S., Oh W.:
A controlled trial of intravenous immune globuline to reduce nosocomial
infections in very-low-birth-weight infants.
N Engl J Med 1994, 330: 1107-13 ; comment in: N Engl J Med 1994, 331: 678
40. Fasching G., Höllwarth M.E., Schmidt B., Mayr J.:
Surgical strategies in very-low-birthweight neonates with necrotizing
enterocolitis.
Acta Paediatr Suppl 1994, 396:62-4
41. Fast C., Rosegger H.:
Necrotizing enterocolitis prophylaxis: oral antibiotics and lyophilized
enterobacteria vs oral immunoglobulins.
Acta Paediatr Suppl 1994, 396: 86-90

42. Finer N.N., Peters K.L., Hayek Z., Merkel C.L.:
Vitamin E and necrotizing enterocolitis.
Pediatrics 1984, 73: 387-93
43. Fotter R., Sorantin E.:
Diagnostic imaging in necrotizing enterocolitis.
Acta Paediatr Suppl 1994, 396: 41-4
44. Frisch H., Guggenbichler J.P., Menardi G.:
Die nekrotisierende Enterokolitis des Neugeborenen.
Monatsschr Kinderheilkd 1979, 127: 675-81
45. Gerber A.R., Hopkins R.S., Lauer B.A., Curry-Kane A.G., Rotbart H.A.:
Increased risk of illness among nursery staff caring for neonates with
necrotizing enterocolitis.
Pediatr Infect Dis J 1985, 4: 246-9
46. Gortner L., Limmer J., Pohlandt F., Bartmann P., Kelsch G.:
Die nekrotisierende Enterokolitis: eine 12-Jahres-Retrospektive.
Klin Pädiatr 1995, 207: 28-33
47. Graven S.N., Bowen F.W., Brooten D., Eaton A., Graven M.N., Hack M., Hall
L.A., Hansen N., Hurt H., Kavalhuna R., Little G.A., Mahan C., Morrow G., 3rd,
Oehler J.M., Poland R., Ram B., Sauve R., Taylor P.M., Ward S.E., Sommers
J.G.:
The high-risk infant environment; Part 2: the role of caregiving and the social
environment.
J Perinatol 1992, 12: 267-275
48. Grosfeld J.L., Cheu H., Schlatter M., West K.W., Rescorla F.J.:
Changing trends in necrotizing enterocolitis. Experience with 302 cases in two
decades.
Ann Surg 1991, 214: 300-7
49. Grosfeld J.L., Dalsing M.C., Hull M., Weber T.R.:
Neonatal apnea, xanthines, and necrotizing enterocolitis.
J Pediatr Surg 1983, 18: 80-4
50. Gounaris A., Alexiou N., Costalos C., Daniilidou M., Frangou E.,
Konstandellou E.:
Gut hormone concentrations in pteterm infants with necrotizing enterocolitis.
Acta Paediatr 1997, 86: 762-3
51. Gupta S.K., Burke G., Herson V.C.:
Necrotizing enterocolitis: laboratory indicators of surgical disease.
J Pediatr Surg 1994, 29: 1472-5
52. Guthrie S.O., Gordon P.V., Thomas V., Thorp J.A., Clark R.H.:
Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States.
J Perinatol 2003, 23: 278-85

53. Hakanson D.O., Oh W.:
Necrotizing enterocolitis and hyperviscosity in the newborn infant.
J Pediatr 1977, 90: 458-61
54. Halac E., Halac J., Bégué E.F., Casanas J.M., Indiveri D.R., Petit .F., Figueroa M.J., Olmas J.M., Rodriguez L.A., Obregón R.J., Martinez M.V., Grinblat D.A., Vilarronda H.O.:
Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: a controlled trial.
J Pediatr 1990, 117:132-8
55. Halpern M.D., Holubec H., Dominguez J.A., Williams C.S., Meza Y.G., McWilliam D.L., Payne C.M., McCuskey R.S., Besselsen D.G., Dvorak B.:
Up-regulation of IL-18 and IL-12 in the ileum of neonatal rats with necrotizing enterocolitis.
Pediatr res 2002, 51: 733-9
56. Harms K., Lüdtke F.E., Lepsien G., Speer C.P.:
Nekrotisierende Enterokolitis (NEC): Symptomatologie, Diagnostik und therapeutische Konsequenzen.
Langenbecks Arch Chir 1994, 379:256-63
57. Harms V.:
Biomathematik, Statistik und Dokumentation.
5. Auflage, Harms Verlag, Kiel 1988
58. Harris M.C., Costarino A.T., Jr., Sullivan J.S., 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: 105-11, comment in : J Pediatr 1994, 125: 176
59. Hatherill M., Tibby S.M., Denver L., Marsh M.J., Murdoch I.A.:
Early detection of necrotizing enterocolitis by gastrointestinal tonometry.
Acta Paediatr 1998, 87: 344-50
60. Hegyi T., Goldie E., Hiatt M.:
The protective role of bilirubin in oxygen-radical diseases of the preterm infant.
J Perinatol 1994, 14: 296-300
61. Hennekens C.H., Buring J.E.:
Epidemiology in medicine.
Little, Brown and Company, Boston/Toronto, 1987
62. Henley W.L.:
History.
In: Brown E.G., Sweet A.Y., Hrsg: Neonatal necrotizing enterocolitis: Monographs in neonatology; 1.Aufl., Grune & Stratton, New York 1980; 1-10

63. Herbst J.J., Book L.S.:
Clinical characteristics.
In: Brown E.G., Sweet A.Y., Hrsg: Neonatal necrotizing enterocolitis:
Monographs in neonatology; 1.Aufl., Grune & Stratton, New York 1980; 25-39
64. Holman R.C., Stoll B.J., Clarke M.J., Glass R.I.:
The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States.
Am J Pub Health 1997, 87: 2026-31
65. Horwitz J.R., Lally K.P., Cheu H.W., Vazquez W.D., Grosfeld J.L., Ziegler M.M.:
Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: a multicenter review.
J Pediatr Surg 1995, 30: 994-9
66. Howard F.M., Flynn D.M., Bradley J.M., Noone P., Szawatkowski M.:
Outbreak of necrotizing enterocolitis caused by *Clostridium butyricum*?
Lancet 1977, 2: 1099-1102
67. Hoy C., Millar M.R., MacKay P., Godwin P.G.R., Langdale V., Levene M.I.:
Quantitative changes in faecal microflora preceding necrotising enterocolitis in premature neonates.
Arch Dis Child 1990, 65:1057-9
68. Hsueh W., Caplan M.S., Sun X., Tan X., MacKendrick W., Gonzalez-Crussi F.:
Platelet-activating factor, tumor necrosis factor, hypoxia and necrotizing enterocolitis.
Acta Paediatr Suppl 1994, 396: 11-17
69. Hufnagel-Miller C.A., Blackmon L., Baumgart S., Pereira G.R.:
Enteral theophylline and necrotizing enterocolitis in the low-birthweight infant.
Clin Pediatr Phila 1993, 32: 647-53
70. Illing P., Hecker W.C., Holzer K.H., von Kooten H.J.:
Die operative Therapie der neonatalen nekrotisierenden Enterocolitis.
Chirurg 1991, 62: 42-6
71. Israel E.J., Schiffrin E.J., Carter E.A., Freiberg E., Walker W.A.:
Prevention of necrotizing enterocolitis in the rat with prenatal cortisone.
Gastroenterology 1990, 99: 1333-8
72. Kabeer A., Gunnlaugsson S., Coren C.:
Neonatal necrotizing enterocolitis: a 12-year review at a county hospital.
Dis Colon Rectum 1995, 38: 866-72

73. Kamitsuka M., Horton M.K., Williams M.A.:
The incidence of necrotizing enterocolitis after introducing standardized feeding schedules for infants between 1250 and 2500 grams and less than 35 weeks of gestation.
Pediatrics 2000, 105: 379-84
74. Kanto W.P., Jr., Hunter J.E., Stoll B.J.:
Recognition and medical management of necrotizing enterocolitis.
Clin Perinatol 1994, 21: 335-46
75. Kanto W.P., Jr., Wilson R., Breart G.L., Zierler S., Purohit D.M., Peckham G.J., Ellison C.:
Perinatal events and necrotizing enterocolitis in premature infants.
Am J Dis Child 1987, 141: 167-9
76. Kempley S.T., Gamsu H.R.:
Superior mesenteric artery blood flow velocity in necrotizing enterocolitis.
Arch Dis Child 1992, 67: 793-6
77. Kien C.L.:
Colonic fermentation of carbohydrate in the premature infant: Possible relevance to necrotizing enterocolitis.
J Pediatr 1990, 117: S52-S58
78. Kliegman R.M.:
Neonatal necrotizing enterocolitis: Bridging the basic science with the clinical disease.
J Pediatr 1990, 117: 833-5
79. Kliegman R.M., Fanaroff A.A.:
Necrotizing enterocolitis
N Engl J Med 1984, 310: 1093-103
80. Kliegman R.M., Fanaroff A.A.:
Neonatal necrotizing enterocolitis: a nine-year experience.
Am J Dis Child 1981, 135: 603-7
81. Kliegman R.M., Hack M., Jones P., Fanaroff A.A.:
Epidemiologic study of necrotizing enterocolitis among low-birth-weight infants.
J Pediatr 1982, 100: 440-4
82. Kliegman R.M., Walker W.A., Yolken R.H.:
Necrotizing enterocolitis: Research agenda for a disease of unknown etiology and pathogenesis.
Pediatr Res 1993, 34: 701-8
83. Kosloske A.M., Ball W.S., Jr., Umland E., Skipper B.:
Clostridial necrotizing enterocolitis.
J Pediatr Surg 1985, 20:155-9

84. Kosloske A.M., Lilly J.R.:
Paracentesis and lavage for diagnosis of intestinal gangrene in neonatal necrotizing enterocolitis.
J Pediatr Surg 1978, 13: 315-20
85. Krasna I.H., Kim H.:
Indomethacin administration after temporary ischemia causes bowel necrosis in mice.
J Pediatr Surg 1992, 27: 805-7
86. Kratz H.W., Kluitmann G., Köster R.:
Die nekrotisierende Enterokolitis des Neugeborenen.
Pädiatr Praxis 1984, 30: 583-95
87. Küttler T.:
Pharmakologie und Toxikologie
14. Auflage, Jungjohann Verlagsgesellschaft mbH, Neckarsulm 1991
88. LaGamma E.F., Ostertag S.G., Birenbaum H.:
Failure of delayed oral feeding to prevent necrotizing enterocolitis.
Am J Dis Child 1985, 139: 385-9
89. Ledbetter D.J., Juul S.E.:
Erythropoietin and the incidence of necrotizing enterocolitis in infants with very low birthweight
J Pediatr Surg 2000, 35: 178-82
90. Lemons J.A., Bauer C.R., Korones S.B., Papile L.A., Stoll B.J., Verter J., Temprosa M., Wright L.L., Ehrenkranz R.A., Fanaroff A.A., Stark A., Carlo W., Tyson J.E., Donovan E.F., Shankaran S., Stevenson D.K.:
Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network
Pediatrics 2001, 107: E1
91. Leung M.P., Chau K., Hui P., Tam A.Y.C., Chan F.L., Lai C., Yeung C.:
Necrotizing enterocolitis in neonates with symptomatic congenital heart disease.
J Pediatr 1988, 113: 1044-6
92. Lloyd J.R.:
The etiology of gastrointestinal perforations in the newborn
J Pediatr Surg 1969, 4: 77-84
93. Lucas A., Cole T.J.:
Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis.
Lancet 1991, 336: 1519-23
94. Lui K., Nair A., Giles W., Morris J., John E.:
Necrotizing enterocolitis in a perinatal center.
J Pediatr Child Health 1992, 28: 47-9

95. Major C.A., Lewis D.F., Harding J.A., Porto M.A., Garite T.J.:
Tocolysis with endomethacin increases the incidence of necrotizing enterocolitis in the low birth-weight neonate.
Am J Obstet Gynecol 1994, 170: 102-6
96. Marchildon M.B., Buck B.E., Abdenour G.:
Necrotizing enterocolitis in the unfed infant.
J Pediatr Surg 1982, 17: 620-4
97. McElhinney D.b., Hedrick H.L., Bush D.M., Pereira G.R., Stafford P.W., Gaynor J.W., Spray T.L., Wernovsky G.:
Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcome.
Pediatrics 2000, 106: 1080-7
98. Militello L., Lim L.:
Patient assessment skills: Assessing early cues of necrotizing enterocolitis.
J Perinat Neonatal Nurs 1995, 9: 42-52
99. Millar M.R., MacKay P., Levene M., Langdale V., Martin C.:
Enterobacteriaceae and neonatal necrotising enterocolitis.
Arch Dis Child 1992, 67: 53-6
100. Miller M.J.S., Adams J., Gu X., Zhang X.J., Clark D.A.:
Hemodynamic and permeability characteristics of acute experimental necrotizing enterocolitis.
Dig Dis Sci 1990, 35: 1257-64
101. Minelli L., Bernardi M., Locatelli G.:
Acute tubular necrosis in a newborn suffering from neonatal necrotizing enterocolitis.
Acta Paediatr Suppl 1994, 396: 84-5
102. Mollitt D.L., Tepas J.J., Talbert J.L.:
The role of coagulase-negative Staphylococcus in neonatal necrotizing enterocolitis.
J Pediatr Surg 1988, 23: 60-3
103. Morecroft J.A., Spitz L., Hamilton P.A., Holmes S.J.K.:
Plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor levels as predictors of disease severity and outcome in necrotizing enterocolitis.
J Pediatr Surg 1994, 29: 798-800
104. Morriss F.H., Jr., Moore M., Gibson T., West M.S.:
Motility of the small intestine in preterm infants who later have necrotizing enterocolitis.
J Pediatr 1990, 117: S20-S23
105. Mufti P., Bhutta Z.A.:
Necrotizing enterocolitis in infants weighing less than 2000 g.
J Pak Med Assoc 1992, 42: 37-9

106. Musemeche C.A., Caplan M., Hsueh W., Sun X., Kelly A.:
Experimental necrotizing enterocolitis: the role of polymorphonuclear neutrophils.
J Pediatr Surg 1991, 26: 1047-50
107. Musemeche C.A., Reynolds M.:
Necrotizing enterocolitis following intrauterine blood transfusion.
J Pediatr Surg 1991, 26: 1411-2
108. Obladen M.:
Nekrotisierende Enterokolitis. Pathogenese und iatrogene Faktoren.
Monatsschr Kinderheilkd 1986, 134: 515-9
109. Obladen M., Mutz A.:
Orale Medikation bei Frühgeborenen? Physikalische Eigenschaften flüssiger Handelspräparate.
Monatsschr Kinderheilkd 1985, 133: 669-74
110. Ostertag S.G., LaGamma E.F., Reisen C.E., Ferrentino F.L.:
Early enteral feeding does not effect the incidence of necrotizing enterocolitis.
Pediatrics 1986, 77: 275-80
111. Overturf G.D., Sherman M.P., Scheifele D.W., Wong L.C.:
Neonatal necrotizing enterocolitis associated with delta-toxin-producing methicillin-resistant Staphylococcus aureus.
Pediatr Infect Dis J 1990, 9: 88-91
112. Owen J., Baker S.L., Hauth J.C., Goldenberg R.L., Davis R.O., Copper R.L.:
Is indicated or spontaneous preterm delivery more advantageous for the fetus?
Am J Obstet Gynecol 1990, 163: 868-70
113. Parilla B.V., Grobman W.A., Holtzman R.B., Thomas H.A., Dooley S.L.:
Indomethacin tocolysis and risk of necrotizing enterocolitis.
Obstet Gynecol 2000, 96: 120-3
114. Pear B.L.:
Pneumatosis intestinalis: A review.
Radiology 1998, 207: 13-19
115. Pelke S., Ching D., Easa D., Melish M.E.:
Gowning does not effect colonization or infection rates in a neonatal intensive care unit.
Arch Pediatr Adolesc Med 1994, 148: 1016-20
116. Peter C.S., Feuerhahn M., Bohnhorst B., Schlaud M., Ziesing S., von der Hardt H., Poets C.F.:
Necrotising enterocolitis: Is there a relationship to specific pathogens?
Eur J Pediatr 1999, 158: 67-70

117. Pohlandt F.:
Prophylaxe und Behandlung der nekrotisierenden Enterokolitis des
Neugeborenen aus pädiatrischer Sicht.
Z Kinderchir 1990, 45: 267-72
118. Powell J., Bureau M.A., Paré C., Gaildry M.L., 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: 1152-4
119. Powell R.W., Dyess D.L., Luterman A., Simon N.P., Ramenofsky M.L.:
Necrotizing enterocolitis in multiple-birth infants.
J Pediatr Surg 1990, 25:319-21
120. Radhakrishnan J., Blechman G., Shrader C., Patel M.K., Mangurten H.H.,
McFadden J.C.:
Colonic strictures following successful medical management of necrotizing
enterocolitis: a prospective study evaluating early gastrointestinal contrast
studies.
J Pediatr Surg 1991, 26: 1043-6
121. Rauter L., Startinig B., Mutz I.:
Wasserstoffbestimmung in der Ausatemluft von Frühgeborenen bei Verdacht
auf nekrotisierende Enterokolitis.
Monatsschr Kinderheilkd 1992, 140: 296-9
122. Rayyis S.F., Ambalavanan N., Wright L., Carlo W.A.:
Randomized trial of „slow“ versus „fast“ feed advancements on the incidence
of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants.
J Pediatr 1999, 134: 293-7
123. Rencken I.O., Sola A., al-Ali F., Solano J.P., Goldberg H.I., Cohen P.A.,
Gooding C.A.:
Necrotizing Enterocolitis: Diagnosis with CT examination of urine after admi-
nistration of iodinated water-soluble contrast material.
Radiology 1997, 205: 87-90
124. Reyes C., Pereira S., Warden M.J., Silis J.:
Cytomegalovirus enteritis in a premature infant.
J Pediatr Surg 1997, 32: 1545-7
125. Repgen R., Harms E., Jorch G., Willital G.H.:
Die nekrotisierende Enterokolitis. Analyse einer Erkrankungsserie.
Klin Pädiatr 1992, 204:10-5
126. Ricketts R.R.:
The role of paracentesis in the management of infants with necrotizing
enterocolitis.
Am Surgeon 1986, 52: 61-5

127. Roback S.A., Foker J., Frantz I.F., Hunt C.E., Engel R.R., Leonard A.S.:
Necrotizing enterocolitis: An emerging entity in the regional infant intensive care.
Arch Surg 1974, 109: 314-9
128. Roberts P.M.:
NEC: etiology, treatment, prevention, and nursing.
Crit Care Nurse 1990, 10: 38-9, 47-54
129. Roig J.C., Burchfield D.J.:
Term neonates with hemolytic disease of the newborn and necrotizing enterocolitis: a report of two cases.
J Perinatol 1994, 14: 201-3
130. Rotbart H.A., Levin M.J., Yolken R.H., Manchester D.K., Jantzen J.:
An outbreak of rotavirus-associated neonatal necrotizing enterocolitis.
J Pediatr 1983, 103: 454-9
131. Rotbart H.A., Nelson W.L., Glode M.P., Triffon T.C., Kogut S.J.M., Yolken R.H., Hernandez J.A., Levin M.J.:
Neonatal rotavirus-associated necrotizing enterocolitis: case control study and prospective surveillance during an outbreak.
J Pediatr 1988, 112: 87-93
132. Rousset S., Moskovici O., Lebon P., Barbet J.P., Helardot P., Macé B., Bargy F., Vinh L.T., Chany C.:
Intestinal lesions containing coronavirus-like particles in neonatal necrotizing enterocolitis: an ultrastructural analysis.
Pediatrics 1984, 73: 218-24
133. Rowe M.I., Reblock K.K., Kurkchubasche A.G., Healey P.J.:
Necrotizing enterocolitis in the extremely low birth weight infant.
J Pediatr Surg 1994, 29: 987-91
134. Rushton C.H.:
Necrotizing enterocolitis, Part 2: Treatment and nursing care.
Am J Matern Child Nurs 1990, 15: 309-13
135. Sacks J.J., Stroup D.F., Will M.L., Harris E.L. Israel E.:
A nurse-associated epidemic of cardiac arrests in an intensive care unit.
J American Medical Association 1988, 259: 689-695
136. Santulli T.V., Schullinger J.N., Heird W.C., Gongaware R.D., Wigger J., Barlow B., Blanc W.A., Berdon W.E.:
Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases.
Pediatrics 1975, 55: 376-87
137. Scheifele D.W.:
Role of bacterial toxins in neonatal necrotizing enterocolitis.
J Pediatr 1990, 117: S44-S46

138. Schlesselman J.J.:
Monographien in Epidemiologie und Biostatistics. Case control studies.
Design, Conduct, Analysis.
Oxford University Press, NY, Oxford 1982
139. Shanbhoque L.K.R., Tam P.K.H., Lloyd D.A.:
Necrotizing enterocolitis following operation in the neonatal period.
Br J Surg 1991, 78:1045-7
140. Shorter N.A., Liu J.Y., Mooney D.P., Harmon B.J.:
Indomethacin-associated bowel perforations: A study of possible risk factors.
J Pediatr Surg 1999, 34: 442-4
141. Smith S.D., Tagge E.P., Miller J., Cheu H., Sukarochana K., Rowe M.I.:
The hidden mortality in surgically treated necrotizing enterocolitis: fungal
sepsis.
J Pediatr Surg 1990, 25: 1030-3
142. Stanford A., Upperman J.S., Boyle P., Schall L., Ojimba J.I., Ford H.R.:
Long-term follow-up of patients with necrotizing enterocolitis
J Pediatr Surg 2002, 37: 1048-50
143. Stringer M.D., Brereton R.J., Drake D.P., Kiely E.M., Capps S.N., Spitz L.:
Recurrent necrotizing enterocolitis.
J Pediatr Surg 1993, 28: 979-81
144. Thilo E.H., Lazarte R.A., Hernandez J.A.:
Necrotizing enterocolitis in the first 24 hours of life.
Pediatrics 1984, 73: 476-80
145. Todd J.C., 3rd, Poulos N.D., Mollitt D.L.:
The effect of endotoxin on neonatal erythrocyte intracellular calcium
concentration.
J Pediatr Surg 1994, 29: 805-7
146. Touloukian R.J.:
Neonatal necrotizing enterocolitis: an update on etiology , diagnosis, and
treatment.
Surg Clin North Am 1976, 56: 281-98
147. Uauy R.D., Fanaroff A.A., Korones S.B., Phillips E.A., Phillips J.B., Wright L.L.:
Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and
clinical correlates.
J Pediatr 1991, 119: 630-8
148. Udall J.N., Jr.:
Gastrointestinal host defense and necrotizing enterocolitis.
J Pediatr 1990, 117: S33-S43

149. Vinocur P., Stine M.J.:
Risk factors for late-onset necrotizing enterocolitis.
Indiana Med 1990, 83: 478-80
150. Wang-Rodriguez J., Fry E., Fiebig E., Lee T.H., Busch M., Mannino F.,
Lane T.A.:
Immune response to blood transfusion in very-low-birthweight infants.
Transfusion 2000, 40: 25-34
151. Wijnberger L.D., Mostert J.M., vanDam K.I., Mol B.W., Brouwers H., Visser
G.H.:
Comparison of single and repeated antenatal corticosteroid therapy to prevent
neonatal death and morbidity in the preterm infant.
Early Hum dev 2002, 67: 29-36
152. Willis D.M., Chabot J., Radde I.C., Chance G.W.:
Unsuspected hyperosmolality of oral solutions contributing to necrotizing
enterocolitis in very-low-birth-weight infants.
Pediatrics 1977, 60: 535-8
153. Wilson R., Kanto W.P., Jr., McCarthy B.J., Burton A., Lewin P., Feldman R.A.:
Age at onset of necrotizing enterocolitis: an epidemiologic analysis.
Pediatr Res 1982, 16: 82-4
154. Wiswell T.E., Robertson C.F., Jones T.A., Tuttle D.J.:
Necrotizing enterocolitis in full-term infants. A case control study.
Am J Dis Child 1988, 142: 532-5
155. Wolf H.M., Eibl M.M.:
The anti-inflammatory effect of an oral immunoglobulin (IgA-IgG) preparation
and its possible relevance for the prevention of necrotizing enterocolitis.
Acta Paediatr Suppl 1994, 396: 37-40

Stammdaten	
Name:	
Vorname:	
Identifikationsnummer:	
Geburtsdatum:	
Geschlecht:	(1) männlich (2) weiblich
Nationalität:	(1) deutsch (2) andere
BELL-Status:	(0) Kontrolle (1) Stadium I (2) Stadium II (3) Stadium III
Datum NEC-Diagnose:	am ... Lebenstag
NEC-OP:	(0) nein (1) ja
NEC-Symptome:	(0) keine (1) mild (2) schwer
Gestationsalter:	 Schwangerschaftswoche
Geburtsgewicht:	g
Geburtslänge:	cm
Kopfumfang:	cm
Mehrling:	(1) Einling (2) Zwillling (3) Drilling (4) Vierling
Nabelschnur-pH:	
APGAR:	1 Min: ... 5 Min: ... 10 Min: ...
Entbindungsmodus:	(1) spontan (2) Sectio
Aufnahmedatum:	
Aufnahmegewicht:	g
Entlassungs-/Verlegungsdatum:	nach:
VOR ZEITFENSTER / VORERKRANKUNGEN:	
Lungenreifebehandlung:	(0) nein (1) präpartal (2) postpartal (3) prä-und postpartal
Atemnotsyndrom:	(0) nein Stadium (1) (2) (3) (4)
Erythrozytenkonzentrate:	(0) keine (1) ja: Anzahl: ...
FFP:	(0) keine (1) ja: Anzahl: ...
Thrombozytenkonzentrate	(0) keine (1) ja: Anzahl: ...
Nabelarterienkatheter:	(0) nein (1) ja
Nabelvenenkatheter:	(0) nein (1) ja
PDA:	(0) nein (1) ohne Therapie (2) mit Therapie
Antibiotika:	(0) nein (1) Kombination:
Beatmung:	(0) nein (1) Halbtage: ...
NCPAP:	(0) nein (1) Halbtage: ...
Sauerstoffmaske:	(0) nein (1) Halbtage: ...
Fototherapien:	(0) nein (1) ja: Stunden: ...
Röntgenaufnahmen:	(0) nein (1) ja: Anzahl: ...
Sonographien:	(0) nein (1) ja: Anzahl: ...
Immunglobulingabe:	(0) nein (1) ja
Sepsis:	(0) nein (1) ja: Erreger:.....
Nahrungsbeginn p.o.:	 Lebenstag
Nahrungsart:	
Muttermilchgabe:	(0) nein (1) ja
Medikamente:	
Bakteriologie-/Virologiebefunde:	
NEC-Kind: Verlauf	
Sonstiges:	

Verlaufsdaten 1					
Patienten-Identifikationsnummer:					
Verlaufstag	1	2	3	4	5 ⇒
Datum					
Gewicht (g)					
Antibiotika (keine/p.o./i.v.)					
Kombination:					
Medikamente (p.o./i.v.)					
Calciumgluconat					
Coffein					
Theophyllin					
Phosphat					
Vigantollette					
Multibionta					
Eisenpräparate					
Chloralhydrat					
Luminal					
sonstige:					
Ery-Konzentrate					
FFP					
Thrombozytenkonzentrate					
Hb					
Hkt					
CRP					
NEC-Symptome					
Beatmung/NCPAP/Maske					
Haemocult					
Bakteriologie/Virologie					

[illegible]

Danksagung

Herrn PD Dr. Martin Schlaud aus der Abteilung Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung (jetzt Robert-Koch-Institut, Berlin) danke ich sehr für die hervorragende Betreuung und die hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. J. Seidenberg und Herrn Prof. Dr. C. Poets, ehemals Kinderklinik der MHH, möchte ich für die freundliche Unterstützung und Zusammenarbeit danken.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. H. Hecker aus dem Zentrum Biometrie danke ich für die hilfreiche Unterstützung bei der Erfassung und Verarbeitung der Daten.

Herrn Dr. I. Steinmetz aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene möchte ich ebenfalls für die hilfreiche Unterstützung und Beratung danken.

Auch den Mitarbeitern des Medizinischen Hochschulrechenzentrums danke ich für die unentbehrliche Unterstützung bei der Datenerhebung.

Der Pflegedienstleitung, dem Pflegepersonal und den ärztlichen Mitarbeitern der Neugeborenen-Intensivstation danke ich besonders für die hervorragende Mitarbeit bei der Erhebung der Personaldaten.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Sylvia Hackbarth
Lambertistr.34
26121 Oldenburg
geb.: 22.01.1970, Hannover
ledig

Schulabschluß:

1989 Sophienschule, Hannover

Hochschulbildung:

1989 - 1997	Med. Hochschule Hannover
1991	Physikum
1992	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1996	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1997	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Akademisches Auslandsjahr:

1994 - 1995 University of Wales College of Medicine
Cardiff / Wales, England

Praktisches Jahr:

1996 - 1997 Chirurgie; Yeovil District Hospital, Somerset, GB
Anästhesiologie; Vinzenzkrankenhaus, Hannover
Innere Medizin; Med. Hochschule Hannover

Berufspraxis:

01/1998 – 06/1999	Ärztin im Praktikum - Ev. Krankenhaus Oldenburg Abteilung Anästhesiologie und Intensivmedizin
07/1999 - 09/2001	Assistenzärztin – Kreiskrankenhaus Aurich Abteilung Anästhesiologie und Intensivmedizin
10/2001 – 04/2003	Assistenzärztin – Pius-Hospital Oldenburg Abteilung Anästhesiologie und Intensivmedizin
seit 05/2003	Assistenzärztin – Kreiskrankenhaus Aurich Abteilung Anästhesiologie und Intensivmedizin

Oldenburg, den 15.01.2004

Erklärung nach § 2 Abs. 2 Nrn. 5 und 6 der Promotionsordnung

Ich erkläre, daß ich die der Medizinischen Hochschule Hannover zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) -
Analyse einer Erkrankungsserie in der Kinderklinik der
Medizinischen Hochschule Hannover

in der Abteilung Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der
Medizinischen Hochschule Hannover

unter Betreuung von PD Dr. M. Schlaud

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine
anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keiner
in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur
Promotion eingereicht, noch diese oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Oldenburg, den 15.01.2004