

Diplomarbeit

**PERFORATIONEN DES
GASTROINTESTINALTRAKTES BEI
FRÜHGEBORENEN**

**Eine retrospektive Kohorten- und Fall-Kontroll-Studie an
der Kinderklinik Graz**

eingereicht von

Michael Moser

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Neonatologie, Univ. Klinik für Kinder-
und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch

Graz, am 25.11.2019

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 25.11.2019

Michael Moser eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mir während der Zeit meines Studiums und meiner Diplomarbeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Für die Betreuung von universitärer Seite gebührt mein Dank Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch. Für seinen zielführenden Themenvorschlag und viele hilfreiche Hinweise und Denkanstöße möchte ich mich recht herzlich bedanken.

Ein großer Dank gilt meiner Familie und im Besonderen meinen Eltern, die mir meine gesamte Ausbildung ermöglicht haben und mich stets unterstützen.

Des Weiteren danke ich meinen Studienkolleginnen/ und -kollegen für die gemeinsam verbrachte Zeit rund um den Uni-Alltag und die Hilfestellungen bei so manchen unklaren Themen und Fragen.

Zu guter Letzt ein großes Dankeschön meiner Freundin Laura, die mir in jeder Lebenslage zur Seite steht, und die mit ihrem computertechnischen Knowhow und ihrem aufmerksamen, genauen Blick einen wichtigen Beitrag zur jetzigen Form dieser Diplomarbeit geleistet hat.

Zusammenfassung

HINTERGRUND: Perforationen des Gastrointestinaltraktes (GIT-Perforationen; ICD-10 Code P78.1) stellen für Neugeborene eine zwar seltene, jedoch ernste und lebensbedrohliche Komplikation dar. In dieser Diplomarbeit wurden die Fälle von Frühgeborenen (FG) $\leq 32+6$ Schwangerschaftswoche (SSW) mit GIT-Perforationen an der Kinderklinik Graz analysiert.

METHODIK: Es wurden eine retrospektive Kohorten-Studie und eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. Untersucht wurden die Daten aller FG ≤ 32 SSW, die im Zeitraum 2000-2017 in der Neonatalperiode eine Perforation des Gastrointestinaltraktes erlitten hatten.

ERGEBNISSE: Die Inzidenz der GIT-Perforationen bei FG ≤ 32 SSW betrug 2,0 % (n=38). Häufigste Perforationsursache war die Mekoniumtransportstörung/-ileus (58%), gefolgt von spontaner intestinaler Perforation (18%), nekrotisierender Enterokolitis (16%), Volvulus (5%) und iatrogenen Ursache (3%). In 84% der Fälle war das Ileum betroffen.

Das mittlere Gestationsalter der FG betrug 26 SSW, das mittlere Geburtsgewicht 877 Gramm. Männliche FG waren häufiger betroffen. Die Kinder mit Perforation zeigten eine geringere Sterblichkeitsrate, entwickelten jedoch häufiger eine Late Onset Sepsis (55% vs. 21%, $p=0,001$) und hatten eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer als Kinder ohne Perforation (121 vs. 84 Tage, $p<0,001$).

Bei der 2-Jahres-Entwicklungskontrolle zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Bei der letzten Entwicklungskontrolle zeigte sich im kognitiven Bereich ein tendenziell schlechteres Abschneiden der Kinder mit Perforationen ($p=0,053$).

SCHLUSSFOLGERUNG: Die GIT-Perforation betrifft vor allem sehr unreife FG mit einem Gestationsalter von ≤ 28 SSW. Während die Mekoniumtransportstörung mit Ileus in unserer Studie die bedeutendste Ursache darstellte, wird diese im angloamerikanischen Raum teils gar nicht angeführt.

Die GIT-Perforation hat keinen ausschlaggebenden Einfluss auf die Mortalität der FG. Vermutungen legen nahe, dass eine größere Fallzahl zu signifikanteren Unterschieden in der kognitiven Entwicklung der Kinder mit bzw. ohne Perforation geführt hätte.

Abstract

BACKGROUND: Perforations of the gastrointestinal tract (ICD-10 code P78.1) are a severe and life-threatening complication for neonates. In this thesis, cases of preterm infants ($\leq 32+6$ weeks of gestational age) with gastrointestinal perforation at the university paediatrics clinic of Graz were analysed and neurodevelopmental outcome was evaluated.

METHODS: A retrospective cohort-study and a retrospective case-control-study were done. All infants, born between 2000 to 2017, with a gestational age of ≤ 32 weeks, suffering from a gastrointestinal perforation in their neonatal period, were included.

RESULTS: The incidence of the gastrointestinal perforation among the infants with less than 33 weeks of gestational age was 2,0% (n=38).

The most common causes for perforation were delayed meconium passage (58%), spontaneous intestinal perforation (18%), necrotizing enterocolitis (16%), volvulus (5%) and iatrogenic perforations (3%). In 84% of the cases the ileum was affected. The average gestational age at birth was 26 weeks, the mean birthweight was 877g. In general, more male infants were affected.

Infants suffering gastrointestinal perforation showed lower mortality rates, but higher rates of late onset sepsis (55% vs. 21%, $p=0,001$) and had to spend more days in hospital than children without perforation (121 vs 84 days, $p<0,001$).

At development follow-up, which was conducted at the corrected age of 2 years, no differences between infants with, and infants without perforation were detected.

At a second development follow-up at an older age, infants with gastrointestinal perforation tended to show a worse cognitive outcome ($p=0,053$).

CONCLUSION: Especially extremely preterm infants with less than 28 weeks of gestational age were affected by gastrointestinal perforation.

A trend towards a worse cognitive outcome in cases with perforations was found. Larger studies are needed to confirm our findings.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Frühgeborene – Begriffserklärung und Häufigkeiten | 2 |
| 1.1.1 | Ursachen und Risiken für Frühgeburtlichkeit | 3 |
| 1.1.2 | Definition und Häufigkeit von „very low birth weight“/- und „very preterm“ – Kindern | 4 |
| 1.1.3 | Morbiditäten von „very low birth weight“/- und „very preterm“- Kindern | 5 |
| 2 | Material und Methoden..... | 26 |
| 2.1 | Studiendesign | 26 |
| 2.2 | Studienpopulation | 26 |
| 2.2.1 | Einschlusskriterien Studiengruppe..... | 27 |
| 2.2.2 | Ausschlusskriterien Studiengruppe..... | 27 |
| 2.2.3 | Matchingkriterien Kontrollgruppe | 27 |
| 2.3 | Datenerfassung..... | 27 |
| 2.3.1 | Perinatale Parameter..... | 28 |
| 2.3.2 | Neonatale Parameter..... | 28 |
| 2.3.3 | Parameter zur Ursache und Lokalisation der Perforation | 29 |
| 2.3.4 | Parameter das Follow-Up und das Outcome betreffend | 30 |
| 2.4 | Statistische Datenauswertung | 31 |

| | | |
|-------|---|----|
| 3 | Ergebnisse | 32 |
| 3.1 | Inzidenz..... | 32 |
| 3.1.1 | Inzidenz im Zeitraum 2000-2017 | 32 |
| 3.2 | Ursachen der Perforation | 34 |
| 3.3 | Lokalisation der Perforation..... | 36 |
| 3.3.1 | Lokalisation der Perforation bei bestimmter Ursache | 39 |
| 3.4 | Perinatale Parameter | 41 |
| 3.5 | Neonatale Parameter | 43 |
| 3.6 | Follow-Up und Outcome..... | 45 |
| 3.6.1 | Verstorbene Kinder..... | 45 |
| 3.6.2 | Follow-Up im korrigierten Alter von zwei Jahren..... | 49 |
| 3.6.3 | Outcome bei der letzten Entwicklungskontrolle | 51 |
| 3.7 | Vergleich Perforationsursachen | 52 |
| 3.7.1 | Vergleich Perforationsursachen: Perinatale Parameter | 52 |
| 3.7.2 | Vergleich Perforationsursachen Neonatale Parameter | 54 |
| 3.7.3 | Vergleich der Perforationsursachen: Follow-Up und Outcome | 56 |
| 3.7.4 | Vergleich NEC - Kontrollgruppe..... | 58 |
| 3.7.5 | Vergleich SIP-Kontrollgruppe..... | 63 |

| | | |
|-----|--|----|
| 4 | Diskussion..... | 68 |
| 4.1 | Inzidenz..... | 68 |
| 4.2 | Perforationsursachen..... | 70 |
| 4.3 | Lokalisation..... | 72 |
| 4.4 | Perinatale Parameter..... | 73 |
| 4.5 | Neonatale Parameter..... | 75 |
| 4.6 | Mortalität..... | 76 |
| 4.7 | Entwicklungsdiagnostik..... | 78 |
| 4.8 | Stärken und Limitationen der Studie..... | 80 |
| 5 | Literaturverzeichnis..... | 81 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------------|--|
| ADHS | Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung |
| BPD | Bronchopulmonale Dysplasie |
| CPAP | Continuous positive airway pressure |
| ELBW | Extremely low birth weight |
| EOS..... | Early onset sepsis |
| FG | Frühgeborene |
| GA..... | Gestationsalter |
| GIT-Perforationen..... | Gastrointestinale Perforation |
| IVH | Intraventrikuläre Hämorrhagie |
| IRDS..... | Idiopathic respiratory-distress-syndrome |
| LOS | Late onset sepsis |
| MTS..... | Mekoniumtransportstörung/-ileus |
| NAph-Wert..... | Nabelarterien-ph-Wert |
| NEC..... | Nekrotisierende Enterokolitis |
| NG | Neugeborene |
| PVE | Periventrikuläre Echodensitäten |
| PVH..... | Periventrikuläre Hämorrhagie |
| PVL | Periventrikuläre Leukomalazie |
| ROP | Retinopathy of prematurity |

SEB Subependymale Blutung

SIP Spontane intestinale Perforation

SGA..... Small for gestational age

SSW Schwangerschaftswochen

VLBW Very low birth weight

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 3.1-1: Inzidenz der GIT-Perf. bei Neugeborenen m. GA < 33 SSW | 34 |
| Abbildung 3.2-1: Ursachen der GIT-Perforation | 36 |
| Abbildung 3.3-1: Lokalisationen der GIT-Perforation..... | 37 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1.1-1: Kurz- und Langzeitkomplikationen von VLBW – Kindern (14,27) | 6 |
| Tabelle 1.1-2: Modifizierte Bell-Klassifikation der NEC (48,74,75) | 17 |
| Tabelle 3.1-1: Inzidenz der GIT-Perforation im jährlichen Verlauf | 33 |
| Tabelle 3.2-1: Ursachen der GIT-Perforation | 35 |
| Tabelle 3.3-1: Lokalisationen der GIT-Perforation | 37 |
| Tabelle 3.3-2: Singuläre vs. Multiple Perforationen | 38 |
| Tabelle 3.3-3: Ileumperforationen | 39 |
| Tabelle 3.3-4: Lokalisation der Perf. bei Mekoniumtransportstörung/-ileus | 39 |
| Tabelle 3.3-5: Lokalisation der Perforation bei Volvulus | 40 |
| Tabelle 3.3-6: Lokalisation der Perforation bei iatrogener Ursache | 40 |
| Tabelle 3.3-7: Lokalisation der Perforation bei NEC | 41 |
| Tabelle 3.3-8: Lokalisation der Perforation bei SIP | 41 |
| Tabelle 3.4-1: Perinatale Parameter | 42 |
| Tabelle 3.5-1: Neonatale Parameter | 44 |
| Tabelle 3.6-1: Follow-Up und Exitus | 45 |
| Tabelle 3.6-2: Perinatale Parameter verstorbener Kinder | 46 |
| Tabelle 3.6-3: Neonatale Parameter verstorbener Kinder | 47 |
| Tabelle 3.6-4: Follow-Up im korrigierten Alter von zwei Jahren | 50 |
| Tabelle 3.6-5: Follow-Up und Outcome bei der letzten Entwicklungskontrolle | 51 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 3.7-1: Vergleich Perforationsursachen: Perinatale Parameter | 53 |
| Tabelle 3.7-2: Vergleich Perforationsursachen: Neonatale Parameter..... | 54 |
| Tabelle 3.7-3: Vergleich Perforationsursachen: Follow-Up und Exitus..... | 56 |
| Tabelle 3.7-4: Vergleich Perforationsursachen: Follow-Up 2a (korr. Alter)..... | 56 |
| Tabelle 3.7-5: Vergleich Perforationsursachen: Outcome letzter Eintrag | 57 |
| Tabelle 3.7-6: Perinatale Parameter NEC vs. Kontrollgruppe | 59 |
| Tabelle 3.7-7: Neonatale Parameter NEC vs. Kontrollgruppe | 60 |
| Tabelle 3.7-8: Follow-Up und Exitus NEC vs. Kontrollgruppe | 61 |
| Tabelle 3.7-9: Follow-Up im korrigierten Alter von 2 Jahren NEC vs. Kontrollgruppe | 61 |
| Tabelle 3.7-10: Outcome letzte Entwicklungskontrolle NEC vs. Kontrollgruppe... | 62 |
| Tabelle 3.7-11: Perinatale Parameter SIP vs. Kontrollgruppe | 63 |
| Tabelle 3.7-12: Neonatale Parameter SIP vs. Kontrollgruppe | 64 |
| Tabelle 3.7-13: Follow-Up und Exitus SIP vs. Kontrollgruppe | 66 |
| Tabelle 3.7-14: Follow-Up im korrigierten Alter von 2 Jahren SIP vs. Kontrollgruppe | 66 |
| Tabelle 3.7-15: Outcome letzter Entwicklungseintrag SIP vs. Kontrollgruppe | 67 |

1 Einleitung

Perforationen des Gastrointestinaltraktes (GIT-Perforationen) stellen für Neugeborene eine zwar seltene, jedoch ernste und lebensbedrohliche Komplikation dar (1).

Neugeborene mit gastrointestinaler Perforation zeigen eine erhöhte Mortalität sowie bei Überlebenden häufiger Entwicklungsdefizite als bei Neugeborenen ohne Perforation (2,3). Besonders häufig betroffen sind Frühgeborene (1,4-7).

Bedeutende Ursachen für GIT-Perforationen stellen die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC), die Spontane Intestinale Perforation (SIP) und obstruktive Erkrankungen wie Mekoniumileus oder Darmvolvulus dar (8-10).

Auch auf der Abteilung für Neonatologie an der Kinderklinik Graz wurden in der Vergangenheit Fälle von gastrointestinaler Perforation erfasst (11). Jedoch waren zu den Fällen in jüngerer Vergangenheit bisher keine konkreten Daten vorhanden.

Somit ist es das Ziel dieser Diplomarbeit, die Grazer Fälle von Kindern mit GIT-Perforation zu analysieren und genaue Daten zu Häufigkeit, Ursachen, Risikofaktoren und assoziierten Morbiditäten der GIT-Perforation sowie Mortalität und Entwicklung der betroffenen Kinder zu erheben.

In dieser Diplomarbeit werden zunächst wichtige Grundlagen zu Frühgeborenen und deren häufigsten Komplikationen und Erkrankungen dargelegt. Des Weiteren werden die wichtigsten gastroenterologischen Krankheitsbilder, die im Zusammenhang mit GIT-Perforationen stehen, behandelt.

Nach Darstellung der verwendeten Methoden werden die Ergebnisse der Studie präsentiert und erklärt.

Abschließend werden die Ergebnisse mit denen anderer wissenschaftlicher Arbeiten verglichen und etwaige Schlussfolgerungen diskutiert.

1.1 Frühgeborene – Begriffserklärung und Häufigkeiten

Als Frühgeborene (FG; preterm infants) werden Kinder bezeichnet, die mit einem Gestationsalter (von < 37 Schwangerschaftswochen (weniger als 259 Tage) geboren werden.

Das Gestationsalter (GA, gestational age) ist die Dauer der Schwangerschaft bis zur Geburt des Kindes. Sie wird vom ersten Tag der letzten Menstruation an berechnet und wird meist in vollendeten Schwangerschaftswochen (SSW) oder Tagen angegeben.

Als reifes Neugeborenes (term infant) werden Kinder mit einem GA von 37 – 42 SSW (259 – 294 Tagen) bezeichnet.

Kinder die mit einem GA von mehr als 42 SSW oder 294 Tagen geboren werden, gelten als übertragene Neugeborene (postterm infants).

Kinder, deren Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile liegt, werden als untergewichtige Neugeborene (small for gestational age, SGA) bezeichnet. (12)

In Österreich wurden im Jahr 2018 insgesamt 84.764 Kinder lebend geboren (GA \geq 22 SSW). 6.210 Kinder davon wurden als Frühgeborene, mit einem Gestationsalter von 22+0 bis 36+6 SSW, geboren. Somit betrug die Frühgeburtenrate in Österreich im Jahr 2018 7,3 % aller Lebendgeburten \geq 22 SSW (13). Die USA haben vergleichsweise eine höhere Frühgeburtenrate von etwa 12,5 % (14).

1984 betrug die Frühgeburtenrate in Österreich noch 8,5 % bei 89.221 Lebendgeburten. Die höchste Frühgeburtenrate seit 1984 wurde im Jahr 2008 erfasst und betrug 8,9 % bei 77.728 Lebendgeburten (15).

Das Gestationsalter hat eine große Bedeutung für das Mortalitätsrisiko des Neugeborenen (16). In Österreich überlebten von den Kindern, die vor der 28 SSW geboren wurden, 76,2 % das erste Lebensjahr. Bei Kindern, die nach der 32 SSW geboren wurden, überlebten hingegen 99 % das erste Lebensjahr (17).

Frühgeburtlichkeit gilt weltweit als die häufigste Ursache für die Sterblichkeit bei Neugeborenen (18). Außerdem führt die Frühgeburtlichkeit auch in der weiteren Entwicklung der Kinder zu Defiziten und Krankheiten. Bei Frühgeborenen mit einem GA von 32 – 35 SSW haben bis zu einem Drittel der Kinder im Alter von 7 Jahren aufgrund der Entwicklungsdefizite Schulprobleme (19,20).

1.1.1 Ursachen und Risiken für Frühgeburtlichkeit

Obwohl die Frühgeburtlichkeit ein bedeutendes gesellschaftliches und medizinisches Problem darstellt und für viele Jahre intensive Ursachenforschung betrieben wurde, konnte nach wie vor keine kausale Lösung gefunden werden (21).

Die Ursachen der Frühgeburtlichkeit lassen sich in 3 Kategorien ordnen: Die medizinisch indizierte, iatrogene Frühgeburt (etwa 25 %), der vorzeitige Blasensprung (preterm premature rupture of membranes, PPROM; etwa 25 %) und die idiopathische Frühgeburt (etwa 50 %) (22).

Zu diesen Kategorien lassen sich gewisse Risikofaktoren zuordnen. Zu den medizinischen Indikationen für eine verfrühte Entbindung zählen maternale (Präeklampsie, chronische Erkrankungen) oder fetale Faktoren (Intrauterine Wachstumsretardation, Mehrlingsschwangerschaften) (23,24).

Der vorzeitige Blasensprung ist meist mit einem Amnioninfektionssyndrom assoziiert (23). Mehr als 50 % aller sehr unreifen Frühgeborenen haben ein Amnioninfektionssyndrom in der Vorgeschichte. Studien und Beobachtungen legen nahe, dass ein Amnioninfektionssyndrom während der Schwangerschaft außerdem mit einem erhöhten Risiko für Bronchopulmonale Dysplasie sowie Intraventrikuläre Blutungen und periventrikuläre Leukomalazie vergesellschaftet ist. (24)

Als Risikofaktoren für eine idiopathische Frühgeburt gelten u. a. ein junges Alter (< 18 Jahren), ein ungesunder Lebensstil (Nikotin- und Drogenabusus), Frühgeburten in der Vorgeschichte, psychosozialer Stress oder uterine Anomalien der Mutter (23).

Auch Mehrlingsschwangerschaften stellen einen bedeutenden Risikofaktor für Frühgeburten dar (23). In Österreich betrug die Frühgeburtenrate im Jahr 2018 7,3 % (13). 59 % aller Mehrlingsgeborenen sind Frühgeborene. Im Vergleich dazu liegt die Frühgeburtenrate bei den Einzelgeborenen nur bei 5,7 %. Anders betrachtet machen Mehrlingsgeborene zwar nur etwa 3% aller Neugeborenen aus, jedoch etwa 24 % aller Frühgeborenen. (25)

1.1.2 Definition und Häufigkeit von „very low birth weight“/- und „very preterm“ – Kindern

Das Gestationsalter hat eine große Bedeutung für die Prognose von Mortalität und Entwicklung des Kindes (16).

Die Bestimmung des Gestationsalters galt lange Zeit als zu ungenau, so wurden international übliche Einteilungen von Frühgeborenen nach dem Geburtsgewicht getroffen (26). Man unterscheidet „Low birth weight (LBW)“-Kinder mit einem Geburtsgewicht von < 2500g, „Very low birth weight (VLBW)“-Kinder mit einem Geburtsgewicht von < 1500g und „Extremely low birth weight (ELBW)“-Kinder mit einem Geburtsgewicht von < 1000g. Diese Bestimmung kann auch unter einfachen Bedingungen durchgeführt werden. (27)

Die Probleme der Frühgeburlichkeit lassen sich jedoch weniger auf das Geburtsgewicht an sich, sondern auf die mangelnde Organreife zurückführen. Diese lässt sich durch die Bestimmung des Gestationsalters besser abschätzen als durch das Geburtsgewicht (27). Geburtsgewicht und Gestationsalter stimmen nur bei etwa 3 von 4 Kindern überein und so kann nur durch Bestimmung des Gestationsalters zwischen Frühgeburt und Mangelgeburt unterschieden werden (12). Die Bestimmung des Gestationsalter wurde durch den verbreiteten Gebrauch von pränatalen Ultraschalluntersuchungen in den letzten Jahrzehnten immer exakter (26).

Aus diesen Gründen wird heutzutage das Gestationsalter bei der Einteilung der Frühgeborenen herangezogen. Man unterscheidet die „mild prematurity“ mit einem

GA von 32 – 36 SSW, „very preterm“–Kinder mit einem GA von < 32 SSW und „extremely preterm“–Kinder mit einem GA von < 28 SSW. (23)

In Österreich wurde im Jahr 2018 der Großteil der Frühgeborenen, 85,1 %, mit einem Gestationsalter von ≥ 32 Schwangerschaftswochen (mild prematurity) geboren. 14,9 % wurden mit einem GA von < 32 SSW (very preterm), und nur 5,7 % mit einem GA von <28 SSW (extremely preterm) geboren (28).

Erfolgt die Einteilung nach dem Geburtsgewicht, so hatten im Jahr 2018 86,8 % der Frühgeborenen ein Geburtsgewicht von ≥ 1500 g (LBW). 13,2 % hatten ein Geburtsgewicht von < 1500g (VLBW), wobei wiederum 5,9 % bei der Geburt weniger als 1000g (ELBW) wogen (29).

1.1.3 Morbiditäten von „very low birth weight“/- und „very preterm“- Kindern

In den folgenden Kapiteln werden die Probleme und Komplikationen von VLBW – Kindern bzw. „very preterm“ – Kindern geschildert, da diese Frühgeborenen der Studiengruppe der Diplomarbeit entsprechen.

Wichtige Kurz- und Langzeitkomplikationen von VLBW - Kindern sind in Tabelle 1.1-1 aufgelistet. (14,27)

Tabelle 1.1-1: Kurz- und Langzeitkomplikationen von VLBW – Kindern (14,27)

| Betroffenes Organsystem | Kurzzeitkomplikationen | Langzeitkomplikationen |
|--------------------------------|---|-------------------------------------|
| Lunge | Atemnotsyndrom (RDS) | Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) |
| Gastrointestinaltrakt | Nekrotisierende Enterokolitis, Spontane Intestinale Perforation, Mekoniumtransportstörung | Short – bowel - syndrome |
| Immunsystem | Early-Onset-Sepsis, Late-Onset-Sepsis | |
| Zentrale Nervensystem | Hirnblutung, Periventrikuläre Leukomalazie | Zerebralparese, Entwicklungsstörung |
| Augen | Frühgeborenen - Retinopathie | Blindheit, Strabismus |
| Herz-Kreislaufsystem | Persistierender Ductus arteriosus | Pulmonale Hypertonie |

Je mehr Komplikationen bei einem Frühgeborenen auftreten, desto schlechter ist die Prognose für die neurologische Entwicklung des Kindes. Eine Studie untersuchte die Entwicklung von ELBW – Kindern im Alter von 18 Monaten. 88 % der Kinder die sowohl ZNS – Läsionen im Ultraschall, eine bronchopulmonale Dysplasie und eine schwerwiegende Retinopathie gehabt hatten, zeigten eine Behinderung. Im Vergleich hatten etwa 62 % der Kinder eine Behinderung, die nur zwei der o. g. Diagnosen hatten. Und von den Kindern, die keine der o. g. Diagnosen hatten, zeigten nur 18 % eine Behinderung. (30)

1.1.3.1 Atemnotsyndrom (RDS)

„Ein Atemnotsyndrom (RDS: Respiratory Distress Syndrome) ist durch einen Mangel von oberflächenaktiven Substanzen in der Lunge (Surfactant = Surface active Agent) charakterisiert. (27)“ Surfactant vermindert die

Oberflächenspannung der Alveolen und verhindert so ein Kollabieren der Alveolen in der Expiration. (24)

Bevor die kausale Therapie mittels Surfactantsubstitution verfügbar war, stellte das RDS die häufigste Todesursache des neugeborenen Kindes dar. Je niedriger das Gestationsalter, desto höher wird die Inzidenz des RDS (31): etwa 1 % aller Neugeborenen sind heutzutage davon betroffen, bei den Frühgeborenen mit einem GA < 30 SSW sind es bis zu 60 %. (24)

In der **Klinik** zeigen betroffene Kinder Zeichen der erhöhten Atemarbeit, wie Tachypnoe mit einer Frequenz von > 60/min, Nasenflügeln, interkostale Einziehungen und Stöhnen (32,33). Zudem zeigen sich ein abgemindertes Atemgeräusch sowie eventuell Zeichen einer Zyanose (24).

Pathogenese: Durch den Mangel an Surfactant kollabieren unmittelbar nach der Geburt die Alveolen und es entstehen ausgedehnte Atelektasen. Die Folge ist eine Minderbelüftung der Lunge. Es kommt zu einer Hypoxie, einem Anstieg des CO₂-Partialdruckes mit Azidose und in weiterer Folge zu einer systemischen Hypotension mit einer damit einhergehenden Minderperfusion der Lungenstrombahn. Diese Veränderungen blockieren wiederum die nach der Geburt einsetzende Synthese von Surfactant; ein Circulus Vitiosus entsteht. (24)

Therapie: „Mit der intratrachealen Verabreichung von Surfactant steht mittlerweile ein kausales Therapieprinzip zur Verfügung. (27)“ Natürliche Surfactantpräparate, die aus Rinder- oder Schweinelungen gewonnen werden, werden intratracheal appliziert und ermöglichen eine suffiziente Beatmung und Oxygenierung. Bei Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen GA < 28 SSW sollte die Applikation bereits prophylaktisch bzw. sehr früh erfolgen. Bei größeren Frühgeborenen kann die Applikation nach Bedarf, als Interventionstherapie erfolgen. (24,27)

Die pränatale Therapie der Schwangeren mit Glukokortikoiden führt zu einer verstärkten Lungenreife und hat somit eine prophylaktische Wirkung auf die Ausbildung eines RDS (24). Eine verfrühte Lungenreife wurde außerdem bei Amnioninfektionssyndrom und vorzeitigem Blasensprung sowie bei Präeklampsie und Wachstumsretardierung beobachtet (27).

Als symptomatische Therapie erfolgt eine Atemunterstützung mittels CPAP oder eine maschinelle Beatmung (24,27).

Eine mögliche **Folge** des RDS ist die bronchopulmonale Dysplasie. Die Lungenunreife und die Beatmungstherapie mit hohen Beatmungsdrücken und der Toxizität des Sauerstoffes führen zu einer Entzündung des Lungengewebes, die in die bronchopulmonale Dysplasie münden kann. (24,34)

1.1.3.2 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

„Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) ist eine chronische Erkrankung, die regelhaft bei Frühgeborenen nach einem Atemnotsyndrom auftritt, verbunden mit der Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie bei mittelschweren und schweren Verlaufsformen über 36 SSW postmenstruell hinaus.“ (12)

Besonders kleine Frühgeborene sind betroffen. Etwa zwei Drittel der Kinder, die eine bronchopulmonale Dysplasie entwickeln, sind ELBW- oder „extremely preterm“- Kinder (35). Insgesamt sind 10 % aller VLBW – Kinder und 40 % aller ELBW – Kinder (30) bzw. 15 % der Kinder mit einem GA von < 32 SSW davon betroffen (12).

Pathogenese: Grundlage für die Entwicklung einer BPD ist eine funktionell und strukturell unreife Lunge (12,24). Faktoren wie ein physikalisches Trauma durch die maschinelle Beatmung, die Sauerstofftoxizität und prä- oder postnatale Infektionen wie Amnioninfektionssyndrom oder eine Pneumonie führen zu einer Inflammation der unreifen Lunge (12,36,37). Durch die Entzündungsreaktion kommt es zu einer gestörten bzw. simplifizierten weiteren Lungenentwicklung; es kommt zum fibrotischen Umbau und einer verminderten Bildung von Alveolen und pulmonalen Gefäßstrukturen. (24,27)

Die Bildung von Wachstumsfaktoren wird durch den sog. Hypoxia inductible Faktor (HIF) reguliert (38). Bei den niedrigen intrauterinen Sauerstoffkonzentrationen wird viel HIF gebildet. Nach der Geburt führt die plötzliche große Sauerstoffkonzentration zu einer geminderten Bildung von HIF und Wachstumsfaktoren, obwohl die Lunge noch nicht fertig ausgebildet ist (39,40).

Die Folge sind eine obstruktive und restriktive Ventilationsstörung mit unzureichender Oxygenierung und ein pulmonaler Hypertonus. (24)

Auch genetische Faktoren, Unterernährung und übermäßige Flüssigkeitszufuhr könnten eine Rolle in der Entstehung einer BPD spielen. (41)

Klinik: Betroffene Kinder zeigen meist ein protrahiertes Atemnotsyndrom. Die Entwöhnung von der maschinellen Beatmung gestaltet sich schwierig. Bei Extubation kommt es zu Atemnot mit interkostalen und sternalen Einziehungen, Tachypnoe und Nasenflügeln. Später, im Säuglings- oder Kleinkindalter, besteht eine größere bronchopulmonale Infektanfälligkeit. Aufgrund der pulmonalen Hypertonie kommt es zu einer Rechtsherzbelastung und aufgrund der erhöhten Atemarbeit zu Gedeih- und Entwicklungsstörungen. Im Thoraxröntgen sind atelektatische als auch überblähte Bereiche zu erkennen. (12,24)

Bei der BPD werden **drei Schweregrade** unterschieden (24); diese werden über den Sauerstoffbedarf und/ oder die Beatmungsform in einem gewissen Alter definiert:

1. Bei der milden BPD benötigen die Kinder nach 28 Lebenstagen noch O₂. Mit 36 Wochen postmenstruellen Alters (PMA) bzw. bei Entlassung ist Raumluft ausreichend.
2. Die moderate BPD ist als < 30 % O₂ – Bedarf mit 36. Wochen PMA bzw. bei Entlassung definiert.
3. Eine schwere BPD besteht dann, wenn mit 36. Wochen PMA oder bei Entlassung noch ein O₂ – Bedarf von $\geq 30\%$ besteht und/ oder eine maschinelle Beatmung bzw. CPAP nötig ist.

(24)

Prävention: Da die BPD in ihrem Verlauf nur schwer beeinflussbar bzw. behandelbar ist, steht die Prävention der Erkrankung an erster Stelle (41). Diese besteht aus allgemeinen Maßnahmen, medikamentösen Strategien und einer möglichst schonenden maschinellen Beatmung (14).

Zu den pharmakologischen Präventionsstrategien zählen die pränatale Steroidbehandlung der Mutter zur Lungenreife und die Surfactanttherapie des

Atemnotsyndroms. Auch die postnatale Steroidbehandlung (Entzündungshemmung), die Verabreichung von Koffein (verbesserte Lungenmechanik und diuretischer Effekt) und die intramuskuläre Vitamin A – Injektion zur Lungenentwicklung haben einen positiven Effekt. (12,24,41)

Generell sollte die maschinelle Beatmung nach Möglichkeit vermieden werden und schonendere Methoden wie die CPAP – Atemunterstützung angewandt werden. Bei gesicherter Hypoxie ($paO_2 < 50\text{mmHg}$), die eine Beatmungstherapie notwendig macht, sollte eine möglichst schonende Form angestrebt werden. Dazu wird eine volumenkontrollierte Beatmung mit kurzen Inspirationszeiten und niedrigen Tidalvolumina gewählt. (12,41,42)

Weitere Maßnahmen zur Prävention der BPD sind das Achten auf eine ausreichende Versorgung mit Nährstoffen, Spurelementen und Vitaminen und das Vermeiden einer Flüssigkeitsüberladung. (24,41,43)

Therapie: Bei bestehender BPD sind symptomatische Ansätze mit Diuretika (temporäre Verbesserung der Lungenfunktion) und Inhalation von bronchodilatatorischen Substanzen zu bedenken. (12,24,41,43) Außerdem ist eine ausreichende Kalorienzufuhr weiterhin essenziell, da die erhöhte Atemarbeit viel Energie kostet. (43)

Prognose: Zwar heilen die strukturellen pulmonalen Defizite meist innerhalb der ersten Lebensjahre durch die stattfindende Alveogenese aus, jedoch haben ehemalige Frühgeborene mit BPD häufig bis ins späte Erwachsenenalter mit respiratorischen Problemen zu kämpfen und zeigen oft Probleme in der psychomotorischen und intellektuellen Entwicklung. (41)

In den ersten zwei Lebensjahren macht den Kindern besonders die erhöhte pulmonale Infektanfälligkeit zu schaffen. Bei Frühgeborenen mit schwerer BPD kommt es deutlich häufiger zu einer Rehospitalisierung aufgrund eines pulmonalen Infektes als bei Frühgeborenen ohne BPD (44).

Im Schulalter leiden ehemalige Frühgeborene mit BPD oft an Asthma und einen überreagiblen Bronchialsystem. Im Jugendlichen/- und Erwachsenenalter treten Beschwerden meist nur noch unter Belastung auf. Jedoch zeigen die ehemaligen

Kinder mit BPD in der Lungenfunktionstestung stets schlechtere Ergebnisse als ehemalige Frühgeborene ohne BPD. (41)

Neben der pulmonalen Problematik ist die Erkrankung auch mit einer schlechten neurologischen Prognose, psychologischen Problemen und dystrophem Wachstum verbunden. (44,45)

1.1.3.3 Perforationen des Gastrointestinaltraktes

Perforationen des Gastrointestinaltraktes stellen eine gefürchtete Komplikation auf der neonatologischen Intensivstation dar. (1)

Sie wird bei Kindern mit nekrotisierender Enterokolitis (NEC) (46) oder obstruktiven Erkrankungen des Darms beobachtet (47). Außerdem können intestinale Perforationen auch als „isolierte Perforation ohne Zeichen einer Infektion in der Umgebung auftreten“ (48). Iatrogene Perforationen im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes treten im Zusammenhang mit der Einbringung von Sonden und Tuben auf (49).

Kinder mit einer Perforation des Ösophagus zeigen klinisch oft Atemnot und Ernährungsprobleme. Im Röntgen zeigt sich ein Pneumomediastinum oder ein Pneumothorax. Befindet sich die Perforation unterhalb des Ösophagus, zeigen die betroffenen Kinder eine deutliche klinische Verschlechterung und ein vergrößertes, sich vorwölbendes Abdomen. Radiologisch zeigt sich hier freie Luft im Abdomen. (48)

„Therapie der Wahl bei einer gastrointestinalen Perforation ist eine Laparotomie mit Übernähung der Perforation und weiterer chirurgischer Versorgung [...]“ (48)

Weitere intensivmedizinische Maßnahmen wie Antibiotikatherapie und medikamentöse Kreislaufunterstützung beeinflussen die Prognose maßgeblich. (48)

1.1.3.3.1 Spontane intestinale Perforation (SIP)

Etwa 3 % aller VLBW – Kinder erkranken an einer spontanen intestinalen Perforation (SIP) (50).

Die SIP tritt besonders bei sehr unreifen und untergewichtigen Kindern auf (51,52). Außerdem sind jene Frühgeborenen häufiger von einer SIP betroffen, bei denen pränatal eine Chorionamnionitis mit Entzündung der Nabelschnurgefäße bestand (53) und/ oder ein medikamentöser Verschluss eines offenen Ductus arteriosus oder eine Lungenreifebehandlung der Mutter mit Kortikosteroiden durchgeführt wurde (52,54).

Klinisch ist die spontane intestinale Perforation (SIP) nur schwer von einer Perforation im Rahmen einer NEC abzugrenzen (55), die Unterscheidung ist oft erst intraoperativ möglich (48).

Pathogenese: Meist kommt es innerhalb der ersten 10. Lebenstage „[...] zu einer isolierten Perforation in einem überdehnten Dünndarmanteil (meist distales Ileum) im Bereich einer fokalen Hämorrhagie oder umschriebenen Nekrose.“ (52,54) Der umliegende Darmabschnitt zeigt eine gesunde Mukosa (54). Weitere Unterschiede zur NEC sind die meist fehlenden laborchemischen Zeichen einer Infektion sowie das Fehlen der NEC-typischen Pneumatosis intestinalis in der Röntgenübersicht. (48)

Symptome: Typische Symptome sind die plötzliche Distension des Abdomens und Erbrechen. Bei sehr unreifen Kindern zeigt sich häufig eine Dunkelverfärbung der Bauchdecke. Des Weiteren kommt es zu zunehmenden Magenresten, Kreislaufinstabilität, Apnoen und beginnenden Entzündungszeichen. (52,56,57)

Diagnostik: Laborchemisch zeigt sich häufig eine Leukozytose und ein Abfall der Thrombozytenwerte (52).

Wichtig für die Diagnose ist ein Abdomenleerröntgen. Hier zeigen sich ein Pneumoperitoneum (11), dilatierte Dünndarmschlingen und eventuell ein *football sign*, das das freie Gas im Abdomen des Neugeborenen zeigt (52). Eine

Pneumatosis intestinalis, wie sie bei der NEC typisch ist, ist nicht zu erkennen (56).

Therapie: Bei Verdacht oder Nachweis einer gastrointestinalen Perforation sollte die enterale Ernährung gestoppt und eine Magensonde angelegt werden. Zusätzlich sollten Maßnahmen wie eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr, Beatmung, Kreislaufunterstützung und eine Antibiotikagabe erfolgen. (52)

Die weitere Therapie der ersten Wahl ist meist die chirurgische Resektion (58). Diese erfolgt durch eine Laparotomie und die Anlage endständiger Stomien (59). Die Unreife der Frühgeborenen und deren Darmwand führt jedoch häufig zu Stomakomplikationen, sodass die weitere Behandlung und Ernährung sehr vorsichtig erfolgen muss. (52)

Später, meist wenn die Kinder ein Gewicht von etwa 2000 – 3000 g erreichen, erfolgt die Rückoperation der Stomien (52).

Eine alternative Therapieoption stellt eine primäre peritoneale Drainage (PPD) dar; diese Therapie wird vor allem bei Kindern in einem sehr schlechten Allgemeinzustand angewandt (52). Beide Therapieoptionen erwiesen sich in großen multizentrischen Studien als gleichwertig (60,61), wobei aber die Gesamt-Behandlungsdauer bei der PPD meist länger ist (62).

Prognose: Etwa 69 % der betroffenen Kinder überleben (55). Etwa die Hälfte der Frühgeborenen mit SIP leidet an gastrointestinalen Folgekomplikationen, wie dem Bridenileus oder anderen obstruktiven Problemen (63).

Frühgeborene mit SIP zeigen eine schlechtere psychomotorische Entwicklung als Kinder ohne SIP (64), jedoch ist die tatsächliche Prognose auch stark von anderen Faktoren bzw. Erkrankungen des Frühgeborenen, wie der bronchopulmonalen Dysplasie, Frühgeborenen – Retinopathie oder kardialen Problemen abhängig (52).

Kinder mit SIP zeigen aber eine geringere Mortalität (62) und eine bessere psychomotorische Entwicklung (65) als Kinder mit NEC.

1.1.3.4 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

Bei der nekrotisierenden Enterokolitis handelt es sich „[...] um eine transmurale nekrotisierende Entzündung der Darmwand eines Früh-/ oder Neugeborenen.“ (12) Sie stellt eine gefürchtete Krankheit bei Neugeborenen dar, mit einem oft plötzlichen Beginn und raschen Verlauf (48).

90 % der betroffenen Kinder sind Frühgeborene (66). 7 – 14 % aller VLBW-Kinder erkranken an einer NEC (67). Die Mortalität beträgt 17 – 29 % (68,69).

Meist tritt die Erkrankung in der 2. – 3. Lebenswoche auf (12).

Besonders bei den ELBW-Frühgeborenen gestaltet sich die Unterscheidung zwischen NEC und SIP oft schwierig (70).

Pathogenese: Die tatsächliche Pathogenese der NEC ist noch ungeklärt (12). Die Entstehung ist multifaktoriell, es konnten einige Risikofaktoren erforscht werden (24).

Zu den Risikofaktoren zählen eine Chorionamnionitis und Antibiotikaeinnahme der Mutter in der Vorgeschichte (70). Postnatal zählen eine Abwehrschwäche des unreifen Immunsystems, eine veränderte Darmmotilität und Durchblutungsstörung des Darms aufgrund eines hypovolämischen Schockes oder Hypotension zu den Ursachen der NEC (12,70). Ein wichtiger Faktor ist auch die Ernährung des Frühgeborenen, da die NEC fast nur bei bereits oral ernährten Kindern auftritt (24). Während der Ernährung mit Muttermilch eine protektive Wirkung zugeschrieben wird, zeigte sich, dass die Ernährung mit hyperosmolarer Formula – Nahrung und nichthumaner Milch die Entstehung einer NEC begünstigt (24,48). Buescher et al. zeigten, dass 90 % der Frühgeborenen, die eine NEC entwickeln, davor mit hyperosmolarer Formula – Nahrung ernährt worden waren (71). Man vermutet, dass die Ernährung mit Frauenmilch die lokale Schleimhautabwehr verbessert (24), während nichthumane Milch und Formula – Milch die normale Kolonisation des Neugeborenenendarms einschränkt (72) und so zu besseren Wachstumsbedingungen für pathogene Keime führt (24).

Die unterschiedlichen Faktoren führen zu einer Entzündungsreaktion mit Schleimhautschädigung und schließlich zur NEC (72).

Die NEC präsentiert sich als nekrotische Entzündung der Schleimhaut des Dün- und Dickdarmes. Typisch ist die Ablagerung von Gasbläschen in der Darmwand, welche dann über die portalvenöse Blutbahn in die Leber transportiert werden. Die möglichen weiteren Folgen der NEC sind eine Darmperforation und Durchwanderungsperitonitis, in weiterer Folge eine Sepsis mit Multiorganversagen und Tod des Neugeborenen. (70)

Am häufigsten sind das distale Ileum und das Colon ascendens betroffen, jedoch ist ein Befall des gesamten Darmes mit disseminierten Darmnekrosen möglich (12,24).

Symptome: Im Anfangsstadium sind die Symptome unspezifisch. Dazu zählen Allgemeinsymptome wie ein „[...] grau-blasses und/ oder marmoriertes Hautkolorit, verlängerte Rekapillarierungszeit (> 2 s), Temperaturinstabilität, Tachykardie, Dyspnoe, Tachypnoe, Apnoen, muskuläre Hypotonie und Lethargie“ (48). Die Symptome der Bauchproblematik entwickeln sich akut und sind gallige oder blutige Restvolumen, die erbrochen werden, und blutige Stühle (70). Die Bauchdecke des Frühgeborenen zeigt sich glänzend und gespannt, mit vermehrter Venenzeichnung, eventuell rötlich – entzündlich verfärbt und druckempfindlich (48).

Diagnostik: Neben kontinuierlicher Kontrolle der klinischen Situation (s. o.) werden zur Diagnose der NEC laborchemische und radiologische Untersuchungen angewandt (12,48,70).

Laborchemisch sollten ein Blutbild, CRP-Werte, Laktatbestimmung und Gerinnungsanalysen (Verbrauchskoagulopathie) und Bakterienkulturen von Blut, Stuhl und Peritonealexsudat erhoben werden (12,70). Im Blutbild sind nichtspezifische Zeichen der Entzündung und Sepsis, mit Leukozytose oder Leukopenie, Linksverschiebung und erhöhten CRP – Werten, zu erheben (24).

Das Abdomenleerröntgen in Rückenlage stellt die wichtigste diagnostische Methode zum Nachweis der NEC dar (48). Intramurale, perlenschnurartig

angeordnete Gasansammlungen (Pneumotosis intestinalis) und Gasansammlungen im Portalvenensystem gelten als sehr sichere Nachweise einer NEC; in einer Studie konnte für beide Hinweise eine Spezifität von 100 % nachgewiesen werden (48,58). Die Sensitivität für diese beiden Hinweise liegt jedoch nur bei 44 % (Pneumotosis intestinalis) bzw. 13 % (portalvenöse Gasansammlung) (58), somit ist bei Nichtvorliegen dieser Zeichen eine NEC nicht ausgeschlossen (48). Ein Pneumoperitoneum gilt als Nachweis einer Perforation und ist in Rückenlage am *football sign* zu erkennen; einer vermehrt strahlentransparenten Zone um den Nabel, die freies Gas anzeigt (70,73). Mit Gas überblähte oder besonders gasleere Darmschlingen sind ebenso verdächtig wie verdickte Darmwände (48).

Zusätzlich kann noch eine Aufnahme in Linksseitenlage angefertigt werden, in der freie Luft zwischen Leber und Bauchdecke und stehende Flüssigkeitsspiegel in den Darmschlingen festgestellt werden können (48).

Auch in der Sonographie des Abdomens lassen sich portalvenöse und intramurale Gasansammlungen nachweisen (48). Differentialdiagnosen wie ein Volvulus oder eine Malrotation können ausgeschlossen werden (70).

Bei nicht gegebener Operationsindikation sollte in der Akutphase der NEC alle 6 bis 8 Stunden ein Kontroll – Abdomenleerröntgen angefertigt werden (70).

Histologie: „Die NEC ist histologisch gekennzeichnet durch einen intestinalen Mukosaschaden, submuköse Gasansammlung, intramurale Blutungen, transmurale Gangrän und Pseudomembranbildung.“ (48)

Stadieneinteilung: Tabelle 1.1-2 aus dem Lehrbuch „Neonatalogie“ von Gerhard Jorch und Axel Hübler (2010) (48) gibt einen Überblick über die von Walsh und Kliegman (74) modifizierte Stadieneinteilung nach Bell (75).

Tabelle 1.1-2: Modifizierte Bell-Klassifikation der NEC (48,74,75)

| Stadium | Systemische Zeichen | Gastrointestinale Zeichen | Radiologische Zeichen |
|--|---|---|---|
| Ia Verdachts- diagnose NEC | Temperaturinstabilität, Apnoen, Bradykardien, Lethargie | Magenreste, Erbrechen, okkulte rektale Blutungen, geringgradige abdominelle Distention | normal oder geringe Dilatation, geringgradiger Ileus |
| Ib Verdachts- Diagnose NEC | wie oben | blutige Stühle | wie oben |
| Ila Gesicherte NEC, wenig krank | wie oben | zusätzlich: fehlende Darmgeräusche, eindeutige abdominale Schmerzen | zusätzlich: Pneumatosis intestinalis, mäßig- bis hochgradiger Ileus mit dilatierten, stehenden Darmschlingen |
| Ilb Gesicherte NEC, mäßig krank | zusätzlich: milde, metabolische Azidose, mäßige Thrombozytopenie | zusätzlich: evtl. geringgradiges Erythem der Bauchwand, evtl. Resistenz im rechten Unterbauch | zusätzlich: portalvenöses Gas, ev. Aszites |
| Illa fortgeschrittene NEC, schwer krank, 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 wie IIIa, Darm perforiert | wie oben | wie oben | Zusätzlich: Pneumoperitoneum |

Therapie: Bei Bell-Stadium I und II sollte unverzüglich, auch bei noch nicht gesicherter Diagnose, mit der konservativen Therapie begonnen werden (48,70). Erste wichtige Maßnahme ist das Beenden der oralen Ernährung bzw. Medikation und das Einbringen einer Magenablaufsonde (48). Es wird auf parenterale Ernährung und Medikation umgestellt. Eine adäquate Flüssigkeitszufuhr ist essenziell, da ein erhöhter Flüssigkeitsbedarf besteht. Des Weiteren erfolgt bei Bedarf eine künstliche Beatmung mit Intubation, medikamentöse Kreislaufunterstützung und der Ausgleich von Anämie, Thrombozytopenie und Blutzucker- und Elektrolytentgleisungen. (70)

Nach Abnahme einer Blutkultur sollte mit einer Antibiose, die gegen aerobe und anaerobe Keime und auch nosokomiale Keime gerichtet ist, begonnen werden (12,70).

Als absolute Indikationen für eine chirurgische Behandlung gilt der Nachweis von freier Luft im Abdomen als Zeichen einer Perforation, und Hinweisen auf gangränöse Darmabschnitte (70,73). Als relative Indikationen gelten protrahierte Verläufe mit bestehender Ileussympomatik (70) oder der Nachweis von Sentinel Loops (73).

Drei Operationsverfahren können angewandt werden (70):

Die Laparotomie mit Resektion der gangränösen und perforierten Abschnitte und Anlage endständiger Stomien ist die am meisten verbreitete Methode (73,76). Die Rückoperation erfolgt für gewöhnlich etwa 3 Monate später (70).

Wie auch bei der SIP kann bei sehr unreifen Frühgeborenen, besonders ELBW-Kindern, ein primäres peritoneales Drainageverfahren (PPD) zum Einsatz kommen (77,78). Zeigt sich innerhalb von 24h jedoch keine Besserung, so wird eine Laparotomie durchgeführt (77,79).

Eine Laparotomie mit primärer Anastomose (80) kann dann angewendet werden, wenn der betroffene Darmabschnitt nicht allzu lang und gut demarkiert ist, keine Gefahr für ein Kurzdarmsyndrom besteht und das Kind nicht im Schockzustand ist (81). (70)

Prognose: „Die Mortalität bei NEC liegt zwischen 17 % und 29 % [...] (70)“ (68,69)

Überlebende Kinder mit NEC zeigen häufiger Entwicklungsdefizite als andere Frühgeborene. Im Alter von 2 Jahren haben sie öfter eine unterdurchschnittliche körperliche Entwicklung und später leiden sie häufiger an Sehstörungen, Lernproblemen und Zerebralpareesen (82).

„Etwa die Hälfte der Kinder mit NEC hat keine Langzeitfolgen zu erwarten.(70)“ (69)

Etwa bei 10 % der Kinder kommt es im Verlauf zu gastrointestinalen Folgeerkrankungen wie Kurzdarmsyndrom, Malabsorption und gehäuften Stuhlgang (70). Je größer das Ausmaß der Dünndarmresektion, besonders des Ileums, desto größer das Risiko für ein Kurzdarmsyndrom (70); 10 % aller operierten NEC Kinder erleiden ein Kurzdarmsyndrom (76).

1.1.3.5 Obstruktive Erkrankungen

Obstruktionen des Gastrointestinaltraktes durch eine Mekoniumtransportstörung oder einen Volvulus stellen bedeutende Ursachen für eine Perforation dar.

1.1.3.5.1 Mekoniumtransportstörung und -ileus des Frühgeborenen

Obstruktionen mit Mekonium können unterschiedliche Ausmaße annehmen, von der milden Form eines Mekoniumpropf - Syndroms bis hin zur Perforation mit Mekoniumperitonitis (83).

Pathogenese: Die Darmobstruktion mit Mekonium bei VLBW-Kindern hat einen anderen Hintergrund als der Mekoniumileus des älteren Neugeborenen (48,84). Während bei den meisten Neugeborenen mit Mekoniumileus die zystische Fibrose als Ursache genannt werden kann (48), spielen bei der intestinalen Obstruktion mit Mekonium beim VLBW-Frühgeborenen wahrscheinlich die Unreife der neuromuskulären Funktion des Darmes und die andere Zusammensetzung des Mekoniums eine Rolle (48,85).

Betroffen ist meist das Ileum (86). Im Gegensatz zum Mekoniumileus bei zystischer Fibrose zeigt sich bei einer etwaigen Operation ein weniger trockenes, eher entfärbtes Mekonium (48).

Die Haupt-Risikofaktoren für diese Erkrankung sind niedriges Geburtsgewicht und Gestationsalter bzw. die damit verbundene Unreife; weitere Risikofaktoren stellen eine Geburt durch Kaiserschnitt und eine Therapie der Mutter mit MgSO₄ dar (86).

Die Erkrankung kann jederzeit nach der Geburt auftreten, die meisten Frühgeborenen erkranken jedoch in der zweiten Lebenswoche (86).

Einteilung: Im Allgemeinen wird der einfache vom komplizierten Mekoniumileus unterschieden. Zeichen des einfachen Mekoniumileus ist das fehlende Absetzen des Mekoniums, das zu einer Distension des Abdomens und zu galligem Erbrechen führt. (48)

Beim komplizierten Mekoniumileus kommt es in weiterer Folge zur Darmperforation und zur Mekoniumperitonitis (48).

Diagnostik: Das Abdomenleerröntgen stellt die Basisdiagnostik dar. Es zeigt sich eine untypische Darmgasverteilung mit dilatierten Dünndarmschlingen, Spiegelbildungen und im Falle einer Perforation freie Luft (s. Kapitel 1.1.3.3.1 und 1.1.3.4). (48)

Eine sowohl diagnostische als auch therapeutische Maßnahme stellt der Einlauf mit Gastrografin (siehe Unterpunkt Therapie), einem hyperosmolaren, wasserlöslichen Kontrastmittel. Damit lässt sich häufig ein Mikrokolon darstellen. (48)

Therapie: Neben allgemeinen intensivmedizinischen Maßnahmen (venöser Zugang, kardiopulmonale Stabilisierung, Intubation und maschinelle Beatmung, Antibiotikagabe) sollte eine nasogastrale Sonde eingebracht werden. Es ist auf eine ausreichende Hydratisierung und ausgeglichene Elektrolytbalance zu achten. Dies gilt als Voraussetzung für die weitere Therapie mit Gastrografin. (48)

Dabei wird „[...] unter Röntgenbildwandlerkontrolle ein Einlauf mit hyperosmolarem, wasserlöslichem Kontrastmittel (z. B. Gastrografin 1:4 verdünnt) appliziert und vorsichtig bis in das terminale Ileum vorgebracht. (48)“

Die Hyperosmolarität des Kontrastmittels sorgt für eine Aufweichung und einfachere Entleerung des zuvor eingedickten Mekoniums. Die Maßnahme kann bei nicht vollständiger Entleerung wiederholt werden. (48)

Kommt es zu einer weiteren Verschlechterung, Anzeichen einer Peritonitis oder Perforation, ist eine weitere Therapie mit Gastrografin kontraindiziert. In diesen Fällen ist eine chirurgische Therapie mit manueller Entleerung des Mekoniums anzustreben. (48)

Prognose: Wichtig für eine gute Prognose ist die frühzeitige Erkennung und richtige Diagnosestellung. Diese erfolgt leider oft noch zu spät, sodass manche Kinder erst therapiert werden, wenn bereits eine Perforation vorliegt (83).

Etwa zwei Drittel der Frühgeborenen können konservativ behandelt werden. Bei einem Drittel kommt es zu Komplikationen, die eine chirurgische Therapie erfordern (84).

Die entscheidenden Faktoren für die Prognose der VLBW-Kinder sind jedoch allgemeine Probleme der Frühgeburtlichkeit bedingt durch niedriges Gestationsalter, niedriges Geburtsgewicht, Hypotrophie und Schwangerschaftskomplikationen und weniger die intestinale Symptomatik der Mekoniumtransportstörung selbst (48,83).

1.1.3.5.2 Volvulus

Als Volvulus wird eine Verdrehung des Dün- und Dickdarms mit Ileus und drohender Darmnekrose bezeichnet (87,88).

Pathogenese: Voraussetzung ist eine unzureichend fixierte, besonders bewegliche Dün- oder Dickdarmschlinge (87). Eine häufige Ursache hierfür ist die Malrotation, bei der durch die unvollständige Rotation und Lageanomalie des Darms ein erhöhtes Risiko für einen spontanen Volvulus besteht (87).

Beim Volvulus kommt es zu einer Torsion der Mesenterien von Dünn-/ und Dickdarm. Neben der Obstruktion der Darmpassage wird zunächst die venöse, später die arterielle Durchblutung gedrosselt; eine Nekrose der Darmwand ist die Folge. (87,88)

Klinik: Die Symptome des Darmvolvulus treten meist sehr akut, ohne Vorwarnung auf. Es zeigen sich plötzlich ein aufgetriebenes, druckdolentes Abdomen, galliges, gelb-grün gefärbtes Erbrechen und Zeichen des Schocks. (87)

Diagnostik: Das Abdomenleerröntgen zeigt beim Volvulus eventuell Spiegelbildungen (87), ist bei der Diagnostik jedoch wenig hilfreich (89); die differentialdiagnostische Abgrenzung zu anderen Ileus-Ursachen ist unklar (88).

Die Farbduplexsonographie zeigt häufig ein sog. „Whirlpool-Zeichen“; es entsteht durch Darstellung der an der Mesenterialgefäßbasis umeinander torquierten Gefäße und gilt als absolute Indikation für ein operatives Einschreiten (90).

Eine weitere diagnostische Möglichkeit ist die Darstellung der Darmpassage mittels Kontrastmitteleinlauf (88). Dabei zeigen sich beim Volvulus häufig ein Zäkum – Hochstand (88) und ein Abbrechen der Kontrastmittelfüllung im Colon transversum (87).

Therapie: Entscheidend ist die frühe Erkennung und die unverzügliche Therapie, um langstreckige Darmnekrosen zu verhindern (87).

Die Therapie der Wahl ist die sofortige Laparotomie mit Detorquierung und Fixation der hypermobilen Darmabschnitte (87,88). Zeigt sich ein Befund mit fraglich vitalen Darmabschnitten, kann eine Second – Look Operation ein bis zwei Tage danach erfolgen (87).

Prognose: Die Prognose hängt stark vom Ausmaß der tatsächlichen Darmschädigung ab (87). Frühgeborene sind häufig schwerer betroffen, da der klinische Befund und die Symptome schwierig einzuschätzen sind (91). Gefürchtete Folge des Volvulus und der Darmnekrose ist das Kurzdarmsyndrom (87).

1.1.3.6 Neurologische Komplikationen und Langzeitentwicklung

Stahlmann et al. (92) untersuchten die neurologische Langzeitentwicklung von ehemaligen extrem unreif geborenen Frühgeborenen mit einem GA von < 27 SSW im Schulalter. 60 % der Kinder überlebten. Von den Überlebenden, deren Krankengeschichten nachverfolgt werden konnten, zeigten 36 % eine normale Entwicklung. 44 % zeigten eine milde Symptomatik, während 20 % eine moderate bzw. schwerwiegende Funktionsstörung zeigten. Von diesen Kindern waren wiederum mehr als die Hälfte von einer Zerebralparese betroffen. (92)

Die Hauptursachen der neurologischen Komplikationen bei Frühgeborenen sind Hirnblutungen und die Periventrikuläre Leukomalazie (12,27).

Mehrere Faktoren führen bei Frühgeborenen zu perinatalen Hirnschädigungen. Allgemeine Unreife des Gewebes, die besondere Architektur und Fragilität der Gefäße im zentralen Nervensystem und die fehlende Autoregulation des zerebralen Blutflusses stellen die Grundlage der Vulnerabilität dar (12,93). Dadurch reagiert das Gehirn des Frühgeborenen sehr sensibel auf Hypoxie, Ischämie, Hypo-/ und Hyperkapnie und andere Einflüsse wie Blutdruckschwankungen, Anämie, Beatmungsdrücke und grobe Handhabung; morphologische Läsionen sind die Folge (12,93).

1.1.3.6.1 Hirnblutungen des Frühgeborenen

Etwa 20 – 25 % der VLBW - Frühgeborenen sind von einer Hirnblutung betroffen (94). Hirnblutungen treten in der Regel innerhalb der ersten Lebenswoche auf (95).

Meist handelt es sich um Parenchymblutungen im Bereich der germinalen Matrix mit einer subependymalen Ruptur, bei der es in weiterer Folge zu einer Einblutung in die Ventrikel kommen kann (93).

Die Diagnostik erfolgt mittels Sonographie (93). Die Einteilung der Intraventrikulären Blutung wurde von Papile (96) formuliert und richtet sich nach der Ausdehnung der Blutung. Die Grad I Blutung ist eine rein subependymale Blutung, Grad II beschreibt die Einblutung in den Ventrikel ohne

Ventrikeldilatation, Grad III die intraventrikuläre Blutung mit Ventrikeldilatation und Grad IV die intraventrikuläre Blutung mit Ventrikeldilatation und einer intraparenchymatösen Blutung (93,96).

Die Therapie der zerebralen Blutung ist rein symptomatisch und schwierig (93). Hauptaugenmerk sollte auf Vermeidung der beeinflussbaren Risikofaktoren (schonender Transport, schonende Beatmungsdrücke, Vermeidung von Blutdruckschwankungen) gelegt werden (12,93).

Zerebrale Blutungen haben eine schlechte Langzeitprognose (27). Etwa 50 % der Kinder mit einer Grad III Blutung zeigen später neurologische Defizite. Bei Kindern mit Grad IV Blutungen sind es bis zu etwa 90 % (27,97).

1.1.3.6.2 Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

Bei der PVL kommt es zu einer ischämisch bedingten Nekrose der Zellen der weißen Substanz und in weiterer Folge zu einer zystischen Umwandlung derselben. Betroffen ist die Region lateral der Seitenventrikel. (24)

Sie betrifft etwa 3 bis 9% der Frühgeborenen <32 SSW (24).

Nachuntersuchungen zeigten, dass bei 80% von ehemaligen Frühgeborenen im jungen Erwachsenenalter mehr oder weniger schwerwiegende Läsionen der weißen Substanz nachzuweisen waren (98). Somit kommt der PVL eine große Bedeutung in der Behandlung von Frühgeborenen zu (93).

Mit der in Kapitel 1.1.3.6 beschriebenen Vulnerabilität als Grundlage können unterschiedliche pränatale, perinatale und postnatale Faktoren zu einer zerebralen Durchblutungsstörung führen (24). Dazu zählen Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, wie Blutungen, Plazentaablösungen oder Mehrlingschwangerschaften, und postnatale Faktoren wie Blutdruckabfälle, ein persistierender Ductus arteriosus oder Apnoen (24). Eine besondere Bedeutung kommt der Chorioamnionitis zu, welche besonders oft mit einer PVL vergesellschaftet ist, und vermutlich im Rahmen der fetalen Entzündungsreaktion zu einer Schädigung von Oligodendrozyten führt (24). Auch Frühgeborene mit

intrauteriner Wachstumsretardierung haben aufgrund der anhaltenden intrauterinen Hypoxie ein besonders hohes Risiko an einer PVL zu erkranken (93).

Die Diagnostik der PVL erfolgt mittels Sonographie (93).

Die Erkrankung läuft in mehreren Phasen ab und wird in drei Stadien eingeteilt. Im akuten Stadium kommt es zu Koagulationsnekrosen, im subakuten Stadium zur Bildung von Zysten, welche im finalen Stadium von Gliose ausgekleidet werden. (93)

Die Erkrankung verläuft meist asymptomatisch (24), die Spätfolgen sind aber sehr schwerwiegend und zeigen sowohl motorische und mentale Defizite, als auch Seh- und Hörstörungen (93). Je nach der genauen Lokalisation der Schädigung sind unterschiedliche Bereiche betroffen, besonders häufig führt die PVL zu einer spastischen Diplegie der unteren Extremitäten (24).

Therapeutisch kann lediglich auf die Prävention der PVL geachtet werden. Sie besteht aus der besonders behutsamen Behandlung und Überwachung des Frühgeborenen. Schwankungen von Blutdruck, Blutgasen, Blutzucker oder Elektrolyten sind ebenso zu vermeiden wie Hyperventilation oder Apnoen. (12,24)

2 Material und Methoden

In dieser Diplomarbeit sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- 1) Inzidenz und Analyse der Gastrointestinalen Perforationen (Ursache, Lokalisation, Unterscheidung singuläre versus multiple Perforation) bei Frühgeborenen mit einem Geburtsalter von <33 Wochen an der Abteilung für Neonatologie der Kinderklinik Graz im Zeitraum von 01.01.2000 bis einschließlich 31.12.2017.

Die Inzidenz wurde einerseits für jedes Jahr, andererseits für den gesamten Zeitraum berechnet und der Verlauf graphisch dargestellt.

- 2) Risikofaktoren und assoziierte Morbiditäten der Gastrointestinalen Perforation bei Frühgeborenen <33 SSW.
- 3) Entwicklung, Follow-Up und Outcome von Frühgeborenen mit GIT-Perforation im Vergleich zu Frühgeborenen ohne GIT-Perforationen.

2.1 Studiendesign

Zur Beantwortung von Fragestellung (1) wurde als Studiendesign eine retrospektive Kohorten-Studie gewählt.

Zur Beantwortung von (2) und (3) wurde als Studiendesign eine retrospektive Fall-Kontroll Studie gewählt („matched case control study“).

2.2 Studienpopulation

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiengruppe bzw. „Matching“-Kriterien für die Kontrollgruppe wurden bestimmt.

2.2.1 Einschlusskriterien Studiengruppe

- Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden retrospektiv die Daten aller Neugeborenen untersucht, die zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2017 mit einem Geburtsalter von <33 Wochen geboren wurden, innerhalb der ersten 24 Lebensstunden an der Kinderklinik Graz behandelt wurden und in den ersten 28 Lebenstagen (korrigiertes Alter) eine Perforation des Gastrointestinaltraktes (Ösophagus bis Rektum) erlitten.

2.2.2 Ausschlusskriterien Studiengruppe

- Ausgeschlossen wurden Kinder, die während dem neonatalen Krankenhaus – Erstaufenthalt von der Kinderklinik Graz in ein anderes Krankenhaus verlegt wurden, da von diesen Kindern der weitere Krankheitsverlauf und die weitere Entwicklung nicht bekannt sind.

2.2.3 Matchingkriterien Kontrollgruppe

- Als Matchingkriterien wurden das selbe Geburtsjahr, das selbe Geschlecht, ein Geburtsalter von ± 1 Woche und ein Geburtsgewicht von ± 200 Gramm bestimmt.

2.3 Datenerfassung

Die patientenbezogenen Daten der Neugeborenen wurden aus Arztbriefen, Dekursen, Operationsberichten und histologischen Befunden aus dem elektronischen Patientenverwaltungssystem MEDOCS und den Patientenkartekarten der Universitätsklinik entnommen und anschließend in eine Tabelle im Computerprogramm „© Microsoft®™ Excel™®“ übertragen und pseudonymisiert gesammelt.

Es wurden perinatale Parameter, neonatale Parameter, Parameter die Perforation betreffend und Parameter das Follow-Up und Outcome betreffend, erhoben. Die

Daten wurden sowohl für alle Kinder der Studiengruppe als auch für alle Kinder der Kontrollgruppe erhoben.

2.3.1 Perinatale Parameter

- Mutter Mehrgebärende (Multigravida) ja/nein.
- Alter der Mutter in Jahren (Maternal Age).
- Sectio Caesarea ja/nein.
- Amnioninfektionssyndrom bei der Geburt ja/nein.
- Der Apgar-Score nach 1, 5 und 10 Minuten.
- Der Nabelarterien-PH-Wert (NAph).
- Das Geschlecht (Sex)
- Das Geburtsalter in Wochen (gestational age).
- Das Geburtsgewicht in Gramm (birthweight).
- Minderwüchsig bei Geburt ja/nein (Small for gestational age SGA, definiert als Geburtsgewicht < 10. Perzentile).
- Zwilling ja /nein.
- Drillingsgeburt ja/nein.

2.3.2 Neonatale Parameter

- Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen (von der Geburt bis zur ersten Entlassung in die häusliche Pflege; Duration of stay in hospital).
- Dauer der maschinellen Beatmung in Tagen (inklusive CPAP-Beatmung; Mechanical Ventilation).
- Early Onset Sepsis ja/nein (EOS; Sepsis innerhalb der ersten 5 Lebenstage; Diagnose klinisch und laborchemisch bzw. bei positiver Blutkultur bzw. nach Arztbrief und mind. 5 Tage Antibiotika-Therapie).
- Late Onset Sepsis ja/nein (LOS; Sepsis entstanden nach dem 5. Lebenstag; Diagnose klinisch und laborchemisch bzw. bei positiver Blutkultur bzw. lt. Arztbrief und mind. 5 Tage Antibiotika-Therapie).
- Idiopathisches Respiratorisches Distresssyndrom ja/nein (IRDS, Surfactantmangelsyndrom; lt Arztbrief).

- Grad des IRDS von 1 bis 4 (lt. Arztbrief).
- Intraventrikuläre Hämorrhagie ja/nein (IVH; lt. Arztbrief).
- Grad der IVH von 1 bis 4 (lt. Arztbrief). Eine IVH Grad 1 entspricht einer Subependymalen Hämorrhagie (SEB). Eine IVH Grad 4 entspricht einer Periventrikulären Hämorrhagie (PVH).
- Periventrikuläre Echodensität ja/nein (PVE; lt. Arztbrief). Zu dieser Rubrik zählten wir auch die Diagnose Periventrikuläre Leukomalazie (PVL) Grad 1.
- Periventrikuläre Leukomalazie Grad 2 bis 4 ja/nein (PVL; lt. Arztbrief).
- Grad der Periventrikulären Leukomalazie von 2 bis 4 (lt. Arztbrief).
- Neonatale Krampfanfälle ja/nein (lt. Arztbrief).
- Bronchopulmonale Dysplasie ja/nein (lt. Arztbrief)
- Frühgeborenen – Retinopathie ja/nein (ROP Retinopathia of prematurity; lt. Arztbrief).
- Der Grad der ROP von 1 bis 5 (lt. Arztbrief).

2.3.3 Parameter zur Ursache und Lokalisation der Perforation

- Perforation des Gastrointestinaltraktes innerhalb der ersten 28 Lebenstage ja/nein (lt. Arztbrief, OP-Berichten bzw. Histologischen Befunden).
- Mekoniumtransportstörung/ bzw.-ileus ja/nein (lt. Arztbrief, OP-Berichten bzw. Histologischen Befunden).
- Spontane Intestinale Perforation ja/nein (lt. Arztbrief, OP-Berichten bzw. Histologischen Befunden).
- Nekrotisierende Enterokolitis ja/nein (lt. Arztbrief, OP-Berichten bzw. Histologischen Befunden).
- Volvulus ja/nein (lt. Arztbrief, OP-Berichten bzw. Histologischen Befunden).
- Iatrogen verursachte Perforation ja/nein (lt. Arztbrief, OP-Berichten bzw. Histologischen Befunden).
- Lokalisation der Perforation (lt. Arztbrief, OP-Berichten bzw. Histologischen Befunden).
- Multiple oder Singuläre Perforation (lt. Arztbrief, OP-Berichten bzw. Histologischen Befunden).

- Meckel Divertikel ja/nein (lt. Arztbrief, OP-Berichten bzw. Histologischen Befunden).

2.3.4 Parameter des Follow-Up und des Outcome betreffend

Die Parameter wurden zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben. Der erste Zeitpunkt war das korrigierte Alter von 2 Jahren. Der zweite Zeitpunkt war der letzte Eintrag des jeweiligen Kinds im elektronischen Patientenverwaltungssystem MEDOCS.

- Follow Up ja/nein.
- Loss to follow up ja/nein.
- Exitus ja/nein.
- Altersgemäße Entwicklung. (Normal Developement; lt. Befund Entwicklungsdiagnostik).
- Kognitive oder motorische Defizite ja/nein (Cognitive/motor deficits; lt. Befund Entwicklungsdiagnostik).
- Kognitive Defizite ja/nein (cognitive deficits; lt. Befund Entwicklungsdiagnostik). Die kognitiven Defizite wurden in weitere Parameter unterteilt:
 - Entwicklungsverzögerung (development delay).
 - Mentale Retardierung (mental retardation).
- Motorische Defizite (motor deficits; lt. Befund Entwicklungsdiagnostik). Die motorischen Defizite wurden ebenfalls in weitere Parameter unterteilt:
 - Athetose (athetosis).
 - Cerebralparese (cerebral palsy).
- Mikrozephalie ja/nein (microcephaly lt. Befund Entwicklungsdiagnostik).
- Dystrophie ja/nein (dystrophy; lt. Befund Entwicklungsdiagnostik).
- Strabismus ja/nein (lt. Befund Entwicklungsdiagnostik).
- Krampfanfälle (seizures; lt. Befund Entwicklungsdiagnostik).
- Wahrnehmungsstörung (perception disorder; lt. Befund Entwicklungsdiagnostik).
- Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom ja/nein (ADHS; lt. Befund Entwicklungsdiagnostik).

2.4 Statistische Datenauswertung

Statistische Analysen wurden mittels T-Test und Wilcoxon-Test für numerische Daten und dem χ^2 -Test unter Verwendung der Yates-Korrektur und dem Fisher's-exakt Test für kategorische Daten ausgeführt.

Aus den Daten wurden die Summe bzw. der Mean-Wert, die Standardabweichung und der Median berechnet bzw. der Minimal- und Maximalwert errechnet.

Eine statistische Signifikanz wurde ab einem Wert von $p < 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden bei 43 Neugeborenen eine Perforation des Gastrointestinaltraktes diagnostiziert, wobei nur 5 Kinder ein Gestationsalter ≥ 33 Wochen hatten. Daher wurde das Hauptaugenmerk auf die Kinder mit einem GA ≤ 32 gelegt und die Kohorten-Studie und die Fall-Kontroll Studie nur bei den Frühgeborenen ≤ 32 SSW durchgeführt.

3.1 Inzidenz

1878 Frühgeborene mit einem Gestationsalter von <33 SSW wurden im Zeitraum 2000-2017 innerhalb der ersten 24 Lebensstunden an der Abteilung für Neonatologie der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz behandelt. 38 dieser Frühgeborenen erlitten eine Perforation des Gastrointestinaltraktes, das entspricht einer Inzidenz von 2,0%.

Die Inzidenz wurde einerseits für den gesamten Zeitraum der Studie (01.01.2000-31.12.2017), und andererseits für jedes einzelne Jahr berechnet.

Die Inzidenz für die NEC-assoziierte Perforation lag bei 0,3% (n=6), die Inzidenz für die SIP bei 0,4% (n=7). 1,2% (n=22) erlitten eine Perforation aufgrund einer Mekoniumtransportstörung bzw. eines -ileus. 0,1 % (n=2) erlitten eine Perforation aufgrund eines Volvulus, 0,05 % (n=1) eine iatrogen verursachte Perforation.

3.1.1 Inzidenz im Zeitraum 2000-2017

In der Tabelle 3.1-1 werden für jedes Jahr, von 2000 bis 2017, die Anzahl der Neugeborenen mit einem Geburtsalter < 33 Wochen, die Anzahl der Neugeborenen mit einem Geburtsalter < 33 Wochen und einer GIT-Perforation und die entsprechende Inzidenz dargestellt.

Tabelle 3.1-1: Inzidenz der GIT-Perforation im jährlichen Verlauf

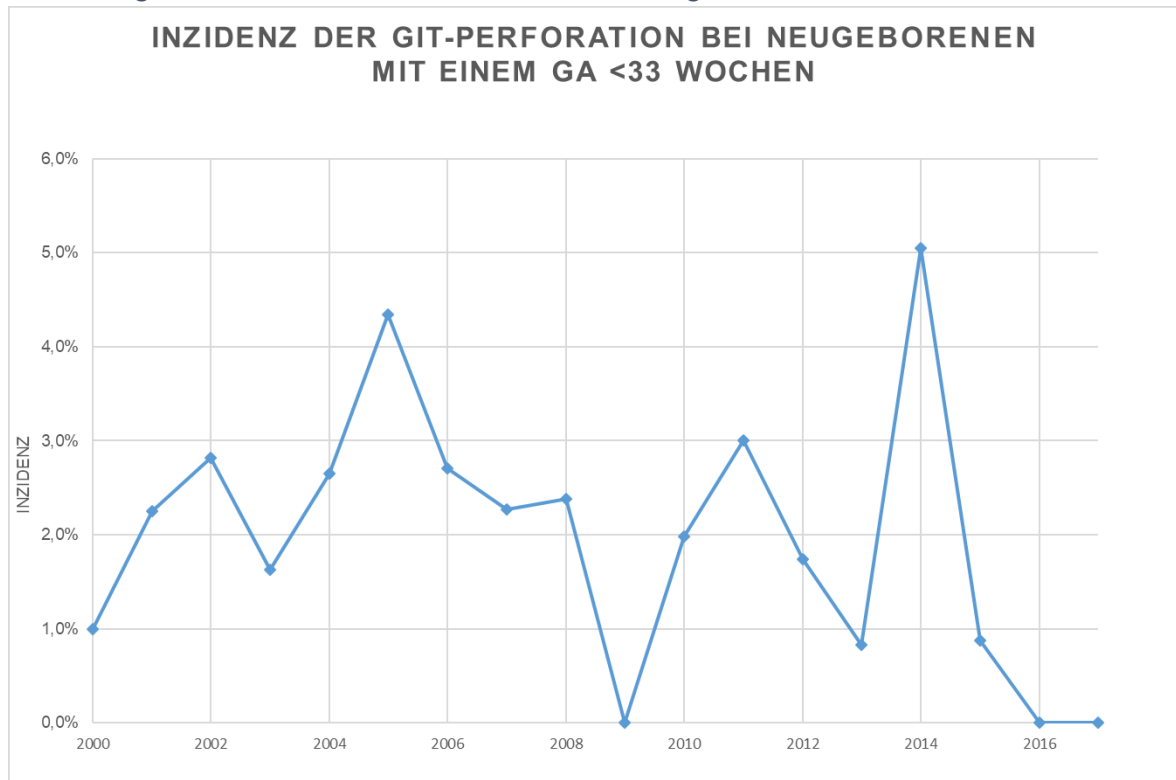
| Jahr | Anzahl Kinder mit GA <33 SSW | Anzahl Kinder mit GIT- Perforation und GA<33SSW | Inzidenz |
|-------------|--|---|-----------------|
| 2000 | 100 | 1 | 1,0% |
| 2001 | 89 | 2 | 2,3% |
| 2002 | 142 | 4 | 3,2% |
| 2003 | 123 | 2 | 1,6% |
| 2004 | 113 | 3 | 2,7% |
| 2005 | 115 | 5 | 4,4% |
| 2006 | 111 | 3 | 2,7% |
| 2007 | 88 | 2 | 2,3% |
| 2008 | 84 | 2 | 2,4% |
| 2009 | 89 | 0 | 0,0% |
| 2010 | 101 | 2 | 2,0% |
| 2011 | 100 | 3 | 3,0% |
| 2012 | 115 | 2 | 1,7% |
| 2013 | 121 | 1 | 0,8% |
| 2014 | 99 | 5 | 5,1% |
| 2015 | 114 | 1 | 0,9% |
| 2016 | 72 | 0 | 0,0% |
| 2017 | 102 | 0 | 0,0% |

Anmerkung: Daten sind als Summe und Prozent angegeben.

Des Weiteren wurden die Inzidenz-Werte der Tabelle 3.1-1 graphisch in Abbildung 3.1-1 dargestellt. Die Abszisse zeigt die Jahre, die Ordinate die Inzidenz in Prozent.

Die Inzidenz zeigt einen diskontinuierlichen Verlauf mit Werten zwischen 0,0 % und 5,1 %. Die Jahre 2009, 2016 und 2017 zeigten mit 0,0 % die niedrigsten, die Jahre 2005 und 2014 mit 4,4 % bzw. 5,1 % die höchsten Inzidenzraten.

Abbildung 3.1-1: Inzidenz der GIT-Perf. bei Neugeborenen m. GA < 33 SSW



3.2 Ursachen der Perforation

Bei den 38 untersuchten Fällen konnten folgende Ursachen festgestellt werden.

- Mekoniumtransportstörung bzw. Mekoniumileus
- Volvulus
- Iatrogene durch Magensonde
- NEC
- SIP

In Tabelle 3.2-1 sind die Ursachen, die Anzahl der betroffenen Neugeborenen und der entsprechende Prozentanteil an der Gesamtfallzahl dargestellt. Die Inzidenz bezieht sich auf Häufigkeit unter allen 1878 Frühgeborenen mit einem GA <33 Wochen, die innerhalb ihrer ersten 24 Lebensstunden im Zeitraum 2000-2017 an der Kinderklinik Graz behandelt wurden.

Mit 22 Fällen und einem Prozentanteil von 58 % stellt die Gruppe der Mekoniumtransportstörungen und Mekoniumilei die häufigste Ursache für eine GIT-Perforation dar. Mit 7 Fällen bzw. 18 % stellt die spontane Intestinale Perforation die zweithäufigste Ursache dar. 6 Neugeborene bzw. 16 % waren von einer nekrotisierenden Enterokolitis betroffen. Bei 2 Neugeborenen lag ein Darmvolvulus vor, der zur Perforation führte.

Bei einem Kind lag eine solitäre iatrogen verursachte Perforation vor. Bei zwei weiteren Kindern wurde neben einer durch eine Mekoniumtransportstörung verursachten Perforation auch eine iatrogen verursachte Perforation des Ösophagus festgestellt. Diese beiden Ösophagus-Perforationen sind jedoch, zur Vereinfachung, nicht in Tabelle 3.2-1 dargestellt.

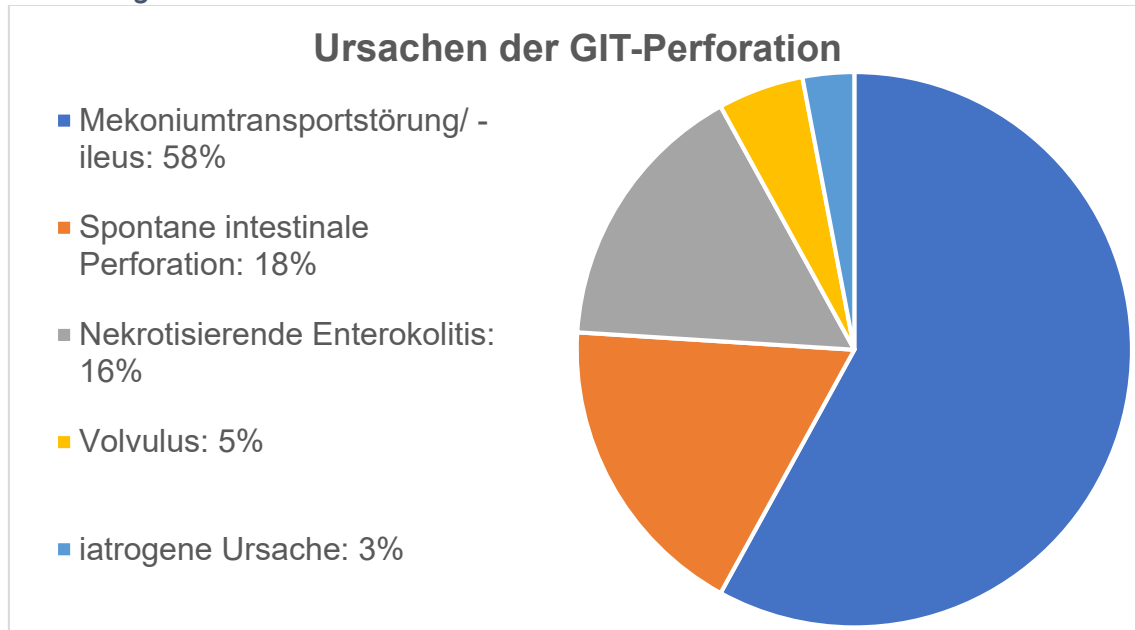
Tabelle 3.2-1: Ursachen der GIT-Perforation

| <u>Perforationsursache</u> | <u>Anzahl (n=38)</u> | <u>Prozentanteil</u> | <u>Inzidenz (n=1878)</u> |
|---|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| Mekoniumtransportstörung/-ileus | 22 | 58 | 1,2 |
| Volvulus | 2 | 5 | 0,1 |
| Iatrogen | 1 | 3 | 0,05 |
| Spontane Intestinale Perforation | 7 | 18 | 0,4 |
| Nekrotisierende Enterokolitis | 6 | 16 | 0,3 |

Anmerkung: Daten sind als Summe und Prozent angegeben.

In Abbildung 3.2-1 ist die Verteilung der Perforationsursachen mittels Kreisdiagramm darstellt.

Abbildung 3.2-1: Ursachen der GIT-Perforation



3.3 Lokalisation der Perforation

In [Tabelle 3.3-1](#) ist einerseits dargestellt, wo sich die Perforation befand, und andererseits ob es sich um eine singuläre, oder um eine multiple Perforation handelte. Die jeweiligen Lokalisationen sind des Weiteren mit der entsprechenden Anzahl und dem Prozentanteil versehen. In [Abbildung 3.3-1](#) ist die Verteilung der unterschiedlichen Lokalisationen dargestellt.

Es konnten Perforationen im Ösophagus, im Magen, am jejuno-ilealen Übergang, im Ileum, im Appendix und im Colon nachgewiesen werden. In einem Fall konnte keine genaue Lokalisation bestimmt werden, da das Neugeborene verstarb, bevor eine Operation unternommen werden konnte und keine Obduktion durchgeführt wurde.

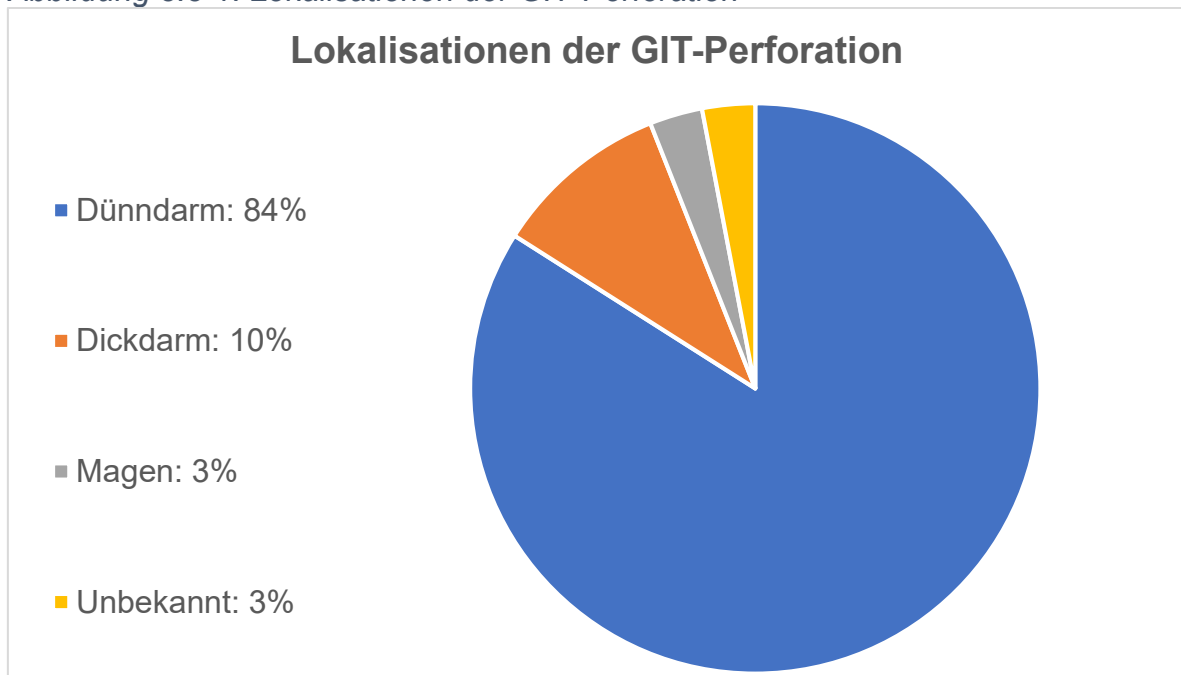
Im Ösophagus wurden bei 2 Neugeborenen eine Perforation nachgewiesen, im Magen bei einem Neugeborenen. Bei insgesamt 32 Neugeborenen war der Dünndarm betroffen. Bis auf eine Perforation am jejuno-ilealen Übergang war immer das Ileum betroffen. Bei 4 Neugeborenen handelte es sich um Bereiche des Dickdarms, wobei bei 50 % das Sigma betroffen war. Eine Perforation des Ösophagus kam nie alleine, sondern in beiden Fällen in Kombination mit einer Perforation des Ileums vor.

Tabelle 3.3-1: Lokalisationen der GIT-Perforation

| Perforationslokalisierung | Anzahl (n=38) | Prozentanteil |
|---------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Dünndarm gesamt | 32 | 84 |
| Ileum, singulär | 26 | 68,4 |
| Ileum, multipel | 3 | 7,9 |
| Jejuno-ilealer Übergang | 1 | 2,6 |
| Ileum singulär & Ösophagus | 1 | 2,6 |
| Ileum multipel & Ösophagus | 1 | 2,6 |
| Magen, singulär | 1 | 3 |
| Dickdarm gesamt | 4 | 10 |
| Appendix, singulär | 1 | 2,6 |
| Colonflexur links, singulär | 1 | 2,6 |
| Sigma, singulär | 2 | 5,3 |
| Nicht bekannt (Exitus, n.obd.) | 1 | 3 |

Anmerkung: Daten sind als Summe und Prozent angegeben.

Abbildung 3.3-1: Lokalisationen der GIT-Perforation



In Tabelle 3.3-2 sind die Häufigkeiten der singulären und multiplen Perforationen gegenübergestellt. Hier zeigt sich, dass die singulären Perforationen mit 33 Fällen deutlich überwiegen, in lediglich 4 der 38 Fälle lag eine multiple Perforation vor.

Bei den multiplen Perforationen handelt es sich, wie in Tabelle 3.3-1 ersichtlich, in allen 4 Fällen um multiple Perforationen des Ileums; in einem Fall gemeinsam mit einer Perforation des Ösophagus.

Tabelle 3.3-2: Singuläre vs. Multiple Perforationen

| Perforation | Anzahl (n=38) | Prozentanteil |
|----------------------|----------------------|----------------------|
| Singulär | 33 | 89 |
| Multipl | 4 | 10,5 |
| Nicht bekannt | 1 | 0,5 |

Anmerkung: Daten sind als Summe und Prozent angegeben.

Wie in Tabelle 3.3-1 ersichtlich, stellt das Ileum den Abschnitt des Gastrointestinaltraktes dar, der am häufigsten von einer Perforation betroffen ist. In den folgenden Berechnungen wird die Perforation am jejun-ilealen Übergang ebenfalls als Ileumperforation gezählt, um die Berechnungen übersichtlicher zu gestalten.

Tabelle 3.3-3 gibt eine Übersicht über alle Ileumperforationen. Im Großteil der Fälle (26 Fälle bzw. 81,4 %) handelte es sich um eine singuläre Perforation des Ileums.

Tabelle 3.3-3: Ileumperforationen

| Perforationslokalisierung | Anzahl (n=32) | Prozentanteil |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Ileumperf. gesamt | 32 | 100 |
| Ileum singularär | 26 | 81,3 |
| Ileum. multipel | 3 | 9,4 |
| Jejuno-ilealer Übergang | 1 | 3,1 |
| Ileum singularär + Ösophagus | 1 | 3,1 |
| Ileum multipel + Ösophagus | 1 | 3,1 |

Anmerkung: Daten sind als Summe und Prozent angegeben.

3.3.1 Lokalisation der Perforation bei bestimmter Ursache

In Tabelle 3.3-4 bis Tabelle 3.3-8 sind den unterschiedlichen Ursachen der gastrointestinalen Perforation die entsprechenden Lokalisationen zugeordnet.

Tabelle 3.3-4 zeigt, in welchem Abschnitt des Gastrointestinaltraktes sich die Perforation befand, wenn eine Mekoniumtransportstörung bzw. Mekoniumileus als ursächlicher Faktor vorlag. In insgesamt 19 Fällen bzw. bei 86 % lag eine Perforation des Ileums vor, somit lag im Umkehrschluss in 59 % aller Ileumperforationen eine Mekoniumtransportstörung vor. Auch bei 50 % aller Perforationen des Dickdarms, also bei 2 der 4 Dickdarm-Perforationen, und bei der ungeklärten Perforation des verstorbenen Kindes lag bereits im Vorfeld eine Mekoniumtransportstörung vor.

Tabelle 3.3-4: Lokalisation der Perf. bei Mekoniumtransportstörung/-ileus

| Lokalisation Perforation bei Mekoniumtransportstörung | Anzahl (n=22) | Prozentanteil |
|--|----------------------|----------------------|
| Dünndarm | 19 | 86,5 |
| Ileum singularär | 18 | 82 |
| Ileum multipel | 1 | 4,5 |
| Dickdarm | 2 | 9 |
| Colonflexur links singularär | 1 | 4,5 |
| Sigma singularär | 1 | 4,5 |
| Unbekannt | 1 | 4,5 |

Anmerkung: Daten sind als Summe und Prozent angegeben.

Tabelle 3.3-5 gibt einen Überblick über die Perforationen bei Darmvolvulus.

Tabelle 3.3-5: Lokalisation der Perforation bei Volvulus

| <u>Lokalisation der Perforation bei Volvulus</u> | <u>Anzahl (n=2)</u> | <u>Prozentanteil</u> |
|--|---------------------|----------------------|
| Ileum, multipel | 1 | 50 |
| Appendix, singulär | 1 | 50 |

Anmerkung: Daten sind als Summe und Prozent angegeben.

Eine iatrogene Ursache lag bei 3 Perforationen vor. In einem Fall als solitäre Perforation, in zwei Fällen in Kombination mit einer Mekoniumtransportstörung mit Ileumperforation. Diese sind in Tabelle 3.3-6 aufgelistet. In allen drei Fällen war die Ursache der Perforation die Irritation bzw. Durchstoßung der Ösophagus- bzw. Magenwand mittels Magensonde.

Tabelle 3.3-6: Lokalisation der Perforation bei iatrogener Ursache

| <u>Lokalisation iatrogene Perforation</u> | <u>Anzahl (n=3)</u> | <u>Prozentanteil</u> |
|---|---------------------|----------------------|
| Ösophagus | 2 | 67 |
| Magen | 1 | 33 |

Anmerkung: Daten sind als Summe und Prozent angegeben.

Tabelle 3.3-7 gibt einen Überblick über die durch eine NEC verursachten Perforationen. Alle Perforationen, die im Rahmen einer Nekrotisierenden Enterokolitis auftraten, waren im Dünndarm lokalisiert, in 50 % als singuläre Perforation im Ileum. Somit lag in 19 % aller Dünndarmperforationen eine NEC vor.

Tabelle 3.3-7: Lokalisation der Perforation bei NEC

| <u>Lokalisation der Perforation bei NEC</u> | <u>Anzahl (n=6)</u> | <u>Prozentanteil</u> |
|---|---------------------|----------------------|
| Dünndarm gesamt | 6 | 100 |
| Ileum multipel | 2 | 33 |
| Jejuno-ilealer Übergang sing. | 1 | 17 |
| Ileum singulär | 3 | 50 |

Anmerkung: Daten sind als Summe und Prozent angegeben.

Bei 7 Kindern wurde eine Spontane Intestinale Perforation diagnostiziert; Tabelle 3.3-8 gibt einen Überblick über diese Perforationen.

Tabelle 3.3-8: Lokalisation der Perforation bei SIP

| <u>Lokalisation der Perforation bei SIP</u> | <u>Anzahl (n=7)</u> | <u>Prozentanteil</u> |
|---|---------------------|----------------------|
| Ileum singulär | 6 | 86 |
| Sigma singulär | 1 | 14 |

Anmerkung: Daten sind als Summe und Prozent angegeben.

3.4 Perinatale Parameter

Im Rahmen der Fall-Kontroll-Studie wurden perinatale Parameter der Fallgruppe und der Kontrollgruppe verglichen, diese sind in Tabelle 3.4-1 aufgelistet.

Die Parameter Geschlecht, Gestationsalter und Geburtsgewicht stellten die Matchingkriterien dar.

Die Tabelle zeigt, dass in der Studiengruppe mehr männliche Neugeborene von einer Perforation betroffen waren als weibliche Neugeborene. Das mittlere Geburtsalter war 26,2 Wochen und das mittlere Geburtsgewicht 877,7 Gramm. 21 % der Neugeborenen lagen mit ihrem Geburtsgewicht unterhalb der 10 Perzentile. 37 % der Kinder gingen aus einer Zwillingsschwangerschaft hervor.

Bei keinem der Parameter zeigt der p-Wert eine statistische Signifikanz.

Tabelle 3.4-1: Perinatale Parameter

| Perinatale Parameter | Fallgruppe (n=38) | Kontrollgruppe (n=38) | p-Wert |
|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------|
| weiblich | 14 (37) | 15 (39) | 0,408 |
| männlich | 24 (63) | 23 (61) | 0,408 |
| Gestationsalter (Wochen) | 26,3 ± 2,2 (26; 23-31) | 26,2 ± 2,3 (26; 23-31) | 0,400 |
| Geburtsgewicht (Gramm) | 877,7 ± 312,5 (814; 370-1760) | 877,4 ± 317,7 (836; 490-1880) | 0,498 |
| SGA | 8 (21) | 7 (18) | 0,388 |
| Zwillinge | 14 (37) | 11 (29) | 0,235 |
| Drillinge | 0 (0) | 1 (3) | 0,160 |
| Multigravida | 19 (50) | 24 (63) | 0,075 |
| Alter der Mutter (Jahre) | 30,1 ± 5,6 (30; 18-39) | 30,7 ± 6,4 (31,5; 18-48) | 0,329 |
| Sectio Caesarea | 29 (76) | 32 (84) | 0,197 |
| Amnioninfektionssyndrom | 14 (37) | 14 (37) | 0,500 |
| Apgar-Score 1 | 6,6 ± 1,8 (7; 3-9) | 6,0 ± 2,2 (6; 1-9) | 0,109 |
| Apgar-Score 5 | 8,1 ± 1,3 (8; 5-10) | 7,9 ± 1,8 (8,5; 1-10) | 0,303 |
| Apgar-Score 10 | 8,7 ± 0,9 (9; 6-10) | 8,4 ± 1,6 (9; 1-10) | 0,123 |
| Nabelarterien – PH-Wert | 7,32 ± 0,07 (7,33; 7,11-7,49) | 7,31 ± 0,14 (7,32; 7,1-7,94) | 0,381 |

Anmerkung: Daten sind als Summe (Prozent) oder Mittelwert ± SD (Median; Range) angegeben.

SGA=(Small for gestational age, GG<10 Percentile)

3.5 Neonatale Parameter

Tabelle 3.5-1 gibt einen Überblick über die im Rahmen der Studie erhobenen neonatalen Parameter der Fall- und Kontrollgruppe sowie den entsprechenden p-Wert. Bei den Werten zur Krankenhausaufenthaltsdauer und zur Dauer der maschinellen Beatmung wurden die Daten der verstorbenen Kinder nicht in die Berechnungen miteinbezogen.

Hier zeigen sich zwischen den Kindern der Fall- und der der Kontrollgruppe bei einigen Werten deutliche Unterschiede:

So war die Krankenhausaufenthaltsdauer bei den Kindern der Fallgruppe mit einem Mittelwert von 110 Tagen und einem Median von 117 Tagen deutlich länger als bei den Kindern der Kontrollgruppe (Mittelwert 65 Tage, Median 70 Tage). Der p-Wert zeigt mit $<0,001$ eine statistische Signifikanz.

Bei der Late Onset Sepsis zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Unterschied. In der Fallgruppe waren 55 % der Kinder von einer LOS betroffen, bei der Kontrollgruppe 21 %. Der p-Wert ist 0,001.

Zwar waren in etwa gleich viele Kinder in beiden Gruppen von einem IRDS betroffen (76 % bzw. 87 %), jedoch zeigt sich eine Tendenz, dass die Erkrankung bei den betroffenen Kindern der Fallgruppe stärker ausgeprägt war.

Im Falle der Intraventrikulären Hämorrhagie waren die Kinder der Kontrollgruppe schwerer betroffen. In beiden Gruppen erlitten ähnlich viele Kinder eine IVH (FG 34 % bzw. KG 42 %), jedoch zeigte der IVH-Grad bei der Fallgruppe einen Mittelwert von 1,8 und bei der Kontrollgruppe einen Wert von 2,8. Der Median beträgt 2 (Fallgruppe) bzw. 3,5 (Kontrollgruppe). Der p-Wert zeigt mit 0,032 eine statistische Signifikanz.

Tabelle 3.5-1: Neonatale Parameter

| Neonatale Parameter | Fallgruppe (n=38) | Kontrollgruppe (n=38) | p-Wert |
|--|------------------------------|----------------------------------|------------------|
| Maschinelle Beatmung (Tage; nur Überlebende) | 40 ± 29 (29,5; 6-125) | 36 ± 27 (38; 1-91) | 0,311 |
| Krankenhausaufenthalt (Tage; nur Überlebende) | 121 ± 38 (122; 33-217) | 82 ± 29 (84; 30-147) | <0,001 |
| EOS (Early Onset Sepsis) | 8 (21) | 5 (13) | 0,170 |
| LOS (Late Onset Sepsis; ab 5. Lebenstag) | 21 (55) | 8 (21) | 0,001 |
| IRDS (Idiopathic Respiratory Distress Syndrome) | 29 (76) | 33 (87) | 0,121 |
| IRDS Grad (1-4) | 3,0 ± 1,0 (3; 1-4) | 2,7 ± 1,0 (2; 1-4) | 0,096 |
| IVH (Intraventr. Hämorrhagie) | 13 (34) | 16 (42) | 0,243 |
| -IVH 1 | 6 (16) | 5 (13) | |
| -IVH 2 | 5 (13) | 2 (5) | |
| -IVH 3 | 0 (0) | 1 (3) | |
| -IVH 4 | 2 (5) | 8 (21) | |
| IVH Grad (1-4) | 1,8 ± 1,1 (2; 1-4) | 2,8 ± 1,4 (3,5; 1-4) | 0,032 |
| PVE (Perivent. Echodensität) | 4 (11) | 2 (5) | 0,201 |
| PVL (Perivent. Leukomalazie) | 3 (8) | 1 (3) | 0,155 |
| -PVL 2 | 2 (5) | 0 (0) | |
| -PVL 3 | 1 (3) | 0 (0) | |
| -PVL 4 | 0 (0) | 1 (3) | |
| Krampfanfälle Neonatal | 5 (13) | 4 (11) | 0,363 |
| BPD (Bronchopulmonale Dysplasie) | 4 (11) | 7 (18) | 0,167 |
| ROP (Retinopathia of prematurity) | 7 (18) | 4 (11) | 0,167 |

| | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| ROP Grad (1-5) | 2,7 ± 1,1 (2; 2-5) | 2,8 ± 0,5 (3; 2-3) | 0,477 |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------|

Anmerkung: Daten sind als Summe (Prozent) oder Mittelwert ± SD (Median; Range) angegeben.

IVH 1 = SEB (Subependymale Blutung);

IVH 4 = PVH (Periventrikuläre Hämorrhagie)

PVE = Periventrikuläre Leukomalazie Grad I

3.6 Follow-Up und Outcome

Um die Entwicklung der Kinder beurteilen zu können wurden im Alter von 2 Jahren und zu einem späteren Zeitpunkt entwicklungsdiagnostische Parameter erhoben.

Tabelle 3.6-1 zeigt, dass vier Kinder der Fallgruppe und elf Kinder der Kontrollgruppe im Rahmen des neonatalen Krankenhauserstufenthaltes verstorben sind. Somit konnte bei diesen Kindern auch kein weiterer Verlauf erhoben werden. Bei den anderen Kindern, also 34 der Fallgruppe und 27 der Kontrollgruppe, konnten Verlaufskontrollen erhoben werden.

Tabelle 3.6-1: Follow-Up und Exitus

| Parameter Follow-Up und Exitus | Fallgruppe (n=38) | Kontrollgruppe (n=38) | p-Wert |
|--|--------------------------|------------------------------|---------------|
| Überlebende | 34 (89) | 27 (71) | |
| Exitus | 4 (11) | 11 (29) | 0,022 |
| Follow Up 2a (Überlebende) | 33 (97) | 26 (96) | |
| Follow Up letzter Eintrag (Überlebende) | 34 (100) | 26 (96) | |

Anmerkung: Daten sind als Summe (Prozent) angegeben.

3.6.1 Verstorbene Kinder

Vier Kinder der Fallgruppe und elf Kinder der Kontrollgruppe starben während des neonatalen Krankenhaus-Erstufenthaltes.

In Tabelle 3.6-2 sind die Perinatalen Daten der verstorbenen Kinder dargestellt. Hier zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Unterschied im

Geburtsgewicht der beiden Gruppen. Die verstorbenen Kinder der Fallgruppe waren mit durchschnittlich 458 Gramm deutlich leichter als die verstorbenen Kinder der Kontrollgruppe. Ansonsten sind sich die Werte der beiden Gruppen ähnlich.

Tabelle 3.6-2: Perinatale Parameter verstorbener Kinder

| Perinatale Parameter verstorbener Kinder | Fallgruppe (n=4) | Kontrollgruppe (n=11) | p-Wert |
|---|--|---|---------------|
| Alter in Tagen | 15 ± 9 (14; 7-26) | 22 ± 42 (7; 2-146) | 0,377 |
| weiblich | 3 (75) | 5 (45) | 0,173 |
| männlich | 1 (25) | 6 (55) | 0,173 |
| Gestationsalter (Wochen) | 24,5 ± 1,7 (24,5; 23-26) | 24,6 ± 1,4 (24; 23-27) | 0,440 |
| Geburtsgewicht (Gramm) | 458 ± 74 (463; 370-538) | 710 ± 174 (635; 490-995) | 0,008 |
| SGA | 2 (50) | 1 (9) | 0,045 |
| Zwillinge | 2 (50) | 4 (36) | 0,331 |
| Drillinge | 0 | 1 (9) | 0,283 |
| Multigravida | 3 (75) | 7 (64) | 0,433 |
| Alter der Mutter (Jahre) | 31 ± 4,4 (31; 26-36) | 28 ± 5,4 (29; 18-35) | 0,180 |
| Sectio Caesarea | 4 (100) | 7 (64) | 0,091 |
| Amnioninfektionssyndrom | 0 | 5 (45) | 0,056 |
| Apgar-Score 1 | 5 ± 1,4 (4,5; 4-7) | 5 ± 2,4 (5; 1-8) | 0,473 |
| Apgar-Score 5 | 8 ± 0,5 (8; 7-8) | 7 ± 2,5 (7; 1-10) | 0,360 |
| Apgar-Score 10 | 8 ± 0,5 (8; 8-9) | 8 ± 2,5 (8,5; 1-10) | 0,341 |

| | | | |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------|
| Nabelarterien – PH-Wert | 7,25 ± 0,1 (7,2; 7,19-7,37) | 7,29 ± 0,1 (7,29;7,21-7,36) | 0,276 |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------|

Anmerkung: Daten sind als Summe (Prozent) oder Mittelwert ± SD (Median; Range) angegeben.

SGA (Small for gestational age, GG<10 Percentile)

Die neonatalen Parameter der verstorbenen Kinder sind in Tabelle 3.6-3 dargestellt. Es zeigt sich, dass in der Kontrollgruppe deutlich mehr Kinder mit der Diagnose einer Intraventrikulären Hämorrhagie verstorben sind.

Tabelle 3.6-3: Neonatale Parameter verstorbener Kinder

| Neonatale Parameter verstorbener Kinder | Fallgruppe (n=4) | Kontrollgruppe (n=11) | p-Wert |
|--|-----------------------------|----------------------------------|---------------|
| Maschinelle Beatmung (Tage) | 15 ± 9 (14; 7-26) | 22 ± 42 (7; 2-146) | 0,377 |
| Krankenhausaufenthalt (Tage) | 15 ± 9 (14; 7-26) | 22 ± 42 (7; 2-146) | 0,377 |
| EOS (Early Onset Sepsis) | 1 (25) | 4 (36) | 0,353 |
| LOS (Late Onset Sepsis; ab 5. Lebenstag) | 1 (25) | 1 (9) | 0,230 |
| IRDS (Idiopathic Respiratory Distress Syndrome) | 4 (100) | 11 (100) | - |
| IRDS Grad (1-4) | 3,5 ± 0,6 (3,5; 3-4) | 3,1 ± 1,0 (4; 2-4) | 0,239 |
| IVH (Intraventr. Hämorrhagie) | 2 (50) | 10 (91) | 0,045 |
| -IVH 1 | 0 | 2 (18) | |
| -IVH 2 | 1 (25) | 0 | |
| -IVH 3 | 0 | 1 (9) | |
| -IVH 4 | 1 (25) | 7 (64) | |
| IVH Grad (1-4) | 3 ± 1,4 (3; 2-4) | 3,3 ± 1,3 (4; 1-4) | 0,383 |

| | | | |
|--|--------|--------|-------|
| PVE (Periventr. Echodensität) | 1 (25) | 2 (18) | 0,395 |
| PVL (Periventr. Leukomalazie) | 0 | 1 (9) | 0,283 |
| -PVL 2 | 0 | 0 | |
| -PVL 3 | 0 | 0 | |
| -PVL 4 | 0 | 1 (9) | |
| Krampfanfälle Neonatal | 1 (25) | 2 (18) | 0,395 |
| BPD (Bronchopulmonale Dysplasie) | 0 | 2 (18) | 0,198 |
| ROP (Retinopathia of prematurity) | 0 | 1 (8) | 0,283 |
| ROP Grad (1-5) | - | 3 | - |

Anmerkung: Daten sind als Summe (Prozent) oder Mittelwert \pm SD (Median; Range) angegeben.

IVH 1 = SEB (Subependymale Blutung);

IVH 4 = PVH (Periventrikuläre Hämorrhagie)

PVE = Periventrikuläre Leukomalazie Grad I

3.6.1.1 Todesursachen

Bei allen verstorbenen Kindern, sowohl in der Fallgruppe als auch in der Kontrollgruppe, handelt es sich um Frühgeborene mit einem GA von <28 SSW. Bei schweren Hirnblutungen und ausgeprägter zystischer PVL erfolgte zumeist im Einverständnis mit den Eltern eine Beendigung der intensivmedizinischen Maßnahmen (palliative care).

So führte bei jedem der Kinder eine multifaktorielle Genese zum Tod. In der folgenden Aufzählung werden die entscheidenden Faktoren bzw. Erkrankungen genannt, die unmittelbar zum Tod der Kinder führte.

3.6.1.1.1 Todesursachen Fallgruppe

- In zwei der vier Fälle (50%) lag neben der Perforation eine Hirnblutung vor.
- In einem Fall kam es nach einer intrauterinen Wachstumsretardierung zu einem Leberversagen und einer schrittweisen Verschlechterung des Allgemeinzustandes bis hin zum Tod.
- In einem Fall ist keine eindeutige Ursache zu erkennen. Die Komplikationen der Frühgeburtlichkeit, rezidivierende Pneumothoraces, Stoffwechsellentgleisungen und die Ileumperforation führten nach Ausschöpfung aller therapeutischen Möglichkeiten zum Tod.

3.6.1.1.2 Todesursachen Kontrollgruppe

- Bei sechs der elf Kinder (55%) ist eine schwere Hirnblutung (IVH III und/oder PVH) als entscheidender Faktor (palliative care) zu nennen.
- Zwei Kinder erlitten eine Periventrikuläre Leukomalazie (palliative care).
- Bei einem Kind führte ein Dünndarmileus mit Pilzsepsis zum Tod.
- Bei einem Kind kam es bei einem Mischbild aus Pneumonie und bronchopulmonaler Dysplasie zur respiratorischen Insuffizienz.
- Bei einem Kind kam es zu einem unklaren Mutliorganversagen.

3.6.2 Follow-Up im korrigierten Alter von zwei Jahren

Die Entwicklungsdiagnostik bei einem Alter von 2 Jahren ist in Tabelle 3.6-4 dargestellt.

Von einer normalen Entwicklung wurde in dieser Berechnung dann ausgegangen, wenn keine kognitiven oder motorischen Defizite vorlagen.

Bei jeweils einem Kind der Fallgruppe und einem Kind der Kontrollgruppe gab es keinen Entwicklungseintrag mit beim Alter von 2 Jahren, so wurden die Daten dieser Kinder in Tabelle 3.6-4 nicht angeführt.

Die Tabelle zeigt, dass die Entwicklung der Kinder im Alter von 2 Jahren relativ ähnlich verlief. Bei keinem der Parameter zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied

Tabelle 3.6-4: Follow-Up im korrigierten Alter von zwei Jahren

| Parameter Follow-Up 2a | Fallgruppe (n=33) | Kontrollgruppe (n=26) | p-Wert |
|---------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|---------------|
| Normal Development | 16 (49) | 12 (46) | 0,431 |
| Cognitive/motor deficits | 17 (51) | 14 (54) | 0,431 |
| Cognitive deficits | 17 (51) | 14 (54) | 0,431 |
| Development delay | 14 (42) | 14 (54) | 0,196 |
| Mental retardation* | 3 (9) | 0 (0) | 0,059 |
| Motor deficits | 2 (6) | 1 (4) | 0,353 |
| Cerebral palsy + Athetosis | 1 (3) | 0 (0) | 0,190 |
| Cerebral palsy | 1 (3) | 1 (4) | 0,433 |
| Microcephaly | 9 (27) | 4 (15) | 0,141 |
| Dystrophy | 14 (42) | 8 (31) | 0,183 |
| Visual impairment | 4 (12) | 4 (15) | 0,361 |
| Hearing impairment | 0 (0) | 1 (4) | 0,132 |
| Seizures | 1 (3) | 0 (0) | 0,190 |
| Behavioural disorders | 4 (12) | 2 (8) | 0,292 |
| Perception disorder | 4 (12) | 2 (8) | |
| ADHS | 0 (0) | 0 (0) | |

Anmerkung: Daten sind als Summe (Prozent) angegeben.

**IQ <75*

3.6.3 Outcome bei der letzten Entwicklungskontrolle

Tabelle 3.6-5 zeigt die Entwicklungsdiagnostik beim letzten Eintrag der Kinder im elektronischen Patientenarchiv. Dieser Zeitpunkt ist bei jedem Kind unterschiedlich. Von einer normalen Entwicklung wurde in dieser Berechnung dann ausgegangen, wenn keine kognitiven oder motorischen Defizite vorlagen.

In der Fallgruppe betrug das mittlere Alter beim letzten Eintrag 89 Monate, also 7 Jahre und 5 Monate. In der Kontrollgruppe betrug das mittlere Alter 81 Monate, also 6 Jahre und 9 Monate. Die letzten Einträge der verstorbenen Kinder sind in dieser Berechnung nicht enthalten. Von einem Kind der Kontrollgruppe war die letzte Entwicklungskontrolle mit 25 Monaten, somit wurden diese Daten nicht in die Berechnungen miteinbezogen.

Hier zeigten sich bei einigen Parametern Unterschiede:

15 der 34 Überlebenden der Fallgruppe zeigten beim letzten Eintrag eine altersgemäße Entwicklung. Bei der Kontrollgruppe waren es 17 der 26 Kinder. Dementsprechend zeigte sich auch bei den kognitiven und motorischen Defiziten ein deutlicher Unterschied, 19 Kinder der Fallgruppe und 9 der Kontrollgruppe waren betroffen. Bei 3 Kindern der Fallgruppe wurde eine mentale Retardation beschrieben, in der Kontrollgruppe betraf dies keines der Kinder.

So zeigt die Analyse der letzten Entwicklungskontrolle zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede, jedoch die klare Tendenz, dass die Kinder der Fallgruppe stets stärker von Entwicklungsstörungen betroffen waren.

Tabelle 3.6-5: Follow-Up und Outcome bei der letzten Entwicklungskontrolle

| <u>Parameter Follow-Up und Outcome last entry</u> | <u>Fallgruppe</u> <u>(n=34)</u> | <u>Kontrollgruppe</u> <u>(n=26)</u> | <u>p-Wert</u> |
|--|--|--|----------------------|
| Age last entry, months | 89 ± 45 (80; 27-201) | 81 ± 37 (71; 35-176) | 0,222 |
| Normal Development | 15 (44) | 16 (62) | 0,093 |

| | | | |
|---------------------------------------|---------|---------|-------|
| Cognitive/motor deficits | 19 (56) | 10 (38) | 0,093 |
| Cognitive deficits | 19 (56) | 9 (34) | 0,053 |
| Development delay | 16 (47) | 9 (34) | 0,171 |
| Mental retardation* | 3 (9) | 0 (0) | 0,062 |
| Motor deficits | 2 (5) | 1 (4) | 0,363 |
| Cerebral palsy + Athetosis | 1 (3) | 0 (0) | 0,193 |
| Cerebral palsy | 1 (3) | 1 (4) | 0,425 |
| Microcephaly | 9 (27) | 5 (19) | 0,240 |
| Dystrophy | 10 (29) | 7 (27) | 0,418 |
| Visual impairment | 5 (15) | 4 (15) | 0,472 |
| Hearing impairment | 0 (0) | 1 (4) | 0,128 |
| Seizures | 1 (3) | 0 (0) | 0,193 |
| Behavioural disorders | 3 (8) | 1 (4) | 0,226 |
| Perception disorder | 3 | 1 | |
| ADHS | 0 | 1 | |

Anmerkung: Daten sind als Summe (Prozent) oder Mittelwert \pm SD (Median; Range) angegeben.

*IQ <75

3.7 Vergleich Perforationsursachen

In den folgenden Tabellen werden die drei häufigsten Ursachen, die Mekoniumtransportstörung (MTS) mit oder ohne Ileus, die SIP und die NEC anhand Perinataler, Neonataler und Entwicklungsdagnostischer Parameter miteinander verglichen.

3.7.1 Vergleich Perforationsursachen: Perinatale Parameter

Tabelle 3.7-1: Bei MTS und NEC waren deutlich mehr Buben betroffen (73% und 67%), während bei der SIP 71% der Kinder Mädchen waren.

Die Kinder mit MTS waren mit 806g und einem durchschnittlichen GA von $26 \pm 2,3$ die leichtesten und jüngsten FG, gefolgt von Kindern mit SIP (954g und $26 \pm 2,8W$) und NEC (1029g und $27 \pm 1,3W$).

Tabelle 3.7-1: Vergleich Perforationsursachen: Perinatale Parameter

| <u>Perinatale Parameter</u> | <u>MTS</u> <u>(n=22)</u> | <u>MTS</u> <u>vs.</u> <u>SIP</u> | <u>SIP</u> <u>(n=7)</u> | <u>SIP</u> <u>vs.</u> <u>NEC</u> | <u>NEC</u> <u>(n=6)</u> | <u>MTS</u> <u>vs.</u> <u>NEC</u> |
|---------------------------------|------------------------------------|--|----------------------------------|--|-----------------------------------|--|
| weiblich | 6 (27) | 0,018 | 5 (71) | 0,100 | 2 (33) | 0,390 |
| männlich | 16 (73) | 0,018 | 2 (29) | 0,100 | 4 (67) | 0,390 |
| Gestationsalter (Wochen) | $26 \pm 2,3$ (26; 23-31) | 0,376 | $26 \pm 2,8$ (26; 23-31) | 0,377 | $27 \pm 1,3$ (26; 26-29) | 0,230 |
| Geburtsgewicht (Gramm) | $806 \pm 231,2$ (780; 370-1180) | 0,143 | 954 ± 507 (650; 495-1760) | 0,369 | 1029 ± 169 (975; 870-1312) | 0,019 |
| SGA | 6 (27) | 0,251 | 1 (14) | 0,189 | 0 | 0,080 |
| Zwillinge | 10 (46) | 0,454 | 3 (43) | 0,175 | 1 (17) | 0,107 |
| Drillinge | 0 | - | 0 | - | 0 | - |
| Multigravida | 13 (59) | 0,465 | 4 (57) | 0,079 | 1 (17) | 0,035 |
| Alter der Mutter (Jahre) | $31 \pm 5,1$ (31; 22-39) | 0,220 | $29 \pm 6,5$ (31; 18-38) | 0,356 | $28 \pm 4,9$ (28; 22-34) | 0,123 |
| Sectio Caesarea | 17 (77) | 0,323 | 6 (86) | 0,230 | 4 (67) | 0,305 |
| Amnioninfektionssyndrom | 6 (27) | 0,079 | 4 (57) | 0,408 | 3 (50) | 0,154 |
| Apgar-Score 1 | $6 \pm 1,9$ (6; 3-9) | 0,489 | $6 \pm 2,1$ (6; 4-9) | 0,024 | $8 \pm 0,4$ (8; 8-9) | 0,009 |
| Apgar-Score 5 | $8 \pm 1,2$ (8; 5-10) | 0,256 | $8 \pm 1,6$ (8; 5-9) | 0,064 | $9 \pm 0,5$ (9; 8-9) | 0,076 |
| Apgar-Score 10 | $9 \pm 0,8$ (9; 7-10) | 0,116 | $8 \pm 1,2$ (8,5; 6-9) | 0,078 | $9 \pm 0,6$ (9; 8-10) | 0,178 |

| | | | | | | |
|--------------------------------|----------------------------------|-------|----------------------------------|-------|----------------------------------|-------|
| Nabelarterien – PH-Wert | 7,31 ± 0,07 (7,31; 7,19-7,49) | 0,204 | 7,34 ± 0,05 (7,35; 7,25-7,38) | 0,167 | 7,37 ± 0,04 (7,35; 7,33-7,44) | 0,038 |
|--------------------------------|----------------------------------|-------|----------------------------------|-------|----------------------------------|-------|

Anmerkung: Daten sind als Summe (Prozent) oder Mittelwert ± SD (Median; Range) angegeben.

MTS=Mekoniumtransportstörung

SGA (Small for gestational age, GG<10 Percentile)

3.7.2 Vergleich Perforationsursachen Neonatale Parameter

Tabelle 3.7-2: Kinder mit SIP benötigten einen deutlich kürzeren Zeitraum eine maschinelle Beatmung als Kinder mit NEC (durchschnittlich 22 vs. 41 Tage).

Tabelle 3.7-2: Vergleich Perforationsursachen: Neonatale Parameter

| <u>Neonatale Parameter</u> | <u>MTS (n=22)</u> | <u>MTS vs. SIP</u> | <u>SIP (n=7)</u> | <u>SIP vs. NEC</u> | <u>NEC (n=6)</u> | <u>MTS vs. NEC</u> |
|-------------------------------------|----------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------|
| Maschinelle Beatmung (Tage) | 40 ± 32 (28; 6-125) | 0,085 | 22 ± 9,5 (25; 10-36) | 0,041 | 41 ± 23,5 (40; 13-73) | 0,474 |
| Krankenhausaufenthalt (Tage) | 110 ± 54,6 (115; 7-217) | 0,457 | 112 ± 51,5 (128; 26-166) | 0,390 | 106 ± 19,6 (109,5; 70-122) | 0,434 |
| EOS (Early Onset Sepsis) | 5 (23) | 0,380 | 1 (14) | 0,500 | 1 (17) | 0,380 |
| LOS (ab 5. Lebenstag) | 12 (55) | 0,188 | 2 (29) | 0,145 | 4 (67) | 0,305 |
| IRDS | 16 (73) | 0,474 | 5 (71) | 0,323 | 5 (83) | 0,305 |
| IRDS Grad (1-4) | 3 ± 1,0 (3,5; 1-4) | 0,218 | 3 ± 0,4 (3; 2-3) | 0,380 | 3 ± 1,3 (2; 1-4) | 0,158 |

| | | | | | | |
|--|-----------------------|-------|---------------------|-------|-----------------------|-------|
| IVH (Intraventr. Hämorrhagie) | 8 (36) | 0,359 | 2 (29) | 0,434 | 2 (33) | 0,448 |
| -IVH 1 | 4 | | 0 | | 1 | |
| -IVH 2 | 3 | | 1 | | 1 | |
| -IVH 3 | 0 | | 0 | | 0 | |
| -IVH 4 | 1 | | 1 | | 0 | |
| IVH Grad (1-4) | 2 ± 1,0 (1,5; 1-4) | 0,092 | 3 ± 1,4 (3; 2-4) | 0,156 | 2 ± 0,7 (1,5; 1-2) | 0,380 |
| PVE (Periventr. Echodensität) | 3 (14) | 0,483 | 1 (14) | 0,189 | 0 | 0,178 |
| PVL (Periventr. Leukomalazie) | 1 (5) | 0,197 | 1 (14) | 0,458 | 1 (17) | 0,162 |
| -PVL 2 | 1 | | 0 | | 1 | |
| -PVL 3 | 0 | | 1 | | 0 | |
| -PVL 4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| Krampfanfälle Neonatal | 4 (18) | 0,120 | 0 | 0,150 | 1 (17) | 0,467 |
| BPD (Bronchopulmonale Dysplasie) | 4 (18) | 0,120 | 0 | - | 0 | 0,138 |
| ROP (Retinopathia of prematurity) | 4 (18) | 0,410 | 1 (14) | 0,189 | 0 | 0,138 |
| ROP Grad (1-5) | 3 ± 1,4 (2,5; 2-5) | - | 2 | - | - | - |

Anmerkung: Daten sind als Summe (Prozent) oder Mittelwert ± SD (Median; Range) angegeben.

MTS=Mekoniumtransportstörung

3.7.3 Vergleich der Perforationsursachen: Follow-Up und Outcome

Tabelle 3.7-3: Vergleich Perforationsursachen: Follow-Up und Exitus

| <u>Follow-Up und Exitus</u> | <u>MTS</u> <u>(n=22)</u> | <u>MTS</u> <u>vs.</u> <u>SIP</u> | <u>SIP</u> <u>(n=7)</u> | <u>SIP</u> <u>vs.</u> <u>NEC</u> | <u>NEC</u> <u>(n=6)</u> | <u>MTS</u> <u>vs.</u> <u>NEC</u> |
|-----------------------------------|-----------------------------|--|----------------------------|--|----------------------------|--|
| Follow Up | 19 (86) | | 6 (86) | | 6 (100) | |
| Lost to Follow Up = Exitus | 3 (14) | 0,483 | 1 (14) | 0,189 | 0 | 0,178 |

Anmerkung: Daten sind als Summe (Prozent) angegeben.

MTS=Mekoniumtransportstörung

Tabelle 3.7-4: Im korrigierten Alter von 2 Jahren zeigten sowohl bei Kindern mit MTS als auch bei Kindern mit SIP 50% einen dystrophen Körperbau. Bei Kindern mit NEC hingegen keines.

Tabelle 3.7-4: Vergleich Perforationsursachen: Follow-Up 2a (korr. Alter)

| <u>Parameter</u> <u>Follow-Up 2a</u> | <u>MTS</u> <u>(n=18)</u> | <u>MTS</u> <u>vs.</u> <u>SIP</u> | <u>SIP</u> <u>(n=6)</u> | <u>SIP</u> <u>vs.</u> <u>NEC</u> | <u>NEC</u> <u>(n=6)</u> | <u>MTS</u> <u>vs.</u> <u>NEC</u> |
|---|-----------------------------|--|----------------------------|--|----------------------------|--|
| Normal Development | 8 (44) | 0,411 | 3 (50) | 0,500 | 3 (50) | 0,411 |
| Cognitive/ motor deficits | 10 (56) | 0,411 | 3 (50) | 0,500 | 3 (50) | 0,411 |
| Cognitive deficits | 10 (56) | 0,411 | 3 (50) | 0,500 | 3 (50) | 0,411 |
| Developmen t delay | 10 (56) | 0,411 | 3 (50) | 0,500 | 3 (50) | 0,411 |
| Mental retardation* | 2 (11) | 0,368 | 1 (17) | 0,170 | 0 | 0,208 |
| Motor deficits | 1 (6) | 0,208 | 1 (17) | 0,170 | 0 | 0,288 |
| CP + | 1 (6) | 0,288 | 0 | - | 0 | 0,288 |

| | | | | | | |
|------------------------------|--------|--------------|--------|--------------|--------|--------------|
| Athetosis | | | | | | |
| CP | 0 | 0,041 | 1 (17) | 0,170 | 0 | - |
| Microcephaly | 6 (33) | 0,229 | 1 (17) | 0,170 | 0 | 0,056 |
| Dystrophy | 9 (50) | 0,500 | 3 (50) | 0,025 | 0 | 0,014 |
| Visual impairment | 2 (11) | 0,368 | 1 (17) | 0,500 | 1 (17) | 0,368 |
| Hearing impairment | 0 | - | 0 | - | 0 | - |
| Seizures | 1 (6) | 0,288 | 0 | - | 0 | 0,288 |
| Behavioural disorders | 2 (11) | 0,368 | 1 (17) | 0,500 | 1 (17) | 0,368 |
| Perception disorder | 2 | | 1 | | 1 | |
| ADHS | 0 | | 0 | | 0 | |

Anmerkung: Daten sind als Summe (Prozent) angegeben.

MTS=Mekoniumtransportstörung;

CP= Cerebral Palsy

Tabelle 3.7-5: Das durchschnittliche Alter des letzten Eintrages zeigt, dass Kinder mit SIP besonders lange zur Nachkontrolle in unsere Ambulanz gekommen sind, deutlich länger als Kinder mit MTS oder NEC.

Tabelle 3.7-5: Vergleich Perforationsursachen: Outcome letzter Eintrag

| Parameter | MTS | MTS | SIP | SIP | NEC | MTS |
|-------------------------------|-------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|-----------------------------|------------|
| Outcome last entry | (n=19) | vs. | (n=6) | vs. | (n=6) | vs. |
| | | SIP | | NEC | | NEC |
| Age last entry, months | 79 ± 42 (75; 27-182) | 0,017 | 124 ± 45,2 (137; 61-169) | 0,019 | 78 ± 15,3 (75,5; 62-102) | 0,473 |
| Normal Development | 8 (42) | 0,373 | 3 (50) | 0,300 | 2 (33) | 0,358 |

| | | | | | | |
|--------------------------------------|---------|--------------|--------|-------|--------|-------|
| Cognitive/ motor deficits | 11 (58) | 0,373 | 3 (50) | 0,300 | 4 (67) | 0,358 |
| Cognitive deficits | 11 (58) | 0,373 | 3 (50) | 0,300 | 4 (67) | 0,358 |
| Developmen t delay | 11 (58) | 0,373 | 3 (50) | 0,300 | 4 (67) | 0,358 |
| Mental retardation* | 2 (11) | 0,351 | 1 (17) | 0,170 | 0 | 0,214 |
| Motor deficits | 2 (11) | 0,351 | 1 (17) | 0,170 | 0 | 0,214 |
| CP + Athetosis | 1 (5) | 0,293 | 0 | - | 0 | 0,293 |
| CP | 1 (5) | 0,195 | 1 (17) | 0,170 | 0 | 0,293 |
| Microcephaly | 7 (37) | 0,043 | 0 | 0,170 | 1 (17) | 0,188 |
| Dystrophy | 6 (32) | 0,249 | 1 (17) | 0,500 | 1 (17) | 0,249 |
| Visual impairment | 3 (16) | 0,160 | 0 | - | 0 | 0,160 |
| Hearing impairment | 0 | - | 0 | - | 0 | - |
| Seizures | 1 (5) | 0,293 | 0 | - | 0 | 0,293 |
| Behavioural disorders | 1 (5) | 0,195 | 1 (17) | 0,500 | 1 (17) | 0,195 |
| Perception disorder | 1 | | 1 | | 1 | |
| ADHS | 0 | | 0 | | 0 | |

Anmerkung: Daten sind als Summe (Prozent) angegeben.

MTS= Mekoniumtransportstörung;

CP=Cerebral Palsy;

3.7.4 Vergleich NEC - Kontrollgruppe

In den folgenden Tabellen werden die Parameter der von einer NEC betroffenen Kinder mit denen der Kontrollgruppe verglichen.

Tabelle 3.7-6: Auffallend ist, dass nur bei einem Frühgeborenen, der von einer NEC betroffenen Kinder, die Mutter Mehrgebärende war.

Tabelle 3.7-6: Perinatale Parameter NEC vs. Kontrollgruppe

| <u>Perinatale Parameter</u> | <u>NEC</u> <u>(n=6)</u> | <u>Kontrollgruppe</u> <u>(n=38)</u> | <u>P-Wert</u> |
|---------------------------------|----------------------------------|--|---------------|
| weiblich | 2 (33) | 15 (39) | 0,390 |
| männlich | 4 (67) | 23 (61) | 0,390 |
| Gestationsalter (Wochen) | 27 ± 1,3 (26; 26-29) | 26,2 ± 2,3 (26; 23-31) | 0,245 |
| Geburtsgewicht (Gramm) | 1029 ± 169 (975; 870-1312) | 877,4 ± 317,7 (836; 490-1880) | 0,131 |
| SGA | 0 | 7 (18) | 0,131 |
| Zwillinge | 1 (17) | 11 (29) | 0,271 |
| Drillinge | 0 | 1 (3) | 0,348 |
| Multigravida | 1 (17) | 24 (63) | 0,010 |
| Alter der Mutter (Jahre) | 28 ± 4,9 (28; 22-34) | 30,7 ± 6,4 (31,5; 18-48) | 0,210 |
| Sectio Caesarea | 4 (67) | 32 (84) | 0,156 |
| Amnioninfektionssyndrom | 3 (50) | 14 (37) | 0,275 |
| Apgar-Score 1 | 8 ± 0,4 (8; 8-9) | 6,0 ± 2,2 (6; 1-9) | 0,012 |
| Apgar-Score 5 | 9 ± 0,5 (9; 8-9) | 7,9 ± 1,8 (8,5; 1-10) | 0,155 |
| Apgar-Score 10 | 9 ± 0,6 (9; 8-10) | 8,4 ± 1,6 (9; 1-10) | 0,171 |
| Nabelarterien – PH-Wert | 7,37 ± 0,04 (7,35; 7,33-7,44) | 7,31 ± 0,14 (7,32; 7,1-7,94) | 0,181 |

Anmerkung: Daten sind als Summe (Prozent) oder Mittelwert ± SD (Median; Range) angegeben.

Tabelle 3.7-7: Ähnlich zu den Ergebnissen der gesamten Fallgruppe, verbrachten Kinder mit NEC eine deutlich längere Zeit im Krankenhaus als die Kinder der Kontrollgruppe.

Tabelle 3.7-7: Neonatale Parameter NEC vs. Kontrollgruppe

| <u>Neonatale Parameter</u> | <u>NEC</u> <u>(n=6)</u> | <u>Kontrollgruppe</u> <u>(n=38)</u> | <u>P-Wert</u> |
|--|-------------------------------|--|---------------|
| Maschinelle Beatmung (Tage) | 41 ± 23,5 (40; 13-73) | 36 ± 27 (38; 1-91) | 0,361 |
| Krankenhausaufenthalt (Tage) | 106 ± 19,6 (109,5; 70-122) | 82 ± 29 (84; 30-147) | 0,037 |
| EOS (Early Onset Sepsis) | 1 (17) | 5 (13) | 0,411 |
| LOS (Late Onset Sepsis; ab 5. Lebenstag) | 4 (67) | 8 (21) | 0,010 |
| IRDS (Idiopathic Respiratory Distress Syndrome) | 5 (83) | 33 (87) | 0,411 |
| IRDS Grad (1-4) | 3 ± 1,3 (2; 1-4) | 2,7 ± 1,0 (2; 1-4) | 0,447 |
| IVH (Intraventr. Hämorrhagie) | 2 (33) | 16 (42) | 0,346 |
| -IVH 1 | 1 | 5 (13) | |
| -IVH 2 | 1 | 2 (5) | |
| -IVH 3 | 0 | 1 (3) | |
| -IVH 4 | 0 | 8 (21) | |
| IVH Grad (1-4) | 2 ± 0,7 (1,5; 1-2) | 2,8 ± 1,4 (3,5; 1-4) | 0,119 |
| PVE (Perivent. Echodensität) | 0 | 2 (5) | 0,288 |
| PVL (Perivent. Leukomalazie) | 1 (17) | 1 (3) | 0,065 |
| -PVL 2 | 1 | 0 (0) | |
| -PVL 3 | 0 | 0 (0) | |
| -PVL 4 | 0 | 1 (3) | |

| | | | |
|--|--------|-----------------------|-------|
| Krampfanfälle Neonatal | 1 (17) | 4 (11) | 0,334 |
| BPD (Bronchopulmonale Dysplasie) | 0 | 7 (18) | 0,131 |
| ROP (Retinopathia of prematurity) | 0 | 4 (11) | 0,208 |
| ROP Grad (1-5) | - | 2,8 ± 0,5 (3; 2-3) | - |

Anmerkung: Daten sind als Summe (Prozent) oder Mittelwert ± SD (Median; Range) angegeben.

Tabelle 3.7-8: Follow-Up und Exitus NEC vs. Kontrollgruppe

| <u>Parameter Follow-Up und Exitus</u> | <u>NEC</u> <u>(n=6)</u> | <u>Kontrollgruppe</u> <u>(n=38)</u> | <u>p-Wert</u> |
|--|--|--|----------------------|
| Follow Up | 6 (100) | 27 (71) | 0,067 |
| Lost to Follow Up = Exitus | 0 | 11 (29) | 0,067 |

Anmerkung: Daten sind als Summe (Prozent) angegeben.

Tabelle 3.7-9 und Tabelle 3.7-10: In der Entwicklung der Kinder zeigten sich zu beiden Zeitpunkten wesentlichen Unterschiede.

Tabelle 3.7-9: Follow-Up im korrigierten Alter von 2 Jahren NEC vs. Kontrollgruppe

| <u>Parameter Follow-Up 2a</u> | <u>NEC</u> <u>(n=6)</u> | <u>Kontrollgruppe</u> <u>(n=26)</u> | <u>p-Wert</u> |
|--------------------------------------|--|--|----------------------|
| Normal Development | 3 (50) | 12 (46) | 0,435 |
| Cognitive/motor deficits | 3 (50) | 14 (54) | 0,435 |
| Cognitive deficits | 3 (50) | 14 (54) | 0,435 |

| | | | |
|---------------------------------------|--------|---------|-------|
| Development delay | 3 (50) | 14 (54) | 0,435 |
| Mental retardation* | 0 | 0 | - |
| Motor deficits | 0 | 1 (4) | 0,319 |
| Cerebral palsy + Athetosis | 0 | 0 | . |
| Cerebral palsy | 0 | 1 (4) | 0,319 |
| Microcephaly | 0 | 4 (15) | 0,160 |
| Dystrophy | 0 | 8 (31) | 0,062 |
| Visual impairment | 1 (17) | 4 (15) | 0,470 |
| Hearing impairment | 0 | 1 (4) | 0,319 |
| Seizures | 0 | 0 | - |
| Behavioural disorders | 1 (17) | 2 (8) | 0,256 |
| Perception disorder | 1 | 2 (8) | |
| ADHS | 0 | 0 | |

Anmerkung: Daten sind als Summe (Prozent) angegeben.

Tabelle 3.7-10: Outcome letzte Entwicklungskontrolle NEC vs. Kontrollgruppe

| Parameter Outcome last entry | NEC (n=6) | Kontrollgruppe (n=26) | p-Wert |
|---------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|---------------|
| Age last entry, months | 78 ± 15,3 (75,5; 62-102) | 81 ± 37 (71; 35-176) | 0,428 |
| Normal Development | 2 (33) | 16 (62) | 0,111 |
| Cognitive/motor deficits | 4 (67) | 10 (39) | 0,111 |
| Cognitive deficits | 4 (67) | 9 (35) | 0,080 |
| Development delay | 4 (67) | 9 (35) | 0,080 |
| Mental retardation* | 0 | 0 | - |
| Motor deficits | 0 | 1 (4) | 0,319 |
| Cerebral palsy + Athetosis | 0 | 0 | - |

| | | | |
|------------------------------|--------|--------|-------|
| Cerebral palsy | 0 | 1 (4) | 0,319 |
| Microcephaly | 1 (17) | 5 (19) | 0,445 |
| Dystrophy | 1 (17) | 7 (27) | 0,307 |
| Visual impairment | 0 | 4 (15) | 0,160 |
| Hearing impairment | 0 | 1 (4) | 0,319 |
| Seizures | 0 | 0 | - |
| Behavioural disorders | 1 (17) | 1 (4) | 0,128 |
| Perception disorder | 1 | 1 | |
| ADHS | 0 | 1 | |

Anmerkung: Daten sind als Summe (Prozent) oder Mittelwert \pm SD (Median; Range) angegeben.

3.7.5 Vergleich SIP-Kontrollgruppe

In den folgenden Tabellen werden die Parameter der von einer SIP betroffenen Kinder, mit denen der Kontrollgruppe verglichen.

Tabelle 3.7-11: Bei den perinatalen Parametern waren keine wesentlichen Unterschiede zu erkennen.

Tabelle 3.7-11: Perinatale Parameter SIP vs. Kontrollgruppe

| Perinatale Parameter | SIP (n=7) | Kontrollgruppe (n=38) | P-Wert |
|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---------------|
| weiblich | 5 (71) | 15 (39) | 0,062 |
| männlich | 2 (29) | 23 (61) | 0,062 |
| Gestationsalter (Wochen) | 26 \pm 2,8 (26; 23-31) | 26,2 \pm 2,3 (26; 23-31) | 0,392 |
| Geburtsgewicht (Gramm) | 954 \pm 507 (650; 495-1760) | 877,4 \pm 317,7 (836; 490-1880) | 0,298 |
| SGA | 1 (14) | 7 (18) | 0,399 |

| | | | |
|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------|
| Zwillinge | 3 (43) | 11 (29) | 0,238 |
| Drillinge | 0 | 1 (3) | 0,336 |
| Multigravida | 4 (57) | 24 (63) | 0,319 |
| Alter der Mutter (Jahre) | 29 ± 6,5 (31; 18-38) | 30,7 ± 6,4 (31,5; 18-48) | 0,315 |
| Sectio Caesarea | 6 (86) | 32 (84) | 0,461 |
| Amnioninfektionssyndrom | 4 (57) | 14 (37) | 0,162 |
| Apgar-Score 1 | 6 ± 2,1 (6; 4-9) | 6,0 ± 2,2 (6; 1-9) | 0,442 |
| Apgar-Score 5 | 8 ± 1,6 (8; 5-9) | 7,9 ± 1,8 (8,5; 1-10) | 0,309 |
| Apgar-Score 10 | 8 ± 1,2 (8,5; 6-9) | 8,4 ± 1,6 (9; 1-10) | 0,395 |
| Nabelarterien – PH-Wert | 7,34 ± 0,05 (7,35; 7,25-7,38) | 7,31 ± 0,14 (7,32; 7,1-7,94) | 0,352 |

Anmerkung: Daten sind als Summe (Prozent) oder Mittelwert ± SD (Median; Range) angegeben.

Tabelle 3.7-12: Bei den neonatalen Parametern zeigte sich, dass die Kinder mit SIP eine deutlich längere Krankenhausaufenthaltsdauer hatten

Tabelle 3.7-12: Neonatale Parameter SIP vs. Kontrollgruppe

| Neonatale Parameter | SIP (n=7) | Kontrollgruppe (n=38) | P-Wert |
|-------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|---------------|
| Maschinelle Beatmung (Tage) | 22 ± 9,5 (25; 10-36) | 36 ± 27 (38; 1-91) | 0,090 |
| Krankenhausaufenthalt (Tage) | 112 ± 51,5 (128; 26-166) | 82 ± 29 (84; 30-147) | 0,025 |
| EOS (Early Onset Sepsis) | 1 (14) | 5 (13) | 0,411 |

| | | | |
|--|---------------------|-------------------------|-------|
| LOS (Late Onset Sepsis; ab 5. Lebensstag) | 2 (29) | 8 (21) | 0,258 |
| IRDS (Idiopathic Respiratory Distress Syndrome) | 5 (71) | 33 (87) | 0,156 |
| IRDS Grad (1-4) | 3 ± 0,4 (3; 2-3) | 2,7 ± 1,0 (2; 1-4) | 0,385 |
| IVH (Intraventr. Hämorrhagie) | 2 (29) | 16 (42) | 0,256 |
| -IVH 1 | 0 | 5 (13) | |
| -IVH 2 | 1 | 2 (5) | |
| -IVH 3 | 0 | 1 (3) | |
| -IVH 4 | 1 | 8 (21) | |
| IVH Grad (1-4) | 3 ± 1,4 (3; 2-4) | 2,8 ± 1,4 (3,5; 1-4) | 0,407 |
| PVE (Periventr. Echodensität) | 1 (14) | 2 (5) | 0,195 |
| PVL (Periventr. Leukomalazie) | 1 (14) | 1 (3) | 0,088 |
| -PVL 2 | 0 | 0 (0) | |
| -PVL 3 | 1 | 0 (0) | |
| -PVL 4 | 0 | 1 (3) | |
| Krampfanfälle Neonatal | 0 | 4 (11) | 0,190 |
| BPD (Bronchopulmonale Dysplasie) | 0 | 7 (18) | 0,113 |
| ROP (Retinopathia of prematurity) | 1 (14) | 4 (11) | 0,389 |
| ROP Grad (1-5) | 2 | 2,8 ± 0,5 (3; 2-3) | - |

Anmerkung Daten sind als Summe (Prozent) oder Mittelwert ± SD (Median; Range) angegeben.

Tabelle 3.7-13: Ein Kind der FG mit SIP und 11 Kinder der Kontrollgruppe verstarben.

Tabelle 3.7-13: Follow-Up und Exitus SIP vs. Kontrollgruppe

| Parameter Follow-Up und Exitus | SIP (n=7) | Kontrollgruppe (n=38) | p-Wert |
|---------------------------------------|------------------|------------------------------|---------------|
| Follow Up | 6 (86) | 27 (71) | |
| Lost to Follow Up = Exitus | 1 (14) | 11 (29) | 0,216 |

Anmerkung: Daten sind als Summe (Prozent) angegeben.

Tabelle 3.7-14 und Tabelle 3.7-15: Bei den Entwicklungskontrollen ließen sich nur zwei Unterschiede feststellen. Einerseits erfolgte die letzte Entwicklungskontrolle bei Kindern mit SIP deutlich später, und andererseits war der Prozentsatz an mental retardierten Kindern in der SIP-Gruppe deutlich höher (17% der SIP-Gruppe vs. 0% der Kontrollgruppe). Ansonsten zeigten beide Gruppen eine ähnliche Entwicklung.

Tabelle 3.7-14: Follow-Up im korrigierten Alter von 2 Jahren SIP vs. Kontrollgruppe

| Parameter Follow-Up 2a | SIP (n=6) | Kontrollgruppe (n=26) | p-Wert |
|-----------------------------------|------------------|------------------------------|---------------|
| Normal Development | 3 (50) | 12 (46) | 0,435 |
| Cognitive/motor deficits | 3 (50) | 14 (54) | 0,435 |
| Cognitive deficits | 3 (50) | 14 (54) | 0,435 |
| Development delay | 3 (50) | 14 (54) | 0,435 |
| Mental retardation* | 1 (17) | 0 (0) | 0,018 |
| Motor deficits | 1 (17) | 1 (4) | 0,128 |
| Cerebral palsy + Athetosis | 0 | 0 (0) | - |
| Cerebral palsy | 1 (17) | 1 (4) | 0,128 |
| Microcephaly | 1 (17) | 4 (15) | 0,470 |
| Dystrophy | 3 (50) | 8 (31) | 0,194 |
| Visual impairment | 1 (17) | 4 (15) | 0,470 |
| Hearing impairment | 0 | 1 (4) | |

| | | | |
|------------------------------|--------|-------|-------|
| Seizures | 0 | 0 (0) | - |
| Behavioural disorders | 1 (17) | 2 (8) | 0,256 |
| Perception disorder | | | |
| ADHS | 1 | 2 (8) | |
| | 0 | 0 (0) | |

Anmerkung: Daten sind als Summe (Prozent) angegeben.

Tabelle 3.7-15: Outcome letzter Entwicklungseintrag SIP vs. Kontrollgruppe

| Parameter Outcome last entry | SIP (n=6) | Kontrollgruppe (n=26) | p-Wert |
|---------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|---------------|
| Age last entry, months | 124 ± 45,2 (137; 61-169) | 81 ± 37 (71; 35-176) | 0,010 |
| Normal Development | 3 (50) | 16 (62) | 0,309 |
| Cognitive/motor deficits | 3 (50) | 10 (39) | 0,309 |
| Cognitive deficits | 3 (50) | 9 (35) | 0,249 |
| Development delay | 3 (50) | 9 (35) | 0,249 |
| Mental retardation* | 1 (17) | 0 | 0,018 |
| Motor deficits | 1 (17) | 1 (4) | 0,128 |
| Cerebral palsy + Athetosis | 0 | 0 | - |
| Cerebral palsy | 1 (17) | 1 (4) | 0,128 |
| Microcephaly | 0 | 5 (19) | 0,128 |
| Dystrophy | 1 (17) | 7 (27) | 0,307 |
| Visual impairment | 0 | 4 (15) | 0,160 |
| Hearing impairment | 0 | 1 (4) | 0,319 |
| Seizures | 0 | 0 | - |
| Behavioural disorders | 1 (17) | 1 (4) | 0,128 |
| Perception disorder | 1 | 1 | |
| ADHS | 0 | 1 | |

Anmerkung: Daten sind als Summe (Prozent) oder Mittelwert ± SD (Median; Range) angegeben.

4 Diskussion

In den folgenden Kapiteln werden zunächst die wichtigsten Ergebnisse der Studie zusammengefasst dargestellt und im Anschluss mit denen anderer Arbeiten verglichen und etwaige Schlussfolgerungen diskutiert.

4.1 Inzidenz

1878 Frühgeborene mit einem Gestationsalter von ≤ 32 SSW wurden im Zeitraum 2000-2017 innerhalb der ersten 24 Lebensstunden an der Abteilung für Neonatologie der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz behandelt. 38 dieser Frühgeborenen erlitten eine Perforation des Gastrointestinaltraktes, das entspricht einer Inzidenz von 2,0%. Die Inzidenzraten der einzelnen Jahre liegen zwischen 0,0% und 5,1%, im Verlauf ist kein Trend erkennbar.

Ergebnisse anderer Studien:

Shah et al. (7) untersuchten die Häufigkeit der gastrointestinalen Perforation an kanadischen neonatologischen Intensivstationen und kamen zu **ähnlichen Inzidenzraten**. In ihre Studie wurden 17426 Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 23-32 SSW im Zeitraum 2010-2013 miteingeschlossen. 94,5% Prozent der FG hatten weder eine Perforation noch eine NEC. 3,1% hatten eine NEC ohne Perforation. 1,4% der FG hatten eine NEC-assoziierte Perforation (n=246), 1,0 % eine SIP (n=178). Somit wurden bei insgesamt 2,4% der FG eine gastrointestinale Perforation beschrieben. In der Subgruppe von Kindern mit einem GA von <28 SSW hatten 5,7% eine GIT-Perforation (7).

Kawase et al. (99) berichteten von 556 VLBW-Kindern, die im Zeitraum 1991 - 2002 am Toho University Perinatal Center in Tokyo behandelt wurden. 13 der 556 Frühgeborenen erlitten eine GIT-Perforation, das entspricht 2,3%. Die Inzidenz für die NEC-assoziierte Perforation lag bei 0,18%, die Inzidenz für die SIP bei 2,16% (99).

In anderen Studien ist von **höheren Inzidenzraten** bei FG ≤ 32 SSW zu lesen:

Shin et al. (100) berichteten, dass von 805 Frühgeborenen mit einem GA von < 32 SSW, 2,5% eine SIP erlitten und 5,6% eine operativ zu behandelnde NEC (100).

Auch Adesanya et al. (101) berichteten von höheren Inzidenzraten; sie untersuchten 1357 Fälle von VLBW-Kindern. 5 % (n=62) der Frühgeborenen hatten eine intestinale Perforation, wobei davon bei 63 % eine NEC (n=39) und bei 37 % eine SIP (n=23) diagnostiziert wurde. (101)

Böhler et al. (4) analysierten 3549 Fälle von VLBW-Kindern in Baden-Württemberg, Deutschland. 1,7 % (n=59) der Kinder entwickelten eine SIP, 3,6 % (n=128) eine NEC. In wie vielen Fällen der NEC auch eine Perforation vorlag wurde nicht erläutert. Auch zeigte sich aus ihren Daten, dass die Inzidenz von SIP und NEC mit niedrigerem Geburtsgewicht steigt. So war die Inzidenz bei den Kindern mit einem Geburtsgewicht zwischen 1250g – 1499g deutlich geringer als bei den Kindern <750g (4).

Sarac et al. (5) und Sato et al. (6) berechneten die Inzidenz der gastrointestinalen Perforation unter allen Neugeborenen. Sarac et al. (5) beschrieben eine Inzidenz der gastrointestinalen Perforation von 0,53 % bei allen Neugeborenen, wobei in 65,7 % Frühgeborene betroffen waren. Sato et al. (6) beschrieben eine Inzidenz der gastrointestinalen Perforation von 7,6 % bei allen Neugeborenen, wobei in 38,8 % der Fälle ELBW-Kinder betroffen waren.

Mehrere Arbeiten zeigten, dass die Inzidenz mit niedrigerem Geburtsgewicht bzw. niedrigem Gestationsalter steigt (4-7).

Zusammenfassung und Schlussfolgerung: Es lässt sich feststellen, dass Shah et al. (7) und Kawase et al. (99) bei ähnlichen Studienpopulationen wie der unseren, mit einer Inzidenz von 2,4 % (7) bzw. 2,3 % (99) auch ähnliche Ergebnisse beschrieben. In (4,100,101) wurden mit bis zu 8,1% (100) jeweils höhere Werte genannt.

Es zeigt sich die Tendenz, dass die Inzidenz der gastrointestinalen Perforation in unserem Zentrum, gemessen an den Werten der anderen Studien, relativ gering war.

Einige der Werte sind jedoch nur eingeschränkt mit unseren Ergebnissen zu vergleichen, da die Studienpopulationen, das Geburtsgewicht und Gestationsalter betreffend, nicht ident sind. Dies trifft vor allem auf (5,6) zu, da in diesen Studien nicht nur Frühgeborene, sondern alle Neugeborenen untersucht wurden.

4.2 Perforationsursachen

In unserer Studie wurden folgende Perforationsursachen gefunden: Mekoniumtransportstörung/-ileus (58%, n=22), SIP (18%, n=7), NEC (16%, n=6), Volvulus (5%, n=2), Iatrogene Ursache (3%, n=1).

In der **Literatur** sind die Angaben hierzu sehr unterschiedlich.

Shah et al. (7) unterschieden lediglich zwischen SIP und NEC als Perforationsursachen. Bei 424 FG wurde eine Perforation diagnostiziert, in 58 % assoziiert mit NEC, in 42 % war es eine SIP (7).

Auch in der Arbeit von Kawase et al. (99) wurden als Perforationsursachen nur SIP und NEC genannt. In 12 der insgesamt 13 Fälle war es eine SIP, in 1 Fall war die Perforation NEC-assoziiert (99).

Annigeri et al. (8) untersuchten 20 Fälle von Neugeborenen mit GIT-Perforation. Die Ursache war in 40 % eine NEC, in 20 % eine SIP, in 20 % ein Volvulus, in 10 % ein kongenitales Megakolon, in 5 % eine anorektale Malformation und in 5 % eine intestinale Atresie (8).

Asabe et al. (9) untersuchten 34 Fälle von Neugeborenen mit operativ behandelten GIT-Perforationen. Die Ursache war in 35 % eine NEC, in 17,6 % eine Mekoniumperitonitis, in 9 % ein Strangulationsileus, in 6 % eine intestinale Atresie, in 3 % ein Mekoniumileus und in 18 % eine idiopathische Ursache. In 11,7 % war der Magen betroffen, die genauere Ursache war nicht angegeben. (9)

Hakan et al. (10) beschrieben folgende Ursachen bei 38 untersuchten Fällen: 18 % Atresie, 5 % Volvulus, 2,6 % Colon-Duplikation, 2,6 % Ulcus, 2,6 % Mekoniumileus, 2,6 % Inguinalhernie, 24 % SIP, 43 % NEC (10).

Sato et al. (6) beschrieben folgende Ursachen: 8,1 % Magenperforation (keine nähere Angabe bezüglich Ursache), 5,9 % Intestinale Atresie, 24,5 % NEC, 27,9 % SIP, 1,2 % Malrotation, 10,0 % Mekoniumileus, 14,2 % Mekoniumperitonitis, 8,2 % andere Ursachen. Bei Analyse der Daten aller ELBW-Kinder war die Verteilung wie folgend: 4,2 % Magenperforation (keine nähere Angabe bezüglich Ursache), 31,2 % NEC, 42,2 % SIP, 12,9 % Mekoniumileus, 2,7 % Mekoniumperitonitis und 6,8% andere Ursachen (6). Der Prozentanteil der NEC-assoziierten Perforation und der SIP waren bei den ELBW-Kindern demnach deutlich höher.

Hyginus et al. (102) untersuchten 16 Fälle von Neugeborenen mit GIT-Perforation und fanden folgende Ursachen: 37,5 % NEC (n=6 Kinder, davon 4 FG, 5 mit multiplen Perforationen), 18,8 % Iatrogen, 37,5 % Obstruktion (Atresie, Volvulus, Gastroschisis, Hernie, Malrotation), 6,3 % SIP (102).

Zusammenfassung und Schlussfolgerung: Der Prozentanteil für die NEC-assoziierte Perforation lag zwischen 7,7 % (99) und 58 % (7), wobei bis auf die beiden Extremwerte alle Werte zwischen 24,5 % und 43 % lagen (6,8-10,102). Der Prozentanteil für die SIP (inkl. SIP und idiopathische Ursache) lag zwischen 6,3 % (102) und 92,3 % (99) wobei die meisten Werte zwischen 18 % und 42 % lagen (6-10).

Die Anteile von NEC und SIP in unserer Studie scheinen im Vergleich relativ niedrig zu sein. In 58 % der Fälle führten wir die Perforation allerdings auf eine Mekoniumtransportstörung zurück. Diese Ursache wurde in einigen Arbeiten teilweise gar nicht angeführt (7,8,99,102) oder ihr Prozentanteil lag weit unter dem aus unserer Studie (6,9,10).

Die unterschiedliche Verteilung dürfte letztendlich vor allem auch an den verschiedenen Handhabungen bei der Diagnose der Ursachen und Klassifikation der Perforationen liegen. V. a. die Diagnose der nicht NEC-assoziierten Perforationen wird von Zentrum zu Zentrum unterschiedlich gehandhabt, übereinstimmend mit den dort üblichen Praktiken (7). Ein tatsächlicher Vergleich erscheint so wenig sinnvoll.

4.3 Lokalisation

Bei unseren 38 Fällen war in 84 % das Ileum (n=32), in 10 % der Dickdarm (n=4; 8 % Colon, 2,6 % Appendix) und in 3 % der Magen betroffen. In 3 % blieb die Lokalisation unbekannt.

Alle NEC-assoziierten Perforationen waren im Ileum lokalisiert.

In 89 % der Fälle handelte es sich um singuläre Perforationen.

3 iatrogen verursachte Perforationen wurden diagnostiziert; eine im Magen und zwei im Ösophagus, wobei die beiden Ösophagus-Perforationen jeweils mit Ileum-Perforationen assoziiert waren.

Andere Studien kamen zu **ähnlichen Ergebnissen:**

Lee et al. (103) analysierten retrospektiv die Krankengeschichten von 21 Frühgeborenen mit Pneumoperitoneum, die einer explorativen Laparoskopie unterzogen wurden. Mit 52,4 % war am häufigsten der Dünndarm bzw. in 42,9 % das Ileum betroffen. 4,8 % der Perforationen waren an der Ileozäkklappe, 19 % im Dickdarm (4,8 % Appendix, 4,8 % Caecum, 9,6% Colon sigmoideum) und 23,5% im Magen lokalisiert (103).

Auch bei Kuremu et al. (104), welche die Krankengeschichten von 54 Neugeborenen analysierten war der Dünndarm mit 39 % die häufigste Lokalisation (20,4 % terminales Ileum). 31,5 % der Perforationen waren im Kolon, 13 % im Magen lokalisiert und bei 5,6 % kam es zu multiplen Perforationen. Beim Rest der Neugeborenen konnte die genaue Lokalisation nicht bestimmt werden (104).

Bei den 16 Fällen, die Hyginus et al. (102) in ihrer Studie analysierten, war in 12 Fällen das Ileum, in 4 Fällen das Kolon und in 4 Fällen der Magen betroffen, wobei vier Kinder von multiplen Perforationen an unterschiedlichen Stellen betroffen waren. In allen Fällen einer Kolon - Perforation, die mit einer NEC assoziiert waren, war auch das terminale Ileum perforiert; dies betrifft 5 der 6 NEC-assoziierten Perforationen (102). Ähnlich dazu, waren in unserer Studie alle NEC-assoziierten Perforationen im terminalen Ileum lokalisiert.

Bei Annigeri et al. (8) waren 15 % (n=3) der 20 Neugeborenen von multiplen Perforationen betroffen (8).

Zusammenfassung und Schussfolgerung: Die Studien zeigen gleichermaßen, dass der Dünndarm mit 39 % – 75 %, und hier besonders das terminale Ileum, die häufigste Lokalisation von Perforationen des Gastrointestinaltraktes bei Neu- und Frühgeborenen darstellt (102-104).

Die zweithäufigste Lokalisation ist der Dickdarm mit 19 % – 31,5 %, hier meist das Kolon. Am seltensten ist der Magen betroffen (13 % – 25 %) (102-104).

Die Ergebnisse unserer Studie stimmen mit den Werten überein. Jedoch war das Ileum in unseren 38 Fällen besonders oft, der Magen hingegen besonders selten (n=1, iatrogene Perforation) betroffen.

Auch stimmen die Ergebnisse dahingehend überein, dass es sich im Großteil der Fälle um singuläre Perforationen handelte (8,104).

4.4 Perinatale Parameter

In unserer Studie waren 63 % (n=24) der 38 Kinder der Fallgruppe Buben. In der Subgruppe der Kinder mit Mekoniumtransportstörung bzw. -ileus (MTS) waren 73 % männlich, bei den Kindern mit SIP 29 % und bei den Kindern mit NEC 67 %. In der gesamten Fallgruppe betrug das mittlere Gestationsalter 26 Wochen (Median 26 Wochen; Range 23-31 Wochen). Das mittlere Geburtsgewicht betrug 877,7 g. (Median 814 g.; Range 370-1760 g.). Bei den Kindern mit MTS und SIP betrug das mittlere GA 26 Wochen, bei den Kindern mit NEC 27 Wochen. Die Kinder mit MTS waren mit durchschnittlich 806 g. am leichtesten, die Kinder mit NEC mit durchschnittlich 1029 g. am schwersten. Die Kinder mit SIP hatten ein mittleres Geburtsgewicht von 954 g.

Adesanya et al. (101) gelangten zu **ähnlichen Ergebnissen**. 63 % der VLBW-Kinder mit intestinaler Perforation waren männlich. Bei den Kindern mit NEC waren es 72 %, bei den Kindern mit SIP 48 % (101).

Auch in der Studie von Lee et al. (103) waren 71 % der untersuchten Frühgeborenen männlich (103).

Bei Wadhawan et al. (3) waren ebenfalls 64 % der untersuchten ELBW-Kinder mit SIP, und 58 % der ELBW-Kinder mit operativ behandelter NEC männlich. In der Gruppe der ELBW-Kinder ohne SIP oder NEC waren hingegen nur 49 % männlich, dies stellt einen statistisch signifikanten Unterschied dar (3).

In den Studien, die eine ähnliche Studienpopulation wie wir untersuchten (GA < 33 SSW oder VLBW-Kinder) zeigten die betroffenen Kinder **ähnliche perinatale Parameter** wie bei uns. Das mittlere Gestationsalter betrug zwischen 25 und 26,6 SSW (100,101,105). Bei den Kindern mit SIP betrug das mittlere Geburtsgewicht zwischen 670g und 929g (100,101,105). Bei den Kindern mit NEC betrug das mittlere Geburtsgewicht zwischen 700g und 841g (100,101). Die Werte des mittleren Geburtsgewicht liegen unter denen unserer Studie. Dies ist vermutlich dadurch zu erklären, dass in den zitierten Werken nur SIP und NEC als Perforationsursache angeführt werden, in unserer Studie aber auch andere Ursachen. So stellen bei uns die Kinder mit MTS die Gruppe mit dem niedrigsten Geburtsgewicht dar. Diese Kinder wären in einer anderen Studie wohl der Gruppe der SIP-Kinder zugeordnet worden, wodurch das mittlere Geburtsgewicht der SIP-Kinder gesenkt worden wäre.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung: Sowohl in unserer Arbeit, als auch in den zitierten Werken zeigt sich, dass männliche Frühgeborene häufiger eine Perforation des GIT erleiden, als weibliche Frühgeborene (3,101,103). Somit stellt das männliche Geschlecht einen Risikofaktor für die gastrointestinale Perforation dar.

Einige Arbeiten kommen zu dem Ergebnis, dass Frühgeborene mit gastrointestinaler Perforation innerhalb einer gewissen Kohorte im Durchschnitt ein niedrigeres Geburtsgewicht und niedrigeres Geburtsalter haben, als Frühgeborene ohne Perforation (2,3,7).

Analog zu unseren Ergebnissen zeigen auch andere Studien, dass Kinder mit SIP im Vergleich zu Kindern mit NEC ein niedrigeres Geburtsgewicht hatten (3,100,101). Das Gestationsalter betreffend, wurden unterschiedliche Ergebnisse gefunden. Während die meisten Autoren bei SIP-Kindern im Vergleich mit NEC ein niedrigeres mittleres Gestationsalter feststellten (2,3,101), beschrieben Shin et

al. (100) bei den NEC-Kindern ein niedrigeres mittleres Gestationsalter, wobei die Kinder mit NEC trotzdem ein höheres Geburtsgewicht hatten.

4.5 Neonatale Parameter

Bei der durchgeführten Fall-Kontroll-Studie wurde die Kontrollgruppe bezüglich des Geburtsjahrs, des Geburtsgewichts, des Geschlechts und des Geburtsalters an die Fallgruppe angeglichen. Es zeigte sich, dass die Kinder der Fallgruppe eine deutlich längere Krankenhausaufenthaltsdauer hatten (Mittelwert 121 vs. 84 Tage, $p = <0,001$), und dass die Kinder der Fallgruppe deutlich häufiger eine Late Onset Sepsis entwickelten (55 % vs. 21 %, $p = <0,001$). Für die Berechnung der Krankenhausaufenthaltsdauer wurden nur die Daten der Überlebenden berücksichtigt. Beim Parameter Late Onset Sepsis wurde die gesamte Fallgruppe berücksichtigt.

Wir vermuten, dass diese beiden Parameter in engem Zusammenhang miteinander stehen. Kinder, die eine lange Zeit im Krankenhaus verbringen, haben durch die erhöhte Keimlast im Krankenhaus ein erhöhtes Risiko eine Sepsis zu entwickeln. Und Kinder, die eine Late Onset Sepsis entwickeln, müssen zur Behandlung dieser länger im Krankenhaus bleiben. (106)

Ergebnisse anderer Studien:

In der Studie der belgischen Wissenschaftler Adant et al. (105) zeigten sich **ähnliche Werte** wie in unserer Studie. Die Kinder der Fallgruppe (VLBW-Kinder mit Spontaner Intestinaler Perforation) zeigten eine mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer von 114 Tagen, die Kinder der Kontrollgruppe eine mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer von 76 Tagen (105).

Auch bei Shah et al. (2) zeigten sich ähnliche Ergebnisse. In dieser Arbeit wurden die Daten von 1959 ELBW-Kindern analysiert. Es zeigte sich, dass Kinder mit SIP oder operativ behandelter NEC im Vergleich zu Kindern ohne SIP oder NEC signifikant höhere Raten an Komorbiditäten (u. a. Late Onset Sepsis) zeigten und signifikant mehr intensivmedizinische Leistungen (u. a. Krankenhausaufenthaltsdauer) benötigten. 44 % der Kinder mit operativ

behandelter NEC oder SIP und 22 % der Kinder ohne NEC oder SIP entwickelten eine LOS. Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer betrug 112 vs. 79 Tage (2).

Bei Adesanya et al. (101) entwickelten 30 % der Überlebenden VLBW-Kinder nach intestinaler Perforation eine Sepsis. Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer der Kinder mit Perforation bei NEC betrug 146 Tage, bei Kindern mit SIP 114 Tage. (101).

In der Arbeit von Wadhawan et al. (3) zeigten 62 % der ELBW-Kinder mit SIP und 64 % der ELBW-Kinder mit NEC eine Late Onset Sepsis. Nur 36 % der ELBW-Kinder ohne SIP oder NEC zeigten eine LOS ($p = <0,001$). Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer betrug 103 Tage (SIP) und 101 Tage (NEC) bzw. 81 Tage (Keine SIP/ NEC), hier wurden nur die Daten der Überlebenden herangezogen (3).

Zusammenfassung und Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse werden durch die Werte der oben zitierten Studien bestätigt. Kinder mit Perforation haben im Vergleich zu Kindern ohne Perforation eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer (2,3,105) und entwickeln häufiger eine Sepsis (2,3).

Die genauen Werte sind wegen der Unterschiede der Studiengruppen (Gestationsalter, Geburtsgewicht) und der unterschiedlichen Diagnosekriterien nur eingeschränkt miteinander vergleichbar.

Mit einer mittleren Krankenhausaufenthaltsdauer von 101 – 146 Tagen (2,3,101,103,105) und einer Rate an LOS von 30 % - 63 % (2,3,101,103) stimmen die Werte mit denen unserer Studie jedoch überein.

4.6 Mortalität

11 % der Fallgruppe (n=4) und 29 % (n=11) der Kontrollgruppe überlebten den neonatalen Krankenhaus - Erstaufenthalt nicht. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,022$).

Bei Analyse der Todesursachen zeigt sich, dass die GIT - Perforation in keinem der 4 Todesfälle der Fallgruppe die ausschlaggebende Ursache für den Tod des Kindes war. Viel mehr war es ein Zusammenspiel der unterschiedlichen Komplikationen der Frühgeburtlichkeit bzw. in zwei Fällen eine schwere Hirnblutung, die zum Tod führte. Ähnliche Todesursachen zeigten sich bei den Verstorbenen der Kontrollgruppe, wobei hier deutlich mehr Kinder von einer schweren Hirnblutung oder einer PVL (73 % der Todesfälle) betroffen waren als in der Fallgruppe.

Interpretation: Aus unseren Ergebnissen lässt sich ableiten, dass die GIT-Perforation einen eher untergeordneten Faktor bei den Todesursachen der Frühgeborenen darstellte. Die Haupt - Todesursache war die Frühgeburtlichkeit mit den vergesellschafteten Komplikationen, besonders der schweren Hirnblutung, selbst. Dass in unserer Studie deutlich mehr Kinder der Kontrollgruppe verstarben, ist wohl dem Zufall und der geringen Fallzahl an untersuchten Kindern geschuldet.

In der **Literatur** sind unterschiedliche Angaben zu diesem Thema zu finden.

Eicher et al. (107) beschreiben **keinen signifikanten Unterschied der Mortalität** zwischen der Fallgruppe (ELBW-Kinder mit chirurgisch behandelter SIP oder NEC) und der angeglichenen Kontrollgruppe. 18 % der Fallgruppe und 14 % der Kontrollgruppe starben (107).

Andere Studien fanden deutlich höhere Mortalitäten bei Kindern mit GIT-Perforation.

In der Studie von Shah et al. (2), in der die Daten von 1722 ELBW-Kindern untersucht wurden, verstarben 59 % der Kinder mit operativ behandelter NEC (n=121) und 53 % der Kinder mit SIP (n=55), während die Mortalität unter den Kindern ohne NEC oder SIP (n=1459) lediglich 23 % betrug. Die Mortalität der medikamentös behandelten NEC (n=87) war mit 39 % ebenfalls niedriger als die, der Kinder mit operativ behandelter NEC oder SIP (2).

Wadhawan et al. (3) beschrieben ähnliche Ergebnisse. Sie analysierten die Daten von 8938 ELBW-Kindern. 54 % der Kinder mit operativ behandelter NEC (n=472), 39 % der Kinder mit SIP (n=282) und 22 % der Kinder ohne NEC oder SIP (n=8184) verstarben vor Entlassung (3).

Adesanya et al. (101) beschrieben eine Mortalität von 26 % unter VLBW-Kindern mit intestinaler Perforation (101). Lee et al. (103) beschrieben eine Mortalität von 29 % unter Frühgeborenen mit GIT-Perforation. In der Studie von Asabe et al. (9) verstarben im Zeitraum 1998 – 2004 67 % der Kinder <1500g mit GIT-Perforation.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung: Somit liegen die Mortalitätsraten bei ELBW – Kindern zwischen 18 % - 59 %, wobei Kinder mit NEC jeweils etwas höhere Mortalitätsraten haben (2,3,107).

Für VLBW - Kinder werden mit 26 % und 67 % sehr unterschiedliche Raten angegeben (9,101).

Mit 11 % liegt die Mortalität in unserer Studie somit deutlich unter den Werten der anderen Studien.

4.7 Entwicklungsdiagnostik

Eine Entwicklungsdiagnostik wurde bei den überlebenden Kindern der Fall- und der Kontrollgruppe zu zwei Zeitpunkten erhoben und verglichen. Erstens im Alter von korrigiert zwei Jahren, und zweitens zum Zeitpunkt des letzten Eintrages des jeweiligen Kindes im Patientenarchiv. Dieser zweite Zeitpunkt lag bei der Fallgruppe durchschnittlich bei korr. 7 Jahren und 5 Monaten, bei der Kontrollgruppe bei durchschnittlich korr. 6 Jahren und 9 Monaten.

Im Alter von korrigiert zwei Jahren waren keine wesentlichen Unterschiede in der Entwicklung der Kinder beider Gruppen zu erheben.

Zum Zeitpunkt der letzten Entwicklungskontrolle konnten keine signifikanten Unterschiede erhoben werden. Es zeigte sich jedoch die Tendenz, dass

Frühgeborene mit GIT-Perforation eine schlechtere kognitive Entwicklung zeigen, als Frühgeborene ohne Perforation ($p=0,053$).

In der körperlichen Entwicklung zeigte sich zu beiden Zeitpunkten kein Unterschied zwischen den FG der Fall- und Kontrollgruppe.

Ergebnisse anderer Studien:

Eicher et al. (107) konnten in einer Fall - Kontrollstudie keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Fallgruppe (ELBW-Kinder mit chirurgisch behandelte SIP oder NEC) und der angelegenen Kontrollgruppe bezüglich der neurologischen Entwicklung der Kinder feststellen. Sie folgerten daraus, dass die Ursache der Entwicklungsverzögerung eher in der Frühgeburtlichkeit, als in der GIT-Perforation liege (107).

Amerikanische Studien mit großen Fallzahlen bei ELBW-Kindern gelangten zu **anderen Ergebnissen.**

Shah et al. (2) berichten, dass die körperliche Entwicklung bei Kindern mit SIP, operativ behandelte NEC, NEC und Kindern ohne NEC oder SIP gleich war. In der kognitiven Entwicklung schnitten die Kinder ohne SIP oder NEC aber deutlich besser ab. Zwischen den einzelnen Perforationsursachen konnte kein Unterschied erkannt werden Die Entwicklungskontrolle wurde im korrigierten Alter von 18 – 22 Monaten durchgeführt (2).

Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten auch Wadhawan et al. (3) Auch sie untersuchten die Entwicklung der ELBW - Kinder im korrigierten Alter von 18 – 22 Monaten. Hier schnitten die Kinder mit SIP und operativ behandelte NEC sowohl in der körperlichen als auch in der kognitiven Entwicklung deutlich schlechter ab. Zwischen SIP und operativ behandelte NEC konnte wiederum kein Unterschied gefunden werden (3).

Schlussfolgerung: Wir vermuten, dass in unserer Studie eine größere Fallzahl zu deutlicheren, signifikanten Unterschieden in der kognitiven Entwicklung zwischen den Kindern mit und ohne GIT-Perforation geführt hätte. Diese Vermutung wird durch die Arbeiten von Shah et al. (2) und Wadhawan et al. (3) bekräftigt.

4.8 Stärken und Limitationen der Studie

Aufgrund der relativ geringen Patientenzahl konnte sehr genau auf die einzelnen Fälle eingegangen werden. Es erfolgte eine sehr sorgfältige Aufarbeitung und es wurden sehr viele unterschiedliche Parameter erhoben.

Die Studie verfügt mit 17 Jahren über einen langen Studienzeitraum. Das entwicklungsdiagnostische Follow-Up erfolgte zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Entwicklung der Kinder wurde bis in ein Alter von durchschnittlich 7 – 8 Jahren verfolgt. Die Follow-Up Raten waren mit > 96 % sehr hoch.

Durch das Studiendesign der Fall – Kontroll Studie können die Fallgruppe und die angeglichene Kontrollgruppe sehr gut miteinander verglichen werden.

Es handelt sich um eine single-center Studie. Dadurch ist auch die relativ geringe Fallzahl zu erklären, welche die bedeutendste Limitation der Studie darstellt. Dadurch werden die Beurteilung und Interpretation mancher Ergebnisse, besonders entwicklungsdiagnostischer Details, problematisch.

Des Weiteren handelt es sich um eine rein retrospektive Datenauswertung. Somit liegt die Aussagekraft der Studie unter der einer prospektiven Studie.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Sakellaris G, Partalis N, Dede O, Alegakis A, Seremeti C, Korakaki E, et al. Gastrointestinal perforations in neonatal period: experience over 10 years. *Pediatr Emerg Care* 2012 Sep;28(9):886-888.
- (2) Shah TA, Meinzen-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 Jul;32(7):552-558.
- (3) Wadhawan R, Oh W, Hintz SR, Blakely ML, Das A, Bell EF, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants with spontaneous intestinal perforation or surgical necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2014 Jan;34(1):64-70.
- (4) Bohler T, Bruder I, Ruef P, Arand J, Teufel M, Mohrmann M, et al. Necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation in neonatal intensive care units in the state of baden-wuerttemberg, Germany. *Pediatr Rep* 2014 Feb 17;6(1):5194.
- (5) Sarac M, Bakal U, Aydin M, Tartar T, Orman A, Taskin E, et al. Neonatal Gastrointestinal Perforations: the 10-Year Experience of a Reference Hospital. *Indian J Surg* 2017 Oct;79(5):431-436.
- (6) Sato M, Hamada Y, Kohno M, Ise K, Uchida K, Ogata H, et al. Neonatal gastrointestinal perforation in Japan: a nationwide survey. *Pediatr Surg Int* 2017 Jan;33(1):33-41.
- (7) Shah J, Singhal N, da Silva O, Rouvinez-Bouali N, Seshia M, Lee SK, et al. Intestinal perforation in very preterm neonates: risk factors and outcomes. *J Perinatol* 2015 Aug;35(8):595-600.
- (8) Annigeri VM, Kulkarni V, Annigeri RV, Maralihalli M, Halgeri AB, Joshi SN. Gastrointestinal Perforation in Neonates. *Karnataka Paediatric Journal* 2013;Vol. 28(No. 4 Oct. - Dec.):140-146.
- (9) Asabe K, Oka Y, Kai H, Shirakusa T. Neonatal gastrointestinal perforation. *Turk J Pediatr* 2009 May-Jun;51(3):264-270.
- (10) Hakan N, Aydin M, Erdogan D, Cavusoglu Y, Dursun A, Zenciroglu A, et al. Neonatal gastrointestinal perforations: a 7-year single center experience at a tertiary neonatal intensive care unit in Turkey. ; 2013.
- (11) Resch B, Mayr J, Kuttinig-Haim M, Reiterer F, Ritschl E, Muller W. Spontaneous gastrointestinal perforation in very-low-birth-weight infants--a rare complication in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Surg Int* 1998 Mar;13(2-3):165-167.

(12) Bartmann P, Gortner L, Berner R, Ross R. Kapitel 6. Erkrankungen in der Neugeborenenperiode. In: Gortner L, Meyer S, editors. Duale Reihe Pädiatrie. 5.th ed. Stuttgart: Thieme; 2018. p. 115-126.

(13) STATISTIK AUSTRIA, Statistik der natürlichen Bevölkerungsbewegung. Lebendgeborene (mit inländischem Geburtsort) nach ausgewählten medizinischen Merkmalen seit 2008. 2019; Available at: www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/medizinische_und_sozialmedizinische_merkmale/110619.html. Accessed 09/10, 2019.

(14) Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 2008 Apr 17;358(16):1700-1711.

(15) STATISTIK AUSTRIA, Statistik der natürlichen Bevölkerungsbewegung. Frühgeborene seit 1984. 2019; Available at: www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/medizinische_und_sozialmedizinische_merkmale/066971.html. Accessed 09/10, 2019.

(16) Torchin H, Ancel PY. Epidemiology and risk factors of preterm birth. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016 Dec;45(10):1213-1230.

(17) STATISTIK AUSTRIA. Medizinische und sozialmedizinische Merkmale von Geborenen - Frühgeborene. 2019; Available at: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/medizinische_und_sozialmedizinische_merkmale/index.html. Accessed 09/11, 2019.

(18) Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012 Jun 9;379(9832):2151-2161.

(19) Huddy CL, Johnson A, Hope PL. Educational and behavioural problems in babies of 32-35 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001 Jul;85(1):F23-8.

(20) Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004 Aug;114(2):372-376.

(21) Belizan JM, Hofmeyr J, Buekens P, Salaria N. Preterm birth, an unresolved issue. *Reprod Health* 2013 Nov 15;10(1):58-4755-10-58.

(22) Moutquin J, Milot-Roy V, Irion O. Preterm Birth Prevention: Effectiveness of Current Strategies. *Journal SOGC* 1996 June 1996;18(6):571-588.

(23) Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG* 2003 Apr;110 Suppl 20:30-33.

- (24) Speer CP. Kapitel 7. Neonatologie. In: Speer CP, Gahr M, editors. Pädiatrie. 4.th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013. p. 125-191.
- (25) STATISTIK AUSTRIA, Statistik der natürlichen Bevölkerungsbewegung. Lebendgeborene (mit inländischem Geburtsort) 2018 nach Schwangerschaftsdauer und weiteren Merkmalen. 2019; Available at: www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/medizinische_und_sozialmedizinische_merkmale/110635.html. Accessed 09/12, 2019.
- (26) Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. Preterm birth: Causes, Consequences and Prevention. 2007.
- (27) Herting E, Hübler A, Zemlin M. Kapitel 5. Kinder mit besonderen Risiken. In: Jorch G, Hübler A, editors. Neonatologie - Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen. 1.th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 70-85.
- (28) STATISTIK AUSTRIA, Statistik der natürlichen Bevölkerungsbewegung. Lebendgeborene (mit inländischem Geburtsort) seit 2003 nach Schwangerschaftsdauer und weiteren Merkmalen. 2019; Available at: http://www.statistik.at/wcm/idc/idcplg?IdcService=GET_PDF_FILE&RevisionSelectionMethod=LatestReleased&dDocName=110631. Accessed 09/10, 2019.
- (29) STATISTIK AUSTRIA, Statistik der natürlichen Bevölkerungsbewegung. Lebendgeborene (mit inländischem Geburtsort) seit 2000 nach Geburtsgewicht und weiteren Merkmalen. 2019; Available at: http://www.statistik.at/wcm/idc/idcplg?IdcService=GET_PDF_FILE&RevisionSelectionMethod=LatestReleased&dDocName=110630. Accessed 09/10, 2019.
- (30) Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS, Whitfield MF, et al. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA* 2003 Mar 5;289(9):1124-1129.
- (31) Wen YH, Yang HI, Chou HC, Chen CY, Hsieh WS, Tsou KI, et al. Association of Maternal Preeclampsia with Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Very-Low-Birth-Weight Infants. *Sci Rep* 2019 Sep 13;9(1):13212-019-49561-8.
- (32) Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S. Respiratory distress of the term newborn infant. *Paediatr Respir Rev* 2013 Mar;14(1):29-36; quiz 36-7.
- (33) Warren JB, Anderson JM. Newborn respiratory disorders. *Pediatr Rev* 2010 Dec;31(12):487-95; quiz 496.

- (34) Ainsworth SB. Pathophysiology of neonatal respiratory distress syndrome: implications for early treatment strategies. *Treat Respir Med* 2005;4(6):423-437.
- (35) Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007 Nov 8;357(19):1946-1955.
- (36) Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006 Oct;11(5):354-362.
- (37) Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr* 2002 Feb;140(2):171-176.
- (38) Compornolle V, Brusselmans K, Acker T, Hoet P, Tjwa M, Beck H, et al. Loss of HIF-2 α and inhibition of VEGF impair fetal lung maturation, whereas treatment with VEGF prevents fatal respiratory distress in premature mice. *Nat Med* 2002 11/01;8.
- (39) Lassus P, Ristimaki A, Ylikorkala O, Viinikka L, Andersson S. Vascular endothelial growth factor in human preterm lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 May;159(5 Pt 1):1429-1433.
- (40) Lassus P, Turanlahti M, Heikkila P, Andersson LC, Nupponen I, Sarnesto A, et al. Pulmonary vascular endothelial growth factor and Flt-1 in fetuses, in acute and chronic lung disease, and in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Nov 15;164(10 Pt 1):1981-1987.
- (41) Hummler H, Gortner L, Rüdiger M, Schulze A, Poets C, Brockmann P, et al. Kapitel 10. Respiratorische Erkrankungen. In: Jorch G, Hübler A, editors. *Neonatologie - Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen*. 1.th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 163-225.
- (42) Ambalavanan N, Carlo WA. Ventilatory strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006 Aug;30(4):192-199.
- (43) Biniwale MA, Ehrenkranz RA. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006 Aug;30(4):200-208.
- (44) Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005 Dec;116(6):1353-1360.
- (45) Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006 Aug;30(4):227-232.
- (46) Kliegman RM, Fanaroff AA. Neonatal Necrotizing Enterocolitis: A Nine-Year Experience. I. Epidemiology and Uncommon Observations. *PEDS* 1981 07/01; 9/30;135(7):603-607.

- (47) Emanuel B, Zlotnik P, Raffensperger JG. Perforation of the gastrointestinal tract in infancy and childhood. *Surg Gynecol Obstet* 1978 Jun;146(6):926-928.
- (48) Lieser U, Eckoldt-Wolke F, Segerer H. Kapitel 14. Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes. In: Jorch G, Hübler A, editors. *Neonatalogie - Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen*. 1st ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 335-364.
- (49) Gander JW, Berdon WE, Cowles RA. Iatrogenic esophageal perforation in children. *Pediatr Surg Int* 2009 May;25(5):395-401.
- (50) Mintz AC, Applebaum H. Focal gastrointestinal perforations not associated with necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr Surg* 1993 Jun;28(6):857-860.
- (51) Messina M, Molinaro F, Ferrara F, Messina G, Di Maggio G. Idiopathic spontaneous intestinal perforation: a distinct pathological entity in the preterm infant. *Minerva Pediatr* 2009 Aug;61(4):355-360.
- (52) Fasching G, Mayr J. Kapitel 11. Spontane intestinale Perforation. In: Mayr J, Fasching G, editors. *Akutes Abdomen im Kindes- und Jugendalter*. 1st ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2018. p. 131-137.
- (53) Ducey J, Owen A, Coombs R, Cohen M. Vasculitis as part of the fetal response to acute chorioamnionitis likely plays a role in the development of necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation in premature neonates. *Eur J Pediatr Surg* 2015 Jun;25(3):284-291.
- (54) Chan KY, Leung FW, Lam HS, Tam YH, To KF, Cheung HM, et al. Immunoregulatory protein profiles of necrotizing enterocolitis versus spontaneous intestinal perforation in preterm infants. *PLoS One* 2012;7(5):e36977.
- (55) 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 Jun 15;(6):CD006182. doi(6):CD006182.
- (56) Kim ES, Brandt ML, Garcia-Prats JA, Kim MS. Spontaneous intestinal perforation of the newborn. *UpToDate Wolters Kluwer Health* 2013.
- (57) Tiwari C, Sandlas G, Jayaswal S, Shah H. Spontaneous intestinal perforation in neonates. *Journal of neonatal surgery* 2015 04/01;4(2):14-14.
- (58) Tam AL, Camberos A, Applebaum H. Surgical decision making in necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation: predictive value of radiologic findings. *J Pediatr Surg* 2002 Dec;37(12):1688-1691.
- (59) Henry MC, Moss RL. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2008 May;17(2):98-109.

- (60) 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 May 25;354(21):2225-2234.
- (61) Blakely ML, Lally KP, McDonald S, Brown RL, Barnhart DC, Ricketts RR, et al. Postoperative outcomes of extremely low birth-weight infants with necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation: a prospective cohort study by the NICHD Neonatal Research Network. *Ann Surg* 2005 Jun;241(6):984-9; discussion 989-94.
- (62) Chiu B, Pillai SB, Almond PS, Beth Madonna M, Reynolds M, Luck SR, et al. To drain or not to drain: a single institution experience with neonatal intestinal perforation. *J Perinat Med* 2006;34(4):338-341.
- (63) Drewett MS, Burge DM. Recurrent neonatal gastro-intestinal problems after spontaneous intestinal perforation. *Pediatr Surg Int* 2007 Nov;23(11):1081-1084.
- (64) Attridge J, Herman AC, Gurka M, P Griffin, M., Mcgahren E, V Gordon, P. Discharge outcomes of extremely low birth weight infants with spontaneous intestinal perforations. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2006 01/01;26:49-54.
- (65) Hunter CJ, Chokshi N, Ford HR. Evidence vs experience in the surgical management of necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation. *Journal of Perinatology* 2008 05/01;28(1):S14-S17.
- (66) Updegrave K. Necrotizing enterocolitis: the evidence for use of human milk in prevention and treatment. *J Hum Lact* 2004 Aug;20(3):335-339.
- (67) Martin CR, Walker WA. Intestinal immune defences and the inflammatory response in necrotising enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006 Oct;11(5):369-377.
- (68) Gfroerer S, Fiegel H, Schloesser RL, Rolle U. Primary laparotomy is effective and safe in the treatment of necrotizing enterocolitis. *World J Surg* 2014 Oct;38(10):2730-2734.
- (69) Stanford A, Upperman JS, Boyle P, Schall L, Ojimba JI, Ford HR. Long-term follow-up of patients with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2002 Jul;37(7):1048-1050; discussion 1048-1050.
- (70) Fasching G, Mayr J. Kapitel 12. Nekrotisierende Enterokolitis. In: Mayr J, Fasching G, editors. *Akutes Abdomen im Kindes- und Jugendalter*. 1st ed. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2018. p. 139-150.
- (71) Buescher ES. Host defense mechanisms of human milk and their relations to enteric infections and necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21(2):247-262.
- (72) Niemarkt HJ, de Meij TG, van de Velde, Mirjam E, van der Schee, Marc P, Van Goudoever JB, Kramer BW, et al. Necrotizing enterocolitis: a clinical review

on diagnostic biomarkers and the role of the intestinal microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(2):436-444.

(73) KastenberG ZJ, Sylvester KG. The surgical management of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 2013 Mar;40(1):135-148.

(74) Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986 Feb;33(1):179-201.

(75) Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978 Jan;187(1):1-7.

(76) Horwitz JR, Lally KP, Cheu HW, Vazquez WD, Grosfeld JL, Ziegler MM. Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: a multicenter review. *J Pediatr Surg* 1995;30(7):994-999.

(77) Ein SH, Shandling B, Wesson D, Filler RM. A 13-year experience with peritoneal drainage under local anesthesia for necrotizing enterocolitis perforation. *J Pediatr Surg* 1990;25(10):1034-1037.

(78) Janik JS, Ein SH. Peritoneal drainage under local anesthesia for necrotizing enterocolitis (NEC) perforation: a second look. *J Pediatr Surg* 1980;15(4):565-568.

(79) Necrotizing enterocolitis—surgical management. *Seminars in Neonatology*: Elsevier; 1997.

(80) Kieszewetter WB, Taghizadeh F, Bower RJ. Necrotizing enterocolitis: is there a place for resection and primary anastomosis? *J Pediatr Surg* 1979 Jun;14(3):360-363.

(81) Pokorny WJ, Garcia-Prats JA, Barry YN. Necrotizing enterocolitis: incidence, operative care, and outcome. *J Pediatr Surg* 1986;21(12):1149-1154.

(82) 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 Jun;161(6):583-590.

(83) Paradiso VF, Briganti V, Oriolo L, Coletta R, Calisti A. Meconium obstruction in absence of cystic fibrosis in low birth weight infants: an emerging challenge from increasing survival. *Ital J Pediatr* 2011 Nov 14;37:55-7288-37-55.

(84) Garza-Cox S, Keeney SE, Angel CA, Thompson LL, Swischuk LE. Meconium obstruction in the very low birth weight premature infant. *Pediatrics* 2004 Jul;114(1):285-290.

(85) Dimmitt RA, Moss RL. Meconium diseases in infants with very low birth weight. *Semin Pediatr Surg* 2000 May;9(2):79-83.

- (86) Emil S, Nguyen T, Sills J, Padilla G. Meconium obstruction in extremely low-birth-weight neonates: guidelines for diagnosis and management. *J Pediatr Surg* 2004 May;39(5):731-737.
- (87) Mayr J, Fasching G. Malrotation und Volvulus. In: Mayr J, Fasching G, editors. *Akutes Abdomen im Kindes- und Jugendalter: Grundlagen - Diagnose - Erstversorgung - Therapie* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 151-159.
- (88) Engelmann G, Wirth S, Dockter G, Sitzmann FC. Kapitel 11. Gastroenterologie und Hepatologie. In: Gortner L, Meyer S, editors. *Duale Reihe Pädiatrie*. 5th ed. Stuttgart: Thieme; 2018. p. 265-320.
- (89) Yanez R, Spitz L. Intestinal malrotation presenting outside the neonatal period. *Arch Dis Child* 1986 Jul;61(7):682-685.
- (90) Shimanuki Y, Aihara T, Takano H, Moritani T, Oguma E, Kuroki H, et al. Clockwise whirlpool sign at color Doppler US: an objective and definite sign of midgut volvulus. *Radiology* 1996 Apr;199(1):261-264.
- (91) Hsiao M, Langer JC. Surgery for suspected rotation abnormality: selection of open vs laparoscopic surgery using a rational approach. *J Pediatr Surg* 2012;47(5):904-910.
- (92) Stahlmann N, Rapp M, Herting E, Thyen U. Outcome of Extremely Premature Infants at Early School Age: Health-Related Quality of Life and Neurosensory, Cognitive, and Behavioral Outcomes in a Population-Based Sample in Northern Germany. *Neuropediatrics* 2009 08/01;40:112-9.
- (93) Robel-Tillig E. Kapitel 19.6 Perinatale Hirnschädigungen beim Frühgeborenen. In: Jorch G, Hübler A, editors. *Neonatologie - Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen*. 1st ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 490-494.
- (94) McCrea HJ, Ment LR. The Diagnosis, Management, and Postnatal Prevention of Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Neonate. *Clinics in Perinatology* 2008 December 2008;35(4):777-792.
- (95) Kirks DR, Bowie JD. Cranial ultrasonography of neonatal periventricular/intraventricular hemorrhage: who, how, why and when? *Pediatr Radiol* 1986;16(2):114-119.
- (96) Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978 Apr;92(4):529-534.
- (97) Volpe JJ editor. *Neurology of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008.

- (98) Soria-Pastor S, Gimenez M, Narberhaus A, Falcon C, Botet F, Bargallo N, et al. Patterns of cerebral white matter damage and cognitive impairment in adolescents born very preterm. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2008 November 2008;26(7):647-654.
- (99) Kawase Y, Ishii T, Arai H, Uga N. Gastrointestinal perforation in very low-birthweight infants. *Pediatr Int* 2006 Dec;48(6):599-603.
- (100) Shin SH, Kim EK, Yoo H, Choi YH, Kim S, Lee BK, et al. Surgical Necrotizing Enterocolitis versus Spontaneous Intestinal Perforation in White Matter Injury on Brain Magnetic Resonance Imaging. *Neonatology* 2016;110(2):148-154.
- (101) Adesanya OA, O'Shea TM, Turner CS, Amoroso RM, Morgan TM, Aschner JL. Intestinal perforation in very low birth weight infants: growth and neurodevelopment at 1 year of age. *J Perinatol* 2005 Sep;25(9):583-589.
- (102) Hyginus EO, Jideoffor U, Victor M, N OA. Gastrointestinal perforation in neonates: aetiology and risk factors. *J Neonatal Surg* 2013 Jul 1;2(3):30-Sep.
- (103) Lee DK, Shim SY, Cho SJ, Park EA, Lee SW. Comparison of gastric and other bowel perforations in preterm infants: a review of 20 years' experience in a single institution. *Korean J Pediatr* 2015 Aug;58(8):288-293.
- (104) Kuremu RT, Hadley GP, Wiersma RM. Gastrointestinal tract perforation in neonates. *Trop Doct* 2007 Jan;37(1):1-3.
- (105) Adant I, Miserez M, Naulaers G, Carkeek K, Ortibus E, Aerts R, et al. Long-term outcomes of very low birth weight infants with spontaneous intestinal perforation: A retrospective case-matched cohort study. *J Pediatr Surg* 2019 Apr 26.
- (106) Gray J, Richardson D, McCormick M, Goldmann D. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia among very low birthweight infants: relation to admission illness severity, resource use and outcome. *Pediatrics* 1995(95):225-30.
- (107) Eicher C, Seitz G, Bevot A, Moll M, Goelz R, Arand J, et al. Surgical management of extremely low birth weight infants with neonatal bowel perforation: a single-center experience and a review of the literature. *Neonatology* 2012;101(4):285-292.