Diplomarbeit

Mekoniumtransportstörung bei extremen Frühgeborenen

Ist die Abdomen-Röntgenaufnahme ein Indikator für die chirurgische Therapie?

eingereicht von

Lucia Kostolaniova

Geb. Dat.: 16.2.1988

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde (Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie

unter der Anleitung von

Univ.- Prof. Dr. Peter H. Schober

und Zweitbetreuerin

Ass. Prof. Dr. Paola Zaupa

Graz, am 14.04.2014

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 14.04.2014

Lucia Kostolaniova

Anmerkung:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf eine geschlechterspezifische Differenzierung verzichtet. Jedoch möchte ich ausdrücklich festhalten, dass die bei Personen verwendete maskuline Form im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für beide Geschlechter gilt.

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mir bei der Erstellung meiner Diplomarbeit geholfen haben. Besonders bedanken, möchte ich mich bei meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben und sechs Jahre lang meine „Vorprüfungslaunen“ mit Humor toleriert haben.

Mein Dank gilt auch meinem Freund Johannes, der mir immer zur Seite stand und mich mit viel Liebe und Geduld durch das Studium begleitet hat. Vielen Dank auch für den technischen Support und das Korrekturlesen der Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Univ.- Prof. Dr. Peter H. Schober und Ass. Prof. Dr. Paola Zaupa bedanken, die mich während meiner Diplomarbeit betreut und tatkräftig unterstützt haben. Danke auch an Univ.- Prof. Dr. Erich Sorantin für die Hilfe bei vielen radiologischen Fragestellungen und Univ.- Prof. Dr. Friedrich Reiterer für die Bereitstellung der Daten von der Neonatologie.

Nicht zuletzt möchte ich mich auch bei meinen Studienkollegen für die lustige Zeit auf der Universität und die gegenseitige Motivation bedanken.

Zusammenfassung

Einleitung

Der Fortschritt in der Perinatalmedizin hat dazu geführt, dass sich die Überlebensrate von Frühgeborenen stark erhöht hat. Allerdings treten bei diesen Frühgeborenen bestimmte Erkrankungen aufgrund der Unreife der meisten Organe auf. Ein häufiges Krankheitsbild stellt die Mekoniumtransportstörung dar. Nicht selten führt sie zu einem Ileusbild, welches in manchen Fällen eine chirurgische Therapie benötigt. Die oft schwere chirurgische Entscheidung wird aufgrund klinischen, laborchemischen und radiologischen Parametern getroffen. In den letzten Jahren wurde nach Methoden gesucht, um diese Entscheidung zu erleichtern.

Material und Methoden

In dieser Studie wurde anhand von 152 Fällen retrospektiv erfasst, ob es eine Korrelation zwischen dem Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge und chirurgischen und/oder konservativen Behandlungen gibt. Es wurden alle anamnestischen und problembezogenen Daten von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g, bei denen zwischen 2002 und 2010 eine Mekoniumtransportstörung diagnostiziert wurde, analysiert. Des weiteren wurden alle aufgenomennen Röntgenbilder vermessen und in eine Beziehung mit der Therapiewahl, Diagnose und Mortalität gestellt.

Ergebnisse

21 Patienten wurden operiert und 11 Patienten sind verstorben. Verstorbene Patienten zeigten unabhängig von der Therapiewahl den kleinsten mittleren Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge von 8,75 mm. Der höchste mittlere Durchmesser von 13,6 mm wurde bei den Patienten, die operiert wurden und überlebt haben, festgestellt.

Diskussion

Die verstorbenen Kinder zeigten unabhängig von der Therapiewahl ähnliche Ergebnisse bezüglich des Geburtsgewichts und dem Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge. Ein nicht zu erwartendes Ergebnis zeigte der Vergleich zwischen den operierten Patienten, die verstorben sind und den operierten Patienten, die überlebt haben. Hier zeigten die verstorbenen Frühgeborenen eine geringere Dilatation des Darmes im Gegensatz zu den Frühgeborenen, die überlebt hatten. Dies erklären wir uns durch das niedrige Geburtsgewicht und eine erhöhte Komorbidität der verstorbenen Frühgeborenen.

Abstract

Introduction

Improvements in perinatal care have led to increased survival rates of very premature infants. It has been observed that a lot of these premature newborns develop diseases due to the immaturity of the organs. Delayed meconium passage is a typical condition for immature newborns. This condition can lead to ileus and some cases need to be treated with a surgery. The decision for or against the surgery is based on clinical, laboratory chemical and radiological parameters. In recent years many studies have beed conducted to find methods to make this decision easier.

Material and Methods

All premature infants with a birth weight under 1500 g presenting with delayed meconium passage over an 8-year period were reviewed retrospectively. The study was undertaken to show if there is a relation between the diameter of the maximal dilated bowel loop und the need for a surgery.

Results

21 patients underwent a surgery. 11 patients died. Deceased premature infants had the smallest diameter of the most dilated intestinal loop with the size of 8.75 mm, independent of the therapy. The biggest diameter (13.6 mm) was measured for the patients who underwent a surgery and survived.

Conclusion

Deceased premature infants demonstrated independent of the therapy similar results relating to the birth weight and diameter of the most dilated intestinal loop. We did not expect the fact that the patients who underwent a surgery and survived had a bigger diameter of the most dilated intestinal loop (measured before the surgery) compared to the diameter of patients who died. We assume that deceased premature infants died because of the extremely low birth weight and the comorbidity.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung iii

Zusammenfassung iv

Abstract v

Abkürzungen ix

Abbildungsverzeichnis x

Tabellenverzeichnis xii

Vorwort xiii

1 Einleitung 1

1.1 Definitionen von Neugeborenen und Frühgeborenen 1

1.1.1 Einteilung nach dem Gestationsalter (GA) 1

1.1.2 Einteilung nach dem Geburtsgewicht (GG) 1

1.1.3 Einteilung nach dem Verhältnis zwischen GA und GG 1

1.2 Embryologie des Gastrointestinaltrakts 2

1.3 Motilität des Gastrointestinaltrakts 3

1.3.1 Das enterische Nervensystem 4

1.3.2 Gastrointestinale Hormone 4

1.3.3 Muskulatur 5

1.3.4 Schrittmacherzellen 5

1.4 Physiologische Entwicklung des Gastrointestinaltrakts 6

1.4.1 Motilität 6

1.4.2 Verdauung und Absorption 6

1.4.3 Abwehr 7

1.5 Mekonium 7

1.5.1 Definition und Zusammensetzung 7

1.5.2 Mekoniumabgang 8

1.6 Mekoniumtransportstörung 9

1.6.1 Mekoniumobstruktion und Mekoniumileus 10

1.6.1.1 Definition 10
1.6.1.2 Ätiologie und Pathogenese 10
1.6.1.3 Klinik 11
1.6.1.4 Diagnostik 11
1.6.1.5 Therapie 13
1.6.1.6 Differentialdiagnosen und Komplikationen 15
1.7 Nekrotisierende Enterokolitis 16
1.7.1 Definition 16
1.7.2 Ätiologie und Pathogenese 16
1.7.3 Klinik 18
1.7.4 Diagnostik 19
1.7.4.1 Bildgebung 19
1.7.4.2 Laborchemische Untersuchung 20
1.7.5 Stadieneinteilung 21
1.7.6 Therapie 21
1.7.6.1 Konservative Therapie 21
1.7.6.2 Operative Therapie 23
1.7.7 Differentialdiagnosen und Komplikationen 25
1.8 Bildgebende Diagnostik: Röntgen 26
1.8.1 Röntgenstrahlung 26
1.8.2 Röntgenbild 27
1.8.3 Röntgenuntersuchung des Abdomens 27
1.8.4 Strahlenbiologie 28
1.8.4.1 Relevante Dosiswerte 28
1.8.4.2 Besonderheiten des Strahlenschutzes in der Kinderradiologie 29

2 Material und Methoden 31

3 Ergebnisse 35
3.1 Auswertung der anamnestischen und problembezogenen Daten 35
3.1.1 Patientengruppe 35
3.1.2 Geburtsgewicht und Geburtsgröße 36
3.1.3 Schwangerschaftswoche bei der Geburt 37
3.1.4 Mehrfachschwangerschaft 39
3.1.5 Geburtsart 39
3.1.6 APGAR- Score 40
3.1.7 Mekoniumabgang 43
3.1.8 Übergangsstuhlabgang 44
3.1.9 Therapiewahl 45

3.1.10 Endgültige Diagnose und Ausgang 48
3.2 Auswertung der Röntgendaten 51
3.2.1 Durchmesser der Darmschlingen und Therapiewahl 52
3.2.2 Durchmesser der Darmschlingen und Enddiagnose 55
3.2.3 Durchmesser der Darmschlingen, Therapiewahl und Mortalität . 56

4 Diskussion **62**

Abkürzungen

GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
LBW	Low birth weight infants
VLBW	Very low birth weight infants
ELBW	Extremely low birth weight infants
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
LT	Lebenstag
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
NSAID	Nicht-steroidale Entzündungshemmer
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor
PAF	Plättchen aktivierender Faktor
ENS	Das enterische Nervensystem
SSW	Schwangerschaftswoche
CF	Zystische Fibrose
DIC	Disseminierte Intravasale Koagulopathie
MKTS	Mekoniumtransportstörung

Abbildungsverzeichnis

1 Physiologische Darmdrehung 3
2 Intraoperative Aufnahme des Mekoniums 8
3 Abdomenröntgen mit dilatierten Darmschlingen ohne Kontrastmittel . 12
4 Abdomenthoraxröntgen mit dilatierten Darmschlingen mit Kontrastmittel 13
5 Dilatierte Darmschlinge gefüllt mit Mekonium 14
6 Intraoperative Aufnahme einer Mekoniumtransportstörung 14
7 Intraoperative Aufnahme einer Perforation 14
8 Therapiealgorithmus NEC 15
9 Pathophysiologie von NEC 16
10 Mikroskopische Aufnahmen des Dünndarmes eines an NEC erkrankten Säuglings 17
11 Pneumatosis intestinalis 19
12 Pneumoperitoneum 20
13 Intraoperative Aufnahme einer NEC (1) 24
14 Intraoperative Aufnahme einer NEC (2) 24
15 Schema Röntgenstrahlung 26
16 Relatives Risiko einer tödlichen Krebserkrankung nach Strahlenexposition 30

17 Rückenlage mit Kontrastmittel 33
18 Linke Seitenlage mit Kontrastmittel 33
19 Rückenlage ohne Kontrastmittel 34
20 Linke Seitenlage ohne Kontrastmittel 34

21 Graphische Darstellung der Geschlechterverteilung 36
22 Verteilung der Schwangerschaftswoche bei der Geburt 37
23 Verhältnis zwischen der Schwangerschaftswoche und dem Geburtsgewicht 38
24 Verhältnis zwischen Einlingsschwangerschaften und Mehrlingsschwangerschaften 39
25 Vergleich der Entbindungsarten 40
26 Verteilung der APGAR- Werte 1 Minute nach der Geburt 41
27 Verteilung der APGAR- Werte 5 Minuten nach der Geburt 42
28 Verteilung der APGAR- Werte 10 Minuten nach der Geburt 42

29 Graphische Darstellung der Verteilung des Übergangsstuhlabgangs bezogen auf den Lebenstag 44
30 Zusammenhang zwischen der Therapiewahl und dem Geburtsgewicht . 46
31 Zeitpunkt der Operation 47
32 Operationsindikation 48
33 Zusammenhang zwischen der Enddiagnose und dem Geburtsgewicht . . 50
34 Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der Mortalität . . . 50
35 Anzahl der durchgeführten Röntgenuntersuchungen 51
36 Häufigkeit des Vorkommens der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge bei allen Frühgeborenen 52
37 Häufigkeit des Vorkommens der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge bei nicht operierten Frühgeborenen 53
38 Häufigkeit des Vorkommens der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge bei operierten Frühgeborenen 54
39 Häufigkeit des Vorkommens der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge bei Frühgeborenen mit der Diagnose Mekoniumtransportstörung 55
40 Häufigkeit des Vorkommens der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge bei der Gruppe 1 56
41 Häufigkeit des Vorkommens der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge bei der Gruppe 2 57
42 Häufigkeit des Vorkommens der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge bei der Gruppe 3 57
43 Häufigkeit des Vorkommens der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge bei der Gruppe 4 58
44 Häufigkeit des Vorkommens der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge bei der Gruppe 1 - 4 60
45 Häufigkeit des Vorkommens der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge bei der Gruppe 1 - 4 61

Tabellenverzeichnis

1 Motilitätsmuster im Gastrointestinaltrakt 5
2 Ergebnisse der Studie von Jhaveri und Kumar 9
3 Richtlinien für die Diagnose der Mekoniumobstruktion 12
4 Modifizierte Bell Klassifikation der NEC nach Walsh und Kliegmann . . 22
5 Gewebewichtungsfaktor für Abdomen 29

6 Geschlechterverteilung der 152 Frühgeborenen 35
7 Geburtsgewicht 36
8 Geburtsgröße 36
9 Schwangerschaftswoche bei der Geburt 38
10 APGAR-Score zur Klassifizierung des Schweregrades einer Adaptationsstörung 40
11 APGAR Score 41
12 Dokumentierter Zeitpunkt des Mekoniumabgangs 43
13 Darstellung des Mekoniumabgangs bezogen auf den Lebenstag 43
14 Dokumentierter Zeitpunkt des Übergangsstuhlabgangs 44
15 Anzahl der konservativ und operativ behandelten Frühgeborenen 45
16 Zeitpunkt des Mekoniumabgangs bei operierten und nicht operierten Frühgeborenen 45
17 Zeitpunkt des Übergangsstuhlabgangs bei operierten und nicht operierten Frühgeborenen 46
18 Zeitpunkt der Operation mit einem Mittelwert von 7,24 47
19 Vergleich zwischen der Enddiagnose und der Mortalität 49
20 Vergleich zwischen der Enddiagnose und der Therapiewahl 49
21 Mortalitätsraten bei konservativ und operativ behandelten Frühgeborenen 49
22 Mittel-, Maximal- und Minimalwert des Geburtsgewichts für die Gruppen 1-4 59
23 Mittelwert des Geburtsgewichts und Mittelwert der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlingen für die Gruppen 1-4 59

Vorwort

Mekoniumtransportstörung bedeutet einen fehlenden Mekoniumabgang innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Geburt. In Abwesenheit eines mechanischen Hindernisses des Mekoniumtransports (z.B. Darmatresie), ist die Ursache meistens eine verzögerte Darmmotilität, die oft auf eine Unreife der Peristaltikmechanismen zurückzuführen ist. Diese ist besonders bei extremen Frühgeborenen häufig. Nicht selten führt die Mekoniumtransportstörung zu einem Ileusbild, welches in manchen Fällen eine chirurgische Therapie benötigt. Die oft schwere chirurgische Entscheidung wird aufgrund klinischen, laborchemischen und radiologischen Parametern getroffen.

Ziel der Studie

Da eine Operation bei Frühgeborenen einerseits hohe Risiken mit sich bringt, aber ein zu langes Zuwarten andererseits die Mortalität erhöht, ist das Ziel dieser Diplomarbeit herauszufinden, ab welchem Zeitpunkt eines der oben genannten Verfahren sinnvoll ist und ob es eine Korrelation zwischen dem Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge und chirurgischen und/oder konservativen Behandlungen gibt.
In der Einleitung wird die wichtigste Theorie für das Verständnis der Problematik der Mekoniumtransportstörung bei Frühgeborenen beschrieben.

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Definitionen von Neugeborenen und Frühgeborenen

1.1.1 Einteilung nach dem Gestationsalter (GA)

„GA (Reifealter): Zeit vom 1. Tag der letzten Periode; normal ca. 280 Tage.

- Reifes Neugeborenes: GA 259-293 Tage (vollendete 37-41 Wochen)
- Übertragenes Neugeborenes: GA 294 Tage oder mehr (42 Wochen oder mehr)
- Frühgeborenes: GA < 259 Tage (< 37 Wochen)“ [1]

1.1.2 Einteilung nach dem Geburtsgewicht (GG)

„Ohne Berücksichtigung der Reife wird nach dem GG eingeteilt in:

- Untergewichtige Neugeborene (LBW = Low birth weight infants): GG < 2500 g. Je nach Region und Rasse etwa 5-15 % aller Lebendgeborenen.
- Sehr untergewichtige Neugeborene (VLBW = Very low birth weight infants): GG < 1500 g. Etwa 0,8-1,5 % der Lebendgeborenen, jedoch bis zu 65 % der in der Neonatalperiode verstorbenen Kinder.
- Extrem untergewichtige Neugeborene (ELBW = Extremely low birth weight): GG < 1000 g. Etwa 0,3-0,6 % der Lebendgeborenen, aber 50 % der in der Neonatalperiode Verstorbenen.“ [1]

1.1.3 Einteilung nach dem Verhältnis zwischen GA und GG

„Aus dem Verhältnis zwischen GA und GG werden definiert:

- Eutrophes Kind: GG zwischen der 10. und 90. Perzentile
- Hypotrophes Kind: GG < 10. Perzentile (SGA = Small for gestational age)
- Hypertrophes Kind: GG > 90. Perzentile (LGA = Large for gestational age)“ [1]

1.2 Embryologie des Gastrointestinaltrakts

Die Organe des Gastrointestinaltrakts entwickeln sich aus dem Vorder-, Mittel- und Hinterdarm [2].

Vorderdarm

Aus dem Vorderdarm entwickeln sich folgende Organe [2] :

- Ösophagus
- Magen
- obere Teile des Duodenums
- Leber, Gallenblase, Pankreas

Mitteldarm

Die Entwicklung des Mitteldarmes ist verbunden mit einem Längenwachstum und Bildung einer Nabelschleife. Aus dem kranialen Anteil der Schleife entwickelt sich das distale Duodenum, Jejunum und ein Teil des Ileums. Die restliche Schleife ist verantwortlich für die Entstehung vom Caecum, Appendix, Colon ascendens, unteren Abschnitt des Ileums und Teilen des Colon transversum. Durch den ständig anhaltenden Längenwachstum und gleichzeitiger Vergrößerung der Leber wird die Leibeshöhle zu eng um alle Darmschlingen zu beherbergen. Dies führt zu einem physiologischen Nabelbruch in der 6. Entwicklungswoche. In der 10. Entwicklungswoche bildet sich der physiologische Nabelbruch wieder zurück. Nicht nur der Längenwachstum sondern auch eine Drehung der Nabelschleife (siehe Abbildung 1) spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des Gastrointestinaltrakts. Die Drehung erfolgt gegen den Uhrzeigersinn um eine Achse, die von der Arteria mesenterica superior gebildet wird und beträgt etwa 180°. Der Dünndarm und Dickdarm gewinnen an Länge, Jejunum und Ileum sind verantwortlich für die Ausbildung der Darmschlingen [2].

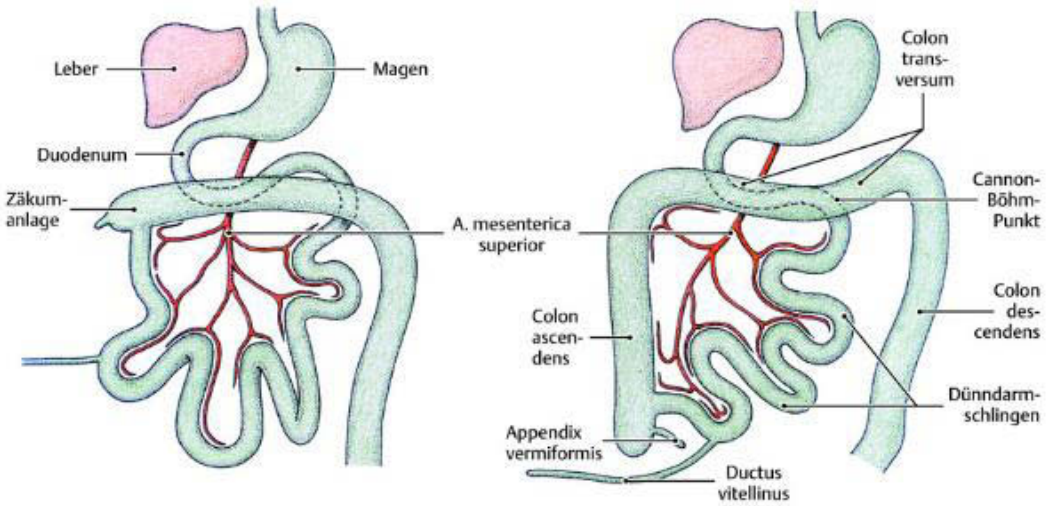

Abbildung 1: Physiologische Darmdrehung A: Dünndarmschlingen und Dickdarmanlage nach der Drehung um 270° B: Dünndarm und Dickdarm nach dem Auswachsen des Caecums (mit Bildung des Colon ascendens) [3]

Störungen bei der Darmdrehung (sogenannte Malrotationen) können zu einem Volvulus führen. Gelegentlich beträgt die Drehung 90°, dies führt dazu, dass Colon und Caecum als erste Darmabschnitte aus dem physiologischen Nabelbruch wieder in die Bauchhöhle zurückkehren und auf der linken Seite der Bauchhöhle landen. Falls die Drehung im Uhrzeigesinn erfolgt, liegt das Colon transversum hinter dem Duodenum [2].

Enddarm

Aus dem Enddarm entstehen folgende Organe [2] :

- das distale Drittel des Colon transversum
- Colon descendens
- Colon sigmoideum
- Rektum
- der obere Abschnitt des Analkanals

1.3 Motilität des Gastrointestinaltrakts

Die gastrointestinale Motilität dient dem Transport der aufgenommenen Nahrung durch den Verdauungstrakt in aboraler Richtung. Die Nahrungsbestandteile werden dabei zerkleinert und mit den Verdauungssekreten gemischt [4, 5]. Es handelt sich um einen komplexen Prozess, der das Saugen, das Schlucken, die Magenentleerung, den intestinalen Transit und die Defäkation involviert [6].

Die Motilität wird von vier wichtigen Komponenten gesteuert auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

1.3.1 Das enterische Nervensystem

Das enterische Nervensystem (ENS) ist verantwortlich für die Steuerung der motorischen und sekretorischen Funktionen im Gastrointestinaltrakt. Das ENS ist in der Lage, die peristaltischen Bewegungen im Magen-Darm-Trakt zu koordinieren [4, 5].
Es umfasst zwei Nervenplexus [4] :

- Plexus myentericus (Auerbach) zwischen der Ring- und Längsmuskulatur
- Plexus submucosus (Meissner) zwischen der Ringmuskelschicht und der Submukosa

Beide Plexus arbeiten eng zusammen. Wird beispielsweise ein Darmabschnitt durch vermehrten Darminhalt gedehnt, wird dies von Plexus submucosus registriert und an den Plexus myentericus weitergeleitet. Dadurch wird der Darmabschnitt oberhalb des Bolus kontrahiert und unterhalb des Bolus entspannt. Dieser Vorgang ist wichtig für den aboralen Transport der Nahrung [4]. Zusätzlich besteht eine extrinsische Innervierung über Parasympathikus (N. vagus) und Sympathikus (über das Ganglion coeliacum) [5]. Selten kann die embryonale Entwicklung des ENS im Colon gestört sein. Es besteht eine Atonie des Colons (Megacolon congenitum) mit einer hartnäckiger Obstruktion, die zu einem Ileusbild führen kann [5].

1.3.2 Gastrointestinale Hormone

Eine Reihe von Hormonen reguliert die Motilität und Sekretion im Gastrointestinaltrakt. Wichtiger Stimulator der Magensekretion ist Gastrin. Es steuert die Ausschüttung von Salzsäure und Pepsinogen und kann auch die Kontraktionswellen im Antrumbereich verstärken. Sein Mediator ist Histamin. Wichtige Unterdrücker der Magenfunktion sind Somatostatin und vasoaktives intestinales Peptid (VIP). Cholezystokin steigert die Sekretion der Pankreasenzyme und der Gallenflüssigkeit. Die Magenentleerung wird durch die Hemmung der Magenmuskulatur aufgrund von Sekretin verlangsamt. Ein weiteres Hormon ist Motilin. Es steuert den sogenannten migrating motor complex (MMC), eine Peristaltikwelle, die dafür sorgt, dass die Reste der unverdaulichen Bestandteile der Nahrung in Richtung Darmausgang weiterbewegt werden - eine sogenannte Reinigungsfunktion [7].

1.3.3 Muskulatur

Bei der Darmmuskulatur handelt es sich um eine glatte Muskulatur, die aus einer äußeren longitudinalen und einer inneren zirkulären Schicht besteht [4].

Tabelle 1: Motilitätsmuster im Gastrointestinaltrakt [4]

Motilitätsmuster im Gastrointestinaltrakt

- **Propulsive Peristaltik:** Kontraktion der Ringmuskulatur und gleichzeitige Erschlaffung der Längsmuskulatur in einem Darmsegment, das einen zu transportierenden Bolus enthält, während weiter aboral zum gleichen Zeitpunkt die Ringmuskulatur erschlafft und die Längsmuskulatur kontrahiert wird. Durch wellenförmige Fortsetzung dieses Prozederes über den gesamten Verdauungstrakt wird der Bolus von oral nach aboral transportiert
- **Nicht propulsive Peristaltik:** Lokale Kontraktionen der Ringmuskulatur, die sich nur über eine kurze Strecke fortpflanzen
- **Segmentationsbewegungen:** Gleichzeitige Kontraktion von Ringmuskulatur in benachbarten Darmbereichen
- **Pendelbewegungen:** Längsverschiebung der Darmwand über den Darminhalt durch rhythmische Kontraktionen der Längsmuskulatur
- **Tonische Dauerkontraktion:** Dauerhaft anhaltende Kontraktion der Ringmuskulatur
- **Akkommodation:** Erweiterung des Hohlorgans ohne Druckanstieg (vagovagaler Reflex)

1.3.4 Schrittmacherzellen

Ab dem distalen Magen befinden sich in allen Darmabschnitten langsame Potenzialwellen (= slow waves). Zwischen der Ring- und der Längsmuskultatur liegen interstitielle Cajalzellen, die als Schrittmacherzellen dieser slow waves arbeiten. Diese unterschwelligen Depolarisationen werden auf die benachbarten glatten Muskelzellen weitergeleitet. Jeder Abschnitt des Darmes hat einen für sich typischen basalen elektrischen Rhythmus: Im Magen beträgt die Frequenz der langsamen Potenzialwellen ca. 3/min, im Dünndarm 12/min und im Colon 8/min. Falls die Depolarisation einen bestimmten Wert überschreitet, kommt es zum Öffnen von spannungsgesteuerten Ca^{2+} Kanäle. Dies führt zu einer phasischen Kontraktion der Wandmuskulatur [4].

1.4 Physiologische Entwicklung des Gastrointestinaltrakts

Um eine adäquate Ernährung und ein ausreichend schnelles Wachstum nach der Geburt zu gewährleisten, müssen beim Fetus vier wichtige Darmfunktionen ausreichend entwickelt sein: Darmmotilität, Verdauung und Absorption, Ausscheidung und Abwehr gegen Noxen und Mikroorganismen [8].

1.4.1 Motilität

Wie bereits im Kapitel 1.3 beschrieben, beinhaltet die gastrointestinale Motilität das Saugen, das Schlucken, die Magenentleerung, den intestinalen Transit und die Defäkation [6]. Der Schluckeffekt entwickelt sich ab der 16. und der Saugeffekt ab der 24. SSW. Allerdings ist die Koordination aus Saug- und Schluckeffekt erst in der 34. SSW vollständig entwickelt. Deswegen benötigen die meisten Frühgeborenen in den ersten Lebenstagen eine Magensonde, um eine adäquate Ernährung zu gewährleisten [9, 10]. Das Caecum entwickelt sich in der 5. SSW, Taeniae-coli und Haustrae erst in der 12. SSW und der Analsphinkter in der 20.- 22. SSW [11]. Die Magenentleerung beginnt ab der 20. SSW. Im Dünndarm beginnt die Peristaltik erst in der 16. SSW. Die Dauer bis die Ernährung vom Mund bis zum Colon gelangt, ist in der 32. SSW ungefähr 9 Stunden hingegen nur noch 4 Stunden in der 40. SSW. Die Gründe für die längere Transportdauer in der frühen Schwangerschaft sind die Unreife der Muskelschicht, das noch nicht ausreichend entwickelte ENS, verminderte Koordination der peristaltischen Wellen und eine Erhöhung von antiperistaltischen Wellen [8, 12]. Auerbach und Meissner Plexus werden zwischen der 8. und 12. SSW erkennbar [6].

1.4.2 Verdauung und Absorption

Die Darmzotten entwickeln sich in der 7. SSW und die aktive Absorption von Glukose und Aminosäuren findet ab der 10.- 12. SSW statt [11]. Die Absorption von Monosacchariden beginnt zwischen der 12. und 14. SSW. Disaccharide werden bereits in der 10. SSW absorbiert, wobei das Enzym Laktase erst in der 34. SSW ausreichend produziert wird. Dies ist auch der Grund, warum Frühgeborene oft Zeichen einer Laktosemalabsorption zeigen. Die Proteinverdauung und - Absorption beginnt zwischen der 20. und 26. SSW [8, 13]. Die Lipidverdauung und - Absorption ist bei Frühgeborenen aufgrund von verminderten Mengen an Pankreaslipase und Gallensäurekonzentration in Duodenum und Jejunum sehr problematisch [8].

1.4.3 Abwehr

Die beste mechanische Abwehr gegen Mikroorganismen ist eine gut entwickelte Motilität [8]. Frühgeborene haben ein erhöhtes Infektionsrisiko, da die Barrierefunktion der Darmschleimhaut und die Immunantwort noch nicht vollständig entwickelt sind. Die mangelhafte Innervation und verminderte gastrointestinale Motilität sind prädisponierend für die Entwicklung einer Stauung und einer übermäßigen Bakterienbesiedelung. Ein unreifer Gastrointestinaltrakt ist gekennzeichtet durch eine verminderte Permeabilität und einen niedrigen Spiegel von protektivem Mukus und Immunglobulin A. Somit erhöht sich das Risiko für eine Gewebeschädigung [14].

Das intestinale Immunsystem entwickelt sich während der Schwangerschaft und besteht aus 3 Komponenten [15] :

- **Lymphfollikeln der Peyer-Plaques:** Die ersten Anlagen der Peyer-Plaques entwickeln sich in der 11. SSW, aber noch ohne Lymphozyten [16]. Die Zahl der Peyer-Plaques steigt mit der Anzahl der SSW (24. SSW: 45, 29. SSW: 60, Geburt: 120)
- **Lymphoide Zellen in der Lamina propria:** T-Zellen gibt es ab der 12. SSW, Immunglobulin A - positive Zellen entwickeln sich erst in den ersten 12 Tagen nach der Geburt
- **Intraepitheliale Lymphozyten** sind ab der 12. SSW zu erkennen

Die Kolonisation des Gastrointestinaltrakts beginnt gleich nach der Geburt und ist abhängig von der Geburtsart. Bei der vaginalen Geburt haben Neugeborene eine andere Flora als durch Kaiserschnitt entbundene Kinder [15]. Vaginal entbundene Kinder kommen in Kontakt mit Bakterien aus der mütterlichen Vaginal- und Darmflora. Durch einen Kaiserschnitt entbundene Kinder treffen auf die Umgebungsflora und haben eine niedrigere Anzahl an Bifidobakterien als vaginal entbundene Kinder [17].

1.5 Mekonium

1.5.1 Definition und Zusammensetzung

Aristoteles war der erste, der dem Darminhalt von Fetus den Namen Mekonium gegeben hat. Mekonium stammt von dem griechischen Wort „Mekonion“ ab und bedeutet Mohnsaft bzw. Opium. Aristoteles dachte, dass es eine Beziehung zwischen der Anwesenheit von Mekonium im Fruchtwasser und dem Schlafzustand des Fetus im Uterus gibt. Seine grün- schwärzliche Farbe erhält das Mekonium durch den hohen Biliverdingehalt [6, 18, 19]. Mekonium besteht hauptsächlich aus Wasser (72 bis 80 %), Mukoproteinen

und Mukopolysacchariden. Die Hauptbestandteile des Mekoniums sind: intestinale Sekrete und Zellen, Lunagohaare, Prakreasenzyme, Bilirubin, Blut, freie Fettsäuren, Porphyrine, Interleukin-8, Phospholipase A2 und Gallensäure [6, 11, 20]. Der erste Nachweis von Mekonium im fetalen Darm erfolgt zwischen der 10. und 12. SSW. In der 16. SSW gelangt das Mekonium langsam in das Colon [11]. Die Zusammensetzung und Farbe des Mekoniums sind abhängig vom GA und von unterschiedlichen physiologischen und pathologischen Bedingungen, die den Mekoniumtransport beeinflussen. Beispielweise wurde beobachtet, dass Neugeborene nach einer Asphyxie bei der Geburt einen erhöhten Bilirubingehalt aufweisen [21, 22].

Abbildung 2: Intraoperative Aufnahme des Mekoniums

1.5.2 Mekoniumabgang

Der Fortschritt in der Perinatalmedizin, vor allem in den letzten 20 Jahren, hat dazu geführt, dass sich die Überlebensrate von ELBW stark erhöht hat. Normalerweise erfolgt der Mekoniumabgang bei gesunden reifen Neugeborenen innerhalb der ersten 24-48 Lebensstunden; verzögerter Mekoniumabgang, bei diesen Neugeborenen, ist definiert als das Fehlen von spontanem Mekoniumabgang nach den ersten 48 Stunden. Bisher gibt es keine Daten, die besagen, wann der Mekoniumabgang bei ELBW erfolgen soll. Es wurde beobachtet, dass viele ELBW ihren ersten Stuhl erst ein paar Tage nach der Geburt absetzen [23, 24, 25]. Sherry und Kramer haben festgestellt, dass 6 % der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g ihren ersten Stuhl erst nach 48 Stunden abgesetzt haben [26]. Eine andere Studie, durchgeführt von Jhaveri und Kumar, hat 171 Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g untersucht. Sie

haben herausgefunden, dass ein Fünftel von diesen Neugeborenen einen verzögerten Mekoniumabgang präsentierten (siehe Tabelle 2). Die extreme Frühgeburt, das akute Atemnotsyndrom (ARDS) und die verzögerte enterale Ernährung wurden als mögliche Ursachen angegeben [24].

Tabelle 2: Ergebnisse der Studie von Jhaveri und Kumar [24]

Zeit in Stunden	**Anzahl der Frühgeborenen**	**%**
Entbindungssaal	10	5,8
1-24	89	52,1
24-48	37	21,6
48	35	20,4

Eine vollständige Mekoniumentleerung ist abhängig vom GA und GG [27]: je unreifer ein Neugeborenes ist, desto später beginnt der Mekoniumtransport und desto länger dauert es, bis das Mekonium vollständig entleert ist.
Eine neue retrospektive Studie von 2011 hat die Zeit des Mekoniumabgangs von 110 VLBW dokumentiert. Ein verzögerter Mekoniumabgang wurde bei 89 VLBW (81 %) festgestellt. Nur bei 21 VLBW (19 %) erfolgte der Mekoniumabgang innerhalb von 48 Stunden nach der Geburt. Restrospektiv gesehen, zeigten die VLBW mit verzögertem Mekoniumabgang keine Hinweise auf eine mechanische oder funktionelle Darmobstruktion, wie Darmatresie, Morbus Hirschprung oder zystische Fibrose (CF) [23].
Ein verzögerter Mekoniumabgang kann ein frühes Zeichen für eine Darmobstruktion, eine anatomische Abnormalität, ein Mekoniumileus, ein Mekoniumpfropfsyndrom oder Darmatresie sein [24, 28]. Somit ist er ein prädisponierender Faktor für eine Darmperforation mit einem signifikanten Risiko für eine erhöhte Morbidität und Mortalität [23]. Mihatsch et al haben gezeigt, dass eine vollständige und schnelle Mekoniumentleerung entscheidend für die Verträglichkeit der oralen Ernährung ist [29].
Da die genannten Erkrankungen bei einer frühen Diagnosestellung erfolgreich therapiert werden können, ist es notwendig, die Zeit des Mekoniumabgangs zu notieren und die entsprechende Therapie rechtzeitig einzuleiten [24].

1.6 Mekoniumtransportstörung

Mekoniumtransportstörung bei Neugeborenen umfasst ein breites Spektrum von Krankheiten wie Mekoniumileus, ein transitorischer und funktioneller Ileus und Mekoniumpfropfsyndrom [30, 31, 32]. Clatworthy et al beschrieben das meconium plug syndrome (Mekoniumpfropfsyndrom) erstmals 1956 als „eine Darmobstruktion aufgrund von der Unfähigkeit des Colons sich vom Mekonium zu befreien [33].“

1.6.1 Mekoniumobstruktion und Mekoniumileus

1.6.1.1 Definition

Mekoniumobstruktion ist ein ausgeprägter klinischer Zustand, der auch bei Frühgeborenen auftritt und dazu führt, dass sich das Risiko einer Darmperforation erhöht und der Krankenhausaufenthalt, bei verspäteter Diagnose und Therapie, verlängert. Dieser Zustand bei Frühgeborenen unterscheidet sich von den anderen Arten von Mekoniumobstruktionen und ist zu differenzieren von Mekoniumileus, der mit der Mukoviszidose in Verbindung gebracht wird, sowie von der CF und Mekoniumpropfsyndrom, die mit einer Motilitätstörung, wie zum Beispiel beim Morbus Hirschsprung, assoziert werden [33, 34, 35, 36]. Wenn das zähe Mekonium nicht durch den Gastrointerstinaltrakt gelangen kann, kommt es zu einer Darmobstruktion und die Ernährung kann oder soll/darf nicht fortgesetzt werden. Der intraluminale Druck in dem dilatierten Darm steigt und falls es zu Komplikationen wie Darmischämie oder erhöhter Schleimhautpermeabilität kommt, kann eine Perforation, Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) oder Sepsis entstehen [34, 37].

Mekoniumileus ist eine Art von Darmobstruktion bei Frühgeborenen und ist definiert als eine Darmobstruktion, meistens in der Höhe des terminalen Ileums, verursacht durch ein zähes Mekonium [38, 39]. Früher wurde Mekoniumileus nur als ein Symptom der CF gesehen. Heutzutage ist bekannt, dass Mekoniumileus auch ohne CF auftreten kann. Die genauen Pathomechanismen bei der Entstehung von Mekoniumileus ohne CF sind noch nicht bekannt [39]. Es werden zwei verschiedene Arten des Mekoniumileus unterschieden [40] :

- **Der simple Mekoniumileus:** In der einfachen Form beginnt das Eindicken des Mekoniums in utero und führt zu einer Obstruktion im terminalen Ileum mit proximaler Dilatation und Stauung.

- **Der komplexe Mekoniumileus:** Der komplexe Mekoniumileus ist verbunden mit Komplikationen wie Volvulus, Atresie, Nekrose, Perforation und Mekoniumperitonitis.

1.6.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie ist multifaktoriell, es hat sich aber gezeigt, dass die Unreife der Darmfunktionen eine Rolle bei der Entstehung von Mekoniumobstruktion spielt. Verzögerter Mekoniumabgang aufgrund von Darmunreife und Dysmotilität ist typisch für Frühgeborene [41]. Auch die unterschiedliche Mekoniumzusammensetzung bei Frühgeborenen und reifen Neugeborenen hat einen Einfluss auf die Zeit des Mekoniumabgangs [23]. Ein

verminderter Wasseranteil im Stuhl von Frühgeborenen kann zur Mekoniumobstruktion führen, da sich die Viskosität erhöht [41, 42]. Gabe von Opiaten und Sedativen sowohl der Mutter bei der Geburt [43], als auch den Frühgeborenen als Unterstützung bei der mechanischen Beatmung [44], vermindert die gastrointestinale Motilität. Eine Medikation der Mutter mit Magnesiumsulfat beeinflusst die Darmfunktion des Fetus, da das Magnesium eine depressive Wirkung auf die glatten Muskelzellen hat [45]. Auch andere Faktoren wie mütterlicher Diabetes [46], fetale Hypoglykämie [47] und pränatale intestinale Hypoperfusion aufgrund mütterlicher Hypertonie [35] können zum verzögerten Mekoniumabgang beisteuern und so die Entstehung einer Mekoniumobstruktion begünstigen.

1.6.1.3 Klinik

Mekoniumobstruktion präsentiert sich bei Frühgeborenen mit Zeichen einer Obstruktion im terminalen Dünndarm oder Dickdarm, meistens zwischen dem 10. und 14. Lebenstag [41]. Eine Studie von Emil beobachtete aber, dass vier Frühgeborene bereits am ersten Lebenstag Symptome einer Mekoniumobstruktion zeigten [48].
Das typische Symptom ist eine progressive abdominale Distension bei Frühgeborenen, die nach initialem Mekoniumabgang (meistens nach einer rektalen Stimulation) eine Mekoniumretention entwickeln. Bei einer Untersuchung des Abdomens sind stehende Darmschlingen mit tastbarer Mekoniumfüllung ohne Zeichen einer Peritonitis typisch für eine Obstruktion [41, 49]. Im Abdomenröntgen zeigen sich multiple dilatierte Darmschlingen ohne Luftflüssigkeitsspiegel [34]. Allgemein ist zu sagen, dass sich der Zustand einer Mekoniumobstruktion jederzeit nach der Geburt zeigen kann und sollte deswegen bei allen Frühgeborenen, die typische Symptome aufweisen, vermutet werden [48].

1.6.1.4 Diagnostik

Die Diagnose der Mekoniumobstruktion wird durch die klinische Untersuchung, Abdomenröntgen und Ultraschall gestellt [34]. Die in Tabelle 3 gezeigten klinischen und radiologischen Kriterien sind sehr zuverlässig und ausreichend, um die Diagnose einer Mekoniumobstruktion zu stellen und zwischen NEC und anderen Darmobstruktionen zu unterscheiden [48].

Tabelle 3: Richtlinien für die Diagnose der Mekoniumobstruktion [48]

Richtlinien für die Diagnose der Mekoniumobstruktion

- extreme Frühgeburt und niedriges Geburtsgewicht
- Vorkommen von mindestens einem Risikofaktor:
  - Hochrisikoschwangerschaft
  - Sectio
  - mütterliche $MgSO_4$ -Einnahme
- geringgradige Obstruktion
- keine systemischen oder abdominalen Auffälligkeiten
- erweiterte Darmschlingen ohne Luftflüssigkeitsspiegel

Abdomenübersichtsaufnahmen zeigen meistens eine distale Obstruktion und das Fehlen von Luft im Rektum [41]. Der Vorteil von Kolonkontrastmitteleinläufen bei der Diagnostik ist eine bessere Darstellung der erweiterten Darmschlingen und somit eine bessere Beurteilung der Lokalisation und Ausdehnung der Obstruktion (siehe Abbildung 3 und 4).

Abbildung 3: Abdomenröntgen mit dilatierten Darmschlingen ohne Kontrastmittel

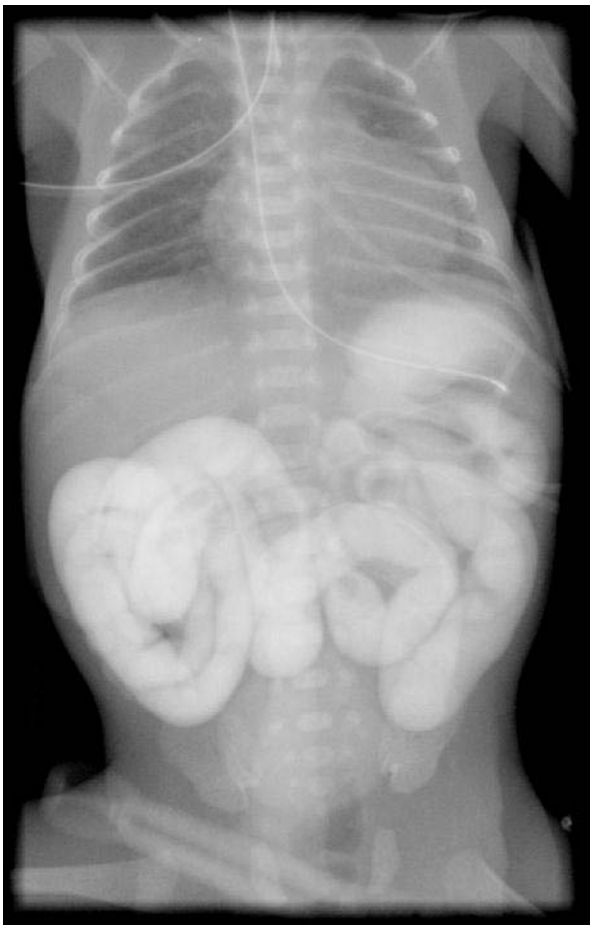

Abbildung 4: Abdomenthoraxröntgen mit dilatierten Darmschlingen mit Kontrastmittel

1.6.1.5 Therapie

Konservative Therapie

- rektal applizierte Darmspülungen [41]
- Applikation von N-Acetylcystein durch eine Magensonde wird laut Literatur [48] empfohlen, auf der Kinderchirurgie Graz aber nicht durchgeführt

Idealerweise sollte jede rektal applizierte Substanz bis zu der Obstruktion gelangen. Ob dies passiert, kann nur mit einer röntgendichten Substanz unter Röntgendarstellung festgestellt werden. Ein Kontrastmitteleinlauf (z.B. mit Gastrografin®) hat sich als Goldstandard für die Diagnostik und Therapie etabliert [41].

Operative Therapie

Falls die Diagnose einer Mekoniumobstruktion nicht rechtzeitig gestellt wird und die konservativen Maßnahmen keine Besserung erzielen, ist eine Operation notwendig. Das Ziel einer operativen Behandlung ist, den Darm vom Mekonium zu befreien. Dies

geschieht mittels einer Enterotomie, Irrigation und Entfernung des eingedickten Mekoniums. Bei Kindern mit einer Darmperforation ist auch eine minimale Resektion mit Anastomose notwendig. Falls eine primäre Anastomose nicht möglich ist, wird eine Ileostomie angelegt [41]. Auf der Kinderchirurgie Graz wird in der Regel immer eine Anastomose angelegt.

Abbildung 5: Dilatierte Darmschlinge gefüllt mit Mekonium

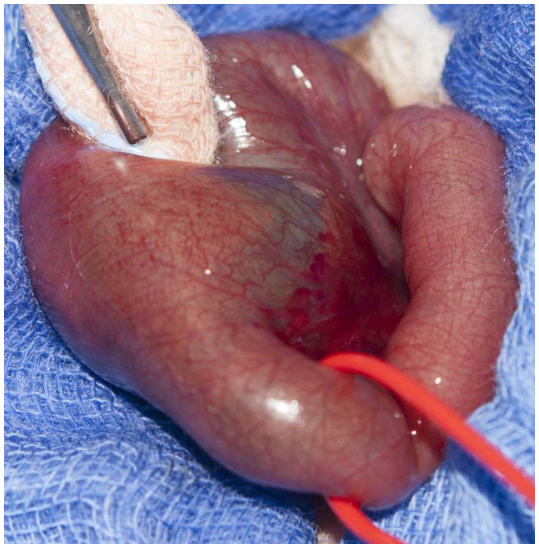

Abbildung 6: Intraoperative Aufnahme einer Mekoniumtransportstörung

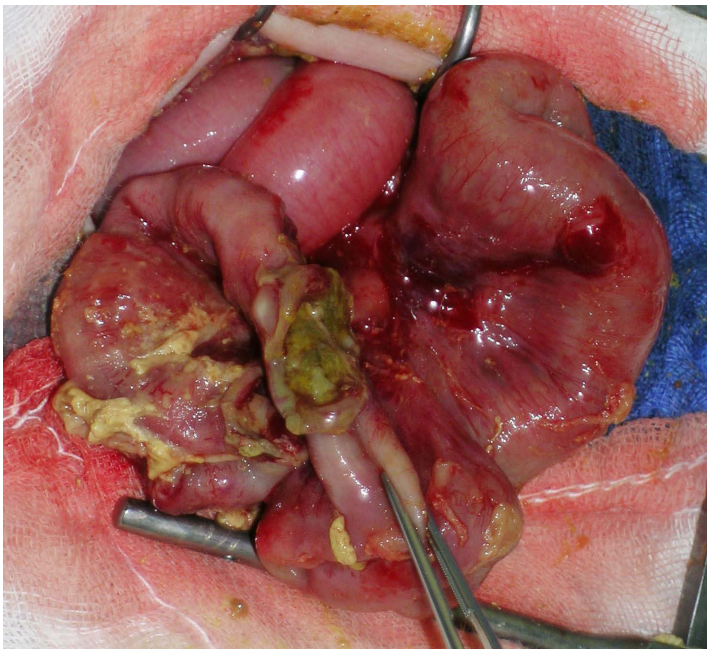

Abbildung 7: Intraoperative Aufnahme einer Perforation

Emil et al haben anhand eigener Erfahrung und einer Literaturrecherche einen Algorithmus für die Therapie einer Mekoniumobstruktion bei Frühgeborenen erstellt [48]:

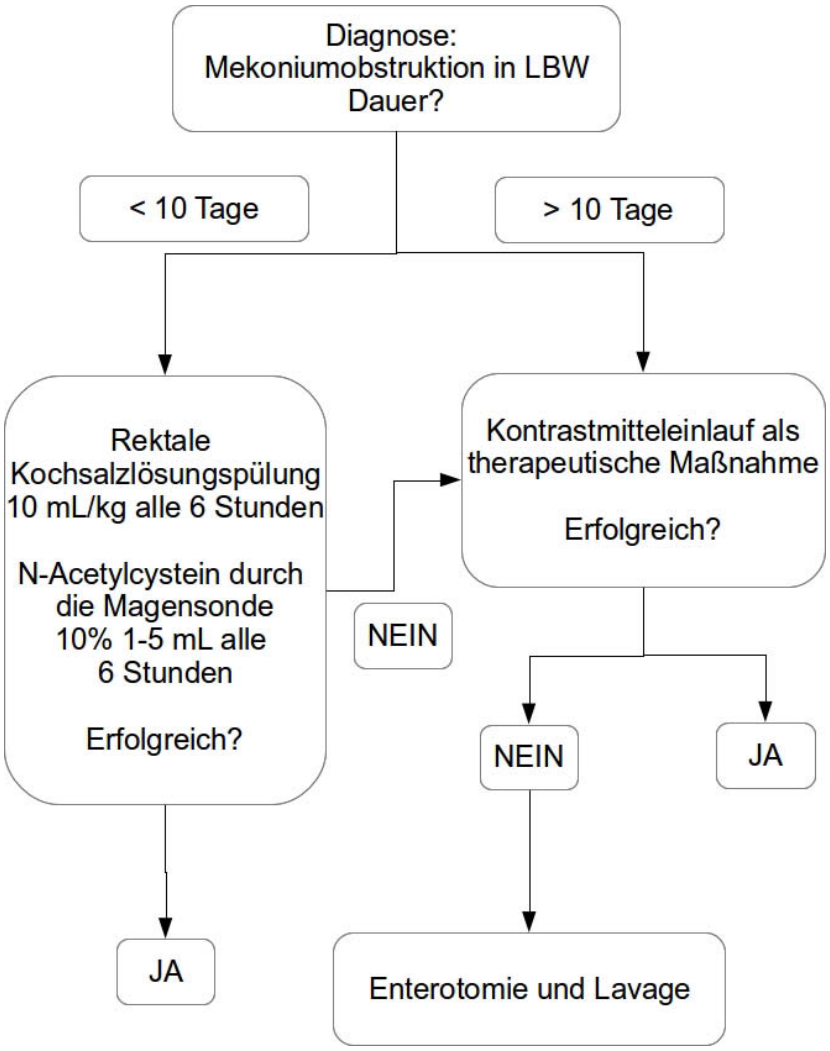

Abbildung 8: Therapiealgorithmus NEC [48]

1.6.1.6 Differentialdiagnosen und Komplikationen

Differentialdiagnostisch kommen Morbus Hirschsprung, Darmatresie und NEC in Frage. Die Hauptkomplikation einer Mekoniumobstruktion ist die Perforation, die sehr rasch auftreten kann. Die Darmperforation tritt meistens bei Frühgeborenen auf, bei denen die Diagnose erst spät gestellt wurde [35]. Deswegen ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Kinderradiologen, Neonatologen und Kinderchirurgen notwendig [34]. Ein eingedicktes Mekonium im distalen Ileum scheint bei Frühgeborenen mit einer Darmperforation ein gemeinsamer Faktor zu sein [35]. Zeichen einer Perforation oder eines Darmgangräns stellen eine absolute Indikation für ein operatives Vorgehen dar [50].

1.7 Nekrotisierende Enterokolitis

1.7.1 Definition

„Die nekrotisierende Enterokolitis wurde erstmals 1952 in einer Publikation aus Graz durch den Pädiater Quaiser und den Pathologen Schmid unter dem Titel „Enteritis ulcerosa necroticans“ beschrieben. Es handelt sich um die häufigste lebensbedrohliche, entzündliche Darmerkrankung bei Frühgeburten [51, 52].“ Frühgeborene, besonders ELBW, haben ein hohes Risiko, an einer NEC zu erkranken und sind somit mit einer extrem hohen Morbidität und Mortalität verbunden [53]. Die Inzidenz der Erkrankung ist in den letzten Jahren gestiegen. Die Entwicklungen in der Neonatologie und die modernen Intensivstationen ermöglichen eine höhere Überlebensrate von Frühgeborenen mit einem niedrigen Geburtsgewicht und Gestationsalter [54]. Dadurch steigt die Zahl der Patienten mit einem erhöhten Risiko für NEC [55]. Momentan liegt die Inzidenz von NEC zwischen 0,5 und 5 pro 1000 Lebendgeburten [55]. 90 % aller erkrankten Säuglingen sind Frühgeborene [56]. Mehr als 11 % der Säuglinge mit einem Geburtsgewicht unter 750 g entwickeln eine NEC [57, 58, 59]. Die Mortalität beträgt 10-50 % bei allen betroffenen Säuglingen [60] und 30 % bei ELBW [61].

1.7.2 Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Pathophysiologie ist unklar. Es wird angenommen, dass die Ätiologie multifaktoriell ist [55, 62, 63]. Die Frühgeburtlichkeit spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von NEC (siehe Abbildung 9) [55].

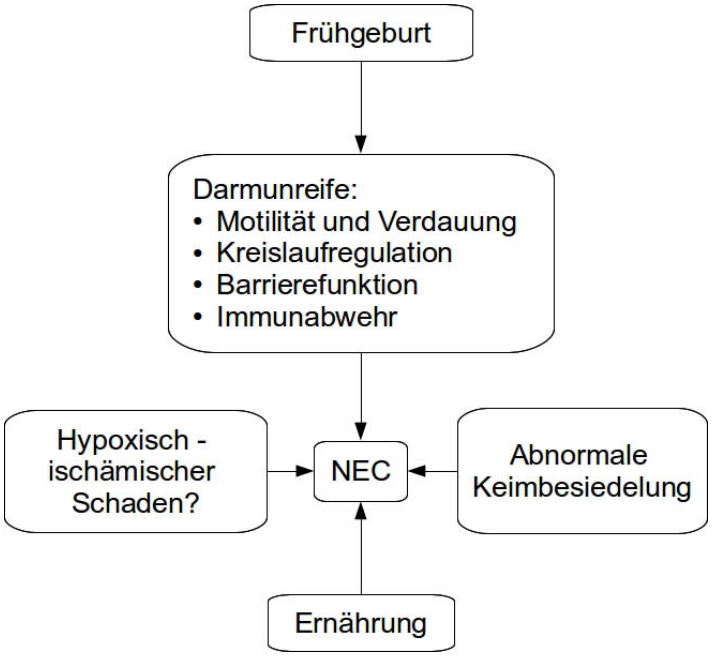

Abbildung 9: Pathophysiologie von NEC [55]

Histologisch präsentiert sich NEC mit einer Koagulationsnekrose in 90 % aller Präparate [64]. Dies zeigt, dass Ischämie ein wichtiger Faktor in der Pathogenese von NEC ist [60]. Entzündung und ein übermäßiges Bakterienwachstum sind in den histologischen Präparaten auch zu erkennen [64]. Es wird angenommen, dass es drei wichtige Schritte bei der Entstehung von NEC gibt: Mukosaschädigung aufgrund einer Darmischämie, Entzündung und Nekrose. Die nächsten Schritte sind Bakterienbesiedelung und Überschuss an Proteinsubstraten im Darmlumen [65, 66].

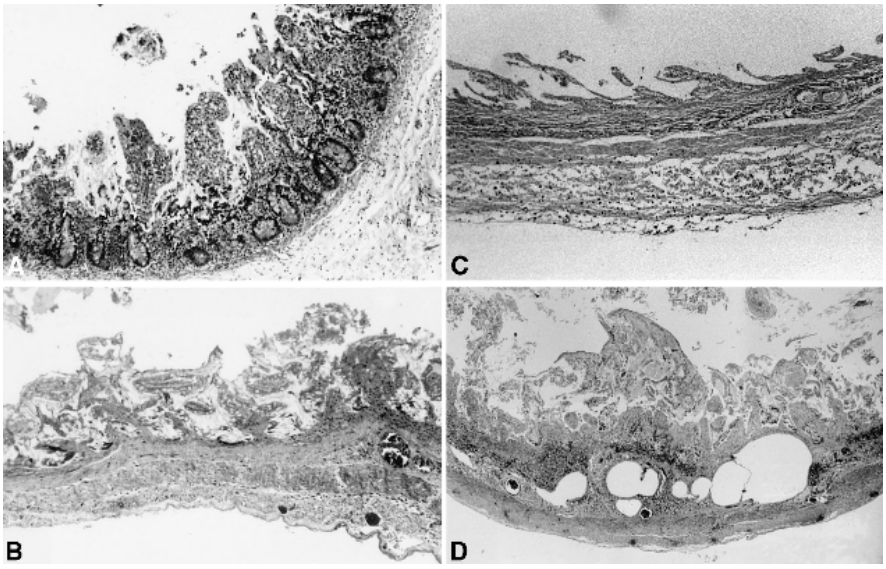

Abbildung 10: Mikroskopische Aufnahme des Dünndarmes eines an NEC erkrankten Säuglings A: Mukosaschädigung, B: Mukosanekrose, C: Transmurale Nekrose, D: Pneumatosis intestinalis [67]

Nigel J. Hall et al [56] haben die wichtigsten Risikofaktoren für NEC zusammengefasst:

Peripartale Faktoren

Es gibt mehrere NEC-Risikofaktoren die mit prenatalen und perinatalen Ereignissen verbunden sind. Ein fehlender enddiastolischer Blutfluss in der Nabelarterie führt zu einer chronischen Darmischämie. Postnatal spielen Faktoren wie Asphyxie, Hypothermie, ARDS, apnoeische Phasen, zyanotischer angeborener Herzfehler, persistierende fetale Zirkulation, persistierender Ductus Arteriosus (Therapie mit NSAID) und Sepsis eine wichtige Rolle [56].

Ernährung

Die Mehrheit von an NEC erkrankten Säuglingen wurde enteral ernährt. Um das Gewicht zu steigern, werden Frühgeborene oft mit hochkalorischer Nahrung ernährt. Diese Nahrung ist meistens hyperosmolar und kann in dem noch nicht vollständig entwickelten Darm zu einer Mukosaschädigung führen. Muttermilch scheint eine pro-

tektive Wirkung gegen NEC zu haben. Wahrscheinlich spielt die Zusammensetzung aus Immunglobulinen, Zytokinen, Komplementproteinen, Erythropoetin, Interleukin-10, PAF-Acetylhydrolase und EGF die entscheidende Rolle [56, 68, 69, 70].

Bakterienbefall

Abnormale Bakterienbesiedelung ist ein wichtiger Faktor bei der Entstehung von NEC [71]. Vor der Geburt ist der Gestrointestinaltrakt des Kindes steril. Die Besiedelung mit Bakterien beginnt nach dem Kontakt mit der Mutter und der Umgebung [72]. Frühgeborene werden häufig mit Breitspektrum-Antibiotika behandelt, die zu einer Veränderung der physiologischen Darmflora beitragen. Es wurde beobachtet, dass eine längere Therapie mit Antibiotika bei ELBW mit einer erhöhten Erkrankungsrate an NEC assoziiert ist [73]. Lactobacillus und Bifidobacterien schützen gegen NEC, auf der anderen Seite gibt es Mikrobiota wie Staphylococcus, Enterobakterien und Clostridien, die für die Entwicklung von NEC verantwortlich sind [74].
Bei reifen Neugeborenen wird NEC mit perinataler Asphyxie, Polyzythämie, ARDS und kongenitalen Anomalien wie Myelomeningocele und kongenitaler Herzerkrankung assoziiert [75, 76, 77, 78]. Auch wenn die Erkrankung nur sehr selten reife Neugeborene betrifft, ist sie mit einer gleich hoher Mortalität und Morbidität wie bei Frühgeborenen verbunden [55].

1.7.3 Klinik

Säuglinge mit einer NEC zeigen typische aber auch untypische gastrointestinale Symptome. Im Anfangsstadium präsentieren die Betroffenen eine abdominale Distension mit oder ohne schmerzhafter Bauchdeckenspannung, Nahrungs- und Sekretrückstau im Magen, Erbrechen und okkultes Blut im Stuhl [56]. Im Spätstadium kann sich ein Bauchdeckenödem, Erythem oder Aszites entwickeln. Eine geringe Zahl an Säuglingen mit NEC zeigen eine tastbare abdominale Resistenz und/oder eine persistierende Darmobstruktion [56]. Neben den gastrointestinalen Symptomen können sich generalisierte, nicht spezifische Zeichen einer systemischen Beeinträchtigung oder Sepsis zeigen: Temperaturinstabilität, Hypovolämie, Tachykardie, Atemnot bis hin zum Atemversagen, einer Koagulopathie und einem Nierenversagen [56]. NEC betrifft meistens das terminale Ileum, Caecum und Colon ascendens [66]. Bei reifen Säuglingen treten die Symptome meistens 2 bis 3 Tage nach der Geburt auf. Bei den Frühgeborenen entwickelt sich die Symptomatik erst 10 bis 15 Tage nach der Geburt [79]. Bei ELBW ist es nicht einfach die Krankheit zu erkennen; postnatale Gabe von Steroiden kann eine Entzündung oder andere NEC-Symptome maskieren und somit gleichzeitig das Risiko für eine Darmperforation erhöhen [80].

1.7.4 Diagnostik

1.7.4.1 Bildgebung

Radiologische Aufnahmen sind essenziell für die Diagnostik von NEC. Typisch ist das Bild einer Pneumatosis intestinalis (siehe Abbildung 11) gekennzeichnet durch Gasansammlungen in der Darmwand, wahrscheinlich hervorgerufen durch pathogene Bakterien. Falls die Diagnose nicht rechtzeitig gestellt wird, kann eine Darmperforation entstehen und zu einem Pneumoperitoneum (siehe Abbildung 12) führen [56].

Freie Luft kann durch folgende radiologischen Zeichen erkannt werden [56]:

- Football sign: Sichtbarwerden des Ligamentum falciforme mit der Umbilikalarterie
- Riglers sign: Sichtbarwerden der äußeren und der inneren Darmwandkontur

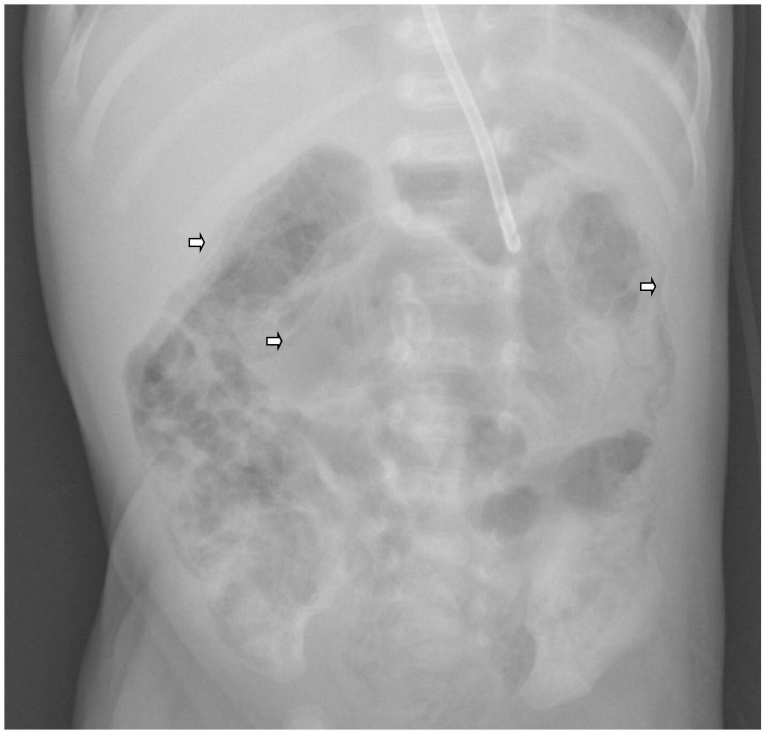

Abbildung 11: Pneumatosis intestinalis [56]

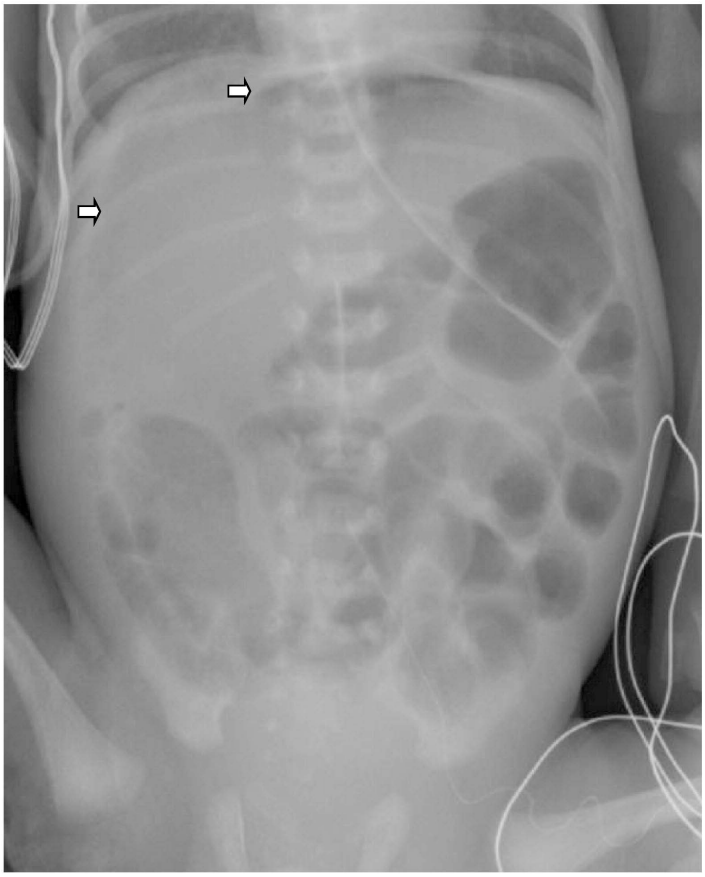

Abbildung 12: Pneumoperitoneum [56]

Zusätzlich zum Röntgen kann auch ein abdominaler Ultraschall angewendet werden. Die Anwendung von Farbdopplersonographie kann hilfreich sein, erfordert aber viel Training [56, 81]. Für eine NEC sprechen folgende Befunde: Charakteristische Spikes bei Luft in V. porta, erhöhte Flussgeschwindigkeit in der A. mesenterica superior, verdickte und unscharf strukturierte Darmwand, echoreiches Darmlumen, Nekroseareale und evtl. vergrößerte Lymphknoten und Aszites [82].

1.7.4.2 Laborchemische Untersuchung

Für die sichere Diagnosestellung einer NEC gibt es keinen spezifischen Laborparameter, dafür aber eine Reihe von hämatologischen und biochemischen Veränderungen, die bei einer NEC auftreten können [56, 83, 84, 85, 86].

- Leukopenie oder Leukozytose
- Thrombozytopenie
- Metabolische Azidose
- Blutzuckerschwankungen
- erhöhtes CRP

1.7.5 Stadieneinteilung

1978 stellte Dr. Martin Bell ein einheitliches Schema für die Stadieneinteilung von NEC vor [87]. Walsch und Kliegmann erweiterten 1986 Bell's Einteilung um mehrere Unterkategorien [88]. Diese modifizierte Einteilung wird immer noch verwendet und bietet einen guten Überblick über die Symptome von NEC (siehe Tabelle 4).

1.7.6 Therapie

1.7.6.1 Konservative Therapie

Viele Neugeborene mit einer NEC im Stadium I oder II (a, b) können konservativ behandelt werden. Die Therapie erfordert eine intensiv-medizinische Behandlung, die mehrere therapeutische Verfahren beinhaltet [56] :

- adäquate Beatmungsunterstützung
- inotrope Unterstützung
- Korrektur des Säure-Basen-Haushalts, der Koagulopathie und Thrombozytopenie
- Substitution excessiver Flüssigkeits-, Salz- und Proteinverluste zur Aufrechterhaltung der Kreislauf- und Nierenfunktion [89]
- Immunabwehrunterstützung [89]

Eine Nahrungskarenz, Magendekompression (mittels Magen- oder Nasensonde) und parenterale Ernährung sind weitere wichtigen Schritte in der konservativen Therapie [90]. Für 7 bis 10 Tage werden Antibiotika verabreicht [56]. Jane S Lee und Richard A Polin haben in ihrer Publikation Ampicillin, Gentamicin, Clindamycin und Vancomycin vorgeschlagen [90].
Bis jetzt gibt es keine spezifische Therapie der NEC. Mehrere Substanzen und Verfahren wurden in experimentellen Studien getestet: Captopril [91], PAF-Antagonist [92], eine kontrollierte Hypothermie [93] und Stammzellen [94, 95]. Bei manchen Substanzen und Verfahren ist es nicht sicher, ob sie eine protektive oder eher eine therapeutische Wirkung haben [56].

Das Durchführen von wiederholten klinischen und radiologischen Kontrollen ist extrem wichtig für das Erkennen einer Progression der Erkrankung oder einer Darmperforation. Im Falle einer Perforation wäre eine operative Intervention notwendig. Falls die konservativen Maßnahmen ausreichen, werden sie für weitere 7 bis 10 Tage durchgeführt. Die Ernährung wird danach schrittweise begonnen [56].

Tabelle 4: Modifizierte Bell Klassifikation der NEC nach Walsh und Kliegmann [87, 88]

Stadium	**Systemische Zeichen**	**Gastrointestinale Zeichen**	**Radiologische Zeichen**
Ia Verdacht auf NEC	Temperaturinstabilität, Apnoe, Bradykardien, Lethargie	Erbrechen, erhöhte Magenrestmenge, okkulte rektale Blutungen, geringgradige abdominelle Distension	Dilatation, geringgradiger Ileus
Ib Verdacht auf NEC	wie Ia	blutige Stühle	wie Ia
IIa gesicherte NEC, wenig krank	wie Ia	zusätzlich: fehlende Darmgeräusche, eindeutige abdominelle Druckdolenz	zusätzlich: Pneumatosis intestinalis, Ileus mit dilatierten Darmschlingen
IIb gesicherte NEC, mäßig krank	zusätzlich: milde, metabolische Azidose, mäßige Thrombozytopenie	zusätzlich: ev. geringgradiges Erythem der Bauchwand, Resistenz im rechten Unterbauch,	zusätzlich: portalvenöses Gas, ev. Aszites
IIIa fortgeschrittene NEC, schwer krank, Darm intakt	zusätzlich: metabolische und respiratorische Azidose, Neutropenie, Sepsis mit Hypotension, Schock, Bradykardie und DIC	zusätlich: generalisierte Peritonitis, hochgradige abdominelle Distension und Verfärbung, Resistenz im rechten Unterbauch	zusätzlich: sicherer Aszites
IIIb fortgeschrittene NEC, schwer krank, Darm perforiert	wie IIIa	wie IIIa	zusätzlich: Pneumoperitoneum

1.7.6.2 Operative Therapie

Die Entscheidung für oder gegen eine chirurgische Therapie ist schwer, da es nur eine eindeutige Indikation für eine Operation gibt: Pneumoperitoneum als Zeichen einer bereits entstandener Darmperforation. Einige radiologische Zeichen wie erweiterte Darmschlingen oder Luft in der Pfortader und Laborveränderungen wie Thrombozytopenie, Neutropenie und Azidose können auf eine Progression der Erkrankung hinweisen [55]. „Tritt im Verlauf der NEC ein Aszites auf, so ist mit hoher Wahrscheinlichkeit mit Durchwanderung oder Perforation zu rechnen; die Operation sollte ohne Verzug erfolgen [89]." Die Mortalität nach einer operativen Behandlung ist in den letzten Jahren von 70 % auf 20 bis 50 % gesunken [60].
Das Ziel von chirurgischen Maßnahmen ist es, nekrotische Darmwandanteile zu entfernen, um eine intraabdominelle Sepsis zu verhindern. Die Chirurgen sollten die Resektion so klein wie möglich planen, da sonst ein Kurzdarmsyndrom entstehen könnte. Bei dieser Therapieform gibt es verschiedene operativen Techniken [56]:

Laparotomie

Bei der Laparotomie werden alle nekrotischen Darmanteile reseziert. Eine Enterostomie wird angelegt, um dem Darm genug Zeit für die Abheilung und das Wachstum zu geben bevor eine Darmkontinuität wieder hergestellt wird. Nicht alle Frühgeborenen tolerieren eine Enterostomie, vor allem nicht eine Jejunostomie. Durch den Flüssigkeits- und Elektrolytenverlust können sie eine metabolische Störung und/oder eine Ernährungsstörung entwickeln. Dies kann zu einem verminderten Wachstum führen. Viele Chirurgen versuchen deswegen gleich bei der ersten Operation eine primäre Anastomose anzulegen [56].

Peritoneale Drainage

Eine primäre peritoneale Drainage wurde 1970 erstmals verwendet, um Säuglinge mit einer Darmperforation zu stabilisieren, bevor sie operiert werden konnten [56, 96]. Als manche Kinder nach dem Legen einer peritonealen Drainage keine weitere chirurgische Behandlung benötigten, wurde dieses Verfahren als eine primäre therapeutische Intervention etabliert. Eine peritonealen Drainage hat im Gegensatz zu einer Laparotomie mehrere Vorteile. Es handelt sich um einen minimal invasiven Eingriff, bei dem keine Vollnarkose notwendig ist. Bei dieser Methode, wird kein Darm reseziert - dadurch werden Komplikation verbunden mit einer Enterostomie und Anastomose vermieden. Da der Operateur aber keinen Blick auf den Darm hat und perforierte Darmabschnitte in vivo bleiben, kann eine Sepsis leichter entstehen [96, 97].

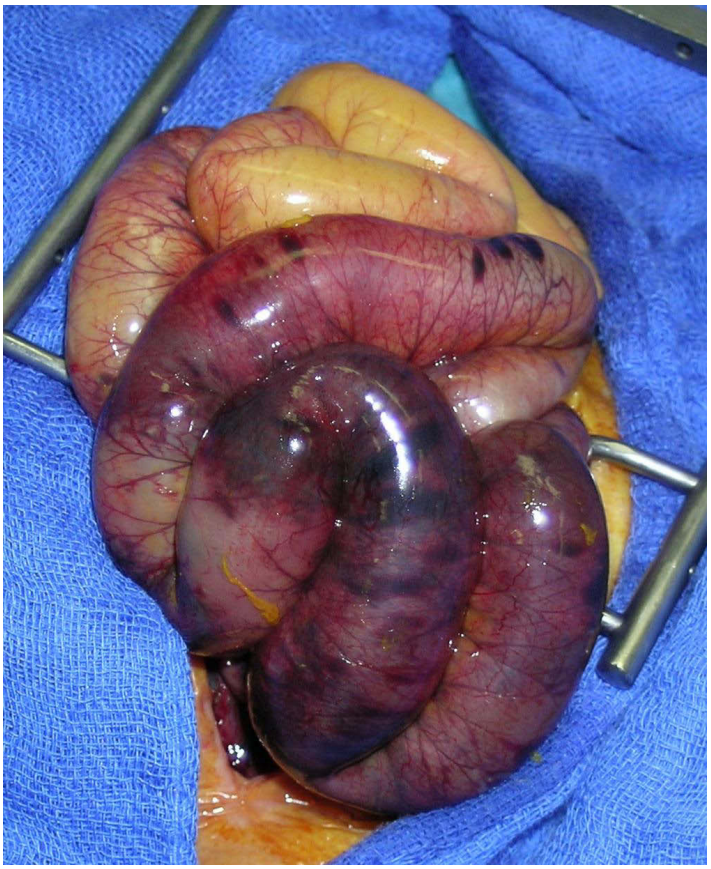

Abbildung 13: Intraoperative Aufnahme einer NEC (1)

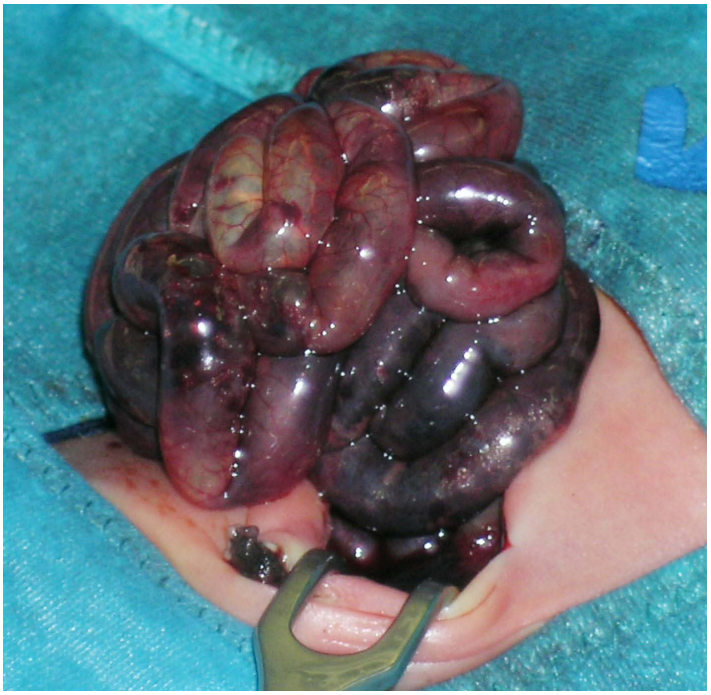

Abbildung 14: Intraoperative Aufnahme einer NEC (2)

1.7.7 Differentialdiagnosen und Komplikationen

Differentialdiagnostisch kommen Erkrankungen wie fokale Ileumperforation, Volvulus, Morbus Hirschsprung und funktionelle Störungen wie Unreife des Darms infrage [98]. Kinder, die NEC überlebt haben, leiden oft an Spätfolgen, die unterschiedlich stark ausgeprägt sein können [62, 63, 99]. Zu den häufigsten zählen gastrointestinale Komplikationen und neurologische Entwicklungsstörungen.

Gastrointestinale Komplikationen [63]:

- Kurzdarmsyndrom: 25 % aller an NEC erkrankten Kindern leiden am Kurzdarmsyndrom [100]

- Malabsorption: Als mögliche Ursachen wurden Darmdysmotilität, Enzymmangel, abnormale Darmmukosa, bakterielle Überbesiedlung, verkürzter Darm und Vitamin B12-Mangel dokumentiert [56].

- Intestinale Strikturen: Aufgrund einer geschädigten Darmmukosa entwickeln 20 % der Betroffenen intestinale Strikturen [62, 100].

- Gedeihstörung

Neurologische Entwicklungsstörungen:

Es wurde beobachtet, dass Frühgeborene ein höheres Risiko für eine neurologische Entwicklungsstörung haben. Aus noch nicht bekannten Gründen, ist das Risiko bei Frühgeborenen mit einer NEC noch höher [56].

Perforation

Perforation gehört zu den gefürchtetsten Komplikationen einer NEC. N. Linder et al haben versucht, Risikofaktoren für eine Perforation bei VLBW mit NEC zu definieren. Sie haben herausgefunden, dass VLBW mit einer Perforation häufiger Apnoe- und Bradykardie- Symptomatik zeigen und die abdominelle Distension stärker ausgeprägt ist, als bei VLBW ohne Perforation. Weiters hat sich gezeigt, dass Kinder, bei denen die Diagnose NEC kurz nach der Geburt gestellt wurde, häufiger eine Perforation entwickeln, als Kinder, die erst später an einer NEC erkranken. Ein frühes Erkennen und Behandeln einer Perforation kann die hohe Morbitität und Mortalität, die mit diesem Zustand assoziiert sind, vermindern [101].

1.8 Bildgebende Diagnostik: Röntgen

Röntgenaufnahmen stellen etwa 80 % aller bildgebenden Verfahren bei Frühgeborenen mit einer Mekoniumtransportstörung. Röntgenbilder entstehen durch Röntgenstrahlen, die den Patienten durchdringen. Röntgenstrahlen werden im Körper durch verschiedene Gewebe unterschiedlich stark absorbiert. Ein großer Teil der Strahlung wird absorbiert und gestreut. Nur ein kleiner Teil der anfänglichen Strahlung durchdringt den Patienten und trifft auf den Detektor. Der Bildempfänger ist eine Film- Folien- Kombination [102]. Röntgenfilme sind mit einer lichtempfindlichen Emulsion beschichtet. Die Verstärkerfolie sorgt für eine Dosisreduktion [103].

1.8.1 Röntgenstrahlung

„Röntgenstrahlung entsteht, wenn in einer evakuierten Glasröhre aus einer Glühkathode Elektronen entsprechend der angelegten Spannung heraustreten, diese in einem elektrischen Hochspannungsfeld in eine Richtung beschleunigt werden und beim Auftreffen auf Atome der Anode abgebremst werden (siehe Abbildung 15). Dabei wird 99 % der Energie in Form von Wärme und 1 % in Form von Röntgenstrahlung freigesetzt. Röntgenstrahlung besteht zu einem Teil aus Bremsstrahlung durch beschleunigte Elektronen und zum anderen aus charakterischtischer Strahlung, die aufgrund der Änderung der Energiezustände der Atome des Anodenmaterials entsteht [104].“

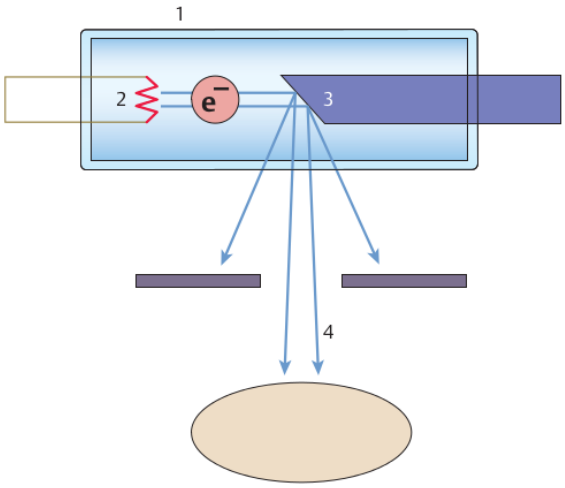

Abbildung 15: Schema Röntgenstrahlung: 1 Glasröhre, 2 Glühkathode, 3 Anode, 4 Röntgenstrahlung [104]

1.8.2 Röntgenbild

Auf einem Röntgenbild unterschiedet man vier Dichteklassen: Luft, Fett, Wasser (Blut und Weichteile) und Knochen. Luft erscheint schwarz, Fett grau und dunkler als Muskel oder Blut. Knochen und Calcium erscheinen nahezu weiß. Bei der Interpretation eines Röntgenbildes ist es wichtig zu beachten, dass normale Röntgenübersichtsaufnahme eine zweidimensionale Darstellung einer dreidimensionalen Information ist. Aus diesem Grund wird meistens eine Aufnahme im sagittalen und eine im lateralen Strahlengang benötigt. Jede zusätzliche Aufnahme bedeutet auch eine zusätzliche Strahlenexposition. Somit erhöht sich die Strahlenbelastung des Patienten [103].
Die Röntgenaufnahmen können entweder im Stehen (hängend bei LBW/VLBW/ELBW) oder in Rückenlage (im Liegen) durchgeführt werden. Es werden zwei Projektionen unterschieden: anterior- posterior (a.-p.) und posterior- anterior (p.-a.). Damit wird die Richtung, in der die Strahlung durch den Patienten auf den Detektor gelangt, beschrieben. Bei einer Seitenlage liegt der Patient meistens auf der linken Seite (bei horizontalem Strahlengang). Es ist wichtig, zwischen den Projektionen zu unterscheiden, da sich die Organgröße, Organlage und der Blutfluss in p.-a. und a.-p. Aufnahmen unterschiedlich darstellen können [103].

1.8.3 Röntgenuntersuchung des Abdomens

In der Kinderradiologie werden folgende Abdomenaufnahmen durchgeführt [105] :

- **Abdomenübersichtsaufnahme a.-p. in aufrechter Position (hängend):** Wird durchgeführt bei Passagestörungen jeder Genese.
- **Abdomenübersichtsaufnahme in linker Seitenlage, horizontaler Strahlengang:** Ersatzaufnahme bei schwerkranken Kindern mit Verdacht auf Ileus oder freie Luft im Bauchraum. Je nach Alter des Patienten sollten sich die Kinder 5-20 min in der Seitenlage befinden, bevor das Röntgenbild aufgenommen wird. Dadurch steigt die evtl. freie Luft Richtung Leber auf, wo sie gut abgrenzbar wird.
- **Abdomenübersichtsaufnahme in Rückenlage, horizontaler Strahlengang:** Wenn der Allgemeinzustand des Kindes so schlecht ist, dass die Seitenlage nicht möglich ist, jedoch freie Luft vermutet wird, wird die Röntgenaufnahme in Rückenlage erfolgen.
- **Abdomenübersichtsaufnahme im Liegen a.-p.:** Die Indikationen sind Fremdkörperingestion, Uretherolithiasis und obligatorisch bei akutem Abdomen.
- **Abdomen in Kopf-Hängelage, seitlicher Strahlengang (Wangensteen und Rice):** Wird beim Verdacht auf Analatresie durchgeführt.

1.8.4 Strahlenbiologie

1.8.4.1 Relevante Dosiswerte

Die Dosimetrie beschäftigt sich mit der Wirkung ionisierender Strahlung und erfasst diese quantitativ, um die Gefahren ionisierender Strahlen abschätzen zu können und entsprechende Grenzwerte festzulegen [106].
Es werden folgende Dosisbegriffe unterschieden:

Ionendosis

Diese wird bestimmt, in dem die durch die Strahlung ausgelösten Ionisationen gemessen werden. Die Ionendosis wird in **C/kg** angegeben. Früher wurde die Einheit Röntgen verwendet [105, 106].

Energiedosis

Die Dosimetrie hat das Ziel, die von einer ionisierenden Strahlung in einem Material erzeugte Energiedosis zu messen. Bei der Energiedosis handelt es sich um die auf die Masse bezogene absorbierte Strahlenmenge und sie gilt heute als dosimetrische Basisgröße. Leider kann sie im Körper nicht direkt gemessen werden und wird aus der Energiedosis berechnet, die in einer Dosimetersonde erzeugt wird. Die Einheit der Energiedosis ist das Gray (**Gy**) [105].

Äquivalentdosis

Die Äquivalentdosis ist notwendig, um die unterschiedliche relative biologische Wirksamkeit der verschiedenen Strahlenarten zu quantifizieren. Bei Neutronen, Protonen und einigen anderen Strahlenarten ist diese um das 5- bis 10- fache höher als bei Photonenstrahlung. Die Einheit ist das Sievert (**Sv**). Bei der Röntgen- und Gammastrahlung ist die relative biologische Wirksamkeit gleich 1, es gilt daher: 1 Sv = 1 Gy [105].

Effektivdosis

Die Effektivdosis ist die Summe aller Organdosen die bei einer Strahlenexposition auftreten multipliziert mit dem jeweiligen Wichtungsfaktor dieser Organe. Dadurch lässt sich das Strahlenrisiko gut abschätzen. Kinder haben einen anderen Größenfaktor und eine doppelt bis dreifach erhöhte Strahlensensitivität im Vergleich zum Erwachsenen [105]. Der Gewebewichtungsfaktor für Abdomen ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Gewebewichtungsfaktor für Abdomen [105]

	0 Jahre	**1 Jahr**	**5 Jahr**	**Erwachsener**
Abdomen	0,049	0,030	0,020	0,015

1.8.4.2 Besonderheiten des Strahlenschutzes in der Kinderradiologie

Kinder unterscheiden sich in vielen Punkten von Erwachsenen - Kommunikation, Anatomie, Proportionen und Metabolismus sind einige Beispiele dafür. Alle diese Unterschiede müssen bei der Durchführung und beim Befunden der Bildgebung berücksichtigt werden [105].
Kinder weisen eine höhere Strahlenempfindlichkeit als Erwachsene auf. Es existieren Hinweise darauf, dass sich das Risiko für stochastische somatische Spätwirkungen nach röntgendiagnostisch bedingter Strahlenexposition bei den Neugeborenen erhöht [107].
Die Abdomenaufnahme ist zusammen mit der Thoraxaufnahme die häufigste Röntgenuntersuchung in der Neugeborenenperiode. Bei beiden Aufnahmen wird eine große Anzahl strahlenempfindlicher Organe und Gewebe exponiert: Fast alle Abschnitte des Gastrointestinaltrakts, Gonaden, Leber und Milz [107]. Der Grund dafür sind die Proportionen des kindlichen Körpers, die sich erheblich von denen des Erwachsenen unterscheiden. Der Körper eines Neugeborenen ist kürzer und gedrungener. Bei Röntgenaufnahmen am Körperstamm eines Säuglings werden aufgrund des Körperbaus größere Körperbereiche innerhalb des Strahlenfeldes erfasst und sind somit stärker von der Strahlung betroffen [108]. Die Gonaden weisen Keimdrüsengewebe von besonders bedeutsamer Strahlenempfindlichkeit auf. Leber und Milz bzw. das rote Knochenmark enthalten Stammzellen des hämatopoetischen Systems und sind somit besonders strahlenempfindlich. Bei einer thorakoabdominalen Übersichtsaufnahme werden zusätzlich auch noch Schildrüse, Thymus und Brustdrüsen vom Strahlenfeld erfasst [107].

Strahlenempfindlichkeit des Gewebes

„Gewebe mit hoher Mitoserate sind grundsätzlich stärker gefährdet als ruhendes Gewebe, da der DNA-Stoffwechsel durch Strahlung geschädigt wird. Das Strahlenrisiko ist somit entsprechend dem allgemeinen Wachstumsverhalten bei Säuglingen und Kleinkindern am höchsten [108].“ Weiters weist das Gewebe von Kindern einen höheren Wassergehalt als bei Erwachsenen auf. Deswegen wird die Strahlung in stärkerem Maße absorbiert und gestreut, so dass eine höhere Dosis zur Durchdringung einer Gewebsschicht benötigt wird [108]. Kinder haben eine längere Lebenserwartung als Erwachsene. Dadurch ist die Möglichkeit einer Manifestation schädlicher Strahlenwirkungen größer als beim Erwachsenen (siehe Abbildung 16) [109]. Deswegen ist es wichtig, vor

jeder Röntgenuntersuchung, die Geräte und die Strahlung/Dosis an pädiatrische Patienten anzupassen (nach dem ALARA-Prinzip: as low as reasonably archivable) [108].

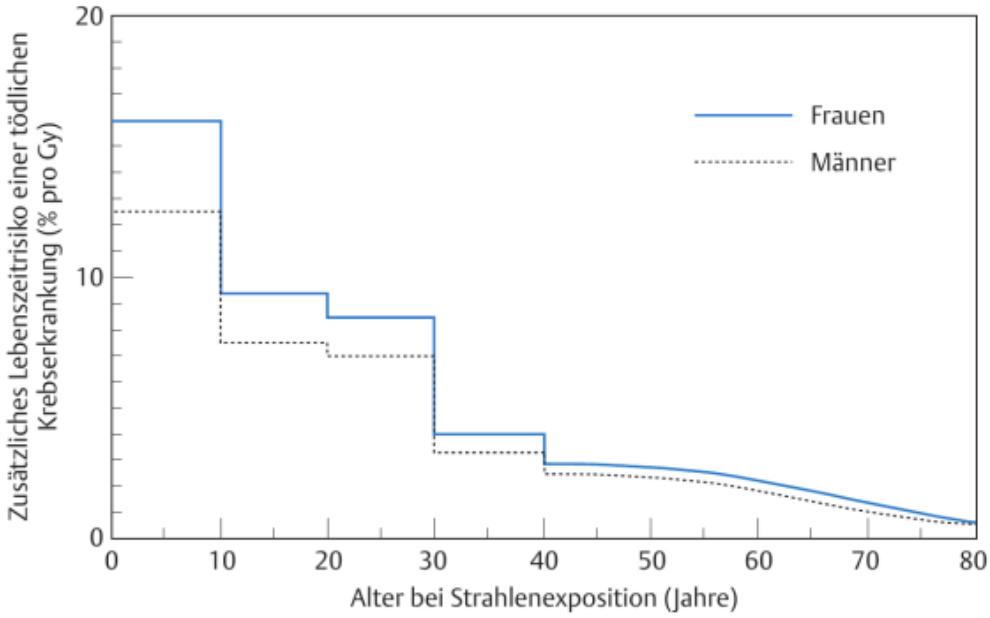

Abbildung 16: Relatives Risiko einer tödlichen Krebserkrankung nach Strahlenexposition in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Exposition. Kleinste Kinder haben das größte Risiko [105]

Kapitel 2

Material und Methoden

Die vorliegende Studie wurde an der Universitätsklinik für allgemeine Kinder- und Jugendchirurgie in Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik für Kinderheilkunde und Neonatologie am LKH Graz durchgeführt. Im Rahmen dieser Studie wurden Daten von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g (VLBW und ELBW) gesammelt und deskriptiv ausgewertet. Weiters wurden alle Abdomenübersichtsaufnahmen (prä- und postoperativ) von dieser Patientengruppe untersucht. Dazu wurden die maximal dilatierten Darmschlingen vermessen und in Zusammenhang mit der Klinik und dem Outcome gebracht. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS und MATLAB.

Patienten und Methode

Die Daten für die Erstellung dieser Arbeit stammen aus den elektronischen Krankenakten, sowie Ambulanzkarten und Operationsberichten der Klinischen Abteilung für allgemeine Kinder- und Jugendchirurgie, Neonatologie und Frühgeburtenstation. Diese Daten waren bereits alle vorhanden, d.h. es musste kein Patient/keine Patientin im Zuge der Diplomarbeit untersucht oder befragt werden.
Es wurden alle PatientInnendaten von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g, bei denen zwischen 2002 und 2010 eine Mekoniumtransportstörung diagnostiziert und kodiert wurde, betrachtet.
Jede bzw. jeder ProbandIn erhielt eine fortlaufende Nummer, um die Daten anonym, ohne namentliche Nennung, auswerten zu können. Die gesammelten Daten wurden in MS Excel übertragen und anschließend statistisch ausgewertet. Es wurden zwei Excel-Tabellen erstellt.

Die erste Tabelle erfasst folgende Eckdaten:

Anamnestische Daten:

- Geschlecht (m/w)
- Geburtsdatum
- Schwangerschaftswoche
- Geburtsgewicht und Größe
- Geburtsmodus (vaginale Geburt/Sectio)
- Zwillingsschwangerschaft (ja/nein)

Problembezogene Daten:

- APGAR-Score
- Zeitpunkt des Übergangsstuhl- und Mekoniumabgangs
- Durchführung einer Darmspülung (ja/nein)
- Operationsindikation, Befund und Therapie
- Aufgetretene Komplikationen
- Enddiagnose

Bei Frühgeborenen mit Mekoniumtransportstörung wird meistens ein Röntgenbild aufgenommen und in den folgenden Tagen, falls Symptome bestehen, wiederholt. Oft erkennt man einen Mekoniumpfropf, der sich durch meistens mehrere dilatierte Darmschlingen im Röntgenbild manifestiert.
Für diese Studie wurden alle bei den Studienpatienten durchgeführten Röntgenbilder analysiert. Die Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlingen wurden gemessen und in eine zweite Tabelle eingetragen. Um eine bessere Genauigkeit zu garantieren, wurden jeweils drei Schlingen vermessen und daraus der Mittelwert berechnet. Beispiele für die Vermessung der dilatierten Darmschlingen sind in den Abbildungen 17-20 zu finden.

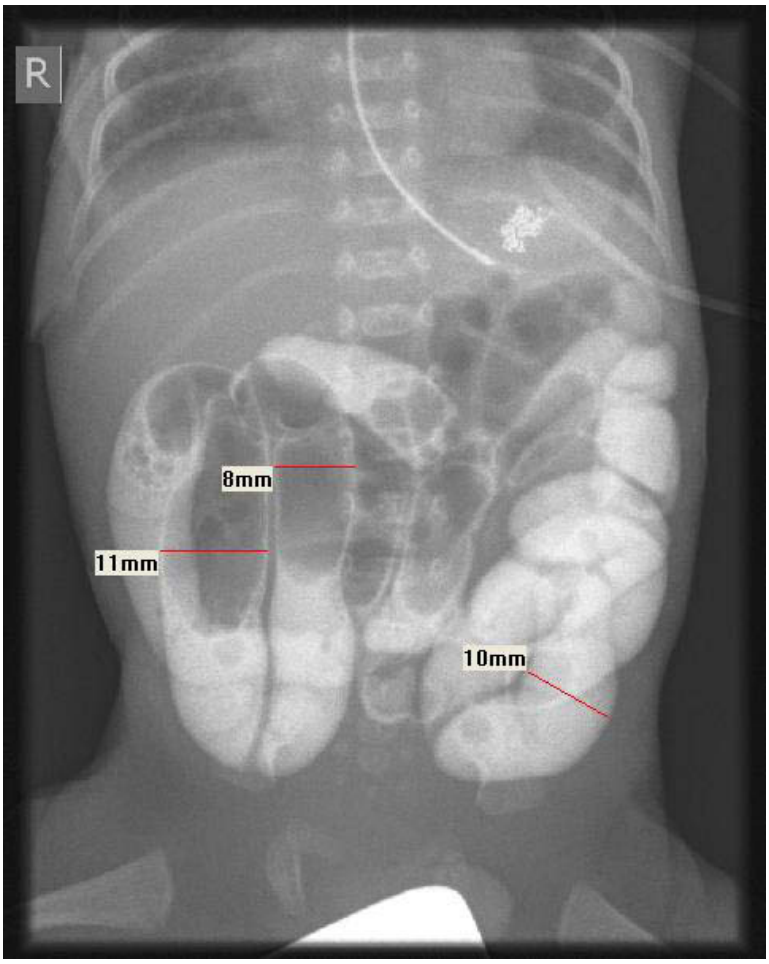

Abbildung 17: Rückenlage mit Kontrastmittel

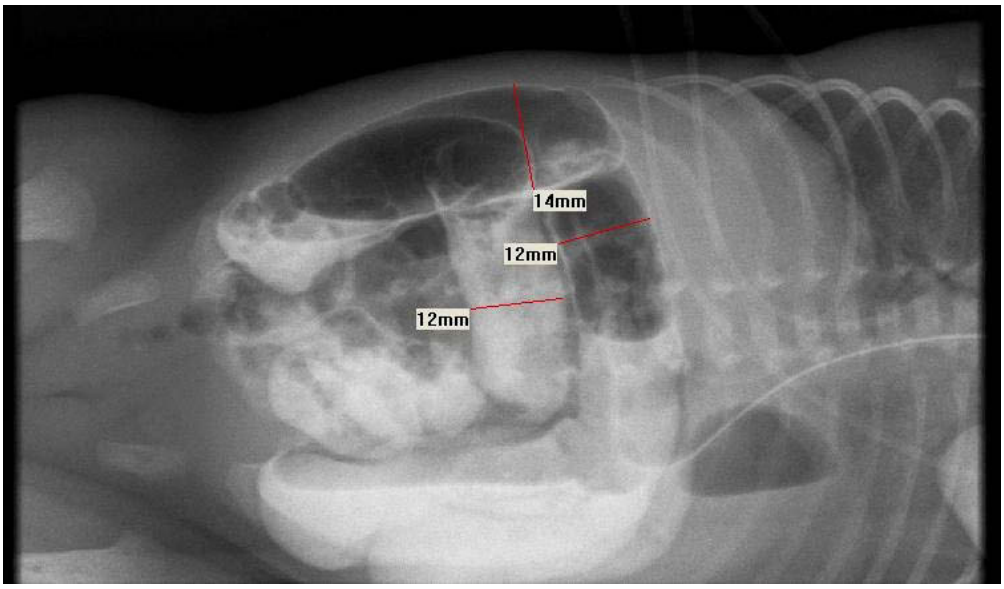

Abbildung 18: Linke Seitenlage mit Kontrastmittel

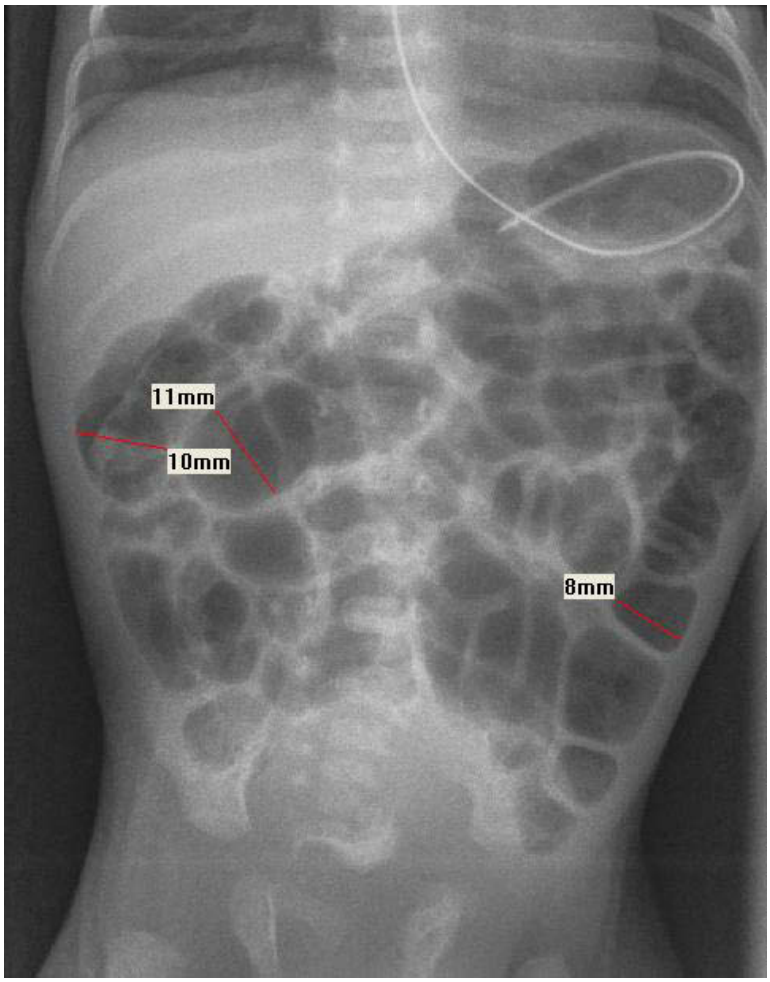

Abbildung 19: Rückenlage ohne Kontrastmittel

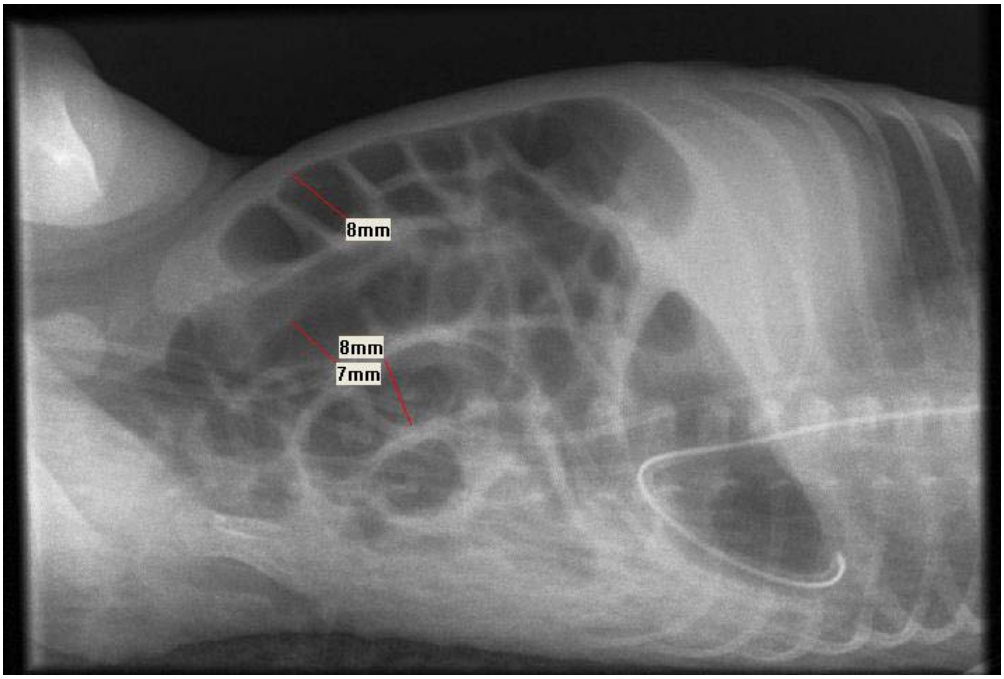

Abbildung 20: Linke Seitenlage ohne Kontrastmittel

Kapitel 3

Ergebnisse

3.1 Auswertung der anamnestischen und problembezogenen Daten

Alle Ergebnisse beziehen sich auf eine retrospektive Datenanalyse. Es wurden alle anamnestischen und problembezogenen Daten betreffend des Patientenkollektivs ausgewertet.

3.1.1 Patientengruppe

Wie bereits im Kapitel 2 beschrieben, wurden Daten von 152 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g (VLBW und ELBW) mit der Diagnose Mekoniumtransportstörung analysiert. In Tabelle 6 und Abbildung 21 ist die Geschlechterverteilung dargestellt. Es zeigt sich eine leichte Dominanz von männlichen Frühgeborenen (57,9 %) gegenüber weiblichen Frühgeborenen (42,1 %).

Tabelle 6: Geschlechterverteilung der 152 Frühgeborenen

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
männlich	88	57,9	57,9	57,9
weiblich	64	42,1	42,1	100,0
Gesamt	152	100,0	100,0	

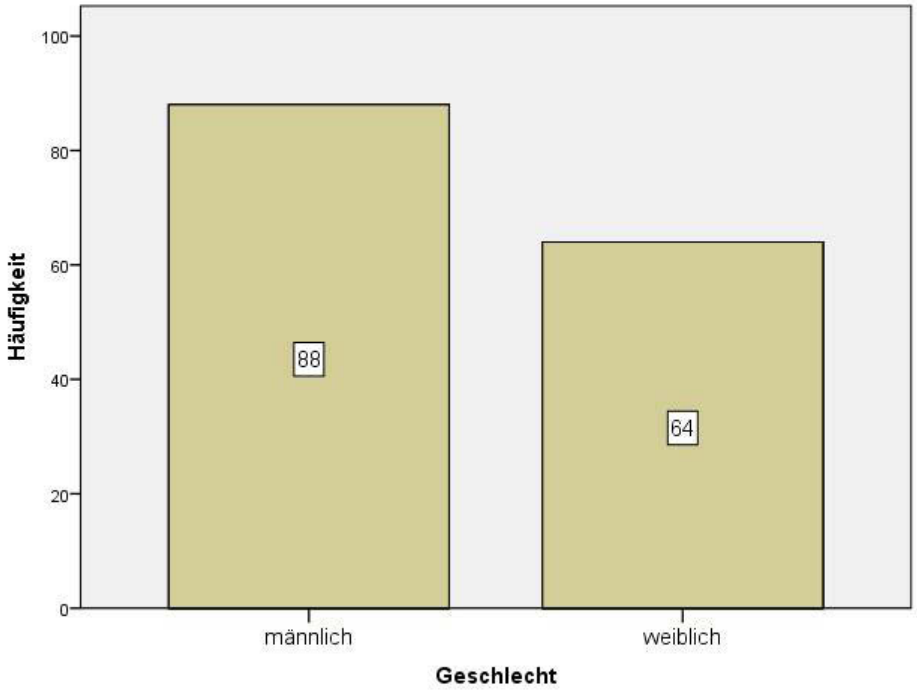

Abbildung 21: Graphische Darstellung der Geschlechterverteilung

3.1.2 Geburtsgewicht und Geburtsgröße

Die Tabellen 7 und 8 zeigen die statistische Auswertung von Geburtsgewicht und Geburtsgröße der Studienteilnehmer. Das Geburtsgewicht zeigt einen Mittelwert von 979,71 g. Der Minimalwert liegt bei 400 g und der Maximalwert bei 1480 g. Die Geburtsgröße wurde bei 28 Frühgeborenen als fehlend bezeichnet. Dies bedeutet, dass sie in sämtlichen Dekursen und Arztbriefen nicht dokumentiert wurde. Der Mittelwert liegt bei 36,37 cm, der Minimalwert bei 25 cm und der Maximalwert bei 45 cm.

Tabelle 7: Geburtsgewicht

N	Gültig	152
	Fehlend	0
Mittelwert		979,71
Median		995,00
Standardabweichung		302,000
Minimum		400
Maximum		1480

Tabelle 8: Geburtsgröße

N	Gültig	124
	Fehlend	28
Mittelwert		36,37
Median		37,00
Standardabweichung		4,003
Minimum		25
Maximum		45

3.1.3 Schwangerschaftswoche bei der Geburt

Für diese Studie gab es keine Begrenzung betreffend der SSW. Es wurden alle Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g unabhängig von der SSW in die Studie integriert. Wie in Abbildung 22 zu erkennen ist, wurden diese Frühgeborenen zwischen der 23. und 35. SSW geboren. Die größte Gruppe der Frühgeborenen wurde in der 28. SSW geboren (Anzahl: 33). Die untere Grenze in der Abbildung stellt gleichzeitig auch die Überlebensgrenze für Frühgeborene dar. In der Tabelle 9 wird der Mittelwert sowie der Minimal- und Maximalwert angeführt.

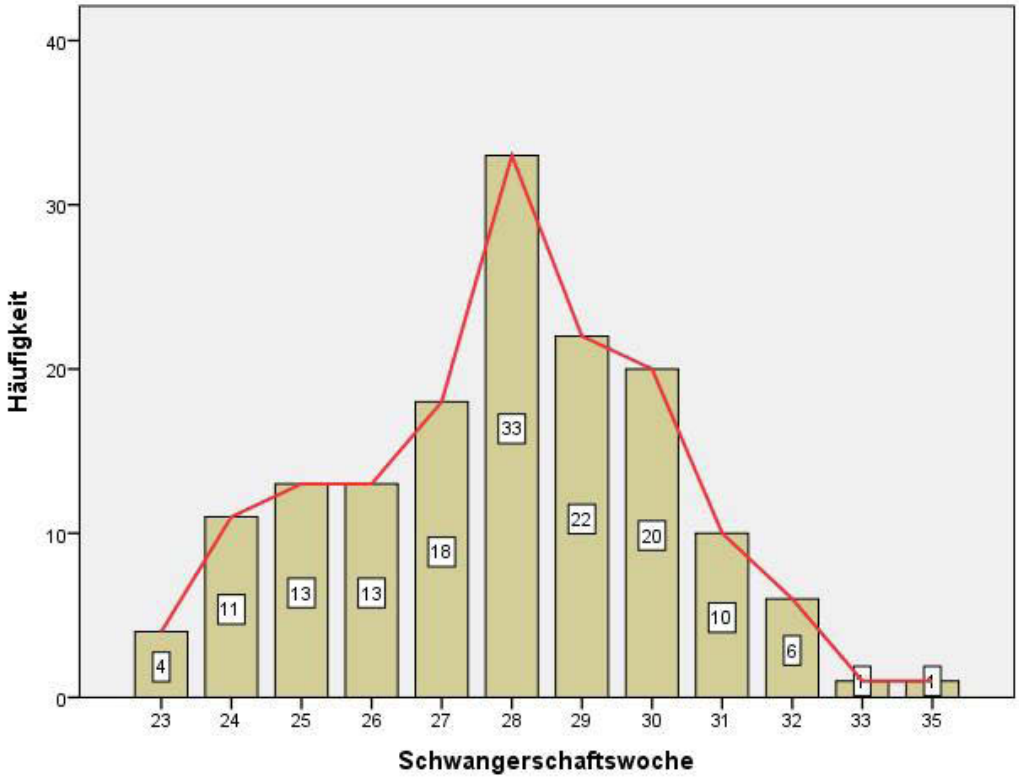

Abbildung 22: Verteilung der Schwangerschaftswoche bei der Geburt

Tabelle 9: Schwangerschaftswoche bei der Geburt (Die graphische Darstellung ist der Abbildung 22 zu entnehmen)

N	Gültig	152
	Fehlend	0
Mittelwert		27,88
Median		28,00
Standardabweichung		2,334
Minimum		23
Maximum		35

In Abbildung 23 wurde die Beziehung zwischen der Schwangerschaftswoche und dem Geburtsgewicht untersucht. Es zeigt sich im Verlauf ein deutlicher Anstieg des Geburtsgewichts mit zunehmender Schwangerschaftswoche.

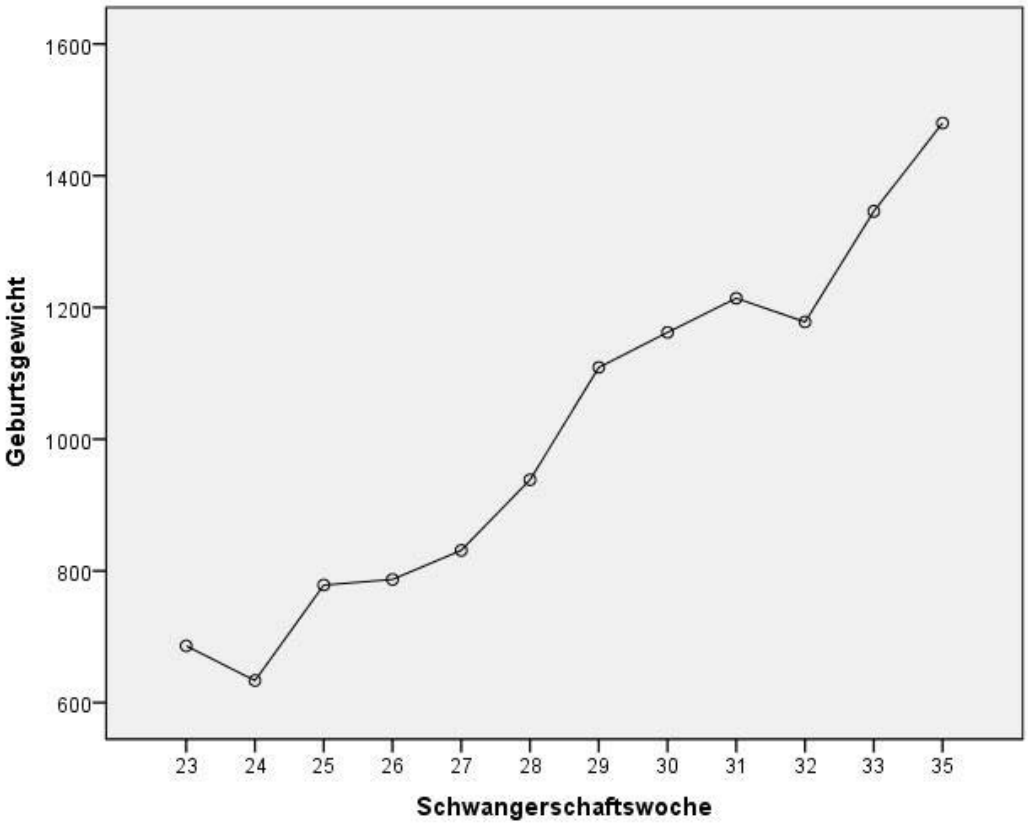

Abbildung 23: Verhältnis zwischen der Schwangerschaftswoche und dem Geburtsgewicht

3.1.4 Mehrfachschwangerschaft

Die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt ist bei Mehrfachschwangerschaften erhöht. Auch dies wurde in dieser Studie untersucht. Von allen untersuchten Frühgeborenen waren 55 Zwillinge oder Drillinge. Dies zeigt einen Mehrfachschwangerschaftsanteil von 36,18 %. Die Abbildung 24 stellt die genaue Verteilung (Zwillinge und Drillinge) dar.

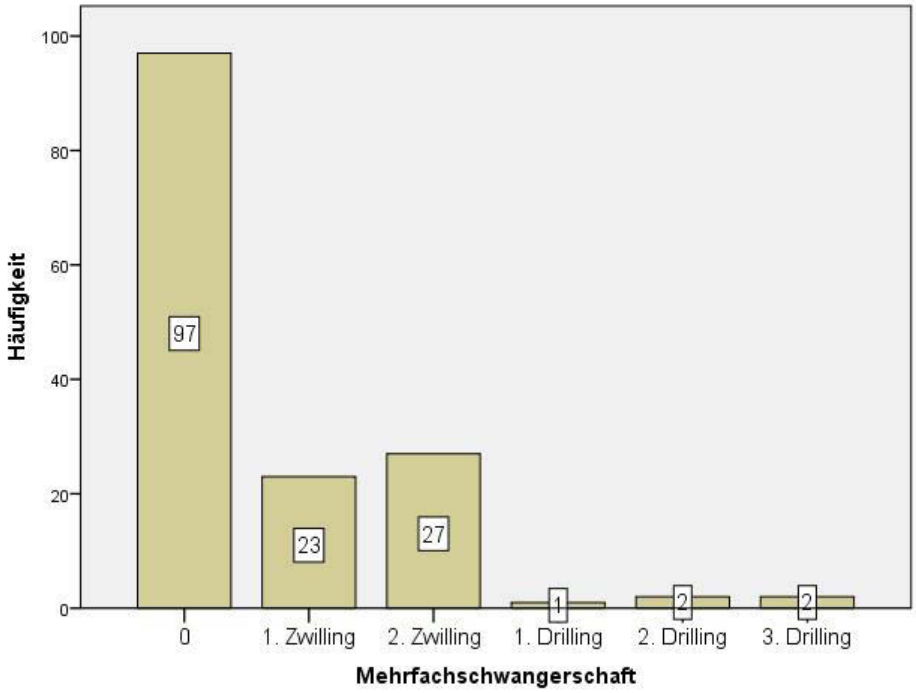

Abbildung 24: Verhältnis zwischen Einlingsschwangerschaften und Mehrlingsschwangerschaften

3.1.5 Geburtsart

Die Abbildung 25 zeigt das Verhältnis zwischen vaginal entbundenen Frühgeborenen und per Sectio entbundenen Frühgeborenen. Es ist eine deutlich höhere Prävalenz der Sectio zu erkennen.

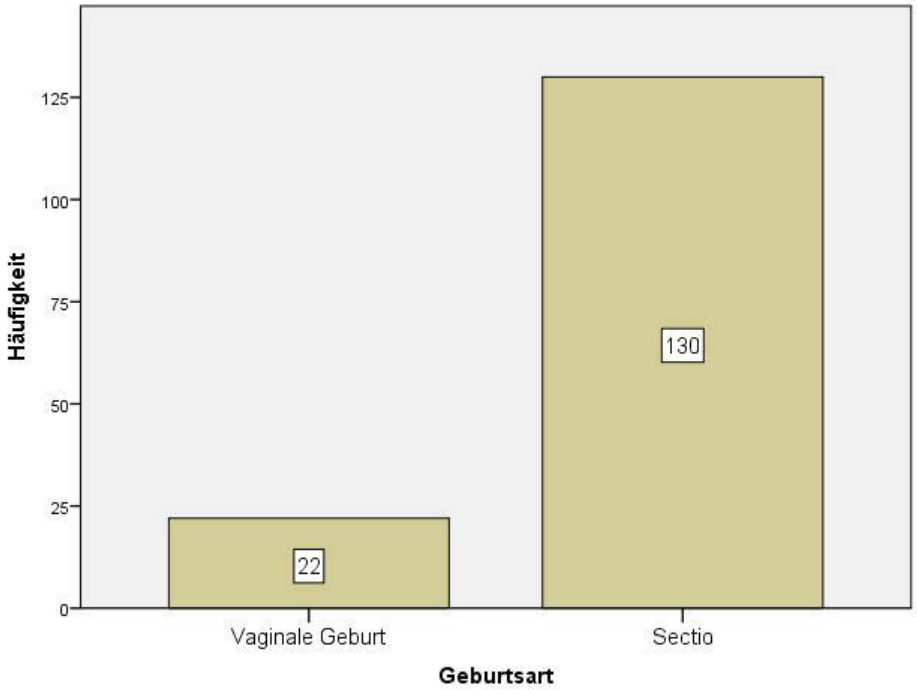

Abbildung 25: Vergleich der Entbindungsarten

3.1.6 APGAR- Score

Die Beurteilung eines Neugeborenen nach der Geburt erfolgt mittels APGAR-Score nach 1, 5 und 10 Minuten. Dieser Score erlaubt eine Klassifizierung des Schweregrades einer Adaptationsstörung und die Entscheidung über das weitere Vorgehen [110].
Die Klassifizierung und Punkteverteilung ist in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: APGAR-Score zur Klassifizierung des Schweregrades einer Adaptationsstörung (nach Virginia Apgar) [110]

Punktezahl	**0**	**1**	**2**
Kolorit	blau oder weiß	Stamm rosig Extremitäten blau	rosig
Herzschläge	keine	< 100/min	> 100/min
Reflexe	keine	Verziehen des Gesichtes, Grimassieren	Husten bzw Niesen, Würgen, Schreien
Tonus	schlaff	mittel, träge Flexionsbewegungen	gut, normale Spontanbewegung
Atmung	keine	Schnappatmung oder unregelmäßige, langsame Atmung, Tachydyspnoe, Einziehungen	regelmäßig, kräftig schreiend

Die Tabelle 11 zeigt die statistische Auswertung der APGAR-Werte. Nicht bei allen Frühgeborenen wurden alle Werte dokumentiert - diese sind als fehlend bezeichnet. Bei der Betrachtung der Mittelwerte, ist ein leichter Anstieg von der ersten Minute auf die zehnte Minute feststellbar. Dies weist auf eine bessere Adaptation der Frühgeborenen mit zunehmender Zeit hin.

Tabelle 11: APGAR Score (nach 1 Minute, nach 5 Minuten, nach 10 Minuten)

		APGAR 1	APGAR 5	APGAR 10
N	Gültig	146	147	140
	Fehlend	6	5	12
Mittelwert		6,36	8,31	8,75
Median		7,00	9,00	9,00
Standardabweichung		2,172	1,569	1,315
Minimum		1	1	1
Maximum		9	10	10

Die Abbildungen 26 bis 28 zeigen eine detalierte Darstellung aller APGAR- Werte für die 1., 5. und 10. Minute.

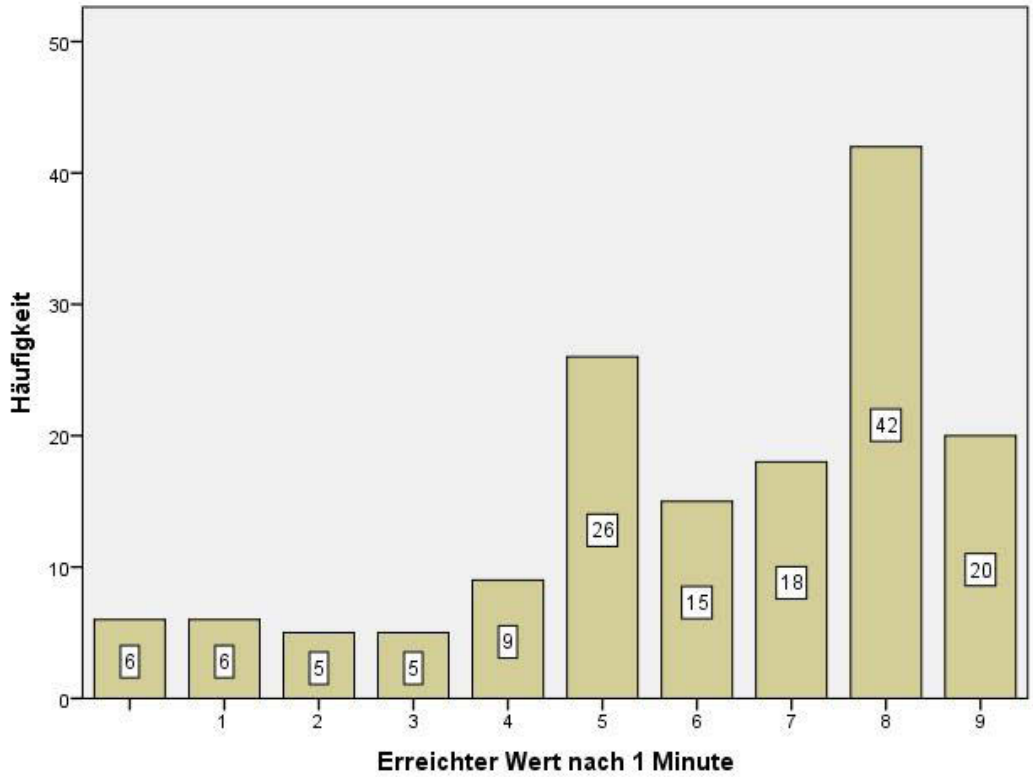

Abbildung 26: Verteilung der APGAR- Werte 1 Minute nach der Geburt

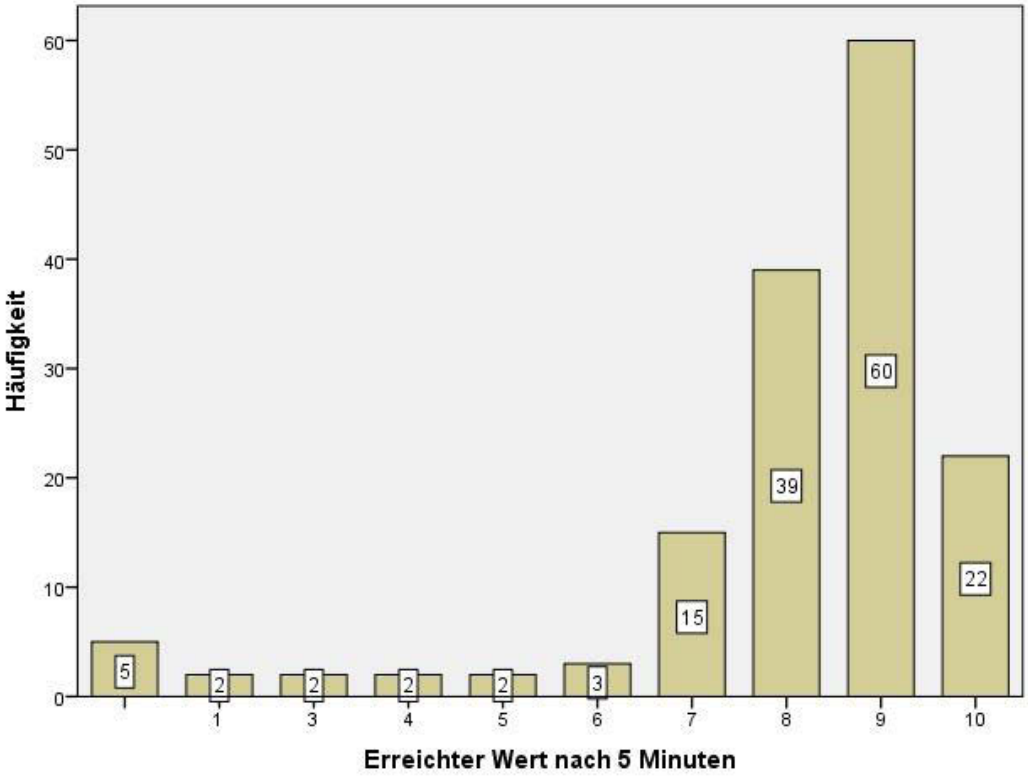

Abbildung 27: Verteilung der APGAR- Werte 5 Minuten nach der Geburt

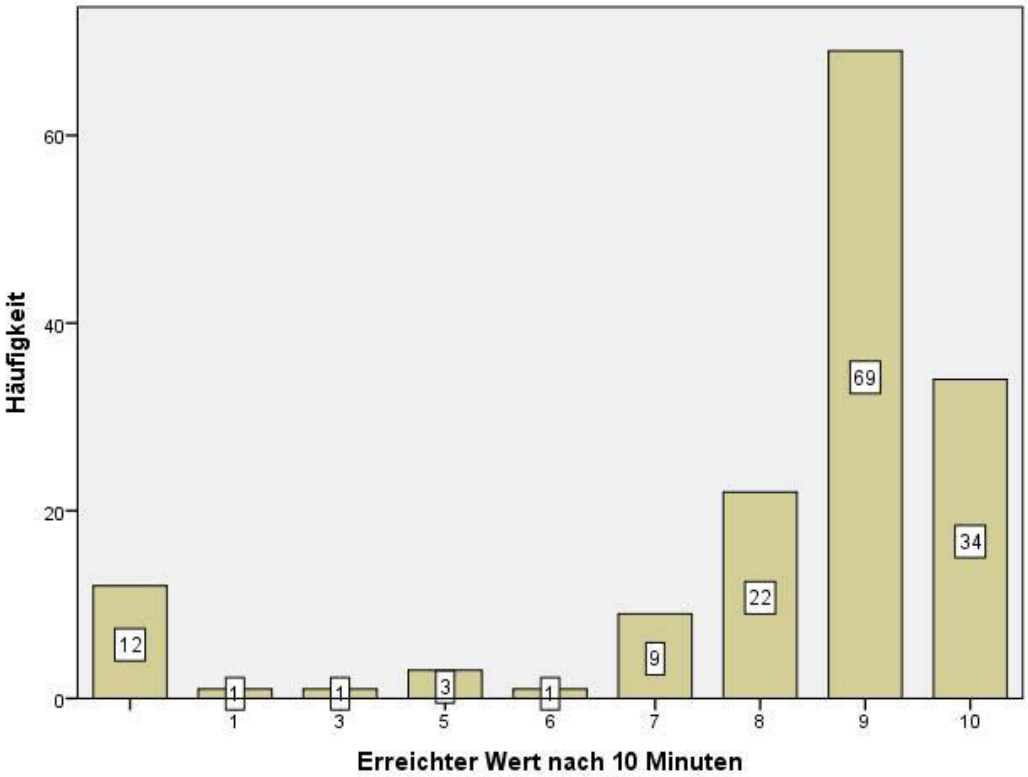

Abbildung 28: Verteilung der APGAR- Werte 10 Minuten nach der Geburt

3.1.7 Mekoniumabgang

Essentiell für die Diagnose der Mekoniumtransportstörung ist das Notieren des Zeitpunktes des Mekoniumabgangs. Dies wurde bei 144 Patienten durchgeführt. Bei 8 Frühgeborenen fehlt diese Information. Dies ist oft der Fall bei Frühgeborenen, die nach Graz transferiert wurden und bei denen die Unterlagen nicht vollständig geschickt wurden.
Nur ein Patient zeigt einen fehlenden Mekoniumabgang. Bei allen anderen erfolgte der Mekoniumabgang spätestens am 4. Lebenstag. Die Tabellen 12 und 13 zeigen die Verteilung des Zeitpunktes des Mekoniumabgangs.

Tabelle 12: Dokumentierter Zeitpunkt (in Lebenstagen) des Mekoniumabgangs mit einem Mittelwert von 1,49

N	Gültig	144
	Fehlend	8
Mittelwert		1,49
Median		1,00
Standardabweichung		,603
Minimum		0
Maximum		4

Tabelle 13: Darstellung des Mekoniumabgangs bezogen auf den Lebenstag

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Kein Mekoniumabgang	1	,7	,7	,7
	1. Lebenstag	77	50,7	53,5	54,2
	2. Lebenstag	61	40,1	42,4	96,5
	3. Lebenstag	4	2,6	2,8	99,3
	4. Lebenstag	1	,7	,7	100,0
	Gesamt	144	94,7	100,0	
Fehlend		8	5,3		
Gesamt		152	100,0		

3.1.8 Übergangsstuhlabgang

Der Übergangsstuhl wird nach der Fütterung von Milch abgesetzt [110]. Bei zwei Frühgeborenen erfolgte kein Übergangsstuhlabgang. Bei 16 von 152 wurde der Abgang nicht dokumentiert. Im Mittel findet der Abgang des Übergangsstuhls nach 3,71 Lebenstagen statt (siehe Tabelle 14). Die Abbildung 29 stellt die Verteilung des Übergangsstuhlabgangs graphisch dar.

Tabelle 14: Dokumentierter Zeitpunkt (in Lebenstagen) des Übergangsstuhlabgangs mit einem Mittelwert von 3,71

N	Gültig	136
	Fehlend	16
Mittelwert		3,71
Median		4,00
Standardabweichung		1,081
Minimum		0
Maximum		7

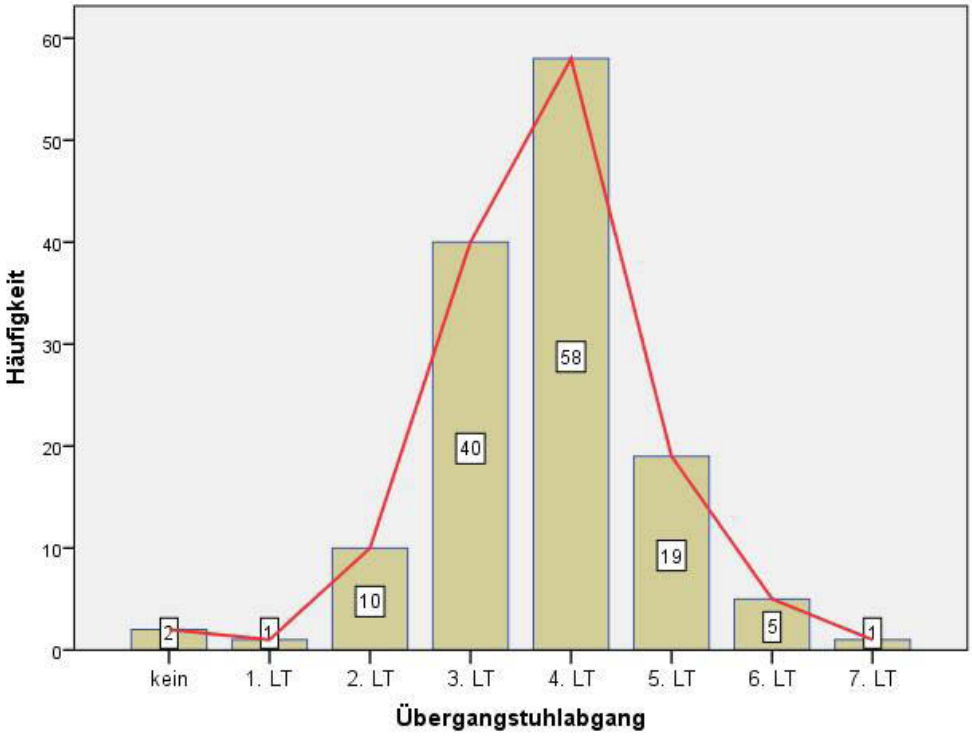

Abbildung 29: Graphische Darstellung der Verteilung des Übergangsstuhlabgangs bezogen auf den Lebenstag

3.1.9 Therapiewahl

Das Verhältnis zwischen den konservativ und operativ behandelten Frühgeborenen ist in Tabelle 15 angeführt. Von insgesamt 152 analysierten Frühgeborenen wurden 21 operativ versorgt. Der Großteil (86,2 %) der Studienteilnehmer wurde konservativ behandelt.

Tabelle 15: Anzahl der konservativ und operativ behandelten Frühgeborenen

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Konservativ	131	86,2	86,2	86,2
	Operativ	21	13,8	13,8	100,0
	Gesamt	152	100,0	100,0	

Vergleich operierte und nicht operierte Frühgeborene

Für die folgende Analyse wurden zwei Gruppen gebildet: Gruppe 1 bilden die operierten Patienten und Gruppe 2 die nicht operierten Patienten. Der Zeitpunkt des Mekonium- und Übergangsstuhlabgangs wurde zwischen diesen zwei Gruppen verglichen. Die Tabellen 16 und 17 zeigen die Ergebnisse. Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen zu erkennen.

Tabelle 16: Zeitpunkt des Mekoniumabgangs bei operierten und nicht operierten Frühgeborenen

	OP		
	nein	ja	Gesamt
Kein Mekoniumabgang	0	1	1
1. Lebenstag	69	8	77
2. Lebenstag	53	8	61
3. Lebenstag	3	1	4
4. Lebenstag	0	1	1
Gesamt	125	19	144

Tabelle 17: Zeitpunkt des Übergangsstuhlabgangs bei operierten und nicht operierten Frühgeborenen

	OP		
	nein	ja	Gesamt
Kein Übergangsstuhl	0	2	2
1. Lebenstag	1	0	1
2. Lebenstag	9	1	10
3. Lebenstag	36	4	40
4. Lebenstag	55	3	58
5. Lebenstag	17	2	19
6. Lebenstag	4	1	5
7. Lebenstag	0	1	1
Gesamt	122	14	136

Weiters wurde untersucht, ob eine Beziehung zwischen der Notwendigkeit einer Operation und dem Geburtsgewicht besteht. Die Abbildung 30 zeigt deutlich, dass operierte Frühgeborene ein niedrigeres Geburtsgewicht aufweisen als konservativ behandelte Frühgeborene.

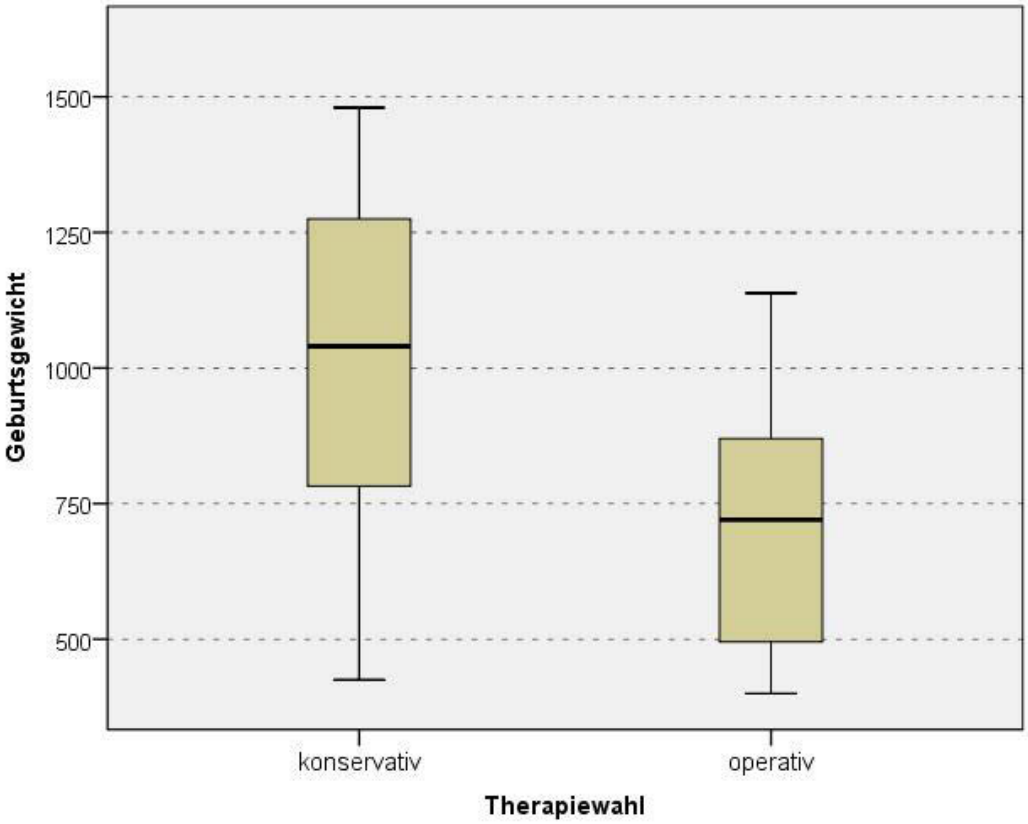

Abbildung 30: Zusammenhang zwischen der Therapiewahl und dem Geburtsgewicht

Zeitpunkt der Operation

Der Zeitpunkt der Operation (in Lebenstagen) wurde in der Abbildung 31 dargestellt. Bei mehr als der Hälfte aller operierten Frühgeborenen erfolgte die Operation in der ersten Lebenswoche. Alle Operationen fanden zwischen dem 3. und 22. Lebenstag statt. Die Tabelle 18 zeigt den Mittelwert.

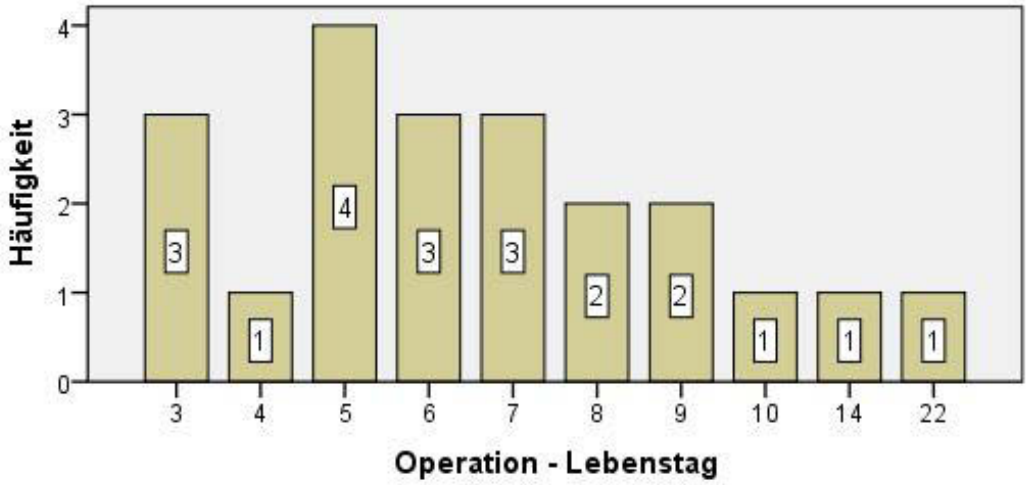

Abbildung 31: Zeitpunkt der Operation

Tabelle 18: Zeitpunkt der Operation (in Lebenstagen) mit einem Mittelwert von 7,24

N	Gültig	21
	Fehlend	131
Mittelwert		7,24
Median		6,00
Standardabweichung		4,288
Minimum		3
Maximum		22

Operationsindikation

Die Operationsindikation wurde aus den Dekursen und Operationsberichten entnommen. Abbildung 32 zeigt die Verteilung der verschiedenen Indikationen.

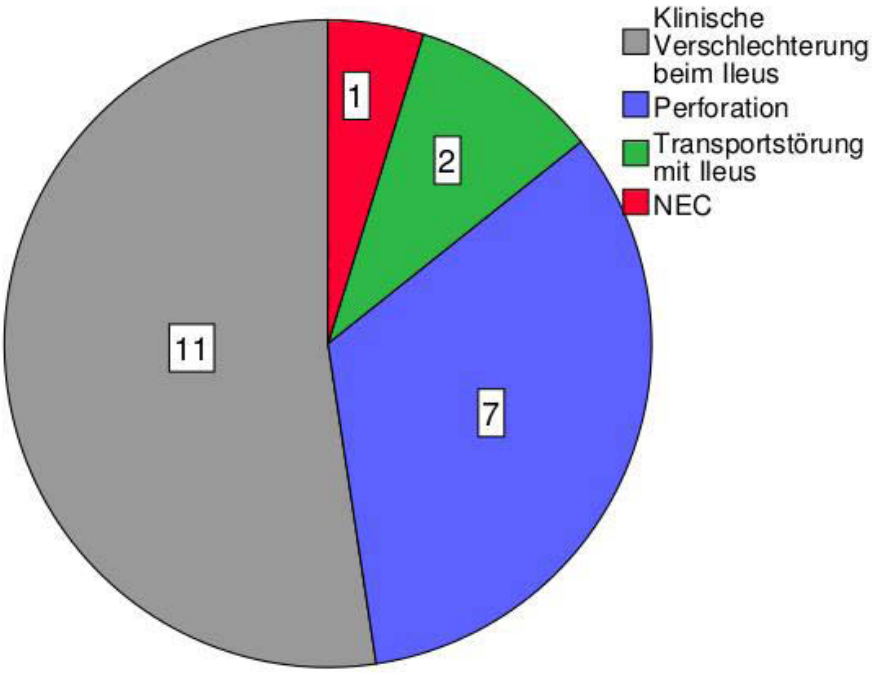

Abbildung 32: Operationsindikation

3.1.10 Endgültige Diagnose und Ausgang

Unter den 152 Frühgeborenen, die anfangs alle unter der Diagnose Mekoniumtransportstörung kodiert waren, haben sich sechs unterschiedliche endgültige Diagnosen gezeigt:

- Mekoniumtransportstörung
- Ileus
- Perforation
- NEC mit Perforation
- Subileus
- NEC

In Tabelle 19 ist unter *Gesamt* der Anteil aller Diagnosen angeführt. Weiters ist der Anteil der Überlebenen und Verstorbenen pro Diagnose dargestellt.

Tabelle 19: Vergleich zwischen der Enddiagnose und der Mortalität (MKTS: Mekoniumtransporstörung)

		Diagnose					
		MKTS	Ileus	Perforation	NEC mit Perforation	Subileus	NEC
	Verstorben	4	1	3	0	1	2
	Überlebt	124	7	6	1	3	0
Gesamt		128	8	9	1	4	2

In Tabelle 20 ist das Verhältnis zwischen der Therapiewahl (operativ vs. konservativ) und der Enddiagnose angeführt. Zusammenfassend ist zu sagen, dass die meisten Frühgeborenen mit einer Mekoniumtransportstörung konservativ behandelt wurden. Erst durch Komplikationen wie Ileus oder Perforation wurde meistens die Indikation für eine Operation gestellt. Auch alle Frühgeborenen mit einer NEC wurden operativ versorgt.

Tabelle 20: Vergleich zwischen der Enddiagnose und der Therapiewahl (MKTS: Mekoniumtransporstörung)

		Diagnose						
		MKTS	Ileus	Perforation	NEC mit Perforation	Subileus	NEC	Gesamt
OP	nein	127	1	0	0	3	0	131
	ja	1	7	9	1	1	2	21
Gesamt		128	8	9	1	4	2	152

Tabelle 21 zeigt die Mortalitätsraten in Abhängigkeit der Therapiewahl. Die Mortalität ist bei operierten Frühgeborenen mit 33,3 % deutlich höher als bei konservativ behandelten Frühgeborenen (3,1 %).

Tabelle 21: Mortalitätsraten bei konservativ und operativ behandelten Frühgeborenen

	OP		
	nein	ja	Gesamt
Verstorben	4	7	11
Überlebt	127	14	141
Gesamt	131	21	152

Zum Schluss wurden noch die Beziehungen zwischen dem Geburtsgewicht und der Enddiagnose sowie dem Geburtsgewicht und der Mortalität untersucht. Die Frühgeborenen mit Ileus oder NEC hatten das niedrigste Geburtsgewicht (siehe Abbildung 33). Es zeigte sich auch, dass die verstorbenen Frühgeborenen ein niedrigeres Geburtsgewicht hatten als die, die überlebt haben. Dies ist in der Abbildung 34 graphisch dargestellt.

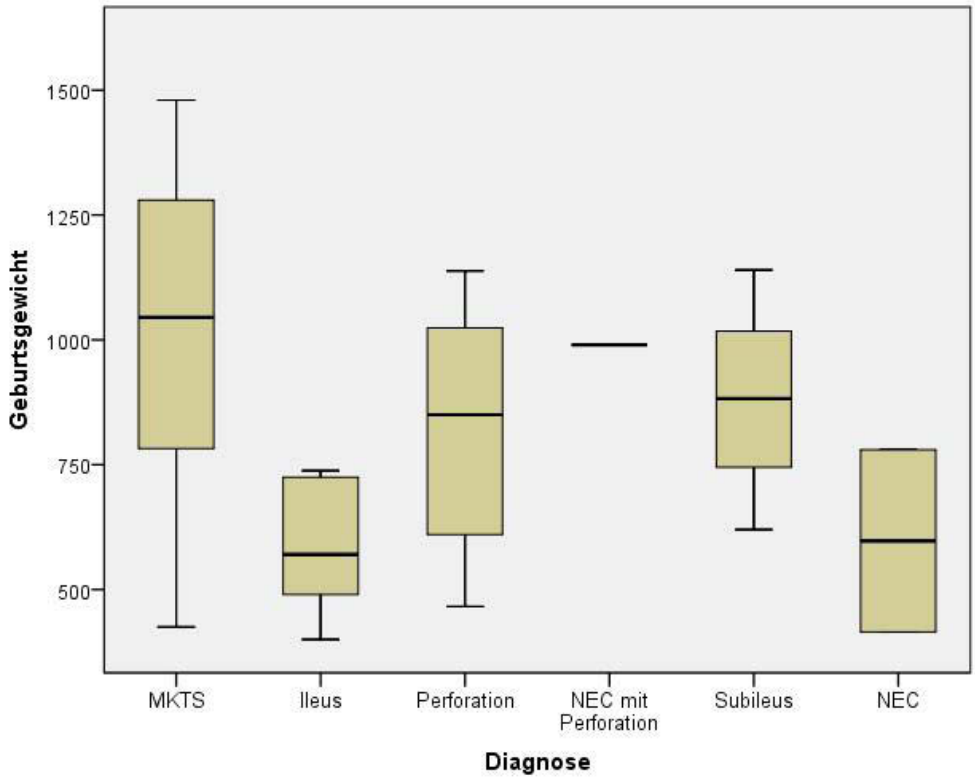

Abbildung 33: Zusammenhang zwischen der Enddiagnose und dem Geburtsgewicht

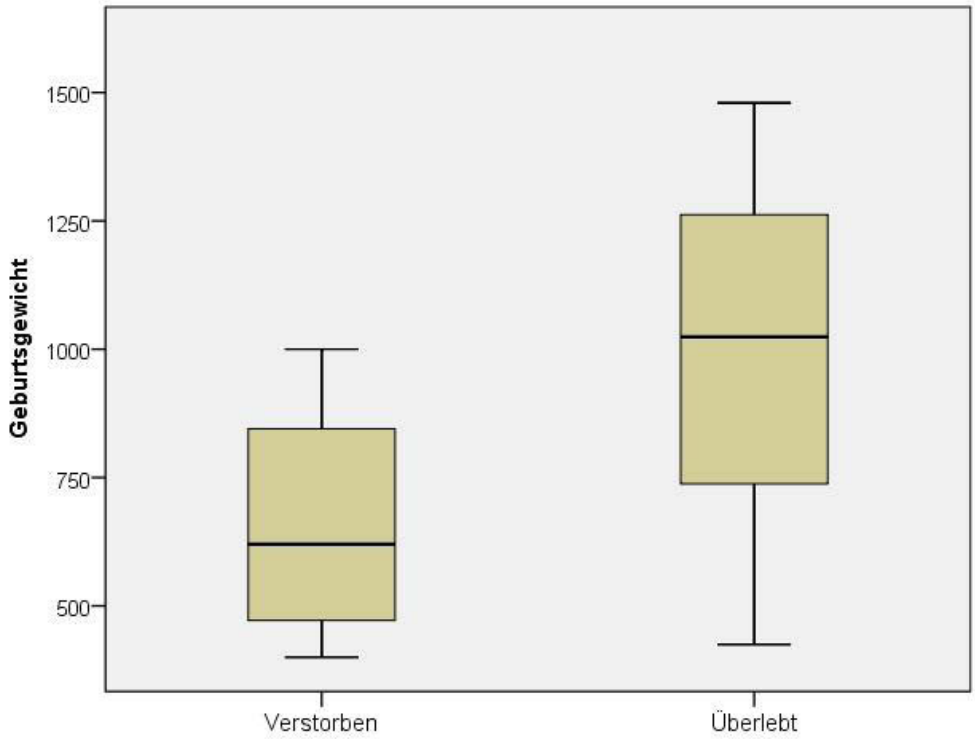

Abbildung 34: Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der Mortalität

3.2 Auswertung der Röntgendaten

Für diese Studie wurden insgesamt 376 Röntgenbilder vermessen. Abbildung 35 zeigt die Anzahl der durchgeführten Röntgenuntersuchungen pro Frühgeborenem. In der Kategorie 0 sind Frühgeborene, bei denen keine Röntgenuntersuchung durchgeführt wurde aber auch solche, bei denen zwar Röntgenbilder aufgenommen aber im Archiv nicht gefunden wurden, enthalten.

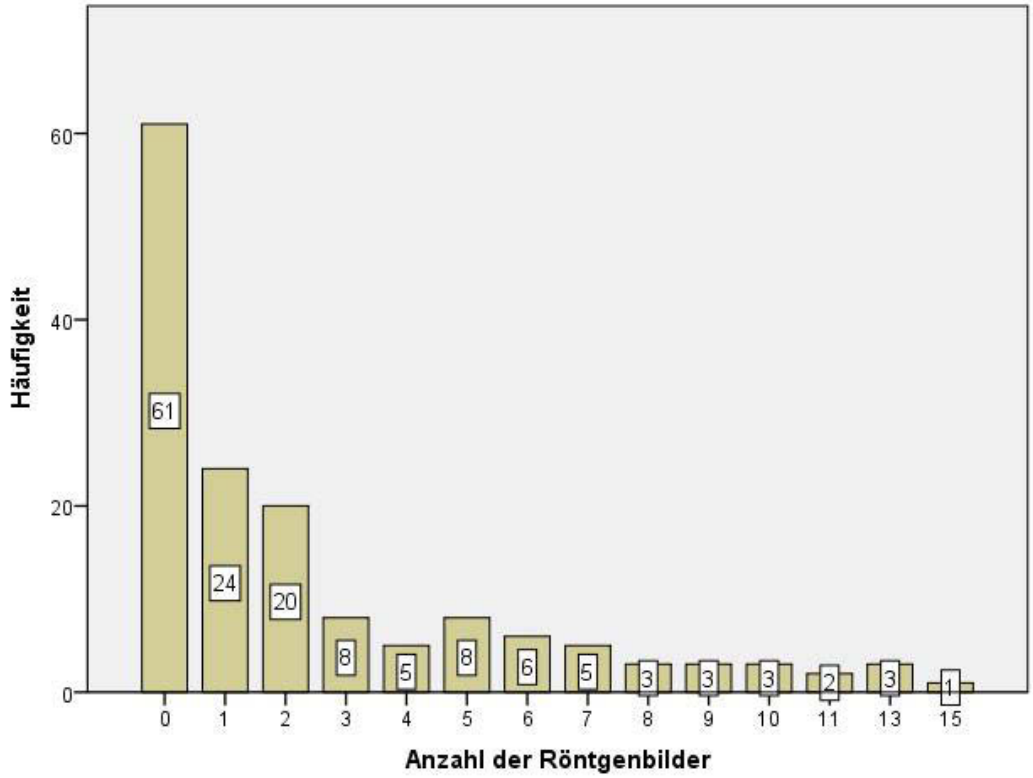

Abbildung 35: Die Abbildung zeigt bei wie vielen Frühgeborenen wurde, die auf der x-Achse aufgetragene Anzahl an Röntgenbildern, aufgenommen

3.2.1 Durchmesser der Darmschlingen und Therapiewahl

In dieser Studie wurde für die statistische Auswertung der Darmschlingendilatation jeweils der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge verwendet. Die Patienten wurden wieder in zwei Gruppe eingeteilt: Die operierten und konservativ behandelten Frühgeborenen. Danach wurde analysiert, wie groß der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge in den unterschiedlichen Gruppen war und welcher Durchmesser am häufigsten gemessen wurde.

Für die Abbildung 36 wurden alle Frühgeborenen (unabhängig davon ob sie operiert oder nicht operiert wurden) analysiert. Es ist zu erkennen, dass der Durchmesser von 10 mm am häufigsten vorkommt, gefolgt von 12, 9 und 11 mm.

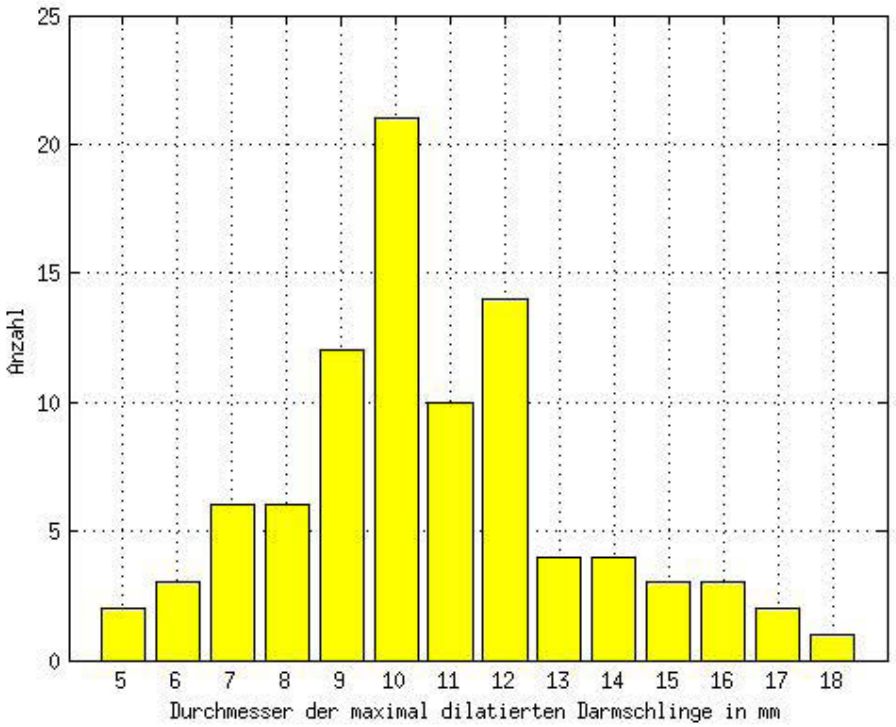

Abbildung 36: Häufigkeit des Vorkommens der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge bei allen Frühgeborenen (n=91)

Für die nächsten Abbildungen wurden die Frühgeborenen (wie oben beschrieben) in zwei Gruppen eingeteilt. In Abbildung 37 wurden die Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlingen und deren Häufigkeit aller nicht operierten Frühgeborenen graphisch dargestellt. Diese Abbildung ähnelt der Abbildung 36 und zeigt die gleichen am häufigsten vorkommenden Durchmesser (10, 9 und 12, 11 mm).

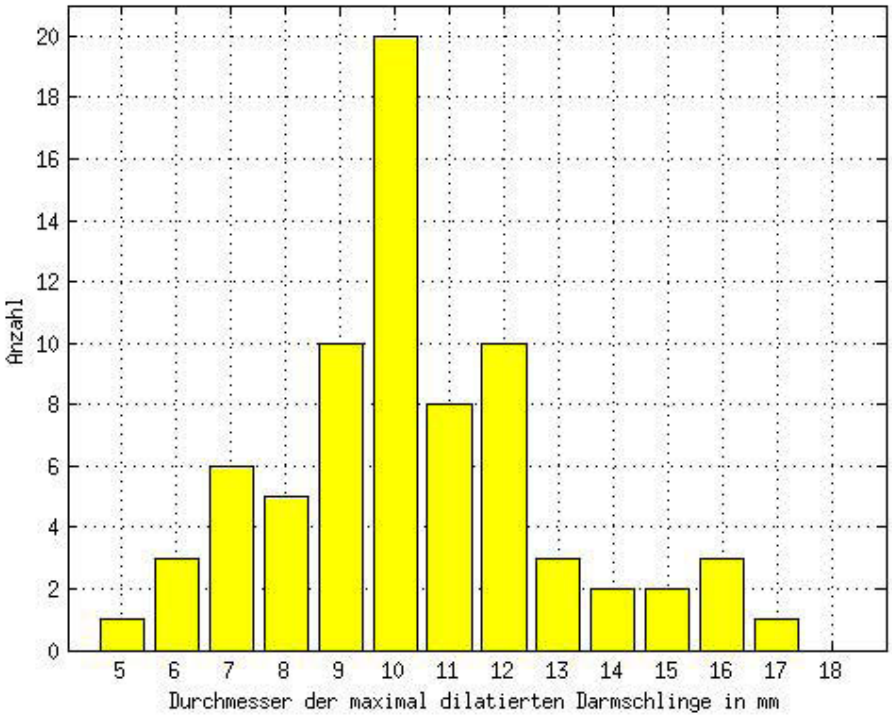

Abbildung 37: Häufigkeit des Vorkommens der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge bei nicht operierten Frühgeborenen (n=74)

Das gleiche wurde auch für die operierten Frühgeborenen untersucht. Die Abbildung 38 zeigt, dass in dieser Gruppe der Durchmesser von 12 mm am häufigsten vorkommt.

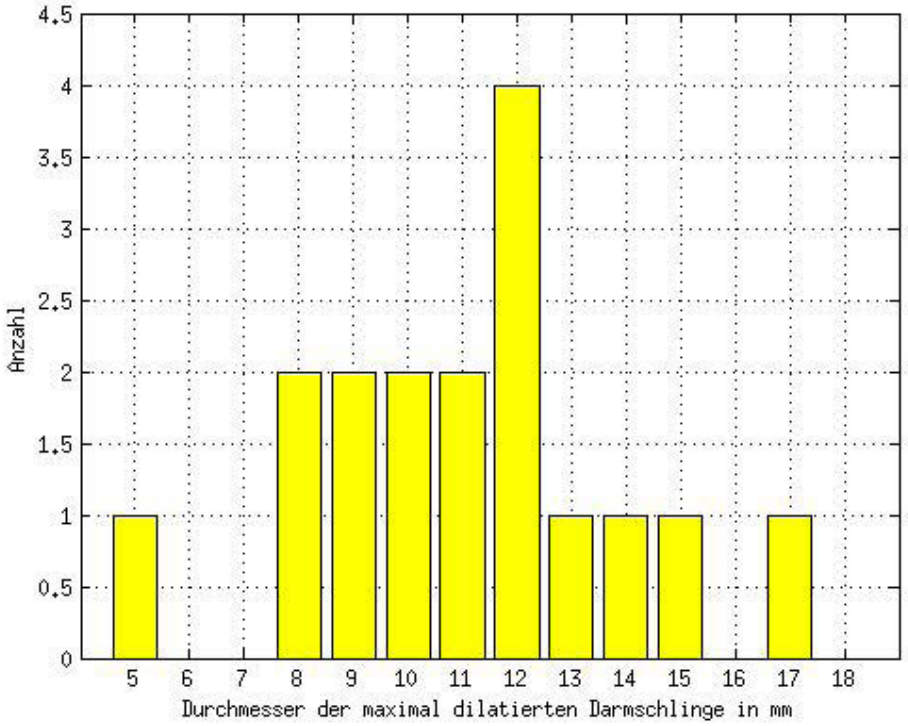

Abbildung 38: Häufigkeit des Vorkommens der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge bei operierten Frühgeborenen (n=17)

3.2.2 Durchmesser der Darmschlingen und Enddiagnose

Eine mögliche Korrelation zwischen dem Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge und der Enddiagnose wurde untersucht. Die geringe Anzahl an Patienten mit den Diagnosen NEC, Perforation, NEC mit Perforation, Ileus und Subileus erlaubte keine statistischen Aussagen. Deswegen wurden nur die Patienten mit der Diagnose Mekoniumtransportstörung untersucht. Die Abbildung 39 zeigt das Ergebnis.

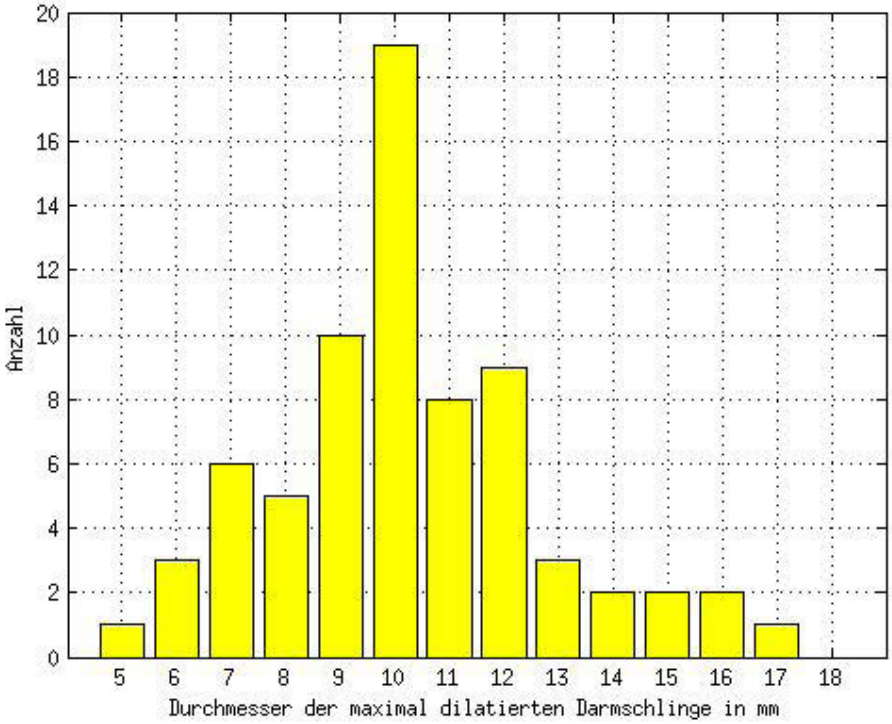

Abbildung 39: Häufigkeit des Vorkommens der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge bei Frühgeborenen mit der Diagnose Mekoniumtransportstörung (n=71)

3.2.3 Durchmesser der Darmschlingen, Therapiewahl und Mortalität

Für die nächste Analyse wurden die Frühgeborenen in vier Gruppen unterteilt:

- 1. Gruppe: nicht operierte Patienten, die überlebt haben (op−/ue+)
- 2. Gruppe: nicht operierte Patienten, die verstorben sind (op−/ue−)
- 3. Gruppe: operierte Patienten, die überlebt haben (op+/ue+)
- 4. Gruppe: operierte Patienten, die verstorben sind (op+/ue−)

Für diese Gruppen, wurden wieder die Häufigkeiten der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlingen untersucht. Die Abbildungen 40 bis 43 zeigen die Ergebnisse.

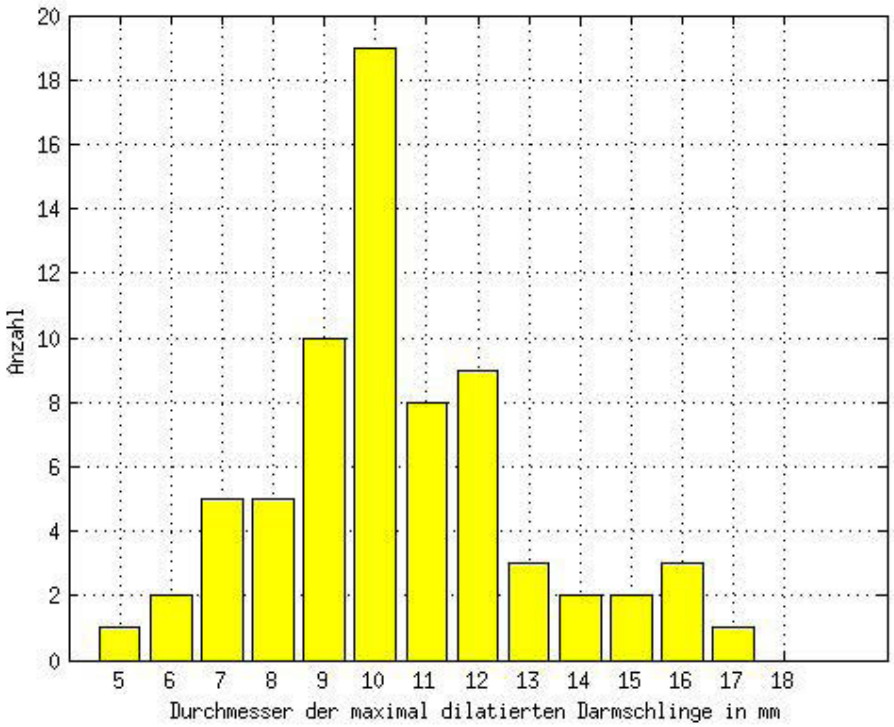

Abbildung 40: Häufigkeit des Vorkommens der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge bei der Gruppe 1 (n=70)

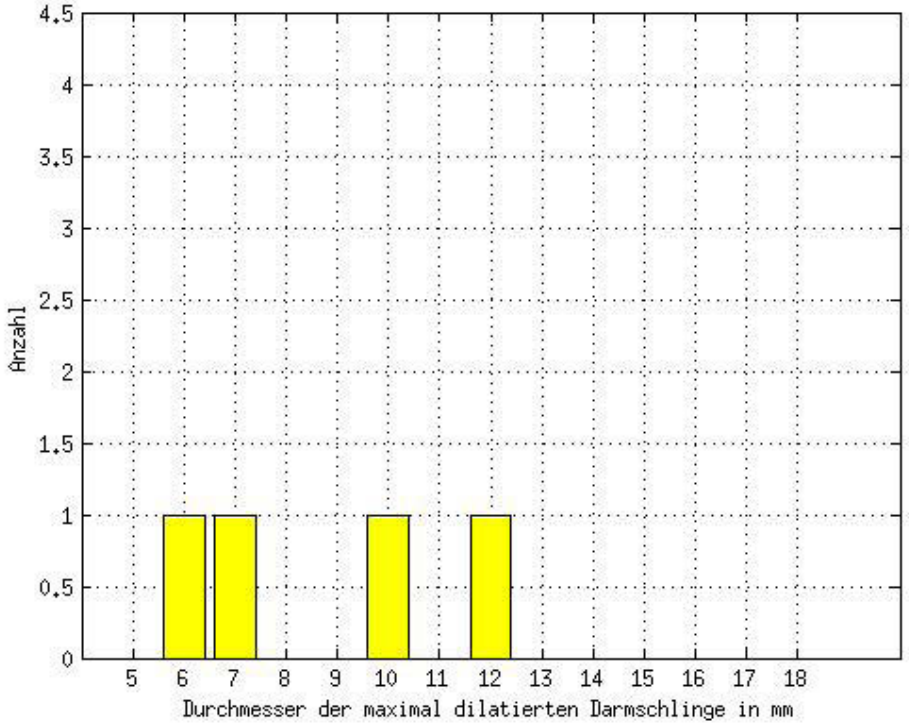

Abbildung 41: Häufigkeit des Vorkommens der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge bei der Gruppe 2 (n=4)

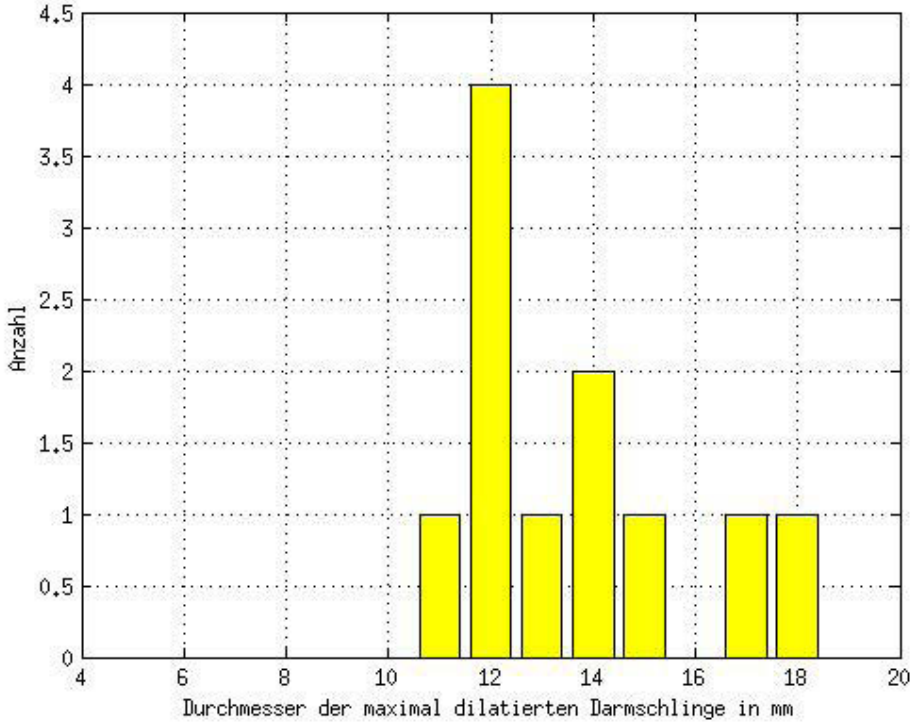

Abbildung 42: Häufigkeit des Vorkommens der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge bei der Gruppe 3 (n=11)

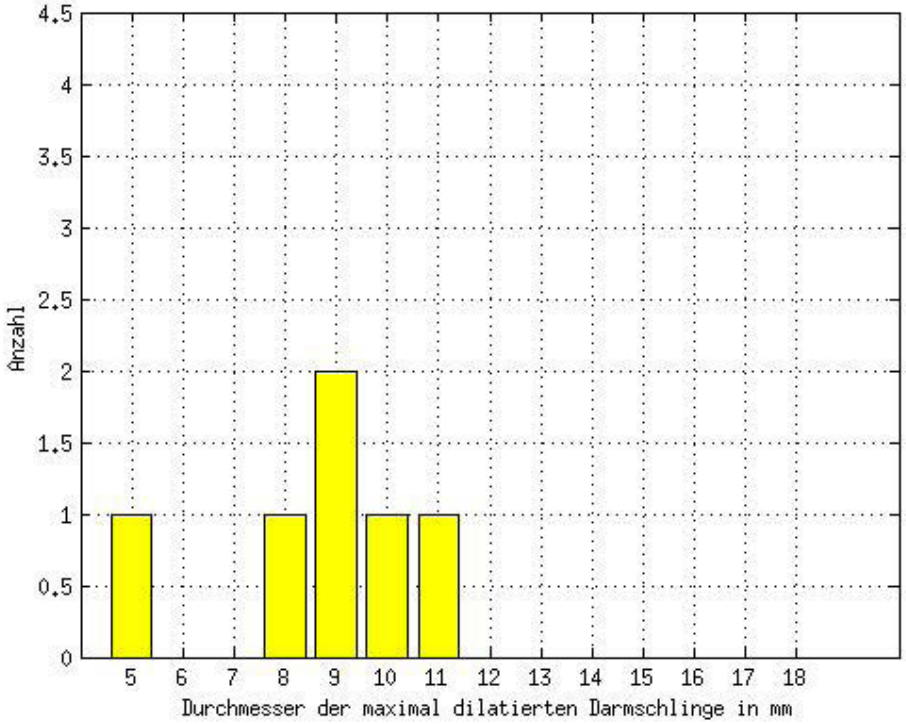

Abbildung 43: Häufigkeit des Vorkommens der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge bei der Gruppe 4 (n=6)

Es wurde das mittlere Gewicht (in Gramm) für jede Gruppe berechnet und in Tabelle 22 dargestellt. Die Minimal- und Maximalwerte sind auch dieser Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 22: Mittel-, Maximal- und Minimalwerte des Geburtsgewichts (in Gramm) für die Gruppen 1-4

	Gruppe 1	**Gruppe 2**	**Gruppe 3**	**Gruppe 4**
Mittelwert	1025,1	760,5	776,4	588,4
Standardabweichung	288,7	231,8	227,5	207,7
Minimum	425	512	450	400
Maximum	1480	1000	1138	945

Tabelle 23 zeigt zusammenfassend die Mittelwerte des Geburtsgewichts und der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlingen für die Gruppen 1-4.

Tabelle 23: Mittelwert des Geburtsgewichts (in Gramm) und Mittelwert der Durchmesser (in mm) der maximal dilatierten Darmschlingen für die Gruppen 1-4

	Gruppe 1	**Gruppe 2**	**Gruppe 3**	**Gruppe 4**
Mittelwert des Geburtsgewichts	1025,1	760,5	776,4	588,4
Mittelwert der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlingen	10,4	8,75	13,6	8,7

Die Abbildungen 44 und 45 fassen alle 4 Gruppen zusammen.

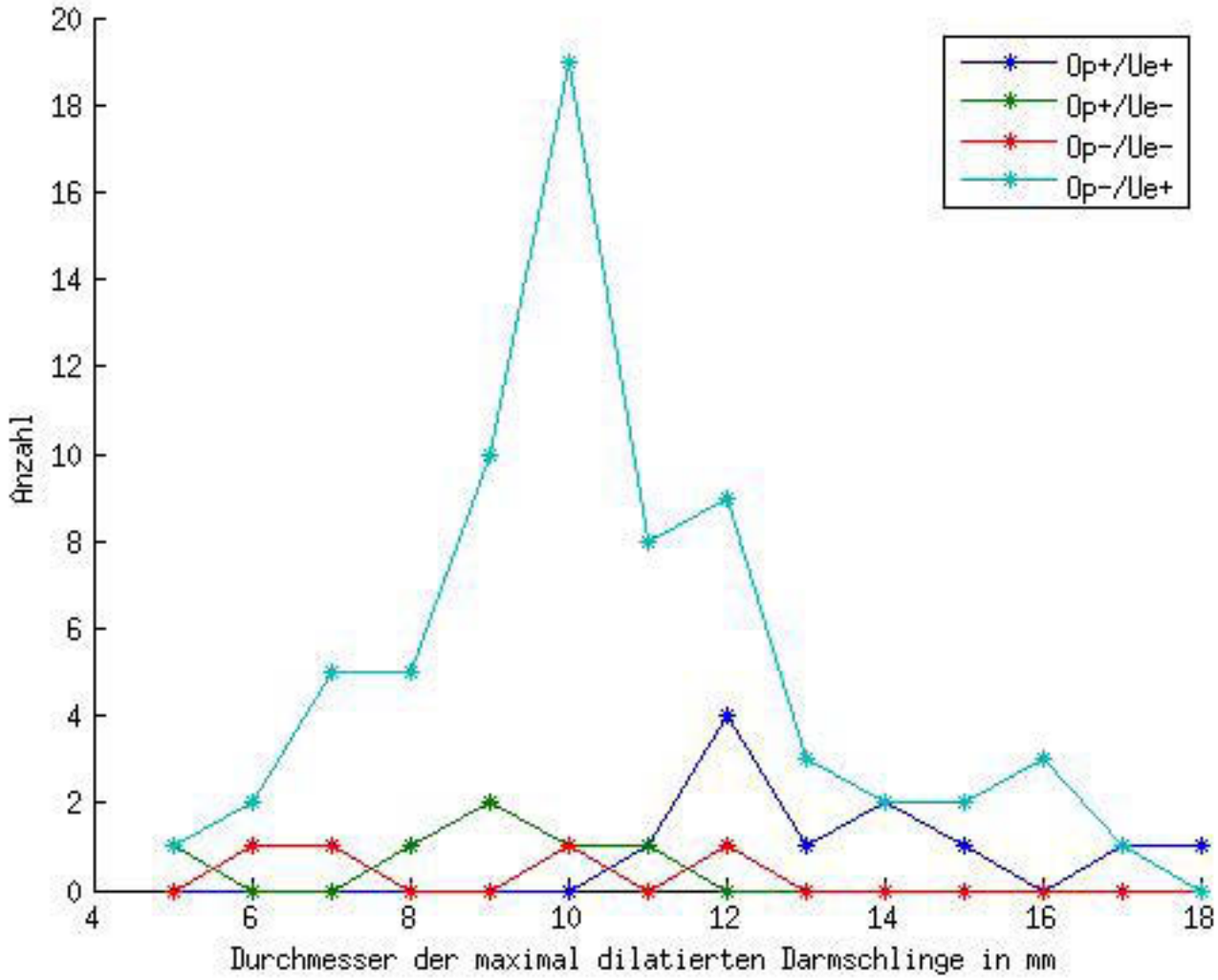

Abbildung 44: Häufigkeit des Vorkommens der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge bei der Gruppe 1 - 4

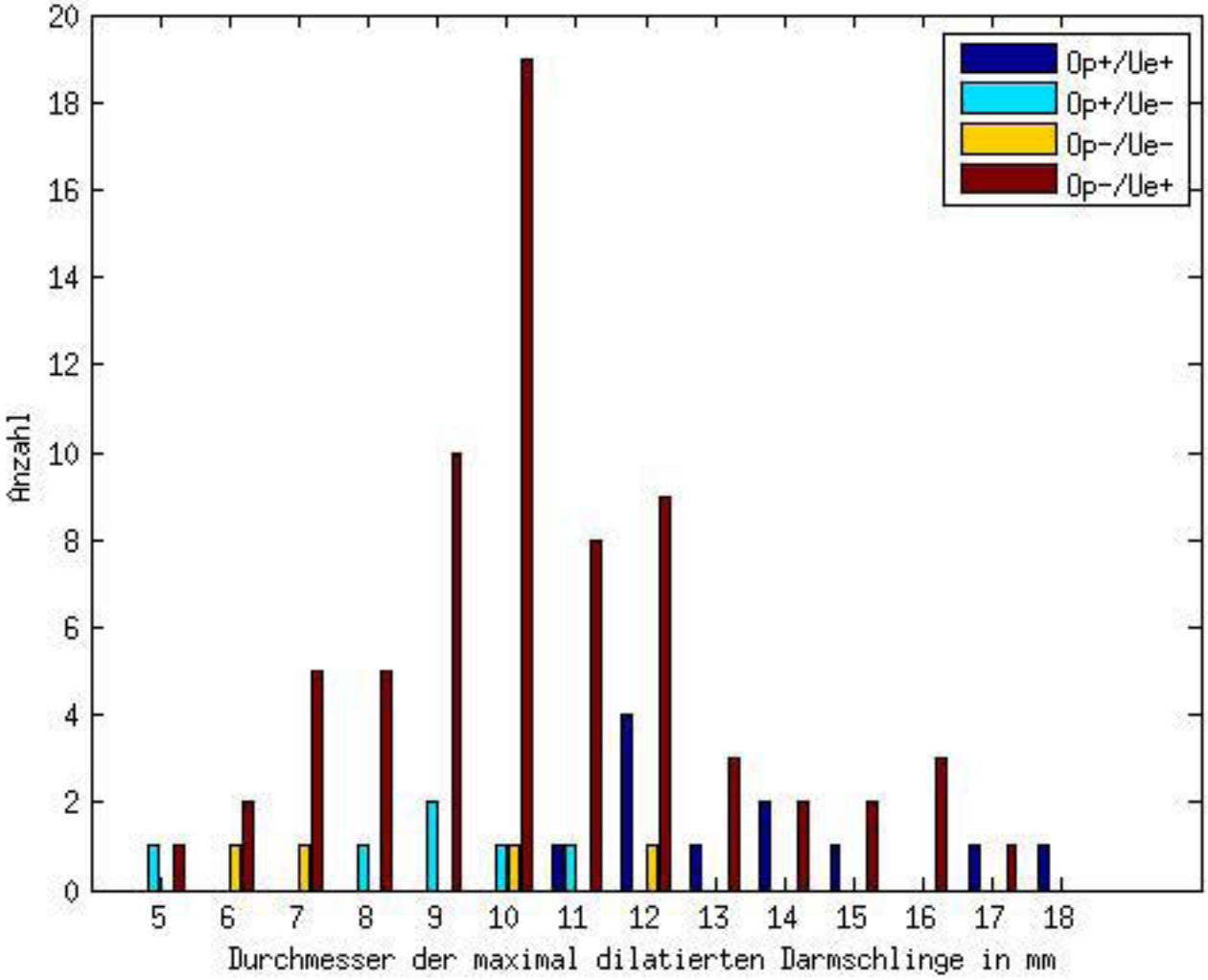

Abbildung 45: Häufigkeit des Vorkommens der Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge bei der Gruppe 1 - 4

Kapitel 4

Diskussion

Der Fortschritt in der Perinatalmedizin, vor allem in den letzten 20 Jahren, hat dazu geführt, dass sich die Überlebensrate von extremen Frühgeborenen stark erhöht hat [23]. Extreme Frühgeborene weisen oft eine Unreife des Gastrointerstinaltrakts auf und haben dadurch ein erhöhtes Risiko an einer Mekoniumtransportstörung zu erkrannken. Nicht nur die Unreife der meisten Organe, sondern auch Faktoren wie mütterlicher Diabetes, fetale Hypoglykämie oder Medikation der Mutter mit Magnesiumsulfat spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung dieser Erkrankung [45, 46, 47]. Die Hauptkomplikationen einer Mekoniumtransportstörung sind die Entstehung eines Ileus und einer Perforation. Dies ist meist der Fall bei Frühgeborenen, bei denen die Diagnose erst spät gestellt wurde. Deswegen ist eine schnelle Diagnose und sofortige Behandlung wichtig [35]. Ob und wann eine operative Therapie notwendig ist, ist schwer zu definieren. Nach aktuellem Stand beschäftigt sich ein Großteil der Studien vorwiegend mit der Problematik der Entstehung und Diagnostik einer Mekoniumtransportstörung, klären aber nicht die Frage, ab wann eine Operation sinnvoll oder notwendig wäre. Weiters diskutieren diese Studien vorwiegend klinische Symptome, gehen aber nicht genauer auf die Auswertung der Röntgenaufnahmen ein [23, 34, 35, 41, 48]. Um die Problematik der Mekoniumtransportstörung besser zu verstehen, wurde in dieser Studie das Patientengut bestehend aus VLBW und ELBW näher beschrieben. Danach wurde untersucht, ob es eine Korrelation zwischen dem Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge, chirurgischen und/oder konservativen Behandlungen und dem Outcome gibt.

An der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie wurde im Zeitraum von 2002 bis 2010 bei 152 Frühgeborenen, mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g, eine Mekoniumtransportstörung diagnostiziert und kodiert. Bei allen Patienten konnten die Daten retrospektiv erhoben werden. Es zeigte sich eine leichte Dominanz von männlichen Frühgeborenen (57,9 %) gegenüber weiblichen Frühgeborenen (42,1 %). Das Geburtsgewicht zeigte einen Mittelwert von 979,71 g und lag zwischen 400 g und 1480 g. Das

durchschnittliche Gestationsalter von 27,88 Wochen und die Ergebnisse der Geburtsgewichtsverteilung sind mit der Studie von Arnoldi et al. [23] vergleichbar. Sie haben 110 VLBW (GG < 1500 g) untersucht. Das Geburtsgewicht lag zwischen 450 g und 1500 g und die Frühgeborenen wurden zwischen der 23. und 36. SSW geboren. Die Abbildung 22 zeigt, dass in unserer Studie die Verteilung der Schwangerschaftswoche bei der Geburt einer Gaußschen Normalverteilung ähnelt. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass die untere Grenze in der Abbildung gleichzeitig eine derzeitig gültige Überlebensgrenze für Frühgeborene (23. SSW und/oder GG < 500 g) [111] darstellt und dass sich die Überlebenschance mit zunehmender Schwangerschaftswoche erhöht, so dass gleichzeitig auch die Patientenzahl, wie in der Abbildung zu sehen ist, zunimmt. Auf der anderen Seite steigt das Geburtsgewicht mit zunehmendem Gestationsalter. Bei dieser Studie war die obere Grenze des Geburtsgewichts mit 1500 g definiert. Deswegen sinkt ab einem gewissen Punkt die Anzahl der Studienteilnehmer mit zunehmender Schwangerschaftswoche.
Das Verhältnis zwischen Einlingsschwangerschaften und Mehrlingsschwangerschaften wurde untersucht und es zeigte sich ein Mehrfachschwangerschaftsanteil von 36,18 %. Dieses Ergebnis ist fast identisch mit dem Ergebnis der Studie von Arnoldi et al. [23], wo der Mehrfachschwangerschaftsanteil bei 38 % lag.
Die vorliegende Studie zeigte eine deutlich höhere Prävalenz der Sectio gegenüber einer vaginalen Entbindung. 130 von insgesamt 152 Frühgeborenen (85,5 %) wurden per Sectio entbunden. Auch andere Studien belegten dieses Ergebnis [23, 112]. In den letzten Jahren wurde in mehreren Studien die Entscheidung für oder gegen eine Sectio besprochen. Die Studie von Lee et al. [113] hat eine verminderte Mortalität bei per Sectio entbundenen Frühgeborenen gegenüber einer vaginalen Geburt festgestellt. Diese Tatsache und auch eine mögliche Komorbidität unserer Patienten kann der Grund sein, warum bei 85,5 % aller Patienten eine Sectio einer vaginalen Geburt vorgezogen wurde.

Emil et al. [48] haben in ihrer Studie ähnliche Ergebnisse, bezogen auf Geburtsgewicht, Gestationsalter und Entbindungsart, wie in vorliegender Studie erzielt. Sie haben sich auch die Apgar- Werte genauer angesehen und haben festgestellt, dass der Apgar- Wert 1 Minute nach der Geburt bei 5,6 ± 2,2 und 5 Minuten nach der Geburt bei 7,6 ± 1,1 lag. Dies bedeutet eine Steigerung des Wertes um 2 Punkte. Auch hier zeigt sich eine Ähnlichkeit mit unseren Patienten. Der Apgar- Wert lag nach 1 Minute im Durchschnitt bei 6,36, nach 5 Minuten bei 8,31 und nach 10 Minuten bei 8,75. Die weist auf eine bessere Adaptation der Frühgeborenen mit zunehmender Zeit hin und zeigt auch eine Steigerung des Wertes von der 1. auf die 5. Minute nach der Geburt um 2 Punkte.

Essentiell für die Diagnose der Mekoniumtransportstörung ist das Notieren des Zeitpunktes des Mekonium- und Übergangstuhlabgangs. Bisher gibt es keine Daten, die besagen, wann der Mekoniumabgang bei ELBW erfolgen soll. Bei den meisten Frühgeborenen erfolgte der Mekoniumabgang am 1. (50,7 %) und am 2. (40,1 %) Lebenstag. Beim Übergangstuhlabgang dominierte der 4. Lebenstag (42,6 %) gefolgt vom 3. (29,4 %) und 5. (14 %) Lebenstag. Diese Ergebnisse korrelieren nicht mit der Definition einer Mekoniumtransportstörung bei reifen Neugeborenen, die besagt, dass der Mekoniumabgang erst 48 Stunden nach der Geburt erfolgt [23]. Unsere Patienten präsentierten aber klinische Symptome einer Mekoniumtransportstörung und wurden auch deswegen unter dieser Krankheit kodiert. Im Vergleich dazu zeigt die Studie von Jhaveri und Kumar [24] (siehe Tabelle 2), dass von 171 ELBW 57,9 % am 1. Lebenstag und 21,6 % am 2. Lebenstag das Mekonium abgesetzt haben.

In der vorliegenden Studie wurde gezeigt, dass der Großteil (86,2 %) der Studienteilnehmer konservativ behandelt werden konnte. Nur 13,8 % aller Patienten musste chirurgisch versorgt werden. Diese 13,8 % beinhalten alle perforierten Patienten sowie auch alle Patienten, bei denen sich intraoperativ eine NEC gezeigt hatte. 7 von 8 Patienten mit einem Ileus, jeweils ein Patient mit Subileus und ein Patient mit Mekoniumtransportstörung ohne andere Komplikation wurden auch operativ versorgt. Vergangene Studien zeigten einen Anteil an operierten Patienten zwischen 4,5 % und 33 % [23, 34, 35]. Alle Operationen fanden zwischen dem 3. und 22. Lebenstag mit einem Mittelwert von 7,24 statt. Beim Vergleichen der operierten und konservativ behandelten Frühgeborenen wurde festgestellt, dass es bezüglich des Zeitpunktes des Mekonium- und Übergangstuhlabgangs keinen signifikanten Unterschied gibt. Es zeigte sich aber, dass operierte Frühgeborene ein deutlich niedrigeres Geburtsgewicht als konservativ behandelte Frühgeborene aufweisen. Ob dies auch der Fall bei den oben genannten Studien war, kann aus den publizierten Daten nicht herausgelesen werden.

Die Mortalität lag in vorliegender Studie bei 7,24 %. Die Mortalität war bei operierten Frühgeborenen mit 33,3, % deutlich höher als bei konservativ behandelten Frühgeborenen 3,1 %. Die hohe Mortalität bei operierten Patienten könnte durch das niedrige Geburtsgewicht dieser Patienten, mögliche Komorbidität und Komplikationen wie Perforation und NEC erklärt werden.

Zusammenfassend kann anhand der anamnestischen und problembezogen Daten des Patientenkollektivs gesagt werden, dass sehr viele Ähnlichkeiten mit anderen Studien [23, 34, 35] bestehen. Das Geburtsgewicht spielt eine große Rolle bei der Therapiewahl und hat großen Einfluss auf die Mortalität. Entscheidend für die operative oder konservative Therapie ist nicht der Zeitpunkt des Mekoniumabgangs, sondern eher die Klinik des Patienten. In den oben genannten Studien wurde auch die Problematik der Ernährung diskutiert was von uns aber nicht untersucht wurde. Dies wäre eine Thematik, mit der man sich in der Zukunft auseinander setzen könnte. Um weitere Rückschlüsse auf den Einfluss von operativen Maßnahmen auf den Verlauf der Erkrankung zu erhalten, sind weitere Untersuchungen mit einer größeren Gruppe an operierten Studienteilnehmern erforderlich.

Die bis jetzt erwähnten Ergebnisse bilden das Grundgerüst für die folgenden Analysen. Das Ziel der Studie war es, herauszufinden, ob es eine Korrelation zwischen dem Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge, chirurgischen und/oder konservativen Behandlungen und dem Outcome (überlebt oder verstorben) gibt. Diese Zusammenhänge wurden in den vergangenen Studien nicht untersucht, weswegen zu den folgenden Ergebnissen kein Vergleich gegeben werden kann.
Für diese Studie wurden insgesamt 376 Röntgenbilder, wie in Kapitel 2 beschrieben, vermessen. Die Beziehung zwischen dem Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge und der Therapiewahl (konservative oder operative Behandlung) wurde untersucht. Bei den konservativ behandelten Frühgeborenen kam der Durchmesser von 10 mm am häufigsten vor, gefolgt von 9, 12 und 11 mm. Bei den operierten Frühgeborenen lag der am häufigsten vorkommende Durchmesser bei 12 mm, gefolgt von 11, 10, 9 und 8 mm. Es zeigte sich also kein signifikanter Unterschied zwischen diesen zwei Gruppen.
Beim genaueren Betrachten aller Patienten mit der Enddiagnose Mekoniumtransportstörung (also ohne Komplikationen wie Ileus, Subileus, Perforation oder NEC) zeigte die Abbildung 39 nahezu eine Gaußsche Normalverteilung mit der Häufung des Durchmesser von 10 mm und einem Abfall in Richtung 5 mm sowie auch in Richtung 17 mm. Die geringe Anzahl an Patienten mit den Diagnosen NEC, Perforation, NEC mit Perforation, Ileus und Subileus erlaubte keine statistischen Aussagen.

In der vorliegenden Studie wurde auch die Beziehung zwischen dem Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge, der Therapiewahl, dem Outcome und dem Geburtsgewicht untersucht. Es zeigte sich, dass die operierten aber verstorbenen Patienten die Gruppe mit dem niedrigsten Geburtsgewicht (588 g) und dem kleinsten Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge (8,7 mm) darstellen. Diese Ergebnisse sind zu vergleichen mit den konservativ behandelten aber verstorbenen Patienten, die

ein mittleres Geburtsgewicht von 760 g und einen durchschnittlichen Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge von 8,75 mm aufwiesen. Dies zeigt, dass die verstorbenen Kinder allgemein ein niedriges Geburtsgewicht aufwiesen und der mittlere Durchmesser der maximal dilatierten Darmchlinge dieser Patienten bei den operierten (8,7 mm) und nicht operierten (8,75 mm) ca. gleich groß war.

Auf der anderen Seite zeigte sich bei den überlebten Patienten eine größere Dilatation der Darmschlingen. Bei den konservativ behandelten Patienten, die überlebt haben, lag der mittlere Durchmesser bei 10,4 mm. Diese Patientengruppe hatte ein mittleres Geburtsgewicht von 1025 g. Durch das (im Gegenteil zu den verstorbenen Frühgeborenen) höhere Geburtsgewicht war die Wahrscheinlichkeit dieser Gruppe, auch ohne Operation zu überleben, höher als bei den nicht operierten Frühgeborenen, die ein niedrigeres Geburtsgewicht aufweisen. Die operierten Patienten, die überlebt haben, hatten einen mittleren Durchmesser von 13,6 mm und zeigten ein durchschnittliches Geburtsgewicht von 776 g.
In dieser Studie wurden alle Gruppen (siehe Kapitel 3.2.3) miteinander verglichen, um eine Aussage über die Beziehung zwischen dem Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge, der Therapiewahl, dem Outcome und dem Geburtsgewicht machen zu können. Eine Korrelation zwischen niedrigem Geburtsgewicht und geringer Überlebenschance ist evident. Die verstorbenen Frühgeborenen zeigten unabhängig von der Therapiewahl ähnliche Ergebnisse bezüglich des Geburtsgewichts und dem Durchmesser der maximal dilatierten Darmschlinge. Ein nicht zu erwartendes Ergebnis brachte der Vergleich zwischen den operierten Patienten, die verstorben sind und den operierten Patienten, die überlebt haben. Hier zeigten die verstorbenen Frühgeborenen eine geringere Dilatation des Darmes im Gegensatz zu den Frühgeborenen, die überlebt haben. Dies erklären wir uns durch das niedrige Geburtsgewicht und eine erhöhte Komorbidität der verstorbenen Frühgeborenen.

Eine genauere Aussage über das Verhalten der Dilatation der Darmschlingen konnte nicht getroffen werden. Für zukünftige Studien könnten unsere Erkenntnisse zusätzlich in eine Beziehung mit der Klinik gebracht werden. Dafür wäre aber ein größeres Patientenkollektiv an operierten Frühgeborenen notwendig.

Literaturverzeichnis

[1] M. Obladen. *Neugeborenenintensivpflege*. Berlin, Heidelberg, New York; Springer, 1995.

[2] T.W. Sadler and J. Langman. *Medizinische Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen*. Thieme, 2003.

[3] N. Ulfig. *Kurzlehrbuch Embryologie*. Thieme, 2005.

[4] Jan C. Behrends. *Physiologie*. Stuttgart: Thieme, 2012.

[5] E.J. Speckmann, J. Hescheler, and P. Deetjen. *Physiologie*. München : Elsevier, Urban & Fischer, 2005.

[6] R. J. Grand, J. B. Watkins, and F. M. Torti. Development of the human gastrointestinal tract. A review. *Gastroenterology*, 70(5 PT.1):790–810, May 1976.

[7] F. Horn. *Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium*. G. Thieme, 2009.

[8] David A Clark and Amy L Mitchell. Development of gastrointestinal function: risk factors for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 9(2):96–103, Apr 2004.

[9] W. W. Hay. Nutritional requirements of extremely low birthweight infants. *Acta Paediatr Suppl*, 402:94–99, Sep 1994.

[10] A. Symington, M. Ballantyne, J. Pinelli, et al. Indwelling versus intermittent feeding tubes in premature neonates. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 24(4):321–326, May 1995.

[11] Sureshbabu N Ahanya, Jayaraman Lakshmanan, Brian L G Morgan, et al. Meconium passage in utero: mechanisms, consequences, and management. *Obstet Gynecol Surv*, 60(1):45–56; quiz 73–4, Jan 2005.

[12] S. Taraviras and V. Pachnis. Development of the mammalian enteric nervous system. *Curr Opin Genet Dev*, 9(3):321–327, Jun 1999.

[13] D. Ménard. Development of human intestinal and gastric enzymes. *Acta Paediatr Suppl*, 405:1–6, Dec 1994.

[14] Josef Neu. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. *Am J Clin Nutr*, 85(2):629S–634S, Feb 2007.

[15] D. von Schweinitz and B. Ure. *Kinderchirurgie: viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters*. Springer-Medizin-Verlag, 2009.

[16] R. L. Owen and A. L. Jones. Epithelial cell specialization within human Peyer's patches: an ultrastructural study of intestinal lymphoid follicles. *Gastroenterology*, 66(2):189–203, Feb 1974.

[17] Giacomo Biasucci, Monica Rubini, Sara Riboni, et al. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev*, 86 Suppl 1:13–15, Jul 2010.

[18] D. J. Buchanan and S. Rapoport. Chemical comparison of normal meconium and meconium from a patient with meconium ileus. *Pediatrics*, 9(3):304–310, Mar 1952.

[19] J. L. Emery. Abnormalities in meconium of the foetus and newborn. *Arch Dis Child*, 32(161):17–21, Feb 1957.

[20] I. M. Usta, B. M. Sibai, B. M. Mercer, et al. Use of maternal plasma level of zinc-coproporphyrin in the prediction of intrauterine passage of meconium: a pilot study. *J Matern Fetal Med*, 9(4):201–203, 2000.

[21] Sarah H Poggi and Alessandro Ghidini. Pathophysiology of meconium passage into the amniotic fluid. *Early Hum Dev*, 85(10):607–610, Oct 2009.

[22] Sina Aziz, Shazia Anjum, Atta Ur Rehman, et al. Bilirubin pigments in the first meconium of newborn infants. *J Pak Med Assoc*, 55(5):188–192, May 2005.

[23] R. Arnoldi, E. Leva, F. Macchini, et al. Delayed Meconium Passage in Very Low Birth Weight Infants. *Eur J Pediatr Surg*, 21(06):395–398–, 2011.

[24] M. K. Jhaveri and S. P. Kumar. Passage of the first stool in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 79(6):1005–1007, Jun 1987.

[25] P. A. Wang and F. Y. Huang. Time of the first defaecation and urination in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr*, 153(4):279–283, Apr 1994.

[26] I. Kramer and S. N. Sherry. The time of passage of the first stool and urine by the premature infant. *J Pediatr*, 51(4):373–376, Oct 1957.

[27] N. Bekkali, S. L. Hamers, M. R. Schipperus, et al. Duration of meconium passage in preterm and term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 93(5):F376–F379, Sep 2008.

[28] D. A. Clark. Times of first void and first stool in 500 newborns. *Pediatrics*, 60(4):457–459, Oct 1977.

[29] W. A. Mihatsch, A. R. Franz, W. Lindner, et al. Meconium passage in extremely low birthweight infants and its relation to very early enteral nutrition. *Acta Paediatr*, 90(4):409–411, Apr 2001.

[30] V. G. Mikity, J. E. Hodgman, and J. Paciulli. Meconium Blockage syndrome. *Radiology*, 88(4):740–744, Apr 1967.

[31] Swischuk LE. *Imaging of the Newborn, Infant, and Young Child*. 3rd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1989.

[32] Clatworthy H. W. and Ellis D. G. The meconium plug syndrome revisited. *J Pediatr Surg.*, 1:54–61, 1966.

[33] H. W. Clatworthy, W. H. Howard, and J. Lloyd. The meconium plug syndrome. *Surgery*, 39(1):131–142, Jan 1956.

[34] Yoon-Joo Kim, Ee-Kyung Kim, Eun Sun Kim, et al. Recognition, diagnosis and treatment of meconium obstruction in extremely low birth weight infants. *Neonatology*, 101(3):172–178, 2012.

[35] Sanjuanita Garza-Cox, Susan E Keeney, Carlos A Angel, et al. Meconium obstruction in the very low birth weight premature infant. *Pediatrics*, 114(1):285–290, Jul 2004.

[36] R. A. Dimmitt and R. L. Moss. Meconium diseases in infants with very low birth weight. *Semin Pediatr Surg*, 9(2):79–83, May 2000.

[37] K. L. Chan, S. P. Ng, K. W. Chan, et al. Pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis: a study of the role of intraluminal pressure, age and bacterial concentration. *Pediatr Surg Int*, 19(8):573–577, Oct 2003.

[38] M. M. Ziegler. Meconium ileus. *Curr Probl Surg*, 31(9):731–777, Sep 1994.

[39] A. Karimi, R. R. Gorter, Chr Sleeboom, et al. Issues in the management of simple and complex meconium ileus. *Pediatr Surg Int*, 27(9):963–968, Sep 2011.

[40] Mark S Burke, Jennifer M Ragi, Hratch L Karamanoukian, et al. New strategies in nonoperative management of meconium ileus. *J Pediatr Surg*, 37(5):760–764, May 2002.

[41] M. M F Siddiqui, M. Drewett, and D. M. Burge. Meconium obstruction of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 97(2):F147–F150, Mar 2012.

[42] B. J. Cremin. Functional intestinal obstruction in premature infants. *Pediatr Radiol*, 1(2):109–112, Jul 1973.

[43] W. E. Berdon, D. H. Baker, T. V. Santulli, et al. Microcolon in newborn infants with intestinal obstruction. Its correlation with the level and time of onset of obstruction. *Radiology*, 90(5):878–885, May 1968.

[44] G. M. Mutlu, E. A. Mutlu, and P. Factor. GI complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest*, 119(4):1222–1241, Apr 2001.

[45] H. T. Hutchinson, M. M. Nichols, C. R. Kuhn, et al. Effects of magnesium sulfate on unterine contractility, intrauterine fetus, and infant. *Am J Obstet Gynecol*, 88:747–758, Mar 1964.

[46] W. E. Berdon, T. L. Slovis, J. B. Campbell, et al. Neonatal small left colon syndrome: its relationship to aganglionosis and meconium plug syndrome. *Radiology*, 125(2):457–462, Nov 1977.

[47] D. R. Stewart, G. W. Nixon, D. G. Johnson, et al. Neonatal small left colon syndrome. *Ann Surg*, 186(6):741–745, Dec 1977.

[48] Sherif Emil, Thang Nguyen, Jack Sills, et al. Meconium obstruction in extremely low-birth-weight neonates: guidelines for diagnosis and management. *J Pediatr Surg*, 39(5):731–737, May 2004.

[49] I. Vinograd, P. Mogle, O. Peleg, et al. Meconium disease in premature infants with very low birth weight. *J Pediatr*, 103(6):963–966, Dec 1983.

[50] M. M. Olsen, S. R. Luck, J. Lloyd-Still, et al. The spectrum of meconium disease in infancy. *J Pediatr Surg*, 17(5):479–481, Oct 1982.

[51] K. Quaiser. A specially severe form of enteritis in newborn, enterocolitis ulcerosa necroticans. II. Clinical studies. *Osterr Z Kinderheilkd Kinderfuersorge*, 8(2):136–152, Aug 1952.

[52] K. O. Schmid. A specially severe form of enteritis in newborn, enterocolitis ulcerosa necroticans. I. Pathological anatomy. *Osterr Z Kinderheilkd Kinderfuersorge*, 8(2):114–135, Aug 1952.

[53] Martin L Blakely, Kevin P Lally, Scott McDonald, 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*, 241(6):984–9; discussion 989–94, Jun 2005.

[54] R. C. Holman, B. J. Stoll, M. J. Clarke, et al. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am J Public Health*, 87(12):2026–2031, Dec 1997.

[55] Patricia W Lin and Barbara J Stoll. Necrotising enterocolitis. *Lancet*, 368(9543):1271–1283, Oct 2006.

[56] Nigel J Hall, Simon Eaton, and Agostino Pierro. Necrotizing enterocolitis: Prevention, treatment, and outcome. *J Pediatr Surg*, 48(12):2359–2367, Dec 2013.

[57] R. L. Moss, L. A. Kalish, C. Duggan, et al. Clinical parameters do not adequately predict outcome in necrotizing enterocolitis: a multi-institutional study. *J Perinatol*, 28(10):665–674, Oct 2008.

[58] Adolfo R Llanos, Mark E Moss, Maria C Pinzòn, et al. Epidemiology of neonatal necrotising enterocolitis: a population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 16(4):342–349, Oct 2002.

[59] J. C. Chandler and A. Hebra. Necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight. *Semin Pediatr Surg*, 9(2):63–72, May 2000.

[60] Marion C W Henry and R. Lawrence Moss. Current issues in the management of necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol*, 28(3):221–233, Jun 2004.

[61] Shimae Cross Fitzgibbons, Yiming Ching, David Yu, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg*, 44(6):1072–5; discussion 1075–6, Jun 2009.

[62] Alecia M Thompson and Matthew J Bizzarro. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management. *Drugs*, 68(9):1227–1238, 2008.

[63] Katherine E Gregory, Christine E Deforge, Kristan M Natale, et al. Necrotizing enterocolitis in the premature infant: neonatal nursing assessment, disease pathogenesis, and clinical presentation. *Adv Neonatal Care*, 11(3):155–64; quiz 165–6, Jun 2011.

[64] W. A. Ballance, B. B. Dahms, N. Shenker, et al. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a ten-year experience. *J Pediatr*, 117(1 Pt 2):S6–13, Jul 1990.

[65] A. M. Kosloske. Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis: a hypothesis based on personal observation and a review of the literature. *Pediatrics*, 74(6):1086–1092, Dec 1984.

[66] G. Schmolzer, B. Urlesberger, Michaela Haim, et al. Multi-modal approach to prophylaxis of necrotizing enterocolitis: clinical report and review of literature. *Pediatr Surg Int*, 22(7):573–580, Jul 2006.

[67] W. Hsueh, M. S. Caplan, X. Tan, et al. Necrotizing enterocolitis of the newborn: pathogenetic concepts in perspective. *Pediatr Dev Pathol*, 1(1):2–16, 1998.

[68] Kristina M Reber and Craig A Nankervis. Necrotizing enterocolitis: preventative strategies. *Clin Perinatol*, 31(1):157–167, Mar 2004.

[69] A. Lucas and T. J. Cole. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet*, 336(8730):1519–1523, 1990.

[70] J. Meinzen-Derr, B. Poindexter, L. Wrage, et al. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol*, 29(1):57–62, Jan 2009.

[71] Erika C Claud and W. Allan Walker. Bacterial colonization, probiotics, and necrotizing enterocolitis. *J Clin Gastroenterol*, 42 Suppl 2:S46–S52, Jul 2008.

[72] M. Hällström, E. Eerola, R. Vuento, et al. Effects of mode of delivery and necrotising enterocolitis on the intestinal microflora in preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 23(6):463–470, Jun 2004.

[73] C. Michael Cotten, Sarah Taylor, Barbara Stoll, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 123(1):58–66, Jan 2009.

[74] Catherine J Hunter, Jeffrey S Upperman, Henri R Ford, et al. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis (NEC). *Pediatr Res*, 63(2):117–123, Feb 2008.

[75] S. Bolisetty, K. Lui, J. Oei, et al. A regional study of underlying congenital diseases in term neonates with necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr*, 89(10):1226–1230, Oct 2000.

[76] R. Wilson, M. del Portillo, E. Schmidt, et al. Risk factors for necrotizing enterocolitis in infants weighing more than 2,000 grams at birth: a case-control study. *Pediatrics*, 71(1):19–22, Jan 1983.

[77] D. B. McElhinney, H. L. Hedrick, D. M. Bush, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. *Pediatrics*, 106(5):1080–1087, Nov 2000.

[78] Daniel J Ostlie, Troy L Spilde, Shawn D St Peter, et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *J Pediatr Surg*, 38(7):1039–1042, Jul 2003.

[79] Michael E Höllwarth. Necrotizing enterocolitis: an editorial. *Acta Pædiatrica*, 83:1–1, 1994.

[80] D Grave, G, A Nelson, S, and A Walker, W. New therapies and preventive approaches for necrotizing enterocolitis: report of a research planning workshop. *Pediatr Res*, 62(4):510–514–, 2007.

[81] Ricardo Faingold, Alan Daneman, George Tomlinson, et al. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color doppler US. *Radiology*, 235(2):587–594, May 2005.

[82] M. Riccabona. *Checkliste Sonographie in der Pädiatrie: inkl. Sonographie in der Kinderchirurgie ; 18 Tabellen*. Checklisten der aktuellen Medizin. Georg Thieme, 2000.

[83] D. W. Scheifele, E. M. Olsen, and M. R. Pendray. Endotoxinemia and thrombocytopenia during neonatal necrotizing enterocolitis. *Am J Clin Pathol*, 83(2):227–229, Feb 1985.

[84] Simone Ragazzi, Agostino Pierro, Mark Peters, et al. Early full blood count and severity of disease in neonates with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int*, 19(5):376–379, Jul 2003.

[85] M. Ververidis, E. M. Kiely, L. Spitz, et al. The clinical significance of thrombocytopenia in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*, 36(5):799–803, May 2001.

[86] Nicholas Evennett, Nic Alexander, Maxim Petrov, et al. A systematic review of serologic tests in the diagnosis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*, 44(11):2192–2201, Nov 2009.

[87] M. J. Bell, J. L. Ternberg, R. D. Feigin, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*, 187(1):1–7, Jan 1978.

[88] M. C. Walsh and R. M. Kliegman. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*, 33(1):179–201, Feb 1986.

[89] H. P. Hümmer, K. Mang, P. Klein, et al. Notwendigkeit der operativen Behandlung bei NEC? *Eur J Pediatr Surg*, 45(01):46–49, 1990.

[90] Jane S Lee and Richard A Polin. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol*, 8(6):449–459, Dec 2003.

[91] Augusto Zani, Simon Eaton, Francesco Fascetti Leon, et al. Captopril reduces the severity of bowel damage in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*, 43(2):308–314, Feb 2008.

[92] Jing Lu, Marissa Pierce, Andrew Franklin, et al. Dual roles of endogenous platelet-activating factor acetylhydrolase in a murine model of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*, 68(3):225–230, Sep 2010.

[93] Giorgio Stefanutti, Agostino Pierro, Emma J Parkinson, et al. Moderate hypothermia as a rescue therapy against intestinal ischemia and reperfusion injury in the rat. *Crit Care Med*, 36(5):1564–1572, May 2008.

[94] Cüneyt Tayman, Duygu Uckan, Emine Kilic, et al. Mesenchymal stem cell therapy in necrotizing enterocolitis: a rat study. *Pediatr Res*, 70(5):489–494, Nov 2011.

[95] Augusto Zani, Mara Cananzi, Francesco Fascetti-Leon, et al. Amniotic fluid stem cells improve survival and enhance repair of damaged intestine in necrotising enterocolitis via a COX-2 dependent mechanism. *Gut*, 63(2):300–309, Feb 2014.

[96] S. H. Ein, D. G. Marshall, and D. Girvan. Peritoneal drainage under local anesthesia for perforations from necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*, 12(6):963–967, Dec 1977.

[97] Loren Berman and R. Lawrence Moss. Necrotizing enterocolitis: an update. *Semin Fetal Neonatal Med*, 16(3):145–150, Jun 2011.

[98] M. Hörmann, W. Pumberger, S. Puig, et al. Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) beim Neugeborenen. *Der Radiologe*, 40(1):58–62, 2000.

[99] Marion C W Henry and R. Lawrence Moss. Necrotizing enterocolitis. *Annu Rev Med*, 60:111–124, 2009.

[100] Marion C W Henry and R. Lawrence Moss. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*, 17(2):98–109, May 2008.

[101] Nehama Linder, Naama Hammel, Adriana Hernandez, et al. Intestinal perforation in very-low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*, 48(3):562–567, Mar 2013.

[102] F.A. Mettler. *Klinische Radiologie: Basiswissen für alle Fachgebiete*. Elsevier, Urban & Fischer, 2006.

[103] M. Reiser, F.P. Kuhn, and J. Debus. *Duale Reihe Radiologie*. Thieme, 2011.

[104] J. Vogl, T., M. Hardt, and C. Fiebig. Bildgebende Diagnostik. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date*, 5(04):239–264, 2010.

[105] B. Oppelt. *Pädiatrische Radiologie für MTRA / RT*. Edition Radiopraxis. Thieme, 2010.

[106] T. Wenisch. *Kurzlehrbuch Physik, Chemie, Biologie: Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog*. Elsevier, Urban & Fischer, 2009.

[107] K. Schneider and MC. Seidenbusch. Zur Strahlenexposition von Kindern in der pädiatrischen Radiologie Teil 8: Strahlendosen beim thorakoabdominalen Babygramm und bei der Abdomenaufnahme Neugeborener und Säuglinge. *Fortschr Röntgenstr*, 182(EFirst):479–492, 2010.

[108] Alzen G Benz-Bohm G. Radiation protection in pediatric radiology. *Dtsch Arztebl Int*, 108(24):407–14, 2011.

[109] H. Fendel. *Strahlenschutz in der Kinderradiologie*. NCRP report. Hoffmann, 1983.

[110] F.C. Sitzmann, S. Meyer, and L. Gortner. *Pädiatrie*. Number Bd. 4 in Duale Reihe. Thieme, 2012.

[111] Dustin W Ballard, Yuelin Li, Jacquelyn Evans, et al. Fear of litigation may increase resuscitation of infants born near the limits of viability. *J Pediatr*, 140(6):713–718, Jun 2002.

[112] Valentina Filomena Paradiso, Vito Briganti, Lucia Oriolo, et al. Meconium obstruction in absence of cystic fibrosis in low birth weight infants: an emerging challenge from increasing survival. *Ital J Pediatr*, 37:55, 2011.

[113] Henry Chong Lee and Jeffrey B Gould. Survival rates and mode of delivery for vertex preterm neonates according to small- or appropriate-for-gestational-age status. *Pediatrics*, 118(6):e1836–e1844, Dec 2006.