

Diplomarbeit

Kurz- und Langzeit-Outcome von Früh- und Reifgeborenen mit nekrotisierender Enterokolitis

**Eine retrospektive Untersuchung am Kinderzentrum Graz
aus den Jahren 2007-2017**

eingereicht von

Elisabeth Regitnig

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für Neonatologie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Bernhard Resch

und

Dr. MaHM Gert Warncke

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 15.9.2020

Elisabeth Regitnig eh

Danksagungen

Vielen Dank an meine Diplomarbeitsbetreuer Herrn Dr. Warncke und Herrn Univ. Prof. Dr. Resch, der mich in allen Phasen der Diplomarbeit mit hilfreichen Ratschlägen und schneller Beantwortung meiner Fragen unterstützt hat.

Vielen Dank auch an meine Familie, die mich während des gesamten Studiums in jeglicher Hinsicht unterstützt hat, und an meine Freunde, die immer für mich da sind.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Glossar und Abkürzungen	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Tabellenverzeichnis	vii
Zusammenfassung	viii
Abstract	x
1 Einleitung – Die nekrotisierende Enterokolitis	1
1.1 Basisinformation – Das Frühgeborene	1
1.2 Definition, Epidemiologie	3
1.3 Risikofaktoren, Pathogenese	5
1.3.1 Mikrobielle Besiedelung des Darms	6
1.3.2 Unreife des Immunsystems	7
1.3.3 Intestinale Unreife, Barrierefunktion	9
1.3.4 Perfusionsstörungen	10
1.3.5 Hypoxie und Ischämie	11
1.4 Klinische Symptomatik	11
1.5 Diagnostik	14
1.5.1 Bildgebende Diagnostik	14
1.5.2 Laborchemische Diagnostik	17
1.5.3 Biomarker aus Urin oder Stuhl	18
1.6 Therapie	19
1.6.1 Konservative Therapie	20
1.6.2 Chirurgische Therapie	22
1.6.3 Postoperative Therapie, Nahrungsaufbau	26
1.7 Prävention	28
1.7.1 Muttermilch	29
1.7.2 Probiotika	30
1.7.3 NEK-Prophylaxe an der NICU Graz	31
1.8 Prognose, Outcome	32
1.8.1 Kurzzeitkomplikationen	32
1.8.2 Langzeitkomplikationen	34
1.8.3 Fazit	40
1.9 Differenzialdiagnosen	41
1.9.1 Fokale intestinale Perforation, FIP	41
1.9.2 Kuhmilchproteinintoleranz	42
1.9.3 Infektiöse Enteritiden	42
1.9.4 Intestinale Obstruktion	43
1.9.5 Aganglionose	44
1.9.6 Neonataler Gasbrand durch Clostridium perfringens	45
1.10 Fragestellung	45
2 Material und Methoden	46
3 Ergebnisse – Resultate	48
4 Diskussion	55
4.1 Studienpopulation, Mortalität	55
4.2 Vergleich NEKkons – NEKchirurg	57
4.3 Kurzzeit - Outcome	57
4.4 Langzeit - Outcome	59

4.4.1	Outcome im Alter von 2 Jahren	59
4.4.2	Outcome zum letzten bekannten Entwicklungszeitpunkt	62
4.5	Limitationen	64
	Literaturverzeichnis	65

Glossar und Abkürzungen

AGA	appropriate for gestational age
Bayley-II	Bayley Scale of Infant Development, zweite Version
Bayley-III	Bayley Scale of Infant Development, dritte Version
BW	birth weight, Geburtsgewicht
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CPAP	continuous positive airway pressure
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DIC	disseminierte intravaskuläre Koagulation
EGF	Epidermal Growth Factor
evtl.	eventuell
FIP	fokale intestinale Perforation
GA	Gestationsalter
i.v.	intravenös
I-FABP	intestinal fatty acid-binding protein
IGF	Insulin-like Growth Factor
IL-10	Interleukin 10
IL-8	Interleukin 8
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
KDS	Kurzdarmsyndrom
kg	Kilogramm
LBW	low birth weight infant
LGA	large for gestational age
Mb.	Morbus
MDI	Mental Developmental Index
MDM	medizinisches Datenmanagement
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
NEK	nekrotisierende Enterokolitis
NEKchirurg	chirurgisch behandelte NEK- PatientInnen
NEKkons	konservativ behandelte NEK- PatientInnen
NICU	neonatal intensive care unit
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OP	Operation
p.o.	per os
PAF-AH	Platelet-activating Factor Acetylhydrolase
PDA	persistierender Ductus Arteriosus
PDI	Psychomotor Developmental Index
PPD	primäre Peritonealdrainage
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
SGA	small for gestational age
TGF- β	Transforming Growth Factor beta
TLR	Toll-like Rezeptor
Univ.	Universität
VLBW	very low birth weight
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: intrauterines Gewichtswachstum nach Hohenauer, im Anfangsteil leicht modifiziert (1)	1
Abbildung 2: NEK-Patient mit abdomineller Distension und blaugrau verfärbter Bauchwand (14)	12
Abbildung 3: anterior-posteriore Röntgenaufnahme des Abdomens. Roter Pfeil: Pneumatosis intestinalis, blauer Pfeil: Portalvenengas (31).....	15
Abbildung 4: Abdominelle Sonographie. Ansicht von mehreren Darmschlingen mit intramuraler Luft, die von freier Flüssigkeit umgeben sind. Die intramurale Luft zeigt sich typisch hyperechogen und granuliert (27)	16
Abbildung 5: Therapieschema nach Lin (5).....	20
Abbildung 6: multifokale NEK bei Laparotomie (42)	23
Abbildung 7: Flow-chart Patientenrekrutierung 2007 - 2017 am Kinderzentrum Graz mit definitiver NEK Diagnose (Stadium \geq IIa).....	49
Abbildung 8: durchschnittliche Dauer Krankenhausaufenthalt und mechanische Beatmung der Gruppen NEKkons und NEKchirurg sowie Mortalität der Gruppen NEKkons, NEKchirurg und Reifgeborene.....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gewichtskategorien (1).....	1
Tabelle 2: NEK-Einteilung nach den Kriterien von Bell und MitarbeiterInnen, modifiziert von Walsh und Kliegman (4)	13
Tabelle 3: NEK-Prophylaxe an der neonatologischen Intensivstation der Universitätsklinik Graz (56).....	31
Tabelle 4: perinatale Daten der NEKchirurg-PatientInnen.....	50
Tabelle 5: Komorbiditäten der NEKchirurg-PatientInnen.....	52
Tabelle 6: Kurzzeit-Outcome der überlebenden NEKchirurg-PatientInnen	53
Tabelle 7: neurologisches Outcome der Gesamtgruppe (NEKkons- und NEKchirurg-PatientInnen) im Alter von 2 Jahren und zum Letztzeitpunkt der Entwicklung	53

Zusammenfassung

Fragestellung: Die nekrotisierende Enterokolitis ist eine schwere Erkrankung und die häufigste Ursache für gastrointestinale und kinderchirurgische Notfälle bei Frühgeborenen. Die Mortalitätsrate ist hoch, und vor allem bei chirurgisch behandelten PatientInnen können schwere Folgeschäden wie neurologische Defizite oder ein Kurzdarmsyndrom auftreten. Diese Studie soll einen Überblick über das Kurz- und Langzeit-Outcome der NEK-PatientInnen bieten, die von 2007-2017 am Kinderzentrum Graz behandelt wurden. Aus den erhobenen Daten werden die Mortalität und das Ausmaß und die Häufigkeit von Komplikationen und Folgeschäden ermittelt.

Methodik: In diese retrospektive Studie wurden Frühgeborene mit einer NEK im Bell-Stadium \geq IIa eingeschlossen, die zwischen 2007 und 2017 am Kinderzentrum des LKH Universitätsklinikum Graz behandelt wurden. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK-Nummer 32-120 ex 19/20). Die PatientInnen wurden in eine konservativ behandelte Gruppe NEKkons und in eine chirurgisch behandelte Gruppe NEKchirurg unterteilt. Für beide Gruppen wurden perinatale Daten und das Kurzzeit-Outcome (NEK-Rezidiv, Kurzdarmsyndrom, Narbenstrikturen mit Ileus, Stoma-Revision) erhoben. Abschließend wurde das Langzeit-Outcome im Alter von 2 Jahren und zum letzten bekannten Entwicklungszeitpunkt anhand von Daten aus der Bayley 2 bzw. 3 - Testung ermittelt.

Ergebnisse: Es wurden 21 Frühgeborene erfasst. Das durchschnittliche Gestationsalter lag bei 28 Wochen, und das durchschnittliche Geburtsgewicht war 1 073 Gramm. 90% (19/21) der NEK-PatientInnen wurden chirurgisch behandelt, und bei 2/3 der StudienteilnehmerInnen (14/21) lag eine Darmperforation vor. Die Gesamtmortalität lag bei 43% (9/21), alle verstorbenen Kinder wurden chirurgisch behandelt. In der NEKchirurg-Gruppe traten häufiger Komorbiditäten wie IVH, PVL oder BPD und Kurzzeit-Komplikationen auf. Diese Ergebnisse entsprechen der aktuellen Studienlage. Zum letzten bekannten Testzeitpunkt im Alter von durchschnittlich 5 Jahren waren 63% (5/8) der Kinder, von denen Langzeitdaten vorlagen, altersentsprechend entwickelt. Bei 38% (3/8) der Kinder lag ein Entwicklungsrückstand vor. Es traten in keinem Fall eine mentale Retardierung,

Athetose, Zerebralparese, Seh- oder Hörstörung oder ein Anfallsleiden auf. Die Aussagekraft der Studie wird durch die geringe Anzahl der StudienteilnehmerInnen und die teils unvollständige Dokumentation limitiert.

Schlussfolgerung:

Es gab von 2007-2017 nur wenige Frühgeborene, die wegen einer NEK am Kinderzentrum des LKH Graz behandelt wurden. Ein sehr großer Teil der PatientInnen wurde chirurgisch therapiert, und viele Kinder hatten eine Darmperforation (Bell-Stadium IIIb). Die Mortalitätsrate war hoch. Bei den überlebenden Kindern zeigte sich ein gutes Kurz- und Langzeit-Outcome.

Abstract

Background: Necrotizing enterocolitis is a severe disease and the most common cause for gastrointestinal and paediatric surgery emergencies in preterm infants. Especially in surgically treated patients, severe short- and long term complications may occur. This study aims to provide an overview of the short- and long term outcome of NEC patients that were treated at the child care centre of the LKH university medical centre of Graz between 2007 and 2017.

Methods: In this retrospective study, preterm infants suffering from NEC with Bell-stage \geq IIa that were treated at the child care centre of the LKH university medical centre of Graz between 2007 and 2017 were included. The study protocol was approved by the ethics committee of the Medical University Graz (Number 32-120 ex 19/20). The patients were divided into a conservatively treated group NEKkons and a surgically treated group NEKchirurg. For both groups, perinatal data and data concerning the short term outcome (recurrence of NEC, short bowel syndrome, strictures resulting in an ileus, stoma revision) was collected. Lastly, data concerning the long term outcome at the age of 2 years and at the last known development period was collected based on test results of the Bayley 2 and 3 – tests.

Results: In this study, 21 preterm infants were included. The mean gestational age was 28 weeks and the mean birth weight was 1 073 grams. 90% (19/21) of the patients were treated surgically, and in 2/3 of the participants (14/21), there was an intestinal perforation. Overall morbidity was 43% (9/21), and all deceased children were treated surgically. Comorbidities like IVH, PVL or BPD as well as short term complications were more common in the surgically treated group. These results are concordant with other recent studies. At the last known development period, the mean age was 5 years. 63% (5/8) children were age appropriated developed. In 38% (3/8) children, there was a developmental delay. There were no cases of mental retardation, athetosis, cerebral palsy, visual or hearing impairments or seizures. The conclusiveness of the study is limited by the small study population and the partially incomplete documentation.

Conclusion: From 2007 to 2017, there were only a few preterm infants that were treated at the childcare centre of the LKH Graz because of necrotizing enterocolitis. The majority of the patients was treated surgically, and many children had an intestinal perforation (Bell stage IIIb). Overall mortality was high. In the surviving children, there was a good short and long term outcome.

1 Einleitung – Die nekrotisierende Enterokolitis

1.1 Basisinformation – Das Frühgeborene

Von einem Frühgeborenen spricht man, wenn das Kind vor der 37. vollendeten Schwangerschaftswoche geboren wurde oder das Gestationsalter <260 Tage ist. Beim Gestationsalter handelt es sich um die Schwangerschaftsdauer, gerechnet vom 1. Tag der letzten Regelblutung der Mutter bis zur Geburt des Kindes. Ein reifes Neugeborenes wird zwischen der vollendeten 37. Woche und dem Ende der 41. Woche geboren und hat ein Gestationsalter von 260-293 Tagen (1).

Frühgeborene können nach Gestationsalter in extremly preterm (<28 Wochen), very preterm (28 - <32 Wochen) und moderate preterm (32 - <37 vollendete Schwangerschaftswochen) unterteilt werden (2). Neben dem Alter kann man Neugeborene auch nach dem Gewicht einteilen (1).

Hypertrophe Neugeborene LGA: large for gestational age	Geburtsgewicht >90. Perzentile
Eutrophe Neugeborene AGA: appropriate for gestational age	Geburtsgewicht 10.-90. Perzentile
Hypotrophe Neugeborene SGA: small for gestational age	Geburtsgewicht <10. Perzentile
Untergewichtige Neugeborene LBW: low birth weight infant	Geburtsgewicht <2500 g
Sehr untergewichtige Neugeborene VLBW: very low birth weight infant	Geburtsgewicht <1500 g

Tabelle 1: Gewichtskategorien (1)

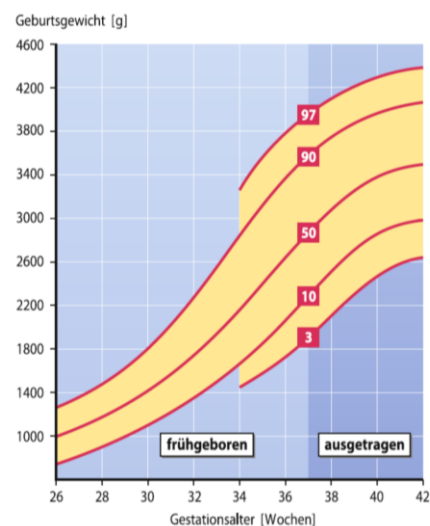


Abbildung 1: intrauterines Gewichtswachstum nach Hohenauer, im Anfangsteil leicht modifiziert (1)

Frühgeburten sind häufig, im Jahr 2010 machten sie schätzungsweise 11,1% aller Lebendgeburten aus. Sie können spontan sein oder medizinisch herbeigeführt werden (2).

Es gibt viele Gründe für eine spontane Frühgeburt. Mütterliche Risikofaktoren sind unter anderem ein höheres Alter, chronische Erkrankungen wie Diabetes, Anämie und Hypertension, Depressionen sowie genetische und epigenetische Faktoren. Neben Infektionen wie urogenitalen Infekten, HIV oder Syphilis sind auch Mehrlingsschwangerschaften, die oft nach in vitro Befruchtung vorkommen, ein wichtiger Risikofaktor. Bei mehr als einem Kind ist die Wahrscheinlichkeit für Frühgeburtlichkeit 10 Mal höher als bei einer Einlingsschwangerschaft. Auch mütterliches Risikoverhalten wie exzessiver Alkoholkonsum, Rauchen, Stress und schwere körperliche Belastung kann den Geburtszeitpunkt beeinflussen (2).

Eine medikamentöse Geburtseinleitung oder ein Kaiserschnitt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche werden notwendig, wenn Mutter oder Kind gefährdet sind. Häufige Gründe für eine medizinisch herbeigeführte Frühgeburt sind schwere Präeklampsie, vorzeitige Plazentalösung, Uterusruptur, fetal distress und eine intrauterine Wachstumsretardierung mit auffälligen Tests (2).

Weil Frühgeborene im Vergleich zu Reifgeborenen eine höhere Mortalitätsrate haben und im Langzeitverlauf schwerwiegende Folgeschäden auftreten können, ist man bemüht, eine vorzeitige Geburt, falls möglich, hinauszuzögern. Je unreifer das Neugeborene ist, desto gravierender sind die negativen Folgen. Aber auch bei verhältnismäßig reifen Frühgeborenen, die zwischen der 34. und 36. Schwangerschaftswoche geboren werden, zeigen sich ein schlechteres entwicklungsneurologisches Outcome, schlechtere Schulleistungen und ein erhöhtes Risiko für Zerebralparese. In fast allen Ländern mit hohem oder mittlerem Einkommen ist Frühgeburtlichkeit die führende Todesursache bei Kindern (2).

1.2 Definition, Epidemiologie

Bei der nekrotisierenden Enterokolitis, die auch als NEK bezeichnet wird, handelt es sich um eine akut auftretende, entzündliche Erkrankung des Dün- und Dickdarms (3). Sie kann fleckenförmig bis kontinuierlich auftreten (4) und ist die häufigste Ursache für gastrointestinale und kinderchirurgische Notfälle bei Frühgeborenen (3). Fast immer sind Früh- und Neugeborene auf Intensivstationen betroffen (4). Es sind keine pränatalen Fälle oder an NEK erkrankte Totgeburten bekannt (5).

Insgesamt wird die NEK-Inzidenz mit ungefähr 1 auf 1000 Lebendgeburten angegeben (6). Das Risiko für das Auftreten einer NEK und die Wahrscheinlichkeit eines schweren Krankheitsverlaufs sind umso höher, je niedriger das Geburtsgewicht und das Gestationsalter sind (5). Bei Kindern, die auf einer neonatologischen Intensivstation behandelt werden, liegt die NEK-Inzidenz bei 1-5%, und bei VLBW-Kindern sogar bei 7% (5). Eine Studie des „Human Development Neonatal Research Network“ und des „National Institute of Child Health and Human Development“ zeigt das höhere NEK-Risiko bei niedrigem Geburtsgewicht anschaulich:

- 11.5% für Neugeborene mit 401-750 g
- 9% für Neugeborene mit 751-1000 g
- 6% für Neugeborene mit 1001-1250 g
- 4% für Neugeborene mit 1251-1500 g (5).

Studien zur NEK-Inzidenz sind international nicht immer direkt vergleichbar. In amerikanischen und kanadischen Studien werden auch nicht operierte NEK-Fälle mit Pneumatosis intestinalis eingeschlossen. Die Angaben aus Deutschland beschränken sich im Grunde auf operierte NEK-Fälle, weshalb die deutschen Zahlen deutlich niedriger sind:

- 6% bei <500 g
- 4% bei 500-999 g
- 1% bei 1000-1500 g (4).

Aus Österreich gibt es eine nationale Kohortenstudie, die die Daten aller Lebendgeborenen mit einem Gestationsalter von 23-31 Wochen umfasst, die

zwischen 2011 und 2016 in Österreich auf die Welt kamen. Dafür wurden Daten von über 5000 Kindern aus dem österreichweiten Frühgeborenen-Outcomeregister erhoben. Die Prävalenz einer schweren NEK lag in Österreich bei 2,1%, die Prävalenz einer NEK bei 4% (7).

Über 90% der an NEK Erkrankten sind Frühgeburten (5), Reifgeborene erkranken nur selten. Sie haben, im Unterschied zu den erkrankten Frühgeborenen, oft eine für die NEK ursächliche oder kongenitale Erkrankung. Häufig handelt es sich um kongenitale Herzfehler, perinatale Asphyxie, Polycythaemie, Hypotension oder early-onset bakterielle Infektionen (8). Mortalität und Morbidität sind bei an NEK erkrankten Reifgeborenen gleich hoch wie bei erkrankten Frühgeborenen (5).

International beträgt die Letalität 15-30% und die Mortalität 13/100.000 Lebendgeborene (5). Die Mortalität ist umso höher, je geringer das Geburtsgewicht und das Gestationsalter sind (6). Männliche und weibliche Neugeborene erkranken gleich häufig, männliche Neugeborene versterben jedoch häufiger (9). Die höchste Mortalitätsrate haben afroamerikanische VLBW-Jungen (5).

Deutliche Unterschiede in der Mortalitätsrate gibt es zwischen konservativ und chirurgisch behandelten PatientInnen. Chirurgisch behandelte Kinder, die meist schwerer erkrankt sind, weisen höhere Mortalitätsraten von bis zu 50% auf (6). Eine große amerikanische Studie gab insgesamt eine NEK-Mortalität von 28% an. In der konservativ behandelten Gruppe verstarben 21% der PatientInnen, bei den operierten 35% (10). In einer deutschen Studie, die auf Versicherungsdaten von zwischen 2008 und 2012 behandelten VLBW-Kindern basiert, lag die Mortalitätsrate von operativ behandelten PatientInnen bei 20,5% (11).

Die Anzahl von NEK-Todesfällen ist in den letzten Jahren angestiegen, obwohl die Mortalität der Erkrankung unverändert blieb. Man geht davon aus, dass mehr Kinder an NEK versterben, weil dank verbesserter medizinischer Behandlung mehr unreife Frühgeborene lange genug überleben, um zu erkranken (12). So ist beispielsweise die Überlebensrate von VLBW-Kindern, die ein besonders hohes Risiko für eine NEK-Erkrankung und einen schweren Krankheitsverlauf haben, heutzutage deutlich höher (5).

Auch der Anteil von Todesfällen durch NEK, im Vergleich zu anderen Todesursachen bei Frühgeborenen, ist verhältnismäßig angestiegen. Frühere häufige Todesursachen wie Infektionen, Schädigungen des Zentralnervensystems und pulmonale Schäden sind dank medizinischer Fortschritte besser behandelbar und verlaufen seltener tödlich. Besonders pulmonale Todesursachen wie bronchopulmonale Dysplasie und Respiratory Distress Syndrom sind wegen Maßnahmen wie Surfactantgabe und neuen Beatmungstechniken stark rückläufig (12).

1.3 Risikofaktoren, Pathogenese

Es wird kontrovers diskutiert, welche Risikofaktoren eine NEK-Erkrankung begünstigen. Der amerikanische Index Gut-Check^{NEC}, ein klinischer Risiko-Index für die NEK, umfasst neun unabhängige Risikofaktoren: niedriges Gestationsalter, metabolische Azidose, late-onset Sepsis, multiple Infektionen, mit inotropen Medikamenten behandelte Hypotension, Gabe von Erythrozytenkonzentraten, NEK-Rate auf der Intensivstation, externe Geburt und afrikanische oder hispanische Abstammung (13).

Begünstigend für die Entstehung einer NEK sind möglicherweise auch eine prolongierte empirische Antibiotikagabe, eine Wachstumsretardierung, restriktive Sauerstoffsättigungsgrenzen, ein offener Ductus arteriosus (PDA), Herzfehler und eine nicht-invasive Beatmung mit mehr Luft im Darm. Möglicherweise gibt es auch prädisponierende genetische Faktoren wie eine Loss-of-Function-Mutation des NOD2-Rezeptors, der auch bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen häufig mutiert ist. Eindeutige Aussagen sind nicht möglich, weil die vorliegenden Studien oft zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Die Datenlage ist unzureichend, es werden weitere aussagekräftige Studien benötigt (4).

Die Pathogenese der NEK ist nicht eindeutig geklärt und wird intensiv erforscht. Es handelt sich um eine multifaktorielle Erkrankung (3, 4, 14), histologisch typisch sind Entzündungszeichen und koagulierende Nekrosen (6). Man geht davon aus, dass es sich um eine Autoinflammation handelt, die aus einer überschießenden Immunreaktion resultiert (4).

Vermutlich können Faktoren wie Ischämien, Infekte, die physiologische Translokation von Darmbakterien oder der Beginn enteraler Ernährung zur Beschädigung des intestinalen Darmepithels führen. Daraufhin kommt es zu einer Überreaktion der unreifen intestinalen Epithelzellen und zu bakterieller Translokation durch die Darmwand, wodurch dem Körper Stress signalisiert wird. Proinflammatorische Signalkaskaden werden aktiviert und inhibitorische Signalkaskaden unterdrückt, was eine überschießende Immunreaktion und Zytokinfreisetzung zur Folge hat. Diese ungebremste Entzündungsreaktion hat schwerwiegende Auswirkungen im gesamten Körper (6).

Schlüsselfaktoren in der Pathogenese der NEK sind die mikrobielle Besiedelung des Darms, die Unreife des Immunsystems, die intestinale Unreife beim Frühgeborenen, enterale Ernährung, Perfusionsstörungen und Ischämie (4, 15, 16).

1.3.1 Mikrobielle Besiedelung des Darms

Die Rolle des intestinalen Mikrobioms bei der Krankheitsentstehung ist noch nicht geklärt (16). Obwohl die NEK meist sporadisch auftritt (4, 14), wurden auch Häufungen von NEK-Fällen beobachtet (14). Das könnte auf eine infektiöse Ursache der Erkrankung hindeuten (14), wie aerobe und anaerobe Bakterien oder Viren (4). Häufig nachgewiesene Erreger sind gramnegative Bakterien wie Klebsiella, Enterobacter und Pseudomonas, aber auch Rotaviren und Staphylokokkus epidermidis kommen vor (3).

Allerdings ist es bei endemischem Auftreten der NEK oft nicht möglich, einen gemeinsamen Erreger zu isolieren (3). Dieser Umstand lässt vermuten, dass die an der Krankheitsentstehung beteiligten Bakterien nicht pathogen sind, sondern physiologisch im Darm vorkommen. Frühgeborene sind möglicherweise besonders gefährdet, weil ihr Immunsystem inadäquat auf die normale bakterielle Besiedelung reagiert und weil sie auf Intensivstationen nosokomialen Bakterien ausgesetzt sind (6).

Mehrere Studien unterstützen die Theorie, dass es bei der NEK zu einer abnormalen bakteriellen Besiedelung des Darms kommt. Die Tatsache, dass die NEK meistens in der zweiten Lebenswoche auftritt, nachdem die Darmflora den kindlichen Darm besiedelt hat, unterstützt diese Theorie (6).

Die bakterielle Kolonisation erfolgt in zwei Wellen. Die erste Welle ist bei Reif- und Frühgeborenen ähnlich und hängt vom Geburtsmodus ab. Die zweite Welle wird bei Reifgeborenen vor allem von der Ernährung beeinflusst: Muttermilch ist reich an Bifidobakterien und Bacteroides, Formula-Nahrung hingegen enthält viele Streptokokken, Staphylokokken und Laktobazillen. Das Mikrobiom von Frühgeborenen wird hauptsächlich vom Grad der Unreife und weniger stark durch die Ernährung beeinflusst. Bei zu früh geborenen Kindern wird der Darm in der zweiten Welle vor allem von Clostridiaceae und Enterobakterien besiedelt, Bifidobakterien und Bacteroidetes kommen nur in geringen Mengen vor. Ein spezifischer pathogener Erreger oder ein gemeinsames Muster konnte bei an NEK Erkrankten jedoch nicht ermittelt werden (17).

Mehrere Studien zeigen, dass im Mikrobiom des Frühgeborenen eine geringere Anzahl unterschiedlicher Bakterien und ein größerer Anteil an pathogenen Bakterien vorkommt als beim Reifgeborenen (18). Die kommensalen Bakterien im Darm leben in Symbiose mit dem Menschen und beeinflussen die Expression von Genen, die für die Barrierefunktion, Verdauung und Angiogenese wichtig sind. Sie können außerdem proinflammatorische Signalkaskaden hemmen und helfen dabei, das Gleichgewicht zu bewahren. Bei unzureichender Kolonisation mit kommensalen Bakterien wäre auch diese antientzündliche Funktion beeinträchtigt, was zur Entstehung einer überschießenden Immunreaktion beitragen würde (5).

1.3.2 Unreife des Immunsystems

1.3.2.1 TLR4 Rezeptor

Man geht davon aus, dass sich der Darm des Frühgeborenen in einem hyperreaktiven Zustand befindet, sodass es als Reaktion auf die bakterielle Besiedelung des Darms zu einer exzessiven Entzündungsreaktion kommt (19). Eine Schlüsselrolle scheint der Toll-like Rezeptor TLR4 zu spielen.

TLR4 ist ein Bestandteil der angeborenen Immunabwehr. Bei Bindung an den Rezeptor durch endogene oder exogene Liganden werden proinflammatorische Zytokine ausgeschüttet, sodass eine Entzündungsreaktion entsteht (20). Das Ausmaß der Immunantwort wird unter anderem durch TLR4 reguliert. Der Rezeptor spielt außerdem eine wichtige Rolle in der Entwicklung des Darmepithels und reguliert die Balance zwischen Reparatur und Verletzung (21).

Im unreifen Gastrointestinaltrakt ist eine höhere Anzahl von TLR4 Rezeptoren vorhanden, nach vollständiger Entwicklung nimmt die Aktivität ab. Bei Frühgeborenen ist die Entwicklung des Darms nicht abgeschlossen, TLR4 ist auf der Oberfläche der unreifen Enterozyten vermehrt exprimiert. Man vermutet, dass die TLR4 Rezeptoren bei der bakteriellen Besiedelung des unreifen Darms durch Lipopolysaccharide in der äußeren Membran von gramnegativen Bakterien aktiviert werden. Es kommt zu einer verstärkten Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, eine Entzündungsreaktion wird ausgelöst. Die Schleimhaut wird geschädigt, weil die Apoptoserate der Enterozyten erhöht ist und die Mukosa langsamer heilt. Das beeinträchtigt die epitheliale Barrierefunktion. Gramnegative Bakterien translozieren durch die beschädigte Darmmukosa, wodurch TLR4-Rezeptoren im Endothel des Darmmesenteriums des Frühgeborenen aktiviert werden. Der Blutfluss zum Darm wird reduziert, was zu intestinaler Ischämie und Nekrose führt (17).

1.3.2.2 Lokale Immunabwehr, intestinale Makrophagen

Die lokale Immunabwehr ist beim Frühgeborenen beeinträchtigt, was die Ausbreitung pathogener Erreger erleichtert: die IgA-Konzentration auf der Darmschleimhaut ist vermindert, es gibt nur eine geringe Anzahl intestinaler T-Lymphozyten und der pH-Wert des Magens ist verhältnismäßig hoch (3).

Möglicherweise spielen auch die intestinalen Makrophagen eine Rolle bei der Krankheitsentstehung. In der gesunden Mukosa des Reifgeborenen sind die Makrophagen vermehrt bakterizid und betreiben Phagozytose, schütten nach Kontakt mit bakteriellen Produkten aber keine proinflammatorischen Zytokine aus. Makrophagen, die bei NEK-PatientInnen vorkommen, gehören einem Phänotyp an, der nach Kontakt mit den durch die beschädigte Darmmukosa translozierten bakteriellen Stoffen starke Entzündungsreaktionen hervorruft. Die Hypothese besagt, dass bei Frühgeborenen die Toleranz von Makrophagen gegenüber den bakteriellen Produkten im Darmlumen nicht vollständig entwickelt ist (17).

1.3.2.3 IgA- und IgG-Antikörper

Direkt nach der Geburt wird das Neugeborene durch mütterliche Antikörper geschützt, die über die Plazenta und über die Muttermilch übertragen werden (15). Die IgG-Antikörper-Übertragung über die Plazenta beginnt ab der 13. Schwangerschaftswoche. Die größte Anzahl von Antikörpern wird im letzten Schwangerschaftsmonat übertragen. Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 17-22 Wochen erreichen nur 10% des mütterlichen IgG-Antikörper-Spiegels. In der 28.-32. Woche werden bereits 50% erreicht, und zum Geburtstermin liegt der IgG-Spiegel des Kindes bei 120-130% im Vergleich zur Mutter (22). Bei den sIgA-Antikörpern, die sekretorisch über die Muttermilch übertragen werden, verhält es sich umgekehrt. In der Milch von Müttern von Frühgeborenen wurden höhere sIgA-Spiegel nachgewiesen als in der Muttermilch von Kindern, die voll entwickelt geboren wurden (23).

Da die NEK häufig bei Frühgeborenen mit niedrigem Gestationsalter auftritt (5), vermutet man, dass der Antikörpermangel bei Frühgeborenen eine Rolle bei der Krankheitsentwicklung spielt (15). Orale Antikörpergabe scheint jedoch keinen protektiven Einfluss auf die Entstehung einer NEK zu haben (15).

1.3.3 Intestinale Unreife, Barrierefunktion

Beim Frühgeborenen ist die Verdauung und die Aufnahme von Nährstoffen in die unreifen Enterozyten beeinträchtigt, sodass die Wachstumsbedingungen für Bakterien besser sind (17). Auch die Darmmotilität ist unvollständig entwickelt. Die intestinale Motilität entwickelt sich im 3. Trimester, weshalb im Darm von Frühgeborenen noch keine koordinierte Peristaltik vorkommt (6). Darum können schädliche Noxen länger im Darm verweilen (6), und Bakterien können leichter an die Darmwand anhaften (17).

Die intestinale epitheliale Barriere besteht aus strukturellen und biochemischen Anteilen. Wenn sie, wie beim Frühgeborenen, nicht voll entwickelt ist oder beschädigt wird, können Bakterien in tiefere Gewebsschichten vordringen und dort eine Entzündungsreaktion auslösen (5). Auch die Regeneration nach Beschädigung der intestinalen Barriere ist beim Frühgeborenen unzureichend (6).

Das intestinale Epithel wird durch selektiv permeable tight junctions verbunden. Nährstoffe werden aufgenommen, und durch die Kontrolle des Ein- und Ausstroms von Cl-Ionen entsteht ein bidirektionaler Flüssigkeitsstrom. Auf diese Weise kann Wasser sekretiert werden, um Toxine und Pathogene aus dem intestinalen Lumen zu entfernen. Beim Frühgeborenen sind diese Funktionen unterentwickelt, was möglicherweise zur Entstehung der Entzündungsreaktion beiträgt (5).

Vielleicht sind beim Frühgeborenen auch die Goblet-Zellen nicht ausgereift. Dabei handelt es sich um spezialisierte Enterozyten, die Muzin produzieren, sodass sich über der Darmmukosa eine schützende Schleimschicht bildet. Wegen der Muzinschicht können sich Mikroben und Bakterien schlechter an die Darmwand anheften. Bei unvollständiger Entwicklung ist möglicherweise die Permeabilität erhöht und Bakterien können der Darmwand leichter anhaften, was die Translokation von Erregern in tiefere Gewebsschichten erleichtern würde (5).

Möglicherweise sind die Paneth-Zellen ebenfalls unvollständig entwickelt. Paneth-Zellen sekretieren Lysozyme, Phospholipase A und antimikrobielle Peptide und regulieren damit die Zusammensetzung und Verteilung des Mikrobioms. Die antimikrobiellen Peptide sind gegen viele Bakterien, Viren, Pilze, Protozoen und Spirochaeten wirksam, die im unreifen Darm des Frühgeborenen pathogen sein könnten. Bei Frühgeborenen ist die Anzahl an Paneth-Zellen geringer, und es wird weniger antimikrobielles Peptid α -Defensin exprimiert. Möglicherweise wird dadurch die Schutzfunktion der intestinalen Barriere beeinträchtigt (5).

1.3.4 Perfusionsstörungen

Die Steuerung der intestinalen Blutzirkulation ist beim Frühgeborenen nicht vollständig ausgereift (5). Die Durchblutung wird durch ein empfindliches Gleichgewicht zwischen dem Vasodilatator Stickoxid und dem Vasokonstriktor Endothelin-1 gesteuert. Beim Neugeborenen herrscht normalerweise Stickoxid vor, weshalb der systemische Gefäßwiderstand eher niedrig ist. Bei pathologischen Ereignissen wird Endothelin-1 ausgeschüttet, was zu einer Vasokonstriktion führt. Als Folge der Gefäßverengung wird das Gebiet weniger stark durchblutet, was zu einer intestinalen Ischämie und Zellschädigung führt. Das würde zur koagulierenden Nekrose passen, die für die NEK typisch ist (6).

1.3.5 Hypoxie und Ischämie

Hypoxisch-ischämischer Stress kann intestinale Verletzungen verursachen. Dass dieser Stress der primäre auslösende Faktor in der Pathogenese der NEK ist, wird inzwischen aber stark bezweifelt. Die oben angeführten Faktoren scheinen einen viel größeren Einfluss auf die Entstehung der NEK zu haben. Hypoxisch-ischämische Zustände spielen vermutlich nur eine untergeordnete Rolle (5).

Reifgeborene, die an NEK erkranken, leiden jedoch häufig an Begleiterkrankungen, die zu hypoxisch-ischämischen Zuständen führen. Dazu gehören zyanotische Herzfehler und Post-Bypass OPs (5). Herzfehler wie ein Ventrikelseptumdefekt oder ein Atriumseptumdefekt erhöhen auch bei Frühgeborenen die Wahrscheinlichkeit, an NEK zu erkranken. Das größte Risiko besteht bei einem atrioventrikulären Septumdefekt (4). Möglicherweise führen Herzfehler zu einem erniedrigten kardialen Output, Zyanose, Herzinsuffizienz und vermehrter pulmonaler Durchblutung oder Kombinationen dieser Faktoren, was zu einer Minderdurchblutung des Darms führen kann. Ein typisches pathophysiologisches Muster konnte allerdings nicht gefunden werden (24).

1.4 Klinische Symptomatik

Das Alter, in dem Kinder an NEK erkranken, ist von Gestationsalter und Geburtsgewicht abhängig. Bei Reifgeborenen beginnt die NEK meist in der ersten Lebenswoche (early onset NEK), während Frühgeborene manchmal mehrere Wochen alt sind, wenn sich Krankheitssymptome zeigen (late onset NEK). In einer Studie von Yee et al., die Frühgeborene mit einem Gestationsalter <33 Wochen einschloss, erkrankten reifere Kinder mit einem Geburtsgewicht von >1000g durchschnittlich am 7. Lebenstag. Bei Frühgeborenen mit einem niedrigeren Gestationsalter und einem Geburtsgewicht von <1000g trat die NEK durchschnittlich am 32. Lebenstag auf. In dieser Studie war die early onset NEK mit Krankheitsbeginn vor dem 14. Lebenstag und die late onset NEK mit Beginn nach dem 14. Lebenstag definiert (25).

Die NEK kann sich über mehrere Tage oder innerhalb einiger Stunden entwickeln (26). Bei den Erkrankten zeigen sich abdominelle und systemische Krankheits-symptome (5). Zu Beginn können die gastrointestinalen Symptome überwiegen. Dazu gehören ein aufgeblähter Bauch, steigendes Magenvolumen oder Magenreste,



Abbildung 2: NEK-Patient mit abdomineller Distension und blaugrau verfärbter Bauchwand (14)

Fütterungsintoleranz, galliger oder blutiger Mageninhalt und Blut im Stuhl (6). Typisch sind auch Spucken und Erbrechen und nach Fortschreiten der Erkrankung ein druckschmerzhaftes Abdomen, Abwehrspannung, eine gespannte, ödematöse oder gerötete Bauchwand und tastbare aufgeblähte Darmschlingen (4, 6). Außerdem kann ein Ödem der Labien oder des Skrotums auftreten. Keines der abdominellen Symptome ist spezifisch oder obligatorisch, bei unreifen Kindern tritt oft keine Abwehrspannung auf (4).

Systemisch zeigen sich die Symptome einer septischen Infektion. Dazu gehören Temperaturinstabilität, Tachykardie, Blutdruckabfall, Blässe und marmorierte Haut, verlängerte Rekapillarisationszeit >3 Sekunden und Azidose. Auch die Atmung kann gestört sein, bei den PatientInnen können Apnoen, Tachypnoen, Stöhnen oder eine Dyspnoe auftreten (4).

Viele Symptome der NEK sind unspezifisch, was die Diagnosestellung erschwert (6). Die Krankheit kann benigne verlaufen und sich vor allem mit gastrointestinalen Symptomen präsentieren. Es kann aber auch eine fulminante NEK auftreten, die plötzlich beginnt, rasch fortschreitet und zu einer Beeinträchtigung des Kreislaufs, respiratorischer und metabolischer Azidose, disseminierter intravaskulärer Koagulation und Multiorganversagen führt. In schweren Fällen können intestinale Perforationen und als Folge eine Peritonitis und ein Schock auftreten (5).

Weil die Therapie von der Schwere der Erkrankung abhängt, wird die NEK klinisch nach Schweregrad eingeteilt. Dabei kann man nach den Kriterien von Bell und MitarbeiterInnen, modifiziert von Walsh und Kliegman, vorgehen (4).

Stadium	Systemische Zeichen	Gastrointestinale Zeichen	Radiologische Zeichen
IA Verdachtsdiagnose NEK	Temperaturinstabilität, Apnoen, Bradykardien, Lethargie	Magenreste, Erbrechen, okkulte rektale Blutung, geringgradige abdominelle Distension	Normal oder geringe Dilatation, geringgradiger Ileus
IB Verdachtsdiagnose NEK	Wie IA	Blutige Stühle	Wie IA
IIA Definitive NEK, wenig krank	Wie IA	Zusätzlich: fehlende Darmgeräusche, eindeutige abdominelle Schmerzen	Zusätzlich: Pneumatisches intestinalis, mäßig- bis hochgradiger Ileus mit dilatierten, stehenden Darmschlingen
IIB Mäßig krank	Zusätzlich: milde metabolische Azidose, mäßige Thrombozytopenie	Zusätzlich: evtl. geringgradiges Erythem der Bauchwand, evtl. Resistenz im rechten Unterbauch	Zusätzlich: portalvenöses Gas, evtl. Aszites
IIIA Fortgeschrittene NEK, schwer erkrankt, Darm intakt	Zusätzlich: metabolische und respiratorische Azidose, Neutropenie, Sepsis mit Hypotension, Schock, Bradykardie und DIC	Zusätzlich: generalisierte Peritonitis, hochgradige abdominelle Distention und Verfärbung, Resistenz im rechten Unterbauch	Zusätzlich: definitiv Aszites
IIIB Fortgeschrittene NEK, schwer erkrankt, Darm perforiert	Wie IIIA	Wie IIIA	Zusätzlich: Pneumoperitoneum

Tabelle 2: NEK-Einteilung nach den Kriterien von Bell und MitarbeiterInnen, modifiziert von Walsh und Kliegman (4)

Nach Auftreten der klinischen Symptomatik erfolgt die weitere Abklärung mit bildgebenden Verfahren und laborchemischen Untersuchungen.

1.5 Diagnostik

1.5.1 Bildgebende Diagnostik

Bildgebende Verfahren spielen eine wichtige Rolle in der Diagnostik der NEK. Viele Krankheitssymptome sind unspezifisch. Bildgebende Verfahren können dabei helfen, Differentialdiagnosen auszuschließen und die Diagnose NEK zu sichern (6). Außerdem können nach frühzeitiger radiologischer Detektion von schwer ischämischen oder nekrotischen Darmschlingen chirurgische Maßnahmen ergriffen werden, um eine Perforation zu verhindern. Das könnte sich positiv auf die Prognose der PatientInnen auswirken, weil die Mortalitätsrate nach intestinaler Perforation steigt (27). Allerdings können auch PatientInnen mit weit fortgeschrittener Erkrankung radiologisch unauffällig sein (6).

Bei NEK-Verdacht und im Krankheitsverlauf werden standardmäßig Röntgenaufnahmen und sonographische Untersuchungen gemacht. Kontrastmittelgabe, CT und MRT sind in der Praxis nicht von Vorteil und werden nicht routinemäßig angewendet (27). Eine Punktion des Abdomens, um eine Peritonitis oder eine Perforation zu diagnostizieren oder auszuschließen, ist nicht evidenzbasiert (4).

1.5.1.1 Röntgen

Bei NEK-Verdacht sollten Röntgenaufnahmen des Abdomens in mehreren Ebenen angefertigt werden (6). Häufig werden die anterior-posteriore Projektion (vertikaler Strahl) und die tangentielle Projektion (horizontaler Strahl) verwendet (28). Je nach Fragestellung gibt es unterschiedliche Lagerungstechniken. Häufig ist die Rückenlage, die für die oft schwer kranken PatientInnen wenig belastend ist (27). Für den Nachweis freier Luft, die sich im Röntgen durch Spiegelbildung zeigt, wird das Kind in Linksseitenlage mit horizontalem Strahlengang gelagert (4).

Der Zeitraum bis zur erneuten Röntgenkontrolle sollte, abhängig von der klinischen Symptomatik, 6 – 24 Stunden betragen (27). Bei schwerem Verlauf wird ein Abstand von 6 Stunden empfohlen, weil die NEK schnell fortschreiten kann (29). Sobald sich der Zustand der PatientInnen bessert, können die Abstände zwischen den Röntgenkontrollen nach und nach verlängert werden. Zusätzlich sollte bei jeder akuten klinischen Verschlechterung ein neues Abdomen-Röntgen gemacht werden (27).

Im Frühstadium der NEK zeigen sich unspezifische Zeichen, die auch bei einer Sepsis mit Ileus vorkommen. Dazu gehören Spiegelbildung, dilatierte, luftgefüllte Darmschlingen und verdickte Darmwände (6). Spezifische Veränderungen treten erst in fortgeschrittenen Stadien nach Schädigung der Darmschleimhaut auf (29), wenn ein schwerer Krankheitsverlauf wahrscheinlich ist (30). Pathognomische Zeichen der NEK sind Pneumatosis intestinalis (26), Portalvenengas und das Pneumoperitoneum (30).

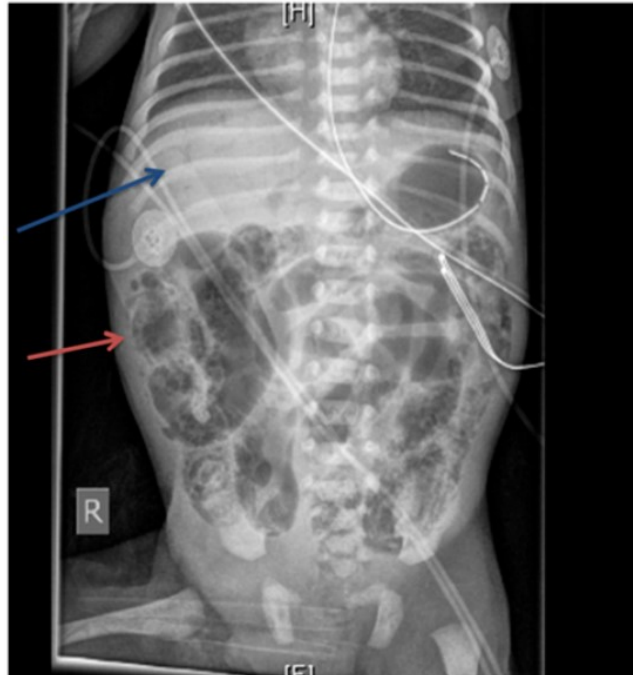


Abbildung 3: anterior-posteriore Röntgenaufnahme des Abdomens. Roter Pfeil: Pneumatosis intestinalis, blauer Pfeil: Portalvenengas (31)

Bei der Fermentation von intraluminalen Kohlenhydraten durch intestinale Bakterien entsteht als Nebenprodukt Gas. Nach Schädigung der Darmmukosa gelangt dieses Gas in die Darmwand, was als Pneumatosis intestinalis bezeichnet wird (31). Die Pneumatosis tritt nicht bei allen NEK-PatientInnen auf, und die Menge des intramuralen Gases lässt nicht immer auf den Schweregrad der Erkrankung schließen (27). Wenn die Luft subserös gelegen ist, kann die Pneumatosis linear erscheinen. Submuköse Luft ähnelt Bläschen und kann mit Stuhl verwechselt werden. Für die Unterscheidung ist der Vergleich mit weiteren Röntgenaufnahmen im Verlauf oder eine Ultraschalluntersuchung hilfreich. Außerdem ist Stuhl im Kolon bei Frühgeborenen, die weniger als 2 Wochen alt sind, selten radiologisch sichtbar (5). Portalvenöse Luft zeigt sich, wenn die intramurale Luft in die venösen Blutgefäße der Darmwand und von dort ins portalvenöse System gelangt (27).

Das Pneumoperitoneum ist die einzige eindeutige OP-Indikation und Folge einer intestinalen Perforation, die meist im distalen Ileum oder im proximalen Kolon lokalisiert ist. In Rückenlage können große Luftmengen aufsteigen und zum „Football sign“ führen. Dabei werden die Peritonealhöhle, die Unterseite des

Diaphragmas und das Ligamentum falciforme durch die freie Luft deutlich abgegrenzt. Kleinere Gasmengen können zum Rigler Zeichen führen, bei dem die Konturen der Innen- und Außenwand des Darms sichtbar werden (27).

Eine standardisierte Beurteilung des abdominellen Röntgens kann mithilfe der Duke Abdominal Assessment Scale erfolgen. Der Score reicht von 0 (normale Gasverteilung) bis 10 (Pneumoperitoneum). Die Verwendung einer standardisierten Skala wäre hilfreich, um die Kommunikation zwischen den Radiologen und Klinikern zu erleichtern und um Missverständnisse zu vermeiden (28).

1.5.1.2 Sonographie

Ultraschalluntersuchungen gewinnen in der Diagnostik der NEK immer mehr an Bedeutung. Bei später Diagnosestellung und Behandlung der NEK treten eher Komplikationen wie Perforationen auf, was die Prognose verschlechtert. Sonographische Untersuchungen können dabei helfen, frühe radiologische Zeichen der NEK zu

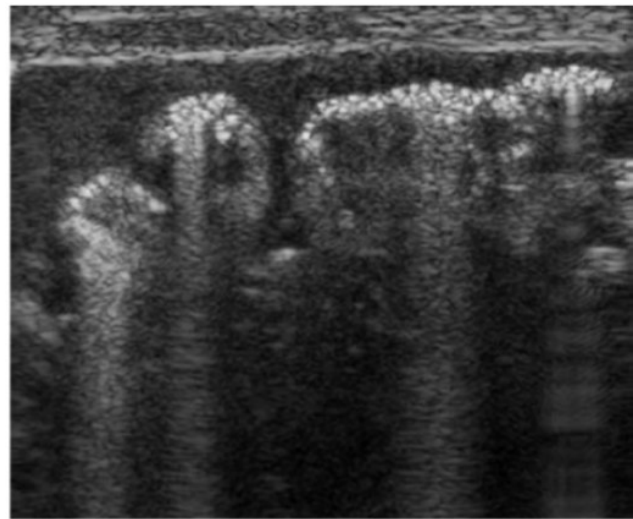


Abbildung 4: Abdominelle Sonographie. Ansicht von mehreren Darmschlingen mit intramuraler Luft, die von freier Flüssigkeit umgeben sind. Die intramurale Luft zeigt sich typisch hyperechogen und granuliert (27)

identifizieren, und eine frühzeitige Diagnose und Therapie ermöglichen (29). Außerdem sind Ultraschallgeräte gut verfügbar, können direkt am Krankenbett angewendet werden und es gibt keine Strahlenbelastung, was bei häufigen Röntgenaufnahmen problematisch werden kann (30). Sonographisch werden Leber und Darm nach Hinweisen auf Gasblasen im Pfortadersystem, intramurale Luft, freie intraperitoneale Luft, freie Flüssigkeit im Abdomen, verdickte Darmwände und dilatierte Darmschlingen untersucht (4).

Ein Vorteil des Ultraschalls ist die Möglichkeit, die Dicke der Darmwand und mithilfe des Farbdopplers die intestinale Durchblutung zu messen. Weil die anatomischen Verhältnisse in Echtzeit dargestellt werden, kann auch die Darmperistaltik beurteilt werden. Außerdem können sonographisch minimale Flüssigkeitsmengen in der Peritonealhöhle dargestellt werden, was im Röntgen nicht möglich ist (29).

Es gibt allerdings auch einige Einschränkungen. Die Qualität und die Beurteilung von Ultraschalluntersuchungen sind stark vom Untersucher abhängig, es existieren noch keine einheitlichen Beurteilungskriterien. Es gibt außerdem Bedenken, dass sonographische Untersuchungen in einigen Fällen zu Überdiagnostik und unnötigen Operationen führen könnten (6).

1.5.2 Laborchemische Diagnostik

Zusätzlich zur Bildgebung werden laborchemische Untersuchungen von Stuhl, Serum und Urin durchgeführt (32). Auch die laborchemischen Veränderungen bei NEK sind unspezifisch (6) und müssen im Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik und den radiologischen Befunden interpretiert werden.

Die AutorInnen der AWMF-Leitlinien empfehlen, bei NEK-Verdacht ein Blutbild und eine Blutgasanalyse mit Laktatwertbestimmung zu machen. Außerdem sollten der Blutzuckerspiegel, Interleukin 6, Elektrolyte und Entzündungsmarker wie CRP und Procalcitonin im zeitlichen Verlauf gemessen werden. Für den Nachweis einer septischen Infektion werden aerobe und anaerobe Blutkulturen abgenommen. Weil die NEK gelegentlich epidemisch vorkommt, können zusätzlich Stuhlkulturen auf bakterielle und virale Erreger sinnvoll sein (4). Mögliche Laborveränderungen sind eine abnorme (erhöhte oder erniedrigte) Leukozytenzahl, Thrombozytopenie, metabolische Azidose, ein instabiler Blutzuckerspiegel mit Hypo- oder Hyperglykämien, eine Erhöhung von CRP und Procalcitonin und Elektrolyt-schwankungen, mit vor allem Hyponatriämie und Hypokalziämie (30).

Ein Marker für die sichere Diagnostik oder Risikoabschätzung der NEK wäre von großem Nutzen, da die Prognose der PatientInnen bei früher Diagnose und genauer Kenntnis der Schwere des Krankheitsverlaufs besser ist (33). Die oben aufgeführten Laborveränderungen sind jedoch nicht spezifisch oder sensitiv genug, um prognostisch von Nutzen zu sein (30). Es gibt mehrere Ansätze.

Hohe Wahrscheinlichkeit für eine NEK besteht bei einem akuten Abfall der Monozytenzahl >20% bei Neugeborenen mit Nahrungsmittelintoleranz (34). Eine CRP-Erhöhung, die gleichzeitig mit pathologischen Röntgenzeichen auftritt, ist zu 100% für die NEK spezifisch (35).

Neutropenien sind mit schlechten Prognosen assoziiert, und eine Granulozytenzahl $<1500/\text{mm}^3$ zum Diagnosezeitpunkt wurden als prognostischer Faktor für Mortalität in Betracht gezogen (32). Interleukin 8 korreliert direkt mit der 60-Tage-Mortalität und wird in mehreren Studien als NEK-spezifischer Marker diskutiert (4). In einer Studie von Benkoe et al. wiesen chirurgisch behandelte PatientInnen zum Diagnosezeitpunkt einen signifikant höheren IL-8 Spiegel auf als konservativ behandelte (36). Als Entscheidungsgrundlage für eine Therapie ist IL-8 jedoch ungeeignet (4).

Um herauszufinden, welche PatientInnen eine chirurgische Therapie benötigen werden, wurde ein Scoring-System vorgeschlagen. Wahrscheinlich wird eine Operation nötig bei einer Leukozytenzahl $<9000/\text{mm}^3$, einer Thrombozytenzahl $<200\ 000/\text{mm}^3$, einem Base-Excess ≤ 2 und einem I/T-Quotient $>0,5$. Außerdem wurde ein plötzlicher, starker Abfall der Thrombozytenzahl in Zusammenhang mit dem Vorhandensein von gangränösem Darm gebracht und könnte auf die Notwendigkeit einer chirurgischen Behandlung hinweisen (32).

1.5.3 Biomarker aus Urin oder Stuhl

Besonders hilfreich wären spezifische, sensitive Biomarker, die nicht-invasiv aus Stuhl oder Urin gewonnen werden können. Der Bereich wird intensiv erforscht. Man bezweifelt inzwischen aber, dass NEK-spezifische Biomarker existieren (4).

Serumamyloid A wird im Urin bestimmt und kann möglicherweise dabei helfen, den Schweregrad der Erkrankung und damit die geeignete Therapie zu ermitteln. Der SAA-Spiegel ist bei PatientInnen mit schwerer NEK (operativ, fatal oder Stadium III) signifikant höher als bei weniger schwer Erkrankten (Stadium \leq II) (37). Als Marker für die intestinale Schädigung wird **I-FABP** (intestinal fatty acid-binding protein) diskutiert. Das Protein wird aus geschädigten Enterozyten in die Blutbahn freigesetzt und über den Urin ausgeschieden. Der I-FABP Plasmaspiegel könnte als Marker für frühe intestinale Schleimhautschädigung eingesetzt werden. In mehreren Studien wurde außerdem versucht, die I-FABP Konzentration mit der Schwere der Krankheit zu korrelieren. Allerdings kann der I-FABP Spiegel bei gesunden Frühgeborenen stark schwanken und die Plasma-Halbwertszeit des Markers ist kurz (30).

Im Stuhl können fäkale Biomarker wie Calprotectin und Phagozyten-spezifische Proteine wie S100A12 nachgewiesen werden (33). **Calprotectin** wird in der frühen Phase der intestinalen Mukosaschädigung von neutrophilen Granulozyten und Monozyten ins Darmlumen freigesetzt und kann im Stuhl mit ELISA nachgewiesen werden (33). Der Marker ist fixer Bestandteil in der Diagnostik von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen bei Kindern und Erwachsenen. Fäkales Calprotectin ist zwar hoch sensitiv für die NEK, aber wenig spezifisch und daher für ein Screening ungeeignet. In der Diagnostik der NEK kann der Marker trotzdem nützlich sein (4).

Fäkales **S100A12** ist ein intestinaler Entzündungsmarker und wird bei zellulärem Stress von neutrophilen Granulozyten und Monozyten ausgeschüttet. S100A12 ist als Screeningparameter ebenfalls ungeeignet, weil die Spezifität und die Sensitivität zu niedrig sind (38).

1.6 Therapie

Es gibt keine spezifische, kausale Therapie für die NEK. Die Basistherapie erfolgt konservativ (symptomatisch bzw. medikamentös). Bei schwerem Krankheitsverlauf mit starker Verschlechterung des Allgemeinzustandes wird zusätzlich chirurgisch interveniert (39). Für den deutschsprachigen Raum gibt es die AWMF-Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, auf denen die Therapieempfehlungen in den folgenden Kapiteln Großteils basieren.

Für die Behandlung der NEK ist ein interdisziplinäres Ärzteteam aus NeonatologInnen, KinderchirurgInnen, AnästhesistInnen und RadiologInnen notwendig. Ab Bell-Stadium II sollte ein Facharzt oder eine Fachärztin für Kinderchirurgie konsultiert werden. Die PatientInnen müssen engmaschig überwacht werden, und die klinische Symptomatik sollte alle 3-6 Stunden reevaluiert werden (4). Das von Lin et al. empfohlene therapeutische Vorgehen orientiert sich am Bell-Stadium (siehe Kapitel 1.4) (5).

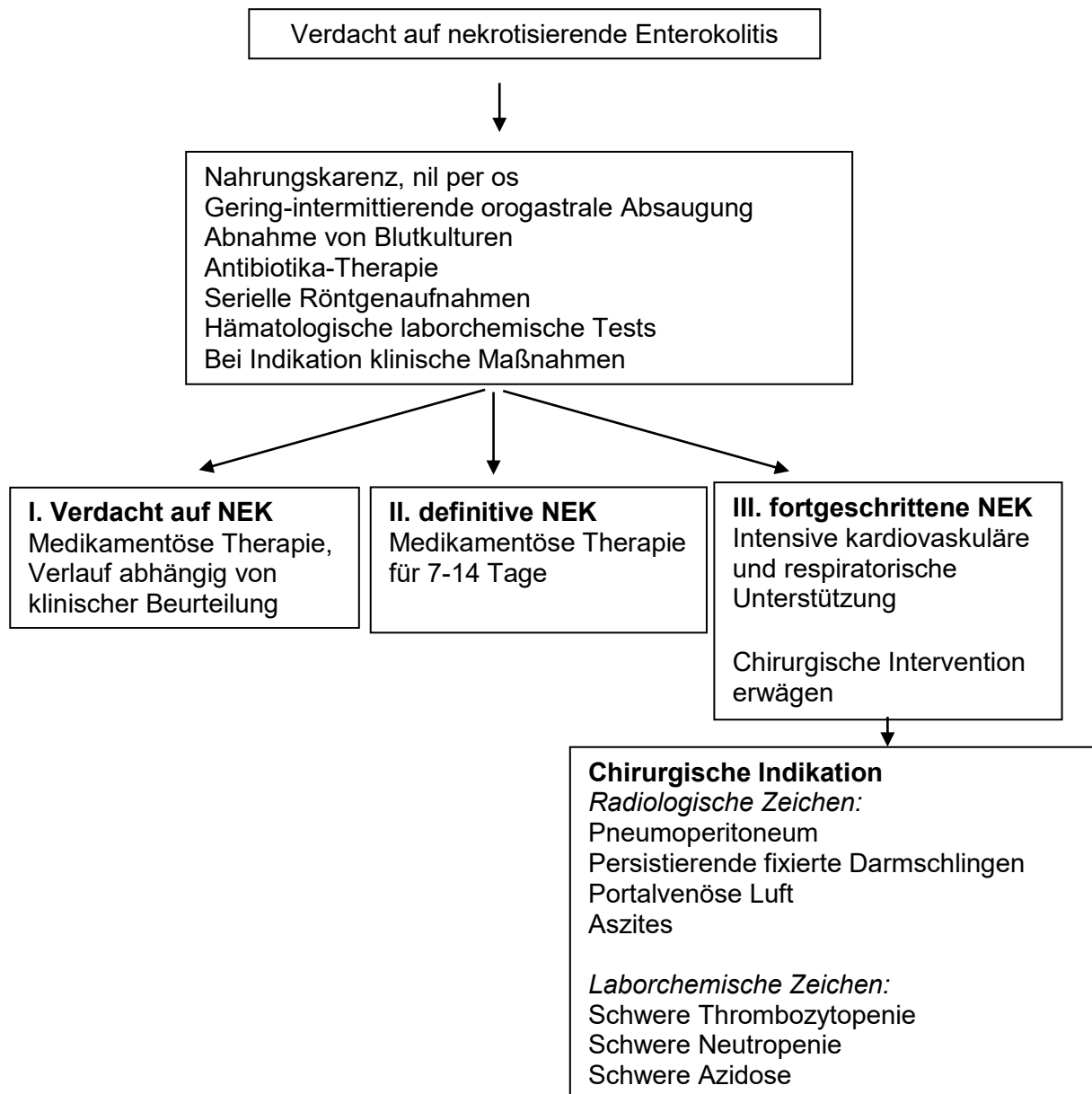


Abbildung 5: Therapieschema nach Lin (5)

1.6.1 Konservative Therapie

Bei Verdacht auf NEK sollte sofort auf enterale Ernährung und orale Medikamentengabe verzichtet werden. Es wird empfohlen, zeitnah eine großlumige Magenablaufsonde zu legen, um den gastrointestinalen Druck zu senken. Die Absaugung sollte entweder kontinuierlich und mit geringem Unterdruck oder als intermittierende Aspiration erfolgen. Wenn sich das Abdomen trotz Absaugung weiter ausdehnt, sollte eine Lagekontrolle und eine Kontrolle auf eine mögliche Blockierung der Sonde erfolgen. Falls eine CPAP-Beatmung erfolgt, sollte überlegt werden, diese zu stoppen (26).

Es wird empfohlen, frühzeitig endotracheal zu intubieren und maschinell zu beatmen, um den Kreislauf zu stabilisieren und die Darmblähung zu reduzieren. Eine nicht-invasive nasopharyngeale Beatmung ist kontraindiziert. Eine adäquate Schmerztherapie hat Priorität und sollte nicht zurückgehalten werden, weil man befürchtet, durch die Schmerzmittelgabe Symptome zu verschleiern (4).

Das intravaskuläre Volumen muss genau kontrolliert werden. Das Monitoring erfolgt über Messung der Urinmenge, des Hämatokrits und der Serumelektrolyte (26). Im Krankheitsverlauf wird häufig eine hämodynamische Kreislaufunterstützung nötig, weil es zu erheblichen Flüssigkeitsverlusten in den Darm kommt, der als „dritter Raum“ bezeichnet wird (3). Oft ist die Gabe von viel Volumen und inotropen Medikamenten wie Katecholamine notwendig. Ein auftretender Schock muss schnell und adäquat therapiert werden. Zielwert für den Hämatokrit sind >30-40% (4).

Außerdem sollte ein zentralvenöser Zugang gelegt werden (31). Die Ernährung erfolgt parenteral. Es wird ein Proteingehalt von 3,5-4 g/kg/Tag empfohlen, um die Reparatur des geschädigten Gewebes zu ermöglichen. Meist werden 3 g/kg/Tag Lipide verabreicht, um den Energiebedarf zu decken (26).

Nach der Abnahme von Blutkulturen wird die Einleitung einer empirischen Therapie mit Breitbandantibiotika empfohlen (4). Die Medikation beinhaltet initial häufig Breitband-Antibiotika, um gramnegative, grampositive und anaerobe Bakterien abzudecken. Im Verlauf kann die Therapie je nach klinischer Symptomatik und dem Ergebnis der Blutkulturen angepasst werden. Bei Hinweis auf Pilzbefall oder fallweise bei klinischer Verschlechterung wird zusätzlich eine antifungale Therapie verabreicht (31).

Shah et al. kamen in ihrem Review zu dem Schluss, dass nach der aktuellen Studienlage keine spezifische Antibiotikatherapie einen evidenzbasiert höheren Benefit hat als andere Präparatkombinationen (40). Es wird empfohlen, jene Antibiotikakombinationen zu verwenden, die sich im jeweiligen Zentrum als wirksam erwiesen haben (4). Die antibiotische Therapie wird meist für eine Dauer von 7-14 Tagen verabreicht (31), für die Dauer gibt es keine Evidenz (4). Die Antibiose kann bei negativem CRP <10 mg/l und bei Sistieren der Symptomatik nach 48 Stunden beendet werden (4).

Bei fortschreitender Nekrose sind metabolische Entgleisungen (26) und ein septisches Krankheitsbild (4) häufig. Elektrolytverschiebungen und eine Instabilität des Blutzuckerspiegels können auftreten und müssen leitliniengerecht therapiert werden (4). Im Verlauf kann eine verstärkte maschinelle Beatmung, Blutdruckunterstützung oder die Gabe von Blutprodukten nötig werden (6).

Es ist sehr wichtig, NEK-PatientInnen engmaschig zu kontrollieren. Solange die PatientInnen stabil sind oder sich die klinische Symptomatik bessert, sollte abgewartet werden (6). Bei schwerer Erkrankung und starker Verschlechterung des Allgemeinzustandes wird chirurgisch interveniert (39).

1.6.2 Chirurgische Therapie

Die Entscheidung darüber, ob chirurgisch interveniert werden soll, ist oft schwierig (5). Meist wird die OP-Indikation individuell vom interdisziplinären Ärzteteam gestellt und ist von Status, Krankheitsverlauf und Reifegrad des einzelnen Kindes abhängig. Darum ist es besonders ab Bell-Stadium II wichtig, einen Kinderchirurgen oder eine Kinderchirurgin zu konsultieren (4).

Die einzige absolute OP-Indikation ist das Pneumoperitoneum (30), das bei 50-75% aller NEK-PatientInnen auftritt (28) und Folge einer Darmperforation ist (4). Es gibt aber einige radiologische und laborchemische Parameter, die auf ein schwer erkranktes Kind hinweisen, das von einer Operation profitieren könnte. Dazu gehören: klinisches Fortschreiten der NEK, dilatierte Darmschlingen, portalvenöse Luft, ein Bauchwanderythem oder palpabler Bauchtumor und persistierende Darmschlingen, die mindestens 24 Stunden lang fixiert im Abdomenübersicht-Röntgen sichtbar sind (4). Laborchemische Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf sind schwere Thrombozytopenie, Neutropenie und Azidose (5). Als prädikativ für die Notwendigkeit einer chirurgischen Behandlung gilt das gemeinsame Auftreten von Azidose, Hypotension und einem Bauchwanderythem (4).

Ein operativer Eingriff wird bei etwa 50% der PatientInnen durchgeführt (39). Nach Stellung der OP-Indikation gibt es zwei Möglichkeiten: eine Laparotomie oder eine primäre Peritonealdrainage (PPD) (4).

1.6.2.1 Laparotomie

In den meisten Fällen wird eine explorative Laparotomie durchgeführt. Dabei wird das Abdomen mit einem transversalen supraumbilikalischen Schnitt eröffnet und das Ausmaß der Darmschädigung festgestellt, nekrotischer Darm entfernt und die Kontamination der Bauchhöhle begrenzt (39).



Abbildung 6: multifokale NEK bei Laparotomie (42)

Die Bauchhöhle kann intraoperativ mit einer Peritoneallavage gereinigt werden (41). Um postoperativ ein Kurzdarmsyndrom zu vermeiden, wird nur eindeutig abgestorbener Darm entfernt. Wenn eine geringe Möglichkeit besteht, dass ein Darmabschnitt noch lebensfähig ist, wird er vorerst belassen. Diese darmerhaltende Vorgehensweise ist vor allem bei diffuser intestinaler Verteilung der NEK wichtig (6).

Nach der Darmresektion wird meist ein Stoma angelegt, die Anlage von primären Anastomosen ist seltener (4, 39). Bei primären Anastomosen können vermehrt Komplikationen wie eine Anastomoseninsuffizienz oder Strikturen auftreten, weil die PatientInnen oft hämodynamisch instabil sind oder die Bauchhöhle nach einer Darmperforation kontaminiert ist (39). Dieses Risiko möchte man vermeiden. Das Stoma, das auch als Anus praeter bezeichnet werden kann, wird nach einigen Wochen rückoperiert (siehe Kapitel 1.6.3.).

Das „clip and drop back“-Verfahren mit Second Look OP nach 24 – 48 Stunden kann bei multifokaler NEK, großen Mengen an fraglich lebensfähigem Darm und perioperativer Instabilität erwogen werden. Bei der ersten Laparotomie wird eindeutig abgestorbener Darm entfernt, möglicherweise lebensfähige Segmente werden belassen. Die Darmenden werden bei der ersten OP mit Ligaturen versorgt, es wird vorläufig kein Stoma und keine Anastomose angelegt. Bei der Second Look OP nach Stabilisation des Kindes wird, wenn nötig, weiterer nekrotischer Darm reseziert und ein Stoma oder eine Anastomose angelegt. Mit dieser Technik möchte man Stoma-assoziierte Komplikationen vermeiden und möglichst viel Darm erhalten (42).

Das Verfahren wird in der Literatur, ebenso wie die primäre Anastomosen-Anlage, nur vereinzelt erwähnt. Möglicherweise verkürzt eine primäre Anastomose die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, besonders weil keine Reanastomose-Operation nötig ist. Allerdings treten im Bereich der primären Anastomose vermehrt Komplikationen auf (4).

Bei multifokaler oder pan-enteraler intestinaler Ausbreitung der NEK kann eine ausschließliche Stoma-Anlage ohne primäre Resektion erwogen werden. Es handelt sich um einen entlastenden, kurzen Eingriff mit „minimal handling“. Primär werden ausgedehnte Resektionen vermieden, was vorteilhaft ist, weil sich scheinbar abgestorbener Darm wieder erholen kann. Meist muss sekundär eine Resektion von nekrotischen Darmsegmenten erfolgen (4).

1.6.2.2 Primäre Peritonealdrainage

Die Peritonealdrainage kann als definitive Therapie oder zur Stabilisation des Kindes eingesetzt werden (39). In Lokalanästhesie wird im rechten unteren Quadranten des Abdomens eine Inzision gesetzt. Durch vorsichtige manuelle Druckausübung können Eiter und Stuhl aus der Bauchhöhle entfernen werden. Anschließend kann die Bauchhöhle mit angewärmter NaCl-Lösung gespült werden, bis die Spüllösung klar bleibt. Ein Penrose-Drain wird so platziert, dass Eiter und Stuhl aus der gesamten Bauchhöhle abgeleitet werden. Nach Ermessen des Chirurgen kann ein zweiter Drain gesetzt werden, um eine ausreichende Ableitung zu sichern. Wenn man vermutet, dass die Drainage ineffektiv ist, weil abdominelle Luft- oder Flüssigkeitsansammlungen auftreten, kann der liegende Penrose-Drain manipuliert oder ein zusätzlicher Drain gesetzt werden (43).

Häufig verschlechtert sich der klinische Zustand bei PatientInnen, die mit einer PPD behandelt werden, bevor eine Besserung eintritt. Eine Notfall-Laparotomie in solchen Fällen wurde beschrieben, führt jedoch zu keiner Verbesserung des Outcomes (6). Nach primärer Peritonealdrainage wird wegen klinischer Verschlechterung oder intestinalen Komplikationen wie Strikturen (44) in bis zu 80% der Fälle eine Laparotomie notwendig (4).

1.6.2.3 Vergleich

Die primäre Peritonealdrainage wird in der Literatur als Maßnahme für sehr unreife PatientInnen mit einem Geburtsgewicht von <1000 g beschrieben, die zu krank sind, um sich einer Operation zu unterziehen (4). Der Eingriff ist weniger invasiv als eine Laparotomie und kann am Krankenbett in Lokalanästhesie durchgeführt werden, sodass die beim instabilen Neugeborenen riskante Allgemeinanästhesie vermieden werden kann (44). Außerdem besteht kein Risiko für Stoma- oder Anastomosenkomplikationen oder die Entwicklung eines Kurzdarmsyndroms, weil kein Darm entfernt wird. Die Nachteile der PPD sind, dass der Darm nicht einsehbar ist und perforierte Darmsegmente, die eine Sepsis verursachen können, belassen werden (6). Ein verbleibendes Gangrän könnte durch persistierende Entzündungsreaktionen zu Wachstums- und Entwicklungsstörungen führen. Außerdem wird in vielen Fällen später eine Laparotomie nötig (4).

Der Vorteil einer Laparotomie ist, dass das Gangrän entfernt wird und der Darm intraoperativ einsehbar ist. Wenn zu viel Darm entfernt wird, entsteht jedoch postoperativ ein Kurzdarmsyndrom, was zu schwerwiegenden Komplikationen führt (siehe Kapitel 1.8.2.2). Weitere Nachteile sind der aufwändige Eingriff in Allgemeinanästhesie und dass es zu einem späteren Zeitpunkt notwendig werden kann, weitere Darmresektionen durchzuführen (4). Nach der Laparotomie können Komplikationen auftreten, die möglicherweise chirurgisch korrigiert werden müssen. Dazu gehören Anastomoseninsuffizienzen und Stoma-Komplikationen wie Strikturen, ein Prolaps und eine Retraktion (6).

Bis heute wird diskutiert, ob eine Peritonealdrainage oder eine Laparotomie als primärer chirurgischer Eingriff vorteilhafter ist (26). Im Cochrane-Review von Rao et al., in dem zwei Studien aus den USA und aus Großbritannien analysiert wurden, waren die beiden Eingriffe gleichwertig. Die Aussagekraft der Studien ist jedoch durch die geringe Größe der Gruppen limitiert, weshalb im Cochrane-Review keine Empfehlung bezüglich der Vorgehensweise gegeben wird. Die AutorInnen verweisen auf die Notwendigkeit, große, randomisierte, multizentrische Studien durchzuführen (41).

Eine Studie von Zani et al. aus dem Jahr 2015 zeigt, dass in Europa die Laparotomie als primäre Operation bevorzugt wird. Nur 27% der befragten KinderchirurgInnen gaben an, bei ELBW-Kindern mit intestinaler Perforation eine Peritonealdrainage als definitive Therapie durchzuführen. 73% der befragten Ärzte führen laut eigenen Angaben primär eine Laparotomie durch. 2/3 der TeilnehmerInnen sahen in der Peritonealdrainage jedoch eine wichtige Maßnahme für die Stabilisation und den Transport der NEK-PatientInnen (45). Die Letalität liegt bei definitiver Peritonealdrainage bei 50-56%, bei laparotomierten PatientInnen bei 29-31% und bei einer Peritonealdrainage mit sekundärer Laparotomie bei 34-35% (4).

1.6.3 Postoperative Therapie, Nahrungsaufbau

Nach der Operation werden Beatmung, i.v.-Flüssigkeitsgabe, medikamentöse Kreislaufunterstützung und intestinale Drucksenkung durch eine Magensonde nach Bedarf fortgeführt, bis die Darmfunktion wieder einsetzt. Die Antibiose wird üblicherweise für mindestens 7-14 weitere Tage verabreicht (6). Ein wesentlicher Faktor der postoperativen Therapie ist der enterale Nahrungsaufbau. PatientInnen, die total parenteral ernährt werden, haben ein erhöhtes Risiko für Katheter-assoziierte Sepsis, Thrombose, Cholestase und Leberversagen (46). Außerdem führt eine zu lange Nahrungskarenz zu Darmatrophie. Ein zu früh und zu rasch erfolgter Nahrungsaufbau erhöht jedoch möglicherweise das Risiko für ein NEK-Rezidiv (47). Daher erfolgt der enterale Nahrungsaufbau vorsichtig und schrittweise unter genauer Beobachtung des Stoma-Outputs (6).

Für den Beginn der enteralen Ernährung gibt es keine evidenzbasierte Empfehlung (4). Bisher wurde die Nahrungskarenz meist für 10 Tage ab Beginn einer rein konservativen Behandlung beibehalten, bis keine Entzündungszeichen mehr vorliegen. Größere Frühgeborene mit Bell-Stadium I oder II und PatientInnen, bei denen 3 Tage lang kein Portalvenengas nachgewiesen wurde, können gegebenenfalls schon früher oral ernährt werden. Bei leichtem Krankheitsverlauf mit Bell-Stadium I und negativem CRP kann die Antibiose vorzeitig beendet und mit dem Nahrungsaufbau begonnen werden. Auch wenn ein Stoma im Gesunden vorliegt, kann die enterale Ernährung, abhängig von der Darmpassage und vom

gastroduodenalen Reflux, frühzeitig beginnen. Die Entscheidung muss abhängig von Krankheitsverlauf und Zustand des Kindes getroffen werden. Falls eine Peritonealdrainage als definitive Therapie angewendet wurde, muss die Magendarmpassage vor Beginn klinisch oder radiologisch geprüft werden, um Perforationen auszuschließen (4).

Wenn bei einem Kind mit Anus praeter keine Infektionszeichen vorliegen, kann vorsichtig Stuhl aus dem Stomabeutel in den ableitenden Schenkel gespritzt werden. Dadurch wird der abführende Darmbereich konditioniert, und die Durchgängigkeit des Darms wird überprüft (4). Wenn es sich um ein hohes Stoma handelt, kann so möglicherweise eine höhere Gewichtszunahme erzielt werden (4), weil sich im Stoma-Stuhl viele noch nicht aufgenommene Nährstoffe befinden (46). Die Proteinaufnahme kann durch die Gabe von Fett, z.B. in Form einer Fischölmischung, verbessert werden (4).

Nach Stuhlumfüllung können jedoch schwerwiegende Komplikationen wie eine Darmperforation auftreten, weshalb die Indikation sorgfältig gestellt werden muss. Kontraindikationen sind das erneute Auftreten von Entzündungszeichen oder ein Rückfluss (4). Außerdem ist der im Stomabeutel gesammelte Stuhl ein guter Nährboden für Bakterien. Nach 90 Minuten ist der Beutelinhalt signifikant mit Bakterien besiedelt. Nach 120 Minuten erreicht die bakterielle Besiedelung ein Ausmaß, bei dem potentiell die Entstehung einer Sepsis möglich ist (46).

Die Stoma-Rückoperation wird meist 6-12 Wochen nach der Stoma-Anlage durchgeführt (4). Die Komplikationsrate ist bei OPs, die vor der 8. Woche erfolgen, gleich hoch wie bei Operationen nach der 8. Woche (48). Vor dem Eingriff wird die Durchgängigkeit des abführenden Darmabschnittes radiologisch überprüft. Eventuell aufgetretene Stenosen oder Atresien können im Rahmen der Stoma-Rückoperation entfernt werden (4).

1.7 Prävention

Es gibt viele Studien zur Prophylaxe der NEK. Bei den meisten ist die Fallzahl zu klein, um signifikante Ergebnisse zu erhalten. Für viele Maßnahmen wie standardisierten Nahrungsaufbau, Glutamin-Gabe oder orale Immunglobulin-Gabe gibt es keine Evidenz. Nach Präbiotika-Gabe ist der Darm vermehrt mit Bifidusbakterien besiedelt, es gibt aber keine ausreichend großen Studien zur NEK-Reduktion. Früher enteraler Nahrungsbeginn scheint keinen Effekt zu haben, und auch eine langsame Steigerung der enteralen Ernährung senkt das NEK-Risiko nicht (4). Es scheint, dass eine Nahrungssteigerung von bis zu 35 ml/kg/Tag ohne Erhöhung der NEK-Inzidenz möglich ist (47).

Ein persistierender Ductus arteriosus, der vor allem bei kleinen Frühgeborenen vorkommt, führt zu einer intestinalen Ischämie, was ein Risikofaktor für die Entstehung einer NEK ist. Um den PDA zu schließen, wird Indomethacin eingesetzt. Durch die Schließung des persistierenden Ductus arteriosus wird ein Risikofaktor der NEK ausgeschaltet, und Indomethacin senkt das Risiko für eine intraventrikuläre Blutung. Die Indomethacin-Gabe selbst hat aber keinen Einfluss auf die NEK-Inzidenz (49).

Mehrere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass eine prophylaktische orale Antibiotikagabe das absolute NEK-Risiko verringert und zu einer signifikanten Reduktion der NEK-assoziierten Mortalität führt. Allerdings zeigte sich eine vermehrte Besiedelung mit multiresistenten Bakterienstämmen, weswegen eine generelle Antibiotika-Prophylaxe zurzeit nicht empfohlen wird. Bei lokal gehäuften Auftreten von NEK mit Nachweis von grampositiven Erregern kann eine orale Vancomycin-Gabe unterstützend erwogen werden (4).

Wichtig für die NEK-Prophylaxe ist eine möglichst vollständige Lungenreife bei Frühgeborenen (4). Die Gabe von präpartalen Kortikosteroiden, die bei drohender Frühgeburtlichkeit zur Lungenreifung eingesetzt werden, ist mit einer Verminderung des NEK-Risikos assoziiert (50). Die einzigen beiden evidenzbasierten Schutzfaktoren sind eine Ernährung mit Muttermilch und Probiotikagabe (4).

1.7.1 Muttermilch

In mehreren Studien wurde nachgewiesen, dass eine Ernährung mit Muttermilch protektiv wirkt, während Formula-Nahrung ein Risikofaktor für die Entstehung einer NEK ist (4, 15). Frühgeborene, die nur mit Formula-Nahrung ernährt werden, haben ein 6-10 Mal höheres NEK-Risiko als Kinder, die mit Muttermilch ernährt werden (51). Vor allem bei kleinen Frühgeborenen sollte Formula-Nahrung daher vermieden werden (4). Mit Formula-Nahrung kann aber kurzzeitig eine höhere Gewichtszunahme und ein stärkeres Kopfwachstum erreicht werden (52).

Über die Muttermilch erhält das Kind Nährstoffe, Antikörper und weitere Stoffe und Zellen, die antiinflammatorisch wirken und die Reifung der intestinalen Abwehr fördern. Durch Casein werden vermutlich lokale Abwehrzellen stimuliert, und die Anheftung von Bakterien an die Darmwand wird erschwert. Die in Muttermilch enthaltenen Oligosaccharide wirken sich positiv auf das Wachstum der kommensalen Darmbakterien aus. Triglyceride und bioaktive Proteine wie Laktoferrin und Lysozym wirken antiviral, antibakteriell und senken die mikrobielle Aktivität. PAF-AH inaktiviert vermutlich einen der Schlüsselfaktoren in der Entzündungsreaktion, die bei der NEK-Entstehung abläuft. Außerdem enthält Brustmilch antientzündliche Zytokine wie IL-10 und TGF- β , die von den Monozyten von Frühgeborenen anscheinend nur vermindert hergestellt werden können. Auch Wachstumsfaktoren wie IGF und EGF, die sich positiv auf das intestinale Gleichgewicht auswirken, kommen in Muttermilch vor (15).

Wenn keine Brustmilch der Mutter verfügbar ist, kann gespendete Milch verwendet werden. Diese Donor-Milch stammt meistens von Frauen, deren Kinder reifgeboren wurden. Darum sind in gespendeter Milch häufig geringere Mengen an Proteinen und immunkompetenten Zellen enthalten als in der Brustmilch der Mutter eines Frühgeborenen (53). Die Spender-Milch kann mit Frauenmilchverstärker angereichert werden. Um die Gefahr einer Infektion durch das Cytomegalie-Virus zu senken, wird vor allem gespendete Milch pasteurisiert. Dabei werden viele Immunzellen zerstört. Ob sich das nachteilig auf den protektiven Effekt der Muttermilch auf die NEK auswirkt, ist noch nicht geklärt (4).

1.7.2 Probiotika

Auch Probiotika haben eine protektive Wirkung (54). Probiotika sind lebende Mikroorganismen, die bei Verabreichung in adäquater Dosis gesundheitsfördernd sind. Sie verändern unter anderem die Permeabilität des Darms, schützen die Mukosa vor Besiedelung durch pathogene Erreger, verstärken die lokale IgA-Immunreaktion und fördern die Produktion von antientzündlichen Zytokinen (53). Unerwünschte Wirkungen bei Probiotikagabe sind selten. Es wurde von nosokomialen Infektionen mit Probiotika-Erregern und von Kreuzkontaminationen anderer Kinder berichtet. Allerdings handelt es sich bei Probiotika-Präparaten meist um Nahrungsmittelergänzungen, weshalb die hohen Qualitätsstandards, die für Medikamente verpflichtend sind, hier nicht zur Anwendung kommen (4).

Obwohl es eine große Anzahl von Studien gibt, in denen diverse Präparate getestet wurden, sind die Ergebnisse oft widersprüchlich (4). Ein Problem hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studien ist, dass sie sich unter anderem in Bezug auf die Einschlusskriterien, die Kontrollgruppe, die verwendeten Präparate und die Dosierung unterscheiden. Teils wurden trotz fehlender Vergleichbarkeit der Studienprotokolle Metaanalysen durchgeführt. Daher werden weitere Studien, die die Dosis und den Verabreichungszeitpunkt der einzelnen Präparate gezielt untersuchen, benötigt (55).

Wirksam scheinen vor allem Kombinationspräparate aus mehreren Probiotika und auf *Lactobacillus species* basierende Präparate zu sein. Die Kombination aus *Bifidobacterium infantis* und *Lactobacillus acidophilus* erscheint, vor allem gemeinsam mit Muttermilch, vielversprechend zu sein. Auch die Kombinationen von *Bifidobacterium breve* mit *Lactobacillus casei* und von *Bifidobacterium infantis* mit *Lactobacillus acidophilus* scheinen gut wirksam zu sein. Monopräparate haben vermutlich eher keinen protektiven Effekt (4).

Probiotika können nach individueller Abwägung besonders in Risikogruppen zur NEK-Prophylaxe eingesetzt werden. Allerdings sprechen die AutorInnen der aktuellen AWMF-Leitlinien weder für ein spezifisches Präparat noch für die generelle Verabreichung von probiotischen Präparaten eine uneingeschränkte Empfehlung aus. Es werden weitere aussagekräftige Studien benötigt (4).

1.7.3 NEK-Prophylaxe an der NICU Graz

An der neonatologischen Intensivstation der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz erhalten alle Kinder mit einem Gestationsalter ≤ 32 Wochen eine standardisierte NEK-Prophylaxe. Diese besteht aus einer oral verabreichten antibiotischen und antimykotischen Medikation, Probiotika-Gabe und einer enteralen Fütterungsstrategie (56, 57).

Tabelle 3: NEK-Prophylaxe an der neonatologischen Intensivstation der Universitätsklinik Graz (56)

Substanz	Dosis	Art der Prophylaxe
Lactobacillus casei rhamnosus – Antibiohilus ©	0,75 g/Tag ($\geq 0,75 \times 10^8$ CFU), in 2 Dosen, p.o.	Probiotikum
Gentamycin – Refobacin©	40 mg Ampullen, 15 mg/kg/Tag in 2 Dosen, p.o.	Antibiotikum
Nystatin - Mycostatin©	1 ml = 100 000 IU/kg/Tag in 4 Dosen, p.o.	Antimykotikum

CFU = colony forming units; d = day, p.o. = per os ; IU = international units; ml = milliliter; kg = kilogramme; mg = milligramme

Die enterale Ernährung von Frühgeborenen mit Brustmilch der Mutter oder Spendermilch beginnt am 1. Tag. Wenn das Kind stabil ist, werden nach der standardisierten Ernährungsstrategie alle 4 Stunden 1-2 ml (maximal 5 ml) Muttermilch verabreicht. Die Nahrungsmenge pro Fütterung wird täglich um 2-5 ml gesteigert, 10 ml pro Fütterung und Tag werden nicht überschritten. Die gesamte Flüssigkeitszufuhr beträgt am 1. Tag 90-100 ml/kg/Tag und wird bis zum 7.-10. Tag schrittweise auf bis zu 160-180 ml/kg/Tag gesteigert. Bei Anzeichen für eine Intoleranz wird die enterale Ernährung unterbrochen. Dazu zählen Blut im Stuhl, abdominelle Distension und ein Magenrestvolumen über 25% der Menge, die in den letzten 8 Stunden verabreicht wurde. Die parenterale Ernährung wird total oder ergänzend beibehalten, bis ein enterales Nahrungsvolumen von 120-150 ml/kg/Tag erreicht wird (56, 57).

In einer kürzlich in Graz publizierten Studie zeigte sich eine starke Beeinflussung des Mikrobioms durch die Art der NEK-Prophylaxe. Nach Probiotikagabe stieg die Bakterienanzahl schneller an, es waren mehr Lactobacillen und Bifidobacterien im Stuhl nachweisbar, und es kam zu einer Zentrum-spezifischen Cluster-Bildung in der Zusammensetzung des Mikrobioms (57).

1.8 Prognose, Outcome

Insgesamt beträgt die Letalität der NEK 15-30% und die Mortalität 13/100 000 Lebendgeborene (5). Die Mortalität ist umso höher, je geringer das Geburtsgewicht und das Gestationsalter sind (siehe Kapitel 1.2) (6).

Beim Outcome ist es wichtig, zwischen konservativ behandelten NEK-PatientInnen (NEKkons) und Kindern, die operiert wurden (NEKchirurg), zu unterscheiden. Obwohl nur 20-40% der NEK-PatientInnen operiert werden, treten beinahe alle Langzeit-Komplikationen in dieser Gruppe auf. Chirurgisch behandelte Kinder sind schwerer erkrankt und haben ein Mortalitätsrisiko von bis zu 50%. Die Mortalität von konservativ behandelten Kindern ist viel niedriger, und das Langzeit-Outcome von NEKkons-PatientInnen ähnelt dem von Frühgeborenen mit dem gleichen Gestationsalter oder Geburtsgewicht, die diese Erkrankung nie hatten (6).

Die Komplikationen, die nach einer NEK auftreten können, sind vielfältig und betreffen im Wesentlichen den Gastrointestinaltrakt, das Wachstum, neurologische Funktionen und die Entwicklungsneurologie. Die Komplikationen können direkt im Anschluss an die Erkrankung vorkommen oder erst im längerfristigen Verlauf auftreten.

1.8.1 Kurzzeitkomplikationen

1.8.1.1 NEK-Rezidiv

Wenn die NEK nach einer ersten, erfolgreich behandelten Episode erneut auftritt, spricht man von einer rezidivierenden NEK oder einem NEK-Rezidiv (58). In einer von Stringer et al. durchgeführten Studie trat das Rezidiv durchschnittlich 37 Tage nach der Ersterkrankung auf (59). Die Inzidenz liegt bei 5-10% der NEK-Fälle (6, 58). Rezidive können sowohl bei konservativ als auch bei chirurgisch behandelten PatientInnen vorkommen (59). Besonders häufig scheinen Frühgeborene, VLBW-Kinder und Reifgeborene mit kongenitalen kardiovaskulären Anomalien betroffen zu sein (58). Eine eindeutige Assoziation mit Lokalisation oder Therapie der NEK bei der ersten Episode und Art oder Beginn der enteralen Ernährung konnte bisher nicht festgestellt werden (59).

Das NEK-Rezidiv kann an derselben Stelle wie bei der Ersterkrankung oder an einer anderen Lokalisation im Gastrointestinaltrakt auftreten (6). In einer Studie von Stringer et al. war eine konservative Behandlung zur Therapie des NEK-Rezidivs ausreichend (59). In einer neueren Studie benötigten hingegen alle 11 PatientInnen mit rezidivierender NEK eine chirurgische Therapie. Die Mortalitätsrate von Kindern mit NEK-Rezidiv scheint im Vergleich zu PatientInnen mit nur einer NEK-Episode nicht erhöht zu sein. Auch das Risiko für Strikturen ist in beiden Gruppen ähnlich. Allerdings mussten PatientInnen mit rezidivierender NEK signifikant länger parenteral ernährt werden (58).

1.8.1.2 Stoma-Komplikationen

Stoma-Komplikationen sind häufig, sie treten bei 6-42% der operativ behandelten PatientInnen auf (59). Der Durchmesser des Darms ist gering, und Neugeborene haben eine dünne Bauchwand mit schwacher Hautintegrität. Außerdem besteht eine diffuse systemische Erkrankung. Die hohe Komplikationsrate ist beim Vorliegen dieser Risikofaktoren durchaus nachvollziehbar (60). Beim Auftreten von Stoma-Komplikationen kann eine chirurgische Revision oder, wenn nötig, eine frühzeitige Stoma-Schließung erfolgen (59).

Es können mechanische und metabolische Stoma-Komplikationen vorkommen. Von metabolischen Problemen sind vor allem Kinder mit einem high-output Stoma betroffen. Sie haben ein erhöhtes Risiko für Mangelernährung, Elektrolytstörungen und mangelnde Vitaminaufnahme, was zu gastrointestinalem Versagen und Gedeihstörungen führen kann. Möglicherweise ist auch das Risiko für entwicklungsneurologische Komplikationen erhöht (siehe Kapitel 1.8.2.4) (59).

Zu den mechanischen Komplikationen gehören Blutungen, Nekrosen, Strikturen, parastomale Hernien, eine Retraktion und ein Prolaps des Stomas (59). Da nur eindeutig avitaler Darm entfernt wird, ist häufig auch der Darmabschnitt, der das Stoma bildet, von der NEK betroffen. Nach der Umleitung an die Hautoberfläche kann der Darmabschnitt atrophieren und wegen der aggressiven Therapie bildet sich ein generalisiertes Ödem, sodass es zu einer Retraktion des Stomas unter das Hautniveau kommt. Das Fortlaufen des Entzündungsprozesses im Bereich

von fraglich lebensfähigem Darm kann durch Narbenbildung zu Strikturen und Obstruktionen oder durch Infarzierung zu Nekrosen führen (60). Auch ein Stoma-Vorfall bzw. Prolaps kann vorkommen (59). Gründe für einen Prolaps können die schlechte Hautintegrität, das Vordrängen des Darmes und die Rückbildung des generalisierten Ödems sein, wodurch die vorher passende Hautöffnung zu groß für das Stoma wird (60). Als Folge von mechanischen Stoma-Komplikationen können Obstruktionen, Wundinfektionen und peristomale Hautexkortikationen auftreten (59, 60).

1.8.2 Langzeitkomplikationen

1.8.2.1 Strikturen

Strikturen sind Einengungen, die durch Fibrosierung der Darmschleife und Wundkontraktion im Rahmen des Heilungsprozesses nach der NEK-bedingten ischämischen Darmschädigung entstehen können (59, 61). Wenn der Darm durch die Striktur verschlossen wird, spricht man von einer Obstruktion (61).

Strikturen kommen sowohl bei konservativ als auch bei chirurgisch behandelten PatientInnen vor. Die Art des operativen Eingriffs beeinflusst das Risiko nicht (61). Tatsächlich scheinen Strikturen häufiger und früher bei konservativ behandelten Kindern aufzutreten (59). Die Einengungen entwickeln sich meist 5-7 Wochen nach Beginn der Erkrankung (61), sie können aber auch nach mehreren Jahren auftreten (6). Weil Strikturen zu einer Darmobstruktion führen können, haben NEK-PatientInnen längerfristig ein erhöhtes Risiko für einen Ileus (4). Eine Obstruktion muss chirurgisch therapiert werden (6).

Symptome, die auf das Vorliegen einer Striktur hinweisen können, sind rektale Blutungen, dauerhaft erhöhte Leukozyten- und CRP-Werte und Wachstumsstörungen (59, 61). Zur Abklärung sollte primär ein Kolon-Kontrasteinlauf durchgeführt werden. Eine obere Darmpassage ist weniger zu empfehlen, da sie eine geringere Sensitivität hat. Unabhängig von der Art der Therapie sind Strikturen in 80% der Fälle im Kolon und in nur 15% der Fälle im terminalen Ileum lokalisiert. Dabei betreffen 60% der Dickdarm-Einengungen das linke Kolon. Einzelne Strikturen treten häufiger auf als multiple (61).

Die Therapie bei PatientInnen mit symptomatischen Strikturen besteht in der elektiven Resektion des betroffenen Bereichs mit Anastomosen- oder Stoma-Anlage (59, 61). Bei Fortbestehen der Symptomatik kann eine Strikture nicht ausgeschlossen werden, auch wenn die Untersuchungen ein negatives Ergebnis liefern (4). Asymptomatische Strikturen können unbehandelt bleiben, von einer spontanen Rückbildung der Komplikation wurde berichtet (61).

1.8.2.2 Kurzdarmsyndrom

Bei einem Kind mit Kurzdarmsyndrom ist der funktionsfähige Darm zu kurz, um die Nahrung vollständig zu verdauen und ausreichend Nährstoffe für das Wachstum aufzunehmen. Grund dafür kann eine mangelhafte Funktionsfähigkeit des Darms nach einer Erkrankung oder die Resektion eines großen Darmabschnitts sein (61). PatientInnen, bei denen Dickdarm entfernt wurde oder weniger als 20 – 30% des Dünndarmes vorhanden sind, haben ein erhöhtes Risiko (4). Einige Darmabschnitte wie das Ileum können sich anpassen, weshalb Kinder, bei denen das Ileum erhalten ist, langfristig ein besseres Outcome haben (6).

PatientInnen mit Kurzdarmsyndrom müssen parenteral ernährt werden, weshalb Komplikationen wie Cholestase, Leberversagen, Katheter-assoziierte Infektionen und Sepsis auftreten können. Um eine Umstellung auf enterale Ernährung zu ermöglichen oder den Bedarf an parenteraler Ernährung zu minimieren, werden diverse pharmakologische und operative Therapien sowie eine spezielle Ernährung angewandt (61). Da der Kalorienbedarf pro Kilogramm Körpergewicht beim Heranwachsen deutlich abnimmt, können auch einige Kinder, die zu Beginn total parenteral ernährt wurden, komplett entwöhnt werden (61). Falls das Kurzdarmsyndrom persistiert, können verschiedene operative Methoden zur Darmverlängerung in Betracht gezogen werden (4). Um die Morbidität und Mortalität zu senken, empfehlen die AutorInnen der AWMF-Leitlinien, die betroffenen Kinder von Anfang an interdisziplinär in einem spezialisierten Zentrum zu versorgen (4).

Das Kurzdarmsyndrom gehört zu den häufigsten Komplikationen nach einer NEK und kann sowohl bei chirurgisch als auch bei konservativ behandelten PatientInnen auftreten (6). Etwa 25% der überlebenden NEK- PatientInnen und bis zu

42% der chirurgisch behandelten Kinder sind betroffen (6). Ein Viertel der NEKchirurg-Kinder muss längerfristig parenteral ernährt werden, und bei 10% der PatientInnen bestehen wegen einem Kurzdarmsyndrom oder wegen Resorptionsstörungen für längere Zeit Gedeih-, Ernährungs- und Verdauungsprobleme (4).

1.8.2.3 Wachstum und Gewicht

Man könnte annehmen, dass NEK- PatientInnen wegen der Nahrungskarenz, dem vorsichtigen Nahrungsaufbau und den diversen gastrointestinalen Komplikationen langsamer wachsen und weniger schnell an Gewicht zunehmen als gesunde Kinder. Tatsächlich kommen Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen (61).

In zwei kleineren Studien, in denen Wachstumsparameter von NEK- PatientInnen mit 12 bzw. 20 Monaten erhoben wurden, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den NEK-PatientInnen und der Vergleichsgruppe (62). In einer weiteren Studie, in der ELBW-Kinder mit NEK im Alter von 18-22 Monaten untersucht wurden, waren das Gewicht und der Kopfumfang von NEK-Kindern und der Kontrollgruppe ähnlich, die NEK-Kinder waren jedoch durchschnittlich 1 cm kleiner (63). Hintz et al., die in einer großen Studie das Outcome von ELBW NEK-PatientInnen im Alter von 18-22 Monaten untersuchten, kamen zu einem anderen Ergebnis. Hier hatten NEKchirurg-PatientInnen im Vergleich zu Kindern, die nicht erkrankt waren, ein signifikant höheres Risiko für Gewicht, Größe und Kopfumfang <10. Perzentile. Das Risiko von NEKkons-PatientInnen war nicht signifikant erhöht. Insgesamt hatten über 50% der NEK-Kinder ein Gewicht <10. Perzentile (62).

Es scheint, dass nicht alle Kinder, die initial zu klein sind, das Wachstum aufholen, und daher längerfristig keine altersentsprechenden Normwerte erreichen. In einer amerikanischen Studie hatten NEK-PatientInnen ein signifikant erhöhtes Risiko für schwere Gedeihstörungen, die als <3% des altersgemäßen Gewichts definiert waren. Bei der Entlassung nach dem NEK-bedingten Krankenhausaufenthalt lagen bei 56% der NEKkons-Kinder, 61% der NEKchirurg-Kinder und 36% der Kinder in der Kontrollgruppe schwere Wachstumsstörungen vor. Beim follow-up im Alter von 18-24 Monaten persistierten die Probleme bei 28% der NEKchirurg-Kinder und jeweils 24% der NEKkons-Kinder und der Kontrollgruppe (64).

Die Wachstumsgeschwindigkeit während des Aufenthaltes auf der neonatologischen Intensivstation korreliert mit dem entwicklungsneurologischen Outcome im Alter von 18-22 Monaten. Außerdem kann Mangelernährung im ersten Lebensjahr mit einem schlechteren neurologischen Outcome im Erwachsenenalter assoziiert sein. Eine Optimierung der Ernährung im Krankenhaus mit schnellerer Gewichtszunahme könnte sich daher positiv auf das neurologische Outcome auswirken (64).

Malek et al. führten eine Langzeitstudie zum Outcome von NEK- PatientInnen bis ins Alter von 20 Jahren durch. Körpergewicht und Größe wurden jährlich erhoben, die Ergebnisse wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen. Der Großteil der StudienteilnehmerInnen wurde konservativ behandelt. Nur 6,8% der TeilnehmerInnen hatten einen schweren Krankheitsverlauf mit Bell-Stadium III. Dennoch war die Gewichtszunahme der NEK-PatientInnen im Vergleich zur Kontrollgruppe über den gesamten Zeitraum hinweg signifikant erniedrigt. Bei der Größe gab es keinen signifikanten Unterschied. (65).

1.8.2.4 Neurologische Komplikationen, Entwicklungsstörungen

1.8.2.4.1 *Entwicklungsneurologische Tests*

Ziel von entwicklungsneurologischen Tests ist es, Entwicklungsstörungen frühzeitig zu erfassen, um rasch Förderungsmaßnahmen anbieten zu können (66). Damit die Leistungen von Frühgeborenen nicht unterschätzt werden, wird häufig das korrigierte Alter angegeben (67). Ein 4 Monate zu früh geborenes Kind ist beispielsweise, wenn es chronologisch 6 Monate alt ist, korrigiert 2 Monate alt.

Eine geläufige Testmethode für die kindliche Entwicklung ist die Bayley Scale of Infant Development, die in mehreren Versionen vorliegt. Seit dem Jahr 1993 gibt es die zweite Version Bayley-II, in der ein Mental Developmental Index MDI und ein Psychomotor Developmental Index PDI erfasst werden. Der MDI umfasst nonverbales und verbales Verhalten, und im PDI sind grob- und feinmotorische Entwicklungsaspekte abgedeckt. Die seit dem Jahr 2006 verfügbare dritte Version, Bayley-III, ist deutlich umfangreicher. In fünf Untertests werden Kognition, Grob- und Feinmotorik sowie expressive und rezeptive Sprache einzeln getestet. Für

jeden Teilbereich können Scores erreicht werden, die in Relation zu normierten Werten gesetzt werden. Außerdem gibt es drei zusammengefasste Scores zu Kognition, Motorik und Sprache. Der aktuelle Entwicklungsstand wird hier genauer abgebildet (66).

1.8.2.4.2 Pathogenese

Die Gründe für das Auftreten von neurologischen Schäden nach einer NEK sind komplex (68). Die Pathogenese ist multifaktoriell (69) und nicht vollständig erforscht (70).

Einerseits ist die Reifung des Gehirns beim Frühgeborenen nicht abgeschlossen. Die neuronale Reifung, Neurogenese und Synaptogenese im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester sind wichtig für die Entwicklung des Gehirns. Diese Prozesse werden durch die Frühgeburtlichkeit, die Entzündungsprozesse und im Falle einer OP vermutlich die Narkose selbst negativ beeinflusst (68). Außerdem ist für die Hirnreifung eine ausreichende Ernährung nötig, welche während der NEK nicht immer gegeben ist (71). Bereits vorhandenes Hirngewebe kann im Krankheitsverlauf durch Hypoxie, Hypotension, Azidose, Schwankungen des Blutzuckerspiegels, disseminierte intravaskuläre Koagulation, Sepsis und vor allem die proinflammatorischen Zytokine im Rahmen der Entzündungsreaktion geschädigt werden (68, 72).

Durch die NEK wird die Myelinisierung der eher rostralen und zentralen Regionen des noch nicht ausgereiften Hirnstamms gestört, weshalb die neurale Überleitung beeinträchtigt oder verspätet ist (70). Die auditorischen Funktionen des Hirnstamms können ebenfalls vermindert sein (71). Hirnregionen, die eher peripher liegen, sind nicht betroffen. Die Myelinisierungsstörungen und Schäden an der weißen Gehirns substanz können sich im Verlauf negativ auf die neurologische Entwicklung auswirken (70). Außerdem ist die NEK mit Komplikationen wie Retinopathie und intraventrikulären Blutungen assoziiert, die das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen weiter erhöhen. Ob das Auftreten dieser Komplikationen eine Folge der NEK ist oder an der Frühgeburtlichkeit der Kinder liegt, ist ungeklärt (69).

1.8.2.4.3 Neurologische Komplikationen, Entwicklungsstörungen

Zu den neurologischen Kurzzeit-Komplikationen, die nach einer NEK auftreten können, zählen die periventrikuläre Leukomalazie (PVL), die intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) und Schädigungen der weißen Gehirns substanz, was prädisponierend für langfristige neurologische Entwicklungsschäden ist (63). Neurologische Langzeitschäden sind vielfältig, dazu gehören Zerebralparesen, Seh- und Hörbehinderungen, kognitive und psychomotorische Beeinträchtigungen und entwicklungsneurologische Behinderungen (68). Auch Sprachentwicklungsverzögerungen und Probleme mit persönlichen und sozialen Fähigkeiten sind möglich (6). Diese Komplikationen sind mit hohen Kosten und langfristig starker Einschränkung der Lebensqualität verbunden (63).

Hintz et al. führten eine groß angelegte Studie zum neurologischen Outcome von ELBW-Kindern mit NEK im korrigierten Alter von 18-22 Monaten durch. Bei 24% der NEKchirurg- und 12% der NEKkons-Kinder bestand eine Zerebralparese. 4,1% der NEKchirurg-Kinder und 0,8% der NEKkons-Kinder waren taub, und ebenso viele NEKchirurg- und NEKkons-Kinder waren blind. Gründe, warum keine Testungen durchgeführt werden konnten, waren unter anderem schwere Verhaltensauffälligkeiten und sensorische Beeinträchtigungen (62).

In einer großen amerikanischen Studie von Shah et al. hatten ELBW-Kinder mit NEK im Alter von 18 Monaten signifikant niedrigere durchschnittliche MDI- und PDI-Werte als Kinder, die nicht erkrankt waren. Die durchschnittlichen PDI-Werte der konservativ behandelten PatientInnen waren deutlich höher als die der chirurgisch behandelten PatientInnen. Kinder mit operativer NEK hatten außerdem ein erhöhtes Risiko für eine Behinderung jeglicher Art (73).

Diese und andere Studien zeigen, dass neurologische Entwicklungsstörungen vor allem bei chirurgisch behandelten NEK-PatientInnen auftreten. NEKkons-PatientInnen haben im Vergleich zu NEKchirurg-PatientInnen nur ein halb so großes Risiko für das Auftreten von neurologischen Komplikationen. Das Outcome von NEKkons-PatientInnen ähnelt eher dem von Kindern mit gleichem Gestationsalter oder Geburtsgewicht, die nicht an NEK erkrankten (6). Dass bei NEKchirurg-Kindern eher neurologische Komplikationen auftreten, könnte daran

liegen, dass der Krankheitsverlauf bei ihnen schwerer ist. Tiermodelle und einzelne Studien weisen jedoch darauf hin, dass die Allgemeinanästhesie bei der Operation das Gehirn ebenfalls schädigen kann (4). In einer Studie von Merhar et al. zeigte sich, dass die Kinder, die wegen einer NEK oder einer FIP operiert wurden, auch nach Berücksichtigung von möglichen Confoundern deutlich schwerere Hirnschäden hatten als konservativ behandelte NEK- PatientInnen (74).

Zum Outcome von älteren Kindern gibt es wegen der schwierigen Durchführbarkeit von Langzeitstudien wenig Literatur. Die AutorInnen der ORACLE Children Study untersuchten das neurologische Outcome von NEK-PatientInnen im Alter von 7 Jahren. In die Studie wurden auch PatientInnen mit Bell-Stadium I eingeschlossen, die einen leichten Krankheitsverlauf und ein geringeres Risiko für Komplikationen jeglicher Art haben. Bei 56,1% der NEK-Kinder lag nach den Diagnosekriterien des Health and Utilities Index HUI-3 eine Behinderung vor. Eine milde Behinderung war mit 29,8% am häufigsten. Eine moderate Behinderung kam in 18,4% und eine schwere Behinderung in 7,9% der Fälle vor. 6,8% der NEK-PatientInnen hatten eine Zerebralparese, und 11% der Kinder litten unter Krampfanfällen. 15,3% der StudienteilnehmerInnen hatten die Diagnose ADHD. In dieser Studie gab es keine starke Assoziation von NEK und Verhaltens- oder Bildungsproblemen. Wie erwartet, gibt es auch in höherem Alter deutliche Unterschiede zwischen ehemaligen NEK-PatientInnen und der Kontrollgruppe von Kindern, die keine NEK hatten (75).

1.8.3 Fazit

Studien zum Kurz- und Langzeit-Outcome sind wichtig, um Informationen über den längerfristigen Verlauf nach unterschiedlichen Therapieansätzen zu bekommen. Man hofft, Rückschlüsse auf eine optimale Prävention und Therapie ziehen zu können, um die NEK-Inzidenz und das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf mit gravierenden, langfristigen Komplikationen zu senken (72). Leider sind besonders Studien zum neurologischen Outcome kostenintensiv und logistisch schwierig, da sie sich über einen langen Zeitraum erstrecken. Die Vergleichbarkeit der vorliegenden Studien wird durch unterschiedliche Testzeitpunkte und mangelnde Standardisierung der Testkriterien limitiert (63).

Angesichts der Schwere der möglichen Komplikationen nach einer NEK scheint es vorteilhaft zu sein, das follow-up von NEK-PatientInnen gezielt auf die Langzeitkomplikationen abzustimmen. So kann bei Bedarf frühzeitig interveniert und sichergestellt werden, dass Förderungsmaßnahmen zeitnah erfolgen. Ein interdisziplinäres, standardisiertes Vorgehen mit Erhebung von Wachstum und individueller Ernährung sowie entwicklungsneurologischer Testung wäre vorteilhaft. Weitere Komplikationen nach Frühgeburtlichkeit wie bronchopulmonale Dysplasie und Retinopathie sollten ebenfalls miteinbezogen werden (63). Experten betonen außerdem, dass es in Anbetracht der möglichen gravierenden Langzeitkomplikationen besondere Priorität hat, die Eltern umfassend aufzuklären (72).

1.9 Differenzialdiagnosen

Es gibt mehrere Erkrankungen, die eine ähnliche Symptomatik wie die NEK auslösen können. Dazu gehören unter anderem die fokale intestinale Perforation, die Kuhmilchproteinintoleranz, infektiöse Enteritiden, intestinale Obstruktionen, neonataler Gasbrand und der Morbus Hirschsprung. Die Diagnosestellung wird durch das Fehlen NEK-spezifischer Labormarker und die unspezifischen Frühsymptome der NEK erschwert (siehe Kapitel 1.4 und 1.5).

Vermutlich wird die seltene, schwer verlaufende neonatale Appendizitis häufig als NEK fehldiagnostiziert (76). Auch eine Sepsis mit sekundärem Ileus kann für eine NEK gehalten werden, da im Krankheitsverlauf der NEK ein septisches Krankheitsbild auftritt (6). Eine weitere Differenzialdiagnose ist der Mekoniumileus, bei dem die Kinder in den ersten Lebenstagen durch galliges Erbrechen und ein aufgeblähtes Abdomen auffallen. Das terminale Ileum ist durch einen zähen Mekoniumpfropf obstruiert, häufig muss chirurgisch interveniert werden (3).

1.9.1 Fokale intestinale Perforation, FIP

Die fokale intestinale Perforation (FIP) ist eine wichtige Differenzialdiagnose, die zeitweise als NEK kategorisiert wurde, obwohl es sich um ein eigenständiges Krankheitsbild handelt (77). Bei der FIP tritt eine einzelne Darmperforation mit einer Größe von <1 cm auf (78). Im Unterschied zur NEK ist die intestinale

Entzündung und Nekrose bei der FIP nur gering ausgeprägt (77), und radiologisch zeigt sich keine Pneumatosis intestinalis (76). Auch die Risikofaktoren der beiden Erkrankungen unterscheiden sich. Präpartale NSAR-Therapie und postpartale Gabe von Indomethacin, Steroiden oder Vasopressoren in den ersten drei Lebenstagen erhöhen das Risiko für eine FIP, aber nicht das NEK-Risiko. Kinder mit FIP haben eine bessere Prognose als NEK-PatientInnen mit Darmperforation (4). Die Unterscheidung zwischen einer FIP und einer NEK kann schwierig sein. Allgemein sind Kinder, die an einer FIP erkranken, noch unreifer als die NEK-PatientInnen. Außerdem beginnt die FIP häufig in der ersten Lebenswoche, während die NEK eher ab Beginn der zweiten Woche auftritt. Die endgültige Diagnose kann oft erst intraoperativ gestellt werden (4).

1.9.2 Kuhmilchproteinintoleranz

Auch die Kuhmilchproteinintoleranz oder -allergie kann fälschlicherweise für eine NEK gehalten werden. Ungefähr 3-7% aller gesunden Kinder sind im ersten Lebensjahr betroffen, die klinische Symptomatik variiert (79). Meist entwickeln sich die Symptome ab der 6. Lebenswoche (80) nach einer Sensibilisierungsphase nach erstmaligem Kontakt mit kuhmilchhaltiger Nahrung (79).

Betroffene Kinder können Symptome wie Fütterungsschwierigkeiten, Koliken, Reflux, Diarrhö, Hämatochezie, mukösen Stuhl, Ileus und Agangliose-ähnliche intestinale Dysmotilität zeigen (79). Selten kann eine Kuhmilchproteinallergie so schwer verlaufen, dass die Kinder blutige Stühle und Pneumatose entwickeln und eine chirurgisch Resektion von nekrotischem Darm nötig wird (80). Die Therapie besteht aus dem Absetzen der kuhmilchhaltigen Nahrung. Nach einigen Tagen sistieren die Beschwerden (79).

1.9.3 Infektiöse Enteritiden

Mehrere Studien beschreiben endemische Entero- und Rotavirusinfektionen, die sich als NEK oder mit NEK-ähnlichen Symptomen manifestierten (80). Im Rahmen der Infektion treten Symptome wie Erbrechen, Fieber und Enteritis mit nicht blutigen, wässrigen Stühlen auf, was zu einer Dehydratation führt. Die Therapie

erfolgt meist symptomatisch. Vor allem bei immunsupprimierten Kindern kann eine Rotavirusinfektion sehr schwer verlaufen (3). Bei ELBW-Kindern kann durch die Darmorganismen sekundär eine Sepsis ausgelöst werden, weil die Barrierefunktion des Darms durch die Enteritis gestört wird. Obwohl auch virale Enteritiden letal verlaufen können und in schweren Fällen chirurgisch interveniert werden muss, ist das Outcome besser als das von NEK-PatientInnen (80).

Auch bakterielle Enteritiden können ein NEK-ähnliches Krankheitsbild hervorrufen. Durch Salmonellen kann eine infektiöse Kolitis ausgelöst werden, die sich mit Fieber, Bauchkrämpfen und Diarrhö präsentiert. Die Diagnose erfolgt durch Erregernachweis im Stuhl. Auch pathogene Escherichia coli – Stämme können eine Enteritis mit Fieber und wässrige oder blutig-schleimige Stühlen auslösen. Hier ist die Diagnostik schwierig, da die pathogenen Stämme mit traditionellen Nachweismethoden nicht von den physiologisch im Darm vorkommenden Stämmen unterschieden werden können. Bei Infektion mit toxinproduzierendem Clostridium difficile leiden die Kinder unter Fieber, Diarrhö, Bauchkrämpfen und abdominaler Abwehrspannung, die Diagnose wird endoskopisch gestellt (3).

Die Unterscheidung zwischen einer bakteriellen oder viralen Infektion und einer NEK kann besonders schwerfallen, weil es Berichte über ein epidemisches Auftreten der NEK in Assoziation mit Bakterien und Viren gibt (4). Bei NEK-PatientInnen können häufig anaerobe Bakterienspezies wie Enterobacter, Klebsiella und Pseudomonas nachgewiesen werden. Auch Infekte mit anderen Erregern wie dem Rotavirus und Staphylokokkus epidermidis sind möglich (3).

1.9.4 Intestinale Obstruktion

Als **Atresie** bezeichnet man eine Kontinuitätsunterbrechung oder einen Verschluss. Atresien sind häufig kongenital und können isoliert oder multipel im gesamten Gastrointestinaltrakt auftreten. Je höher der Verschluss ist, desto früher beginnt die Symptomatik. Typische Symptome sind galliges Erbrechen und ein geblähter Bauch. Die Therapie erfolgt chirurgisch, meist kann eine Anastomose angelegt werden. Die Prognose ist insgesamt gut (3).

Bei der **Malrotation** wird durch eine unvollständige physiologische Darmdrehung ein Darmanteil abgeschnürt oder komprimiert (3). Klinisch zeigen sich krampfartige Bauchschmerzen und galliges Erbrechen. Wenn die Blutversorgung unterbrochen wird, kann sich ein **Volvulus** entwickeln, der zu einem mechanischen Ileus führt. Eine frühzeitige chirurgische Therapie des Volvulus ist sehr wichtig, da wegen der Ischämie ausgedehnte Darmabschnitte nekrotisch werden und bei ungünstigem Verlauf reseziert werden müssen (1).

Invaginationen treten häufig nach einer Enteritis auf, da die Darmmotilität während der Enteritis gesteigert ist. Typisch ist ein plötzlicher Beginn mit reflektorischem Erbrechen und grau-blass aussehendem, verfallendem Kind. 4-8 Stunden nach Beginn erscheint der Bauch aufgebläht, und der abgesetzte Stuhl ist himbeergeleeartig. Spätsymptome sind rektales Austreten von dunklem Blut und Ileussyndromatik. Bei früher Diagnose ist eine Evagination oft hydrostatisch möglich, ansonsten muss chirurgisch interveniert werden (3).

1.9.5 Aganglionose

Die Aganglionose wird auch als Morbus Hirschsprung bezeichnet und zeichnet sich durch das Fehlen von Ganglienzellen in unterschiedlicher Höhe im Gastrointestinaltrakt aus. In diesem Bereich hypertrophieren die cholinergen Nervenfasern, sodass ein enges Segment von variabler Länge entsteht. Prästenotisch bildet sich sekundär eine Erweiterung, ein Megakolon congenitum. Außerdem erschlafft der Sphinkter aufgrund einer Achalasie des Musculus sphincter ani nicht (3).

Klinisch zeigt sich als erstes meist ein verlangsamter Mekoniumabgang. Im Neugeborenenalter tritt die akute Form, das toxische Megakolon mit Ileus, auf. Symptome sind Wind- und Stuhlverhalt, ein aufgeblähtes Abdomen und Erbrechen. Aber auch das Absetzen großer Mengen übelriechenden Stuhls kann vorkommen. Die Diagnose erfolgt durch eine Rektumsaugbiopsie und eine Manometrie des Enddarms. Therapeutische Maßnahmen sind die chirurgische Resektion des aganglionären Abschnitts und eine digitale Sphinkterdehnung (3).

1.9.6 Neonataler Gasbrand durch *Clostridium perfringens*

Der neonatale Gasbrand ist eine fulminant verlaufende Erkrankung mit hoher Mortalitätsrate, die durch das Bakterium *Clostridium perfringens* verursacht wird. Im Gegensatz zur NEK tritt die Erkrankung eher bei reifgeborenen Kindern oder späten Frühgeborenen auf und beginnt bereits in den ersten Lebenstagen (14). Diagnostische Kriterien, die auf einen neonatalen Gasbrand hinweisen, sind der fulminante Verlauf mit großflächigen Nekrosen und Krepitation bzw. ein Knistern im Bereich der Entzündung, das wegen der Gasbildung auftritt (3, 14).

1.10 Fragestellung

Diese retrospektive Studie soll einen Überblick über das Kurz- und Langzeit-Outcome der NEK-PatientInnen bieten, die von 2007-2017 am Kinderzentrum des LKH Universitätsklinikum Graz behandelt worden sind. Aus den erhobenen Daten werden die Mortalität und das Ausmaß und die Häufigkeit von Komplikationen und Folgeschäden ermittelt. Die chirurgisch behandelten Frühgeborenen werden mit den konservativ behandelten verglichen. Im Vergleich mit internationalen Studien wird das Ergebnis des LKH Graz in Relation zu anderen Krankenhäusern gesetzt. Eine derartige Studie wurde für den Standort Graz bisher nicht publiziert.

2 Material und Methoden

Für diese Diplomarbeit wurde eine ausführliche Literaturrecherche durchgeführt. Es wurden die Suchmaschinen Pubmed und GoogleScholar sowie Werke aus der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz verwendet.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK-Nummer 32-120 ex19/20). In die Studie werden alle Neugeborenen aus dem Einzugsgebiet des LKH Graz mit der Diagnose nekrotisierende Enterokolitis eingeschlossen, die zwischen 01.01.2007 und 31.12.2017 an der Abteilung für Neonatologie der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde und Univ. Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie des LKH Graz behandelt wurden.

Die PatientInnen werden über das medizinische Datenmanagement mittels dem ICD-10 Code P77 und der Freitextsuche „Nekrotisierende Enterokolitis“ aus dem Patientenregister des LKH Graz erfasst. Die Datenerhebung erfolgt retrospektiv aus elektronischen Krankenakten (openMedocs und PDMS der neonatologischen und kinderchirurgischen Intensivstationen). Bei der Datenerhebung werden alle NEK-Stadien erfasst. Um eine Verzerrung durch leichter erkrankte PatientInnen mit der Verdachtsdiagnose NEK zu vermeiden, werden nur PatientInnen mit einer gesicherten Diagnose ab modifiziertem Bell-Kriterium \geq IIa eingeschlossen.

Eine erste Unterteilung der NEK-PatientInnen erfolgt in Früh- und Reifgeborene. Da Reifgeborene, die an NEK erkranken, als Gruppe inhomogen sind und häufig an Begleiterkrankungen leiden, wird bei ihnen nur die Mortalität ermittelt. Die Frühgeborenen werden in eine chirurgisch (NEKchirurg) und eine konservativ (NEKkons) behandelte Gruppe unterteilt. Für beide Gruppen werden Basisdaten und folgende Outcome-Parameter erhoben:

Hauptzielgröße:

Mortalität und entwicklungsdiagnostisches Outcome im Alter von 2 Jahren (Bayley 2 bzw. 3)

Nebenzielgrößen:

- Kurzzeitkomplikationen Gastrointestinaltrakt: Stoma-Revision, NEK Rezidiv

- Langzeitkomplikationen Gastrointestinaltrakt: Kurzdarmsyndrom, Narbenstrikturen mit Ileus
- Letztzeitpunkt der Entwicklungsdiagnostik:
 - Normale altersentsprechende Entwicklung, Entwicklungsrückstand
 - Motorisch unauffällig, Zerebralparese
 - kognitiv altersentsprechend, mentale Retardierung (leicht, moderat, schwer)
 - Sehstörung, Blindheit
 - Hörstörung, Taubheit
 - Anfallsleiden
 - Verhaltensauffälligkeiten
 - Dystrophie (somatisches Wachstum), Mikrozephalie

Alle PatientInnen werden pseudonymisiert. Die auszuwertenden Daten werden nur mit diesem Code versehen in einer Excel-Tabelle bzw. einem SPSS Datenblatt auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung an der Abteilung für Neonatologie und Kinderchirurgie der Kinderklinik des LKH Graz gespeichert und anschließend ausgewertet. Nur autorisierte Personen haben Zugriff auf die Originaldaten.

Die Daten werden statistisch ausgewertet und präsentiert. Die Auswertung erfolgt mittels deskriptiver Statistik und schrittweiser multivariater Regressionsanalyse. In das Regressionsmodell werden alle Daten mit Gruppenunterschied $p < 0.1$ eingeschlossen. Gruppenunterschiede werden bei numerischen Daten mit dem t-Test und Wilcoxon Test sowie bei kategorischen Daten mit dem Chi² Test und Fisher Exakt Test (immer mit dem jeweils zutreffenden Test) berechnet. Ein $p < 0.05$ wird als signifikant gewertet.

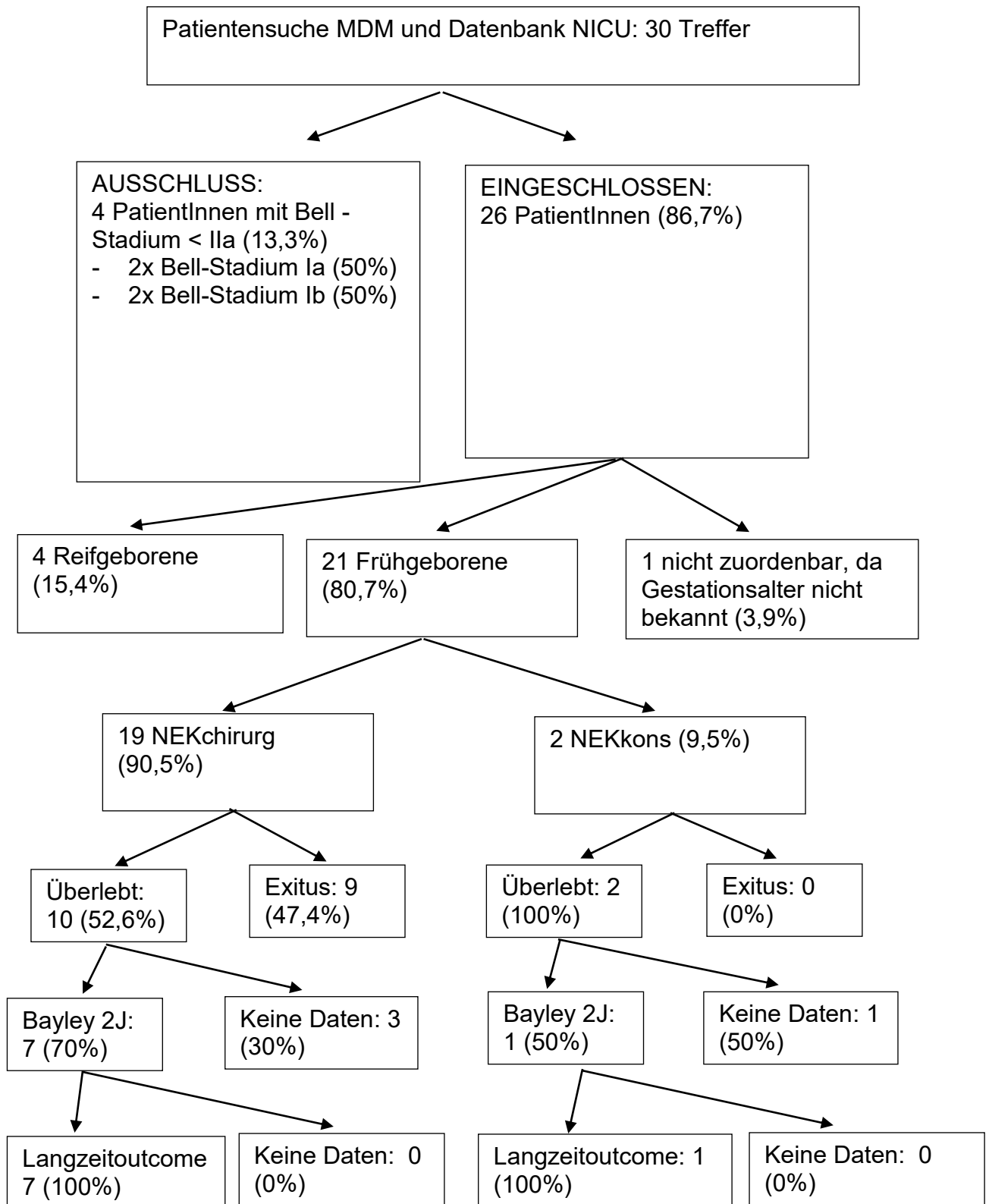
Anschließend wird die konservativ behandelte Gruppe (NEKkons) mit der chirurgisch behandelten Gruppe (NEKchirurg) verglichen. Weil chirurgisch behandelte PatientInnen meist schwerer erkrankt sind, erwarten wir für die Gruppe NEKchirurg eine höhere Mortalitätsrate und ein schlechteres Outcome. Außerdem werden über Pubmed ähnliche Studien gesucht. Im Vergleich zu internationalen Studien soll das Ergebnis des LKH Graz in Relation zu Krankenhäusern weltweit gesetzt werden.

3 Ergebnisse – Resultate

Im Studienzeitraum wurden 21 Frühgeborene mit der Diagnose nekrotisierende Enterokolitis erfasst. Von ursprünglich 30 Kindern mussten 4 PatientInnen (13%) wegen einer NEK mit Bell-Stadium <IIa ausgeschlossen werden. Zwei der Kinder (50%) hatten eine NEK im Bell-Stadium Ia, die anderen zwei Kinder (50%) im Bell-Stadium Ib.

In einem ersten Schritt wurden 26 PatientInnen in die Studie eingeschlossen. Ein Kind (4%) wurde wegen lückenhafter Dokumentation ausgeschlossen. Für die 4 reifgeborenen PatientInnen (15%) wurde nur die Mortalitätsrate ermittelt. Die 21 Frühgeborenen wurden in eine konservativ und in eine chirurgisch behandelte Gruppe unterteilt. Die konservativ behandelte Gruppe NEKkons bestand aus 2 PatientInnen (10%). Bei einem Kind (50%) bestand NEK-Stadium IIa, bei dem anderen Kind (50%) NEK-Stadium IIb. 19 PatientInnen (90%) wurden chirurgisch therapiert. 5 Kinder (26%) hatten NEK-Stadium IIIa, und bei 14 Kindern (74%) lag eine NEK im Bell-Stadium IIIb vor. Details zur Patientenrekrutierung sind im Flow-Chart in Abbildung 7 dargestellt.

Abbildung 7: Flow-chart Patientenrekrutierung 2007 - 2017 am Kinderzentrum Graz mit definitiver NEK Diagnose (Stadium \geq IIa)



MDM: Medizinisches Datenmanagement, NICU: neonatologische Intensivstation, J: Jahre, Daten gegeben als Summe (%)

Für beide Gruppen wurden Basisdaten erhoben. Die NEKkons-Gruppe bestand aus 2 Kindern, die beide (100%) weiblich waren. Das Gestationsalter betrug durchschnittlich 31 Wochen ($\pm 4,2$) und das Geburtsgewicht 1 621 Gramm (± 686). Keines der Mädchen (0%) war small for gestational age. Ein Mädchen (50%) war ein Zwilling, Drillinge gab es in der NEKkons-Gruppe nicht (0%). Bei beiden Mädchen (100%) hatte die Mutter zuvor bereits ein Kind geboren, das mütterliche Alter lag bei durchschnittlich 35,5 (± 5) Jahren. Beide Kinder (100%) kamen per Sectio auf die Welt, ein Amnioninfektionssyndrom lag bei keiner der Mütter (0%) vor. Der APGAR betrug nach 1 Minute durchschnittlich 6 ($\pm 1,4$), nach 5 Minuten 9 ($\pm 1,4$) und nach 10 Minuten ebenfalls 9 (± 0). Der Nabelschnurarterien-pH lag in der NEKkons-Gruppe durchschnittlich bei 7,27 ($\pm 0,06$).

Die perinatalen Daten der NEKchirurg-Kinder sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: perinatale Daten der NEKchirurg-PatientInnen

	NEKchirurg (n = 19)
Männlich	11 (57,9)
Gestationsalter (Wochen)	28 \pm 2,6
Geburtsgewicht (Gramm)	1 015 \pm 269
SGA <10. Perzentile	3 (15,8)
Zwillinge	6 (31,6)
Drillinge	0 (0)
Multigravida	2 (10,5)
Maternales Alter (Jahre)	28,3 \pm 6,6
Sectio	12 (63,2)
Amnioninfektionssyndrom	1 (5,3)
APGAR 1	6,5 \pm 1,8
APGAR 5	8,3 \pm 1,4
APGAR 10	9,1 \pm 0,8
NApH	7,32 \pm 0,07

SGA: small for gestational age, NApH Nabelschnurarterien – pH, Daten gegeben als Summe (%) oder Mittelwert (\pm Standardabweichung)

Die Mortalität während des NEK-bedingten Krankenhausaufenthalts ist in Abbildung 8 dargestellt. Bei den Reifgeborenen verstarben 0% (0/4), in der NEKkons-Gruppe 0% (0/2) und in der NEKchirurg-Gruppe 47% (9/19). Die Todesursache war in 4 Fällen ein Multiorganversagen, wobei der Exitus in einem Fall innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Symptomatik eintrat. Ein Kind mit fulminanter NEK verstarb an einer Sepsis, und bei einem weiteren Kind wurde die Therapie wegen infauster Prognose abgebrochen. Bei einem Kind wurde zusätzlich zur NEK extreme Unreife als Todesursache angegeben, und in 2 Fällen war die Todesursache eine kardiorespiratorische Verschlechterung.

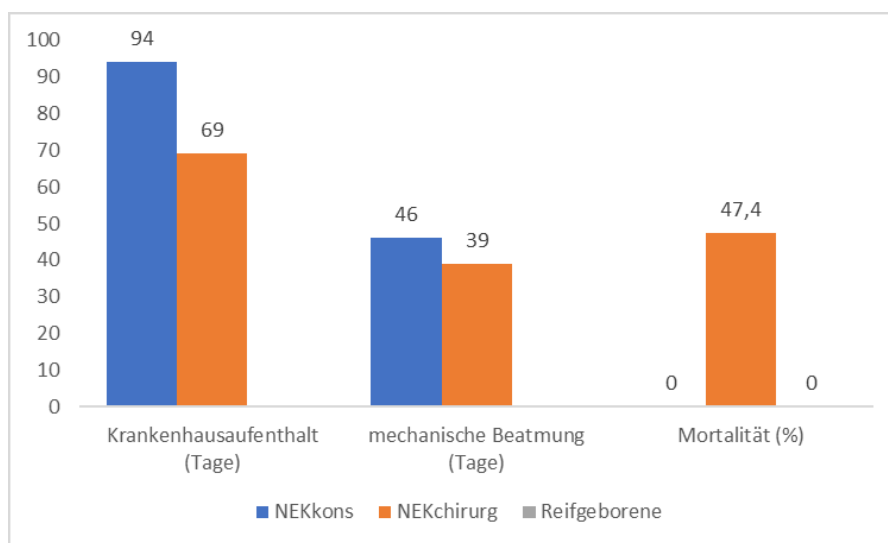


Abbildung 8: durchschnittliche Dauer Krankenhausaufenthalt und mechanische Beatmung der Gruppen NEKkons und NEKchirurg sowie Mortalität der Gruppen NEKkons, NEKchirurg und Reifgeborene

Interessant ist, dass die durchschnittliche Dauer der mechanischen Beatmung und des NEK-bedingten Krankenhausaufenthalts in der NEKkons-Gruppe länger ist als in der NEKchirurg-Gruppe. Das Ergebnis scheint durch die hohe Mortalitätsrate und die daraus resultierende hohe Spannweite in der NEKchirurg-Gruppe beeinflusst zu werden. Der kürzeste Krankenhausaufenthalt in der NEKchirurg-Gruppe dauerte nur einen Tag, der längste 140 Tage. Auch die kürzeste mechanische Beatmung in der NEKchirurg-Gruppe dauerte nur einen Tag lang.

Zusätzlich wurde das Vorliegen von Komorbiditäten für die Gruppen NEKkons und NEKchirurg erhoben. Das Ergebnis der 19 NEKchirurg-Kinder ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Komorbiditäten der NEKchirurg-PatientInnen

	NEKchirurg (n = 19)
Early onset sepsis	3 (15,8)
Late onset sepsis	13 (68,4)
Bakterielle Infektion	15 (79)
IRDS	16 (84,2)
IRDS Grad	2,7 (\pm 1)
IVH	9 (47,4)
IVH Grad	2,2 (\pm 0,8)
PVE	2 (10,5)
PVL	5 (26,3)
PVL Grad 2-4	2,7 (\pm 0,6)
Neonatale Krampfanfälle	5 (26,3)
BPD	3 (15,8)
ROP	1 (5,3)
ROP Grad	1 (\pm 0)

early onset sepsis: Beginn <72 Stunden, late onset sepsis: Beginn >72 Stunden, IRDS: infantiles respiratory distress Syndrom, IVH: intraventrikuläre Hämorrhagie, PVE: periventrikuläre Echodensitäten, PVL: periventrikuläre Leukomalazie, BPD: bronchopulmonale Dysplasie, ROP: Retinopathie, Daten gegeben als Summe (%) oder Mittelwert (\pm Standardabweichung)

In der NEKkons-Gruppe, die aus 2 Kindern bestand, lag in keinem Fall (0%) eine early onset Sepsis und in einem Fall (50%) eine late onset Sepsis vor. Eine bakterielle Infektion konnte bei keinem Kind (0%) nachgewiesen werden. Beide Kinder (100%) litten an einem infantilen respiratory distress Syndrom, wobei der Grad durchschnittlich 2 (\pm 1,4) war. Eine intraventrikuläre Hämorrhagie kam in der NEKkons-Gruppe nicht vor (0%). Ein Kind (50%) litt an einer periventrikulären Leukomalazie, dabei handelte es sich um periventrikuläre Echodensitäten. Bei keinem der beiden konservativ behandelten Kinder (0%) kamen neonatale Krampfanfälle, eine bronchopulmonale Dysplasie oder eine Retinopathie vor.

Tabelle 6: Kurzzeit-Outcome der überlebenden NEKchirurg-PatientInnen

	NEKchirurg (n = 10)
NEK-Rezidiv	1 (10)
Kurzdarmsyndrom	1 (10)
Narbenstrikturen mit Ileus	2 (20)
Stomarevision	4 (40)

Daten gegeben als Summe (%)

In Tabelle 6 sind die Kurzzeit-Komplikationen der 10 überlebenden NEKchirurg-PatientInnen dargestellt. Keines der beiden konservativ behandelten Kinder (0%) litt an einem NEK-Rezidiv, einem Kurzdarmsyndrom oder einem Ileus infolge von Narbenstrikturen.

Anschließend wurde das neurologische Outcome im Alter von 2 Jahren anhand von Daten aus der Bayley 2 bzw. 3 - Testung ermittelt. Dafür wurden die 7 NEKchirurg-PatientInnen und das einzelne NEKkons-Kind zu einer Gruppe zusammengefasst, die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt sind. Es konnten von 8 der 12 PatientInnen (67%) entwicklungsdiagnostische Daten erhoben werden. Die Mortalität bis zu diesem Zeitpunkt betrug 0%. Abschließend wurden Daten zum jeweils letzten bekannten Entwicklungszeitpunkt der einzelnen Kinder erhoben. Es konnten bei 100% der PatientInnen, von denen das Outcome im Alter von 2 Jahren bekannt war, entwicklungsdiagnostische Daten in einem höheren Alter erhoben werden. Die Ergebnisse sind ebenfalls in Tabelle 7 dargestellt, die Mortalitätsrate bis zum letzten bekannten Entwicklungszeitpunkt lag bei 0%.

Tabelle 7: neurologisches Outcome der Gesamtgruppe (NEKkons- und NEKchirurg-PatientInnen) im Alter von 2 Jahren und zum Letztzeitpunkt der Entwicklung

	2 Jahre (n = 8)	Letztzeitpunkt Entwicklung (n = 8)
Keine Daten vorhanden	33,3 (4/12)	0 (0/8)
Alter bei Erhebung, Jahre	2 ± 0	4,75 ± 1,4
Normale altersentsprechende Entwicklung	6 (75)	5 (62,5)
Kognitiv altersentsprechend	6 (75)	5 (62,5)

Entwicklungsrückstand (developmental delay)	2 (25)	3 (37,5)
Mentale Retardierung	0 (0)	0 (0)
Zerebralparese/ Athetose	0 (0)	0 (0)
Sehstörung (Myopie)	0 (0)	0 (0)
Strabismus	0 (0)	0 (0)
Blindheit	0 (0)	0 (0)
Hörstörung	0 (0)	0 (0)
Taubheit	0 (0)	0 (0)
Anfallsleiden	0 (0)	0 (0)
Mikrozephalie	1 (12,5)	1 (12,5)
Sprachentwicklungs- verzögerung	5 (62,5)	4 (50)
Dystrophie somatisches Wachstum	1 (12,5)	1 (12,5)
Verhaltensauffälligkeiten	2 (25)	3 (37,5)
Wahrnehmungsstörung	0 (0)	1 (12,5)
ADHS	0 (0)	1 (12,5)
Lernschwierigkeiten		2 (25)

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom, Daten gegeben als Summe (%) oder Mittelwert (\pm Standardabweichung)

4 Diskussion

4.1 Studienpopulation, Mortalität

Auffallend ist, dass der Großteil der Frühgeborenen chirurgisch behandelt wurde (90% oder 19/21). Außerdem lag bei vielen NEK-PatientInnen ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium vor. 67% aller Frühgeborenen, die in die Studie eingeschlossen wurden, bzw. 74% der NEKchirurg-Kinder hatten Bell-Stadium IIIb, was bedeutet, dass eine Darmperforation vorliegt. Auch die Mortalitätsrate der NEKchirurg-PatientInnen, die in der Literatur mit 30-50% beschrieben wird (6), liegt mit 47% am oberen Ende der angegebenen Spanne.

Ein Einflussfaktor könnte sein, dass es sich beim Universitätsklinikum Graz um ein Tertiärzentrum mit einem großen Einzugsgebiet handelt. 37% der NEKchirurg-PatientInnen wurden wegen Verdacht auf eine NEK oder mit bestehender NEK aus peripheren Krankenhäusern an das Kinderzentrum am LKH Graz transferiert. Außerdem ist die NEK-Prophylaxe nicht an allen Krankenhäusern gleich. Zusätzlich wurden 4 Kinder mit Bell-Stadium I ausgeschlossen, um eine Verzerrung durch leichter erkrankte PatientInnen zu vermeiden. Diese PatientInnen haben keine gesicherte NEK und werden traditionell konservativ therapiert (5).

Dennoch ist der Anteil an chirurgisch behandelten PatientInnen in Graz mit 90% auffallend hoch. In der Literatur wird beschrieben, dass ungefähr 50% der NEK-PatientInnen operiert werden (39). In einer retrospektiven Studie, die an der Medizinischen Universität Wien durchgeführt wurde und PatientInnen mit Bell-Stadium I einschließt, wurden 44% der Kinder mit NEK operiert. In einer großen Studie, die von 1998-2000 durchgeführt wurde, wurden 63% der PatientInnen konservativ und 37% chirurgisch behandelt, 24% der operierten Kinder verstarben (81). In einer weiteren großen, von 2003-2007 durchgeführten Studie, in die VLBW-Kinder eingeschlossen wurden, wurden 48% der NEK-PatientInnen konservativ und 52% chirurgisch behandelt (82). Auch wenn die 4 Kinder mit Bell-Stadium I eingeschlossen wären, wäre der Anteil an chirurgisch behandelten Kindern in Graz 76% (19/25) und damit deutlich höher als in den anderen Studien.

Das Bell-Stadium wird nur in wenigen Studien angeführt. Eine davon ist eine niederländische Studie, die von 1996-2002 durchgeführt wurde und in die 19 chirurgisch therapierte NEK-PatientInnen eingeschlossen wurden. Hier hatten präoperativ 16% der Kinder Bell-Stadium IIa, 26% Stadium IIb, 16% Stadium IIIa und 42% Stadium IIIb. Intraoperativ war bei 74% der Kinder eine Darmperforation sichtbar (83). In einer chinesischen Studie wurde intraoperativ bei 76% der PatientInnen eine Darmperforation festgestellt (84). Diese Zahlen ähneln dem Ergebnis in Graz, hier war der Darm bei 74% der NEKchirurg-Kinder perforiert.

Die Mortalitätsrate lag in der zuvor erwähnten chinesischen Studie bei 29% (10/34) (84). In der bereits beschriebenen Studie aus Wien verstarben innerhalb von 60 Tagen 33% der chirurgisch behandelten PatientInnen (36). In einer großen amerikanischen Studie, in die nur chirurgisch therapierte NEK-PatientInnen eingeschlossen wurden, lag die Mortalitätsrate bei 34% (85). Die Mortalitätsrate am LKH Graz ist im Vergleich mit 47% deutlich höher. Eine negative Beeinflussung des Grazer Outcomes durch unreifere Kinder mit schweren Komorbiditäten kann eher ausgeschlossen werden, da die Grazer Kinder durchschnittlich ein höheres Gestationsalter und Geburtsgewicht hatten als die StudienteilnehmerInnen in den Studien aus Wien und der USA:

- Durchschnitt Graz: GA 28 Wochen, BW 1 015 Gramm,
- Durchschnitt Wien: GA 26 Wochen, BW 900 Gramm (36),
- Durchschnitt USA: GA 27 Wochen, BW 850 Gramm (85).

Die Datenlage und die geringe Anzahl von StudienteilnehmerInnen am Kinderzentrum des LKH Graz ermöglicht es nicht, aus den vorliegenden Zahlen eine Schlussfolgerung zu ziehen. In der Literatur ist beschrieben, dass fortgeschrittene NEK-Stadien, in denen eine chirurgische Therapie notwendig wird, mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind (39), weshalb die NEK möglichst früh erkannt und therapiert werden sollte. Studien zeigen auch, dass das Vorliegen einer Darmperforation zu einem Anstieg der Mortalitätsrate führt (27).

4.2 Vergleich NEKkons – NEKchirurg

Bei der Geburt waren die Grazer NEKchirurg-Kinder durchschnittlich um 506 Gramm leichter und 3 Wochen jünger als die NEKkons-Kinder. Außerdem traten bei den chirurgisch behandelten Kindern häufiger Komorbiditäten wie IVH, PVL oder BPD und Kurzzeit-Komplikationen auf (siehe Tabellen 5 und 6). Diese Ergebnisse entsprechen der aktuellen Studienlage (39). Da die NEKkons-Gruppe nur aus 2 Patientinnen besteht, wurde auf einen detaillierten Vergleich zwischen den konservativ und den chirurgisch behandelten NEK-PatientInnen verzichtet.

4.3 Kurzzeit - Outcome

Die durchschnittliche Dauer von Krankenhausaufenthalt und mechanischer Beatmung variiert in den einzelnen Studien stark. In einer großen amerikanischen Studie wurden die Kinder durchschnittlich 14 Tage lang mechanisch beatmet, der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt dauerte 79 Tage. Dabei waren die überlebenden NEK-PatientInnen 106 Tage lang im Krankenhaus, verstorbene NEK-PatientInnen nur 2 Tage lang (85). In einer niederländischen Studie wurde durchschnittlich nur 7 Tage lang mechanisch beatmet, und der Krankenhausaufenthalt dauerte durchschnittlich 48 Tage (83). Am Kinderzentrum des LKH Graz wurden die Kinder durchschnittlich 39 Tage lang mechanisch beatmet, und die Dauer des Krankenhausaufenthalts betrug 69 Tage. Die AutorInnen einer chinesischen Studie zum Kurzzeit-Outcome von 34 NEKchirurg-PatientInnen geben den durchschnittlichen Krankenhausaufenthalt mit 51 Tagen an (84). Vermutlich wird die hohe Schwankungsbreite in diesen Studien unter anderem durch die hohe Mortalität von chirurgisch behandelten NEK-PatientInnen bedingt, wodurch sich eine große Spannweite ergibt. Außerdem sind die Fallzahlen meist gering, sodass ein einzelner Ausreißer den Durchschnitt stark beeinflusst.

Insgesamt ist das Kurzzeit-Outcome der PatientInnen, die am Kinderzentrum des LKH Graz behandelt wurden, gut. Die errechneten Komplikationsraten liegen in dem in der Literatur angegebenen Bereich.

Ein häufiges Problem sind Strikturen, sie treten in 12-35% der Fälle auf (17). Die oben erwähnte chinesische Studie beschreibt, dass bei 26% der PatientInnen Strikturen vorkamen (84). In Graz trat bei 20% der Kinder ein Ileus infolge von Narbenstrikturen auf. In der chinesischen Studienpopulation kam es nur bei 6% der PatientInnen zu einem geringen Stoma-Prolaps, der manuell behoben werden konnte (84). Eine andere Studie beschreibt, dass bei 42% der PatientInnen Stoma-Komplikationen auftraten (60). Diese Zahl ist dem Grazer Ergebnis sehr ähnlich. In Graz musste in 40% der Fälle eine Stomarevision durchgeführt werden. In einem Review wird beschrieben, dass Stoma-Komplikationen mit einer Häufigkeit von bis zu 50% auftreten können (17).

Es konnten keine Studien gefunden werden, in denen Daten zum Auftreten eines NEK-Rezidivs erhoben wurden. In der Literatur ist die Häufigkeit eines Rezidivs mit 4-10% angegeben (17), in Graz trat in 10% der Fälle erneut eine NEK auf.

Bei 32% der chinesischen NEK-PatientInnen trat ein Kurzdarmsyndrom auf (84), und 23% der amerikanischen Kinder litten entweder an einem KDS oder an intestinal failure (85). In der niederländischen Studie kam in gar keinem Fall ein Kurzdarmsyndrom vor (83). In der Literatur ist von einer Häufigkeit von 20-35% die Rede (17). Im Vergleich dazu ist das Outcome in Graz gut, nur bei 10% der Kinder lag postoperativ ein Kurzdarmsyndrom vor. Diese geringe Komplikationsrate im Grazer Krankenhaus ist besonders positiv, weil ein KDS zu schwerwiegenden Komplikationen und einer starken Einschränkung der Lebensqualität führen kann.

In Graz wurde bei 47% der Kinder eine intraventrikuläre Hämorrhagie diagnostiziert, wobei in 21% der Fälle Grad 3 oder 4 vorlag. In Wien hatten ebenfalls 47% der chirurgisch behandelten NEK-PatientInnen eine IVH (36). In der amerikanischen Studienpopulation lag bei 10% eine Leukomalazie oder Enzephalomalazie vor und bei 15% der Kinder eine intraventrikuläre Hämorrhagie mit Grad 3 oder 4 (85). Ein deutlicher Unterschied zeigt sich in Bezug auf das Vorliegen einer Retinopathie. Diese Komplikation trat bei 39% der NEK-PatientInnen in der amerikanischen Studie (85) auf, aber nur bei 5% der Grazer PatientInnen.

4.4 Langzeit - Outcome

Der Großteil der Studien zum NEK-Langzeit-Outcome, die bei der Literaturrecherche gefunden wurden, hatte eine spezifische Fragestellung wie beispielsweise den Vergleich von VLBW- und ELBW-Kindern, den Vergleich zwischen NEK-PatientInnen und einer Kontrollgruppe oder den Vergleich von 2 Gruppen, von denen eine spezifisch ernährt wurde (Muttermilch vs. Formula-Nahrung) oder ein bestimmtes Präparat erhielt (z.B. ein Probiotikum). Mögliche Einschränkungen der Vergleichbarkeit der einzelnen Studien mit der Grazer Studie werden jeweils angeführt. Leider konnten am Kinderzentrum des LKH Graz keine standardisierten PDI- und MDI-Werte erhoben werden, was den Vergleich erschwert.

4.4.1 Outcome im Alter von 2 Jahren

Eine der größten Studien, die zum Outcome von NEK-PatientInnen im Alter von 2 Jahren publiziert wurden, wurde von 1999 bis 2012 an 47 amerikanischen Krankenhäusern durchgeführt und von Fullerton et al. publiziert. Es wurden ELBW-Kinder mit NEK eingeschlossen, das Outcome im Alter von 2 Jahren ist von 417 konservativ und 449 chirurgisch behandelten PatientInnen bekannt. Alle StudienteilnehmerInnen hatten eine definitive NEK mit Bell-Stadium IIa oder mehr. Die Vergleichbarkeit mit der in Graz durchgeführten Studie wird durch den deutlich früheren Studienzeitraum eingeschränkt. Außerdem treten bei ELBW-Kindern im Vergleich zu Kindern mit höherem Geburtsgewicht häufiger Komorbiditäten auf. Der Vorteil ist, dass die Ergebnisse wegen der großen Studienpopulation aussagekräftiger sind (86).

Eine weitere große Studie wurde von Hintz et al. publiziert. Es wurden 245 ELBW-Kinder mit definitiver NEK eingeschlossen, die zwischen 1995 und 1998 geboren wurden. Auch hier ist die Vergleichbarkeit wegen dem früheren Studienzeitraum und dem geringen Geburtsgewicht der Kinder eingeschränkt, vorteilhaft ist die große Studienpopulation (62).

Eine andere Studie zum Outcome nach NEK wurde von 2006 bis 2013 von Allendorf et al. in Deutschland durchgeführt. Es wurden 13 konservativ und 24 chirurgisch behandelte Kinder eingeschlossen, alle StudienteilnehmerInnen hatten eine definitive NEK. Auch diese Studie ist nur eingeschränkt vergleichbar, weil alle PatientInnen mit Krankheiten, die die neurologische Entwicklung beeinflussen können (u.a. Kurzdarmsyndrom, intraventrikuläre Hämorrhagie, Retinopathie und bronchopulmonale Dysplasie), ausgeschlossen wurden. Außerdem wurden nur VLB Kinder eingeschlossen, und die Studienpopulation ist eher klein (87).

Dilli et al. erhoben das neurologische Outcome im Alter von 2 Jahren von NEK-PatientInnen, die zwischen 2007 und 2009 geboren wurden und VLBW hatten. In diese türkische Studie wurden nur 20 Kinder eingeschlossen, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt. Außerdem handelt es sich auch hier um Kinder mit VLBW (88).

Das Outcome der Grazer Studienpopulation im Alter von 2 Jahren ist insgesamt gut. Nur 12,5% der Kinder, die in Graz wegen einer NEK behandelt wurden, litten im Alter von 2 Jahren unter einer Dystrophie des somatischen Wachstums. Bei 12,5% der ehemaligen NEK-PatientInnen lag eine Mikrozephalie vor. In der von Hintz et al. durchgeführten Studie lag das Gewicht im Alter von 2 Jahren bei 66% der Studienpopulation unter der 10. Perzentile, und der Kopfumfang lag bei 37% der Kinder unter der 10. Perzentile. Allerdings wurden in diese Studie nur ELBW-Kinder eingeschlossen (62).

In Graz waren 75% der NEK-PatientInnen im Alter von 2 Jahren normal entwickelt. In 25% der Fälle lag im Alter von 2 Jahren ein kognitiver Entwicklungsrückstand bzw. developmental delay vor, es wurde aber in keinem Fall eine mentale Retardierung dokumentiert. Die von Allendorf et al. erhobenen Werte sind dem Grazer Ergebnis am ähnlichsten. In der deutschen Studie waren 70% der Kinder im Alter von 2 Jahren kognitiv normal entwickelt. Eine milde neurologische Entwicklungsstörung lag bei 30% der PatientInnen vor, und eine schwere kognitive Entwicklungsstörung war in keinem Fall dokumentiert (87).

In der von Hintz et al. durchgeführten Studie war das Ergebnis schlechter, es lagen bei 51% der ehemaligen ELBW-Kinder neurologische Entwicklungsstörungen vor (62). In der türkischen Studienpopulation hatten 55% der PatientInnen einen neurologischen Entwicklungsrückstand (88). Im Vergleich mit der

Grazer Studie zeigten in der von Fullerton et al. publizierten Studie mehr Kinder schwere Einschränkungen. In der großen amerikanischen Studie lag bei 14% der PatientInnen eine schwere kognitive Beeinträchtigung vor, und 2% der Kinder waren so schwer beeinträchtigt, dass sie die Bayley-Testung nicht absolvieren konnten. Irgendeine Art einer schweren Beeinträchtigung lag bei insgesamt 31% der amerikanischen Studienpopulation vor (86).

Eine Zerebralparese oder Athetose kam in der Grazer Studienpopulation nicht vor. In der Studie, die von Dilli et al. publiziert wurde, litten 10% der PatientInnen im Alter von 2 Jahren unter einer Zerebralparese (88). In der Studie von Hintz et al. wurde das Vorliegen einer Zerebralparese bei 18% der ehemaligen NEK-PatientInnen dokumentiert (62), und in der amerikanischen Studienpopulation lag die Erkrankung bei 16% der NEK-PatientInnen vor (86). Außerdem traten bei keinem der Kinder, die am Kinderzentrum des LKH behandelt worden waren, im Alter von 2 Jahren Krampfanfälle auf. In der amerikanischen Studienpopulation litten hingegen 2% der Kinder an einem Anfallsleiden (86).

In Graz lag bei keinem der Kinder eine Sehstörung oder Strabismus vor, und keines der Kinder litt unter Hörstörungen oder Taubheit. Auch in der türkischen Studienpopulation lag in keinem Fall ein bilateraler Hörverlust oder Blindheit vor (88). In der von Hintz et al. durchgeführten Studie waren 2,5% der Kinder blind, und 2,5% waren taub (62). In der großen, von Fullerton et al. durchgeführten Studie waren 2% der PatientInnen blind, und 3% der TeilnehmerInnen benötigten aufgrund von Hörstörungen Hörgeräte (86).

Die Aussagekraft der in Graz durchgeführten Studie ist wegen der geringen Anzahl an StudienteilnehmerInnen eingeschränkt. Außerdem ist keine der oben angeführten Studien direkt vergleichbar, da der Studienzeitraum oder die Einschlusskriterien abweichen. Generell scheint das Outcome der Grazer Studienpopulation jedoch gut zu sein, 75% der Kinder waren im Alter von 2 Jahren altersgerecht entwickelt. Es zeigte sich zwar bei vielen Kindern (63%) eine Sprachentwicklungsverzögerung. Schwere Beeinträchtigungen wie eine Zerebralparese, mentale Retardierung, Blindheit, Taubheit oder ein Anfallsleiden traten bei den Grazer Kindern jedoch nicht auf. Auch im Vergleich zu den anderen Studien ist das Outcome des Kinderzentrums am LKH Graz gut.

4.4.2 Outcome zum letzten bekannten Entwicklungszeitpunkt

Bei der Datenerhebung zum individuell letzten Entwicklungszeitpunkt waren die Kinder am Kinderzentrum des LKH Graz durchschnittlich 5 Jahre alt. Es konnten Daten von 8 Kindern erhoben werden. Es gibt nur wenige Studien mit entwicklungsdiagnostischen Daten von NEK-PatientInnen in höherem Alter. Bei der Literaturrecherche wurden 2 vergleichbare Studien gefunden.

Eine davon ist die ORACLE Children Study. Dabei handelt es sich um eine Studie aus England, die von 2002-2007 durchgeführt wurde und in der das Outcome von NEK-PatientInnen im Alter von 7 Jahren mit dem Outcome von nicht an NEK erkrankten Kindern verglichen wurde. Dafür wurde mit einem Fragebogen der Health Utilities Index HUI-3 erhoben und es wurden Daten aus nationalen Datenbanken verwendet. Im Gegensatz zur in Graz durchgeführten Studie wurden in der ORACLE Studie auch Kinder mit Verdacht auf NEK eingeschlossen. Ein Outcome war von 122 Kindern bekannt, davon hatten nur 33% eine bestätigte NEK. Außerdem wurden die eingeschlossenen Kinder zwischen Juli 1994 und August 2000 geboren, also deutlich vor dem Zeitraum, den die Grazer Studie umfasst (75).

Die zweite Studie ist aus den Niederlanden und schließt 19 chirurgisch behandelte NEK-PatientInnen ein. Die PatientInnen wurden zwischen 1996 und 2002 geboren, was ebenfalls deutlich früher ist als der Grazer Studienzeitraum von 2007 bis 2017. Das neurologische Outcome wurde mithilfe des Wechsler Intelligenztests für Kinder WISC-III erhoben, das motorische Outcome mit der Movement Assessment Battery for Children M-ABC. Das durchschnittliche Alter bei der Testung war 10 Jahre, die Kinder waren also durchschnittlich doppelt so alt wie die StudienteilnehmerInnen an der Grazer Studie (83). Außerdem ist im Grazer Langzeit-Outcome ein konservativ behandeltes Kind eingeschlossen.

56% der Studienpopulation in der ORACLE Studie hatten nach den HUI-3 Diagnosekriterien irgendeine funktionelle Beeinträchtigung. Das bedeutet im Umkehrschluss, dass 44% der Kinder keine funktionelle Beeinträchtigung nach HUI-3 Kriterien hatten. 30% der NEK-PatientInnen in der englischen Studie waren leicht behindert, 18% waren moderat und 8% schwer behindert (75). In der niederländischen Studie waren 11% der Kinder mental retardiert (83). Im Vergleich dazu

ist das Outcome der Grazer PatientInnen gut. In Graz waren 63% der Kinder im Alter von durchschnittlich 5 Jahren altersentsprechend entwickelt. Bei 38% der Kinder zeigte sich ein Entwicklungsrückstand, eine diagnostizierte mentale Retardierung war jedoch bei keinem einzigen Kind dokumentiert.

Alle Grazer Kinder waren motorisch altersgerecht entwickelt, es wurde in keinem Fall eine Zerebralparese oder Athetose dokumentiert. Außerdem lag bei keinem der Kinder ein Anfallsleiden vor. Im Gegensatz dazu traten bei 11% der ehemaligen NEK-PatientInnen, die in die ORACLE-Studie eingeschlossen wurden, Krampfanfälle auf (75). Eine Zerebralparese lag bei 7% der TeilnehmerInnen an der ORACLE-Studie (75) und bei 16% der StudienteilnehmerInnen an der niederländischen Studie vor. In der niederländischen Studienpopulation litten 5% der Kinder an bilateraler Taubheit, und 5% der Kinder benötigten Hörgeräte (83). Im Kinderzentrum Graz wurden bei keinem der ehemaligen NEK-PatientInnen Sehstörungen, Strabismus, Blindheit, Hörstörungen oder Taubheit dokumentiert.

Auch Daten zur Schulbildung wurden erhoben. In Graz hatten 25% der Kinder Lernschwierigkeiten. In der ORACLE Studie wurde nach Fächern unterschieden: 31% der Kinder hatten Probleme beim Lesen, 33% beim Schreiben und 18% in Mathematik (75). 37% der Kinder, die in die niederländische Studie eingeschlossen wurden, mussten eine Klasse wiederholen, und 16% der Kinder gingen in Schulen, in denen keine Noten vergeben wurden, oder hatten 2-zu-1-Unterricht (83). Außerdem gaben 15% der in der ORACLE Studie befragten Eltern an, dass ihr Kind an ADHS leiden würde (75). Dieser Wert ähnelt dem Ergebnis in Graz, hier hatten 13% der Kinder ADHD. Insgesamt zeigten 38% der Grazer NEK-PatientInnen im Alter von durchschnittlich 5 Jahren Verhaltensauffälligkeiten. In der ORACLE Studie lagen bei 31% der Kinder Verhaltensprobleme vor (75).

Wegen der kleinen Studienpopulation in Graz, der geringen Anzahl an vergleichbaren Studien und den unterschiedlichen Einschlusskriterien lässt sich keine konkrete Aussage treffen. Das Outcome der Grazer NEK-PatientInnen scheint insgesamt auch in höherem Alter gut zu sein. Bei einem Kind trat erst in höherem Alter eine kognitive Entwicklungsverzögerung auf, schwere Beeinträchtigungen wie Zerebralparese, mentale Retardierung, Blindheit, Taubheit oder Krampfanfälle wurden jedoch auch zu einem späteren Zeitpunkt nicht dokumentiert.

4.5 Limitationen

Die Aussagekraft der vorliegenden Studie wird durch die geringe Fallzahl begrenzt, was ein häufiges Problem bei Studien zur NEK ist. Der geplante Vergleich zwischen der NEKkons- und der NEKchirurg-Gruppe war wegen der geringen Gruppengröße nicht zielführend. Außerdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass weitere NEK-PatientInnen, die zwischen 2007 und 2017 am Kinderzentrum des LKH Universitätsklinikum Graz behandelt wurden, aufgrund fehlender oder abweichender Dokumentation bei der Patientensuche im medizinischen Datenmanagement (MDM) nicht erfasst wurden. Mit der manuellen Suche wurden 8 weitere PatientInnen ermittelt, die bei der Suche im MDM nicht identifiziert wurden.

Da es sich beim Landeskrankenhaus Graz um ein Tertiärzentrum mit großem Einzugsgebiet handelt, wurde das Outcome möglicherweise durch PatientInnen aus anderen Krankenhäusern, die eine abweichende Prophylaxe erhielten oder in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium transferiert wurden, negativ beeinflusst. Außerdem erfolgten die Kontrolluntersuchungen der transferierten PatientInnen möglicherweise an peripheren Krankenhäusern, was zu einem höheren Lost to follow-up führen würde.

Die Vergleichbarkeit des neurologischen Outcomes wurde durch uneinheitliche Dokumentation erschwert. Obwohl die Bayley-2 bzw. -3 Testung im Alter von korrigiert 2 Jahren durchgeführt wurde, waren keine PDI- und MDI-Werte erhebbar. Eine zentrale, standardisierte Dokumentation würde die Durchführung von Studien zum neurologischen Outcome in der Zukunft vereinfachen.

Literaturverzeichnis

1. Koletzko B. Kinder- und Jugendmedizin. Berlin: Springer Verlag; 2013.
2. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1:S2.
3. Speer C, Gahr M. Pädiatrie. Berlin: Springer Verlag; 2013.
4. Genzel-Boroviczény O, Jenke A, Mihatsch W, Schmittenbecher P. Nekrotisierende Enterokolitis. Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung und der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie: AWMF online. Das Portal der wissenschaftlichen Medizin; 2017 [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-009l_S2k_Nekrotisierende_Enterokolitis_2018-02.pdf].
5. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet*. 2006;368(9543):1271-83.
6. Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: an update. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011;16(3):145-50.
7. Kiechl-Kohlendorfer U, Simma B, Urlesberger B, Maurer-Fellbaum U, Wald M, Wald M, et al. Low mortality and short-term morbidity in very preterm infants in Austria 2011-2016. *Acta Paediatr*. 2019;108(8):1419-26.
8. Lambert DK, Christensen RD, Henry E, Besner GE, Baer VL, Wiedmeier SE, et al. Necrotizing enterocolitis in term neonates: data from a multihospital health-care system. *J Perinatol*. 2007;27(7):437-43.
9. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner CA, Schonberger LB. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2006;20(6):498-506.
10. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, Jones BA, Kang KH, Kenny M, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg*. 2014;218(6):1148-55.

11. Jeschke E, Biermann A, Gunster C, Bohler T, Heller G, Hummler HD, et al. Mortality and Major Morbidity of Very-Low-Birth-Weight Infants in Germany 2008-2012: A Report Based on Administrative Data. *Front Pediatr.* 2016;4:23.
12. Patel RM, Kandefer S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med.* 2015;372(4):331-40.
13. Gephart SM, Spitzer AR, Effken JA, Dodd E, Halpern M, McGrath JM. Discrimination of GutCheck(NEC): a clinical risk index for necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2014;34(6):468-75.
14. Gortner L, Meyer S, Bartmann P, Berner R, Roos R. *Duale Reihe Pädiatrie.* Stuttgart: Thieme Verlag; 2018.
15. Denning TL, Bhatia AM, Kane AF, Patel RM, Denning PW. Pathogenesis of NEC: Role of the innate and adaptive immune response. *Semin Perinatol.* 2017;41(1):15-28.
16. Eaton S, Rees CM, Hall NJ. Current Research on the Epidemiology, Pathogenesis, and Management of Necrotizing Enterocolitis. *Neonatology.* 2017;111(4):423-30.
17. Nino DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(10):590-600.
18. Neu J, Pammi M. Pathogenesis of NEC: Impact of an altered intestinal microbiome. *Semin Perinatol.* 2017;41(1):29-35.
19. Nanthakumar NN, Fusunyan RD, Sanderson I, Walker WA. Inflammation in the developing human intestine: A possible pathophysiologic contribution to necrotizing enterocolitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(11):6043-8.
20. Molteni M, Gemma S, Rossetti C. The Role of Toll-Like Receptor 4 in Infectious and Noninfectious Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:6978936.
21. Lu P, Sodhi CP, Hackam DJ. Toll-like receptor regulation of intestinal development and inflammation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pathophysiology.* 2014;21(1):81-93.
22. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:985646.

23. Gross SJ, Buckley RH, Wakil SS, McAllister DC, David RJ, Faix RG. Elevated IgA concentration in milk produced by mothers delivered of preterm infants. *J Pediatr*. 1981;99(3):389-93.
24. Fisher JG, Bairdain S, Sparks EA, Khan FA, Archer JM, Kenny M, et al. Serious congenital heart disease and necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Am Coll Surg*. 2015;220(6):1018-26.e14.
25. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*. 2012;129(2):e298-304.
26. Neu J. Necrotizing enterocolitis. *World Rev Nutr Diet*. 2014;110:253-63.
27. Epelman M, Daneman A, Navarro OM, Morag I, Moore AM, Kim JH, et al. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics*. 2007;27(2):285-305.
28. Hollingsworth CL, Rice HE. The Duke Abdominal Assessment Scale: initial experience. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(5):569-74.
29. Esposito F, Mamone R, Di Serafino M, Mercogliano C, Vitale V, Vallone G, et al. Diagnostic imaging features of necrotizing enterocolitis: a narrative review. *Quant Imaging Med Surg*. 2017;7(3):336-44.
30. D'Angelo G, Impellizzeri P, Marseglia L, Montalto AS, Russo T, Salamone I, et al. Current status of laboratory and imaging diagnosis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):84.
31. Rich BS, Dolgin SE. Necrotizing Enterocolitis. *Pediatr Rev*. 2017;38(12):552-9.
32. Hallstrom M, Koivisto AM, Janas M, Tammela O. Laboratory parameters predictive of developing necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. *J Pediatr Surg*. 2006;41(4):792-8.
33. Pergialiotis V, Konstantopoulos P, Karampetsou N, Koutaki D, Gkioka E, Perrea DN, et al. Calprotectin levels in necrotizing enterocolitis: a systematic review of the literature. *Inflamm Res*. 2016;65(11):847-52.
34. Remon J, Kampanatkosol R, Kaul RR, Muraskas JK, Christensen RD, Maheshwari A. Acute drop in blood monocyte count differentiates NEC from other causes of feeding intolerance. *J Perinatol*. 2014;34(7):549-54.

35. Pourcyrus M, Korones SB, Yang W, Boulden TF, Bada HS. C-reactive protein in the diagnosis, management, and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2005;116(5):1064-9.
36. Benkoe T, Reck C, Pones M, Weninger M, Gleiss A, Stift A, et al. Interleukin-8 predicts 60-day mortality in premature infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2014;49(3):385-9.
37. Reisinger KW, Kramer BW, Van der Zee DC, Brouwers HA, Buurman WA, van Heurn E, et al. Non-invasive serum amyloid A (SAA) measurement and plasma platelets for accurate prediction of surgical intervention in severe necrotizing enterocolitis (NEC). *PLoS One*. 2014;9(6):e90834.
38. Dabritz J, Jenke A, Wirth S, Foell D. Fecal phagocyte-specific S100A12 for diagnosing necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2012;161(6):1059-64.
39. Hong CR, Han SM, Jaksic T. Surgical considerations for neonates with necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(6):420-5.
40. Shah D, Sinn JK. Antibiotic regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotising enterocolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(8):Cd007448.
41. Rao SC, Basani L, Simmer K, Samnakay N, Deshpande G. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(6):Cd006182.
42. Pang KK, Chao NS, Wong BP, Leung MW, Liu KK. The clip and drop back technique in the management of multifocal necrotizing enterocolitis: a single centre experience. *Eur J Pediatr Surg*. 2012;22(1):85-90.
43. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, Sylvester KG, Brown RL, Powell DM, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med*. 2006;354(21):2225-34.
44. Rees CM, Eaton S, Kiely EM, Wade AM, McHugh K, Pierro A. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2008;248(1):44-51.
45. Zani A, Eaton S, Puri P, Rintala R, Lukac M, Bagolan P, et al. International survey on the management of necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg*. 2015;25(1):27-33.

46. Pataki I, Szabo J, Varga P, Berkes A, Nagy A, Murphy F, et al. Recycling of bowel content: the importance of the right timing. *J Pediatr Surg.* 2013;48(3):579-84.
47. Bohnhorst B, Muller S, Dordelmann M, Peter CS, Petersen C, Poets CF. Early feeding after necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Pediatr.* 2003;143(4):484-7.
48. Struijs MC, Sloots CE, Hop WC, Tibboel D, Wijnen RM. The timing of ostomy closure in infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review. *Pediatr Surg Int.* 2012;28(7):667-72.
49. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(7):Cd000174.
50. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:Cd004454.
51. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet.* 1990;336(8730):1519-23.
52. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7:Cd002971.
53. Schmolzer G, Urlesberger B, Haim M, Kutschera J, Pichler G, Ritschl E, et al. Multi-modal approach to prophylaxis of necrotizing enterocolitis: clinical report and review of literature. *Pediatr Surg Int.* 2006;22(7):573-80.
54. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(4):Cd005496.
55. Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T, Kolacek S, Lanzinger H, Mayer B, et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr.* 2012;31(1):6-15.
56. Resch B, Hofer C, Urlesberger B. Prophylactic use of the probiotic strain *Lactobacillus casei rhamnosus* as part of a triple anti-infective regimen in very preterm infants during neonatal intensive care. *Signa Vitae* 2019;15(2):23-9.
57. Kurath-Koller S, Neumann C, Moissl-Eichinger C, Kraschl R, Kanduth C, Hopfer B, et al. Hospital Regimens Including Probiotics Guide the Individual

Development of the Gut Microbiome of Very Low Birth Weight Infants in the First Two Weeks of Life. *Nutrients*. 2020;12(5).

58. Thyoka M, Eaton S, Hall NJ, Drake D, Kiely E, Curry J, et al. Advanced necrotizing enterocolitis part 2: recurrence of necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg*. 2012;22(1):13-6.
59. Mutanen A, Pierro A, Zani A. Perioperative Complications Following Surgery for Necrotizing Enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg*. 2018;28(2):148-51.
60. Aguayo P, Fraser JD, Sharp S, St Peter SD, Ostlie DJ. Stomal complications in the newborn with necrotizing enterocolitis. *J Surg Res*. 2009;157(2):275-8.
61. Federici S, De Biagi L. Long Term Outcome of Infants with NEC. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(2):111-4.
62. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2005;115(3):696-703.
63. Bazacliu C, Neu J. Necrotizing Enterocolitis: Long Term Complications. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(2):115-24.
64. Hong CR, Fullerton BS, Mercier CE, Morrow KA, Edwards EM, Ferrelli KR, et al. Growth morbidity in extremely low birth weight survivors of necrotizing enterocolitis at discharge and two-year follow-up. *J Pediatr Surg*. 2018;53(6):1197-202.
65. Malek AJ, Mrdutt MM, Scrushy MG, Mallet LH, Shaver CN, Sanders EC, et al. Long-term growth outcomes in neonates diagnosed with necrotizing enterocolitis: a 20-year analysis. *J Pediatr Surg*. 2019;54(5):949-54.
66. Reuner G, Fields AC, Wittke A, Lopprich M, Pietz J. Comparison of the developmental tests Bayley-III and Bayley-II in 7-month-old infants born preterm. *Eur J Pediatr*. 2013;172(3):393-400.
67. Romeo DM. Correcting for prematurity with the Bayley Scales of Infant Development. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(8):736-7.
68. Rees CM, Pierro A, Eaton S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(3):F193-8.
69. Hickey M, Georgieff M, Ramel S. Neurodevelopmental outcomes following necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(6):426-32.

70. Jiang ZD, Wang C, Chen C. Neonatal necrotizing enterocolitis adversely affects neural conduction of the rostral brainstem in preterm babies. *Clin Neurophysiol.* 2014;125(11):2277-85.
71. Ping LL, Jiang ZD. Comparison of brainstem auditory evoked response at different click rates between preterm babies after neonatal necrotizing enterocolitis and healthy preterm babies. *Neonatology.* 2014;106(4):317-22.
72. Schulzke SM, Deshpande GC, Patole SK. Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review of observational studies. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(6):583-90.
73. Shah TA, Meinen-Derr J, Gratton T, Steichen J, Donovan EF, Yolton K, et al. Hospital and neurodevelopmental outcomes of extremely low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation. *J Perinatol.* 2012;32(7):552-8.
74. Merhar SL, Ramos Y, Meinen-Derr J, Kline-Fath BM. Brain magnetic resonance imaging in infants with surgical necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation versus medical necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2014;164(2):410-2.e1.
75. Pike K, Brocklehurst P, Jones D, Kenyon S, Salt A, Taylor D, et al. Outcomes at 7 years for babies who developed neonatal necrotising enterocolitis: the ORACLE Children Study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(5):F318-22.
76. Obladen M. Necrotizing enterocolitis--150 years of fruitless search for the cause. *Neonatology.* 2009;96(4):203-10.
77. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 2011;364(3):255-64.
78. Coates EW, Karłowicz MG, Croitoru DP, Buescher ES. Distinctive distribution of pathogens associated with peritonitis in neonates with focal intestinal perforation compared with necrotizing enterocolitis. *Pediatrics.* 2005;116(2):e241-6.
79. Cordova J, Sriram S, Patton T, Jericho H, Gokhale R, Weinstein D, et al. Manifestations of Cow's-Milk Protein Intolerance in Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(1):140-4.

80. Gordon PV, Swanson JR, Attridge JT, Clark R. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? *J Perinatol.* 2007;27(11):661-71.
81. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol.* 2003;23(4):278-85.
82. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126(3):443-56.
83. Ta BD, Roze E, van Braeckel KN, Bos AF, Rassouli-Kirchmeier R, Hulscher JB. Long-term neurodevelopmental impairment in neonates surgically treated for necrotizing enterocolitis: enterostomy associated with a worse outcome. *Eur J Pediatr Surg.* 2011;21(1):58-64.
84. Sheng Q, Lv Z, Xu W, Liu J, Wu Y, Shi J, et al. Short-term surgical outcomes of preterm infants with necrotizing enterocolitis: A single-center experience. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(30):e4379.
85. Murthy K, Yanowitz TD, DiGeronimo R, Dykes FD, Zaniletti I, Sharma J, et al. Short-term outcomes for preterm infants with surgical necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2014;34(10):736-40.
86. Fullerton BS, Hong CR, Velazco CS, Mercier CE, Morrow KA, Edwards EM, et al. Severe neurodevelopmental disability and healthcare needs among survivors of medical and surgical necrotizing enterocolitis: A prospective cohort study. *J Pediatr Surg.* 2017.
87. Allendorf A, Dewitz R, Weber J, Bakthiar S, Schloesser R, Rolle U. Necrotizing enterocolitis as a prognostic factor for the neurodevelopmental outcome of preterm infants - match control study after 2years. *J Pediatr Surg.* 2018;53(8):1573-7.
88. Dilli D, Eras Z, Özkan Ulu H, Dilmen U, Durgut Şakrucu E. Does necrotizing enterocolitis affect growth and neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants? *Pediatr Surg Int.* 2012;28(5):471-6.