

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

10Jahresanalyse des akuten Abdomen beim VLBW unter
besonderer Berücksichtigung von Risikofaktoren und
outcome

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Jennyver-Tabea Schröder
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H. Mau
2. Prof. Dr. med. Chr. Bühner
3. Prof. Dr. med. habil. R. Finke

Datum der Promotion: 30.01.2009

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	Seite 05
1. Einleitung.....	Seite 06
1.1 Nekrotisierende Enterocolitis (NEC).....	Seite 08
1.1.1 Historisches.....	Seite 08
1.1.2 Epidemiologische Daten.....	Seite 08
1.1.3 Äthiologie und Pathogenese.....	Seite 09
1.1.4 Klinische Symptome.....	Seite 11
1.1.5 Diagnostik.....	Seite 11
1.1.6 Stadieneinteilung.....	Seite 13
1.1.7 Therapie.....	Seite 13
1.2 Fokale intestinale Perforation (FIP).....	Seite 15
1.2.1 Epidemiologische Daten.....	Seite 16
1.2.2 Äthiologie und Pathogenese.....	Seite 16
1.2.3 Klinische Symptome.....	Seite 17
1.2.4 Diagnostik.....	Seite 17
1.2.5 Therapie.....	Seite 18
1.3 Meconium disease.....	Seite 19
1.3.1 Epidemiologische Daten	Seite 19
1.3.2 Äthiologie und Pathogenese.....	Seite 19
1.3.3 Klinische Symptome.....	Seite 21
1.3.4 Diagnostik.....	Seite 21
1.3.5 Therapie.....	Seite 21
1.4 Volvulus	Seite 22
1.4.1 Epidemiologische Daten	Seite 22
1.4.2 Äthiologie und Pathogenese.....	Seite 22
1.4.3 Klinische Symptome.....	Seite 23
1.4.4 Diagnostik.....	Seite 24
1.4.5 Therapie.....	Seite 25
2. Fragestellung.....	Seite 27

3. Material und Methoden.....	Seite 28
3.1 Patientengut.....	Seite 28
3.2 Datenerhebung und Dokumentation.....	Seite 30
3.3 Datenverarbeitung.....	Seite 31
4. Ergebnisse.....	Seite 32
4.1 OP-Diagnose.....	Seite 32
4.1.1 Schwangerschaft und postnatale Adaptation.....	Seite 32
4.1.2 Weitere Diagnosen.....	Seite 37
4.1.3 Plazentagewichtspersentile.....	Seite 39
4.1.4 Zeitpunkt des Auftretens des akuten Abdomen.....	Seite 40
4.1.5 Präoperativ laborchemisch erhobener Daten.....	Seite 42
4.1.6 Zusammenfassung.....	Seite 48
4.2 Outcome.....	Seite 49
4.2.1 Kinderchirurgische Diagnose	Seite 50
4.2.2 Schwangerschaft und postnatale Adaptation.....	Seite 51
4.2.3 Zeitpunkt des Auftretens des akuten Abdomen und OP-Alter.....	Seite 56
4.2.4 Präoperativ erhobene Daten	Seite 58
4.2.5 Postoperativ erhobene Daten.....	Seite 65
5. Diskussion.....	Seite 66
5.1 Vergleich der Daten bezüglich der diagnostizierten Erkrankung.....	Seite 66
5.2 Vergleich der Daten bezüglich des outcome.....	Seite 70
5.3 Therapie des akuten Abdomen beim vlbw infant im Wandel.....	Seite 76
5.3.1 Meconium disease.....	Seite 77
5.3.2 Volvulus.....	Seite 77
5.3.3 NEC und FIP.....	Seite 77
5.4 Prävention des akuten Abdomen beim vlbw infant.....	Seite 80
6. Zusammenfassung.....	Seite 85
7. Abbildungsverzeichnis.....	Seite 87
8. Tabellenverzeichnis.....	Seite 87
9. Literaturverzeichnis.....	Seite 89
10. Danksagung.....	Seite 95
11. Curriculum vitae.....	Seite 96
12. Erklärung.....	Seite 97

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Acetylcystein
AZ	Allgemeinzustand
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BZ	Blutzucker
COX-2	Cyclooxygenase 2
CRIB	Clinical Risk Index for Babies
CRP	C-reaktives Protein
CF	Cystische Fibrose
elbw	extreme low birth weight = Geburtsgewicht < 1000 Gramm
FIP	Fokale intestinale Perforation
g	Gramm
Il-6	Interleukin 6
IP	Intestinale Perforation
Lig.	Ligamentum
LT	Lebenstag
MIÄ	Mekoniumileus-Äquivalent
MIC	minimal invasive Chirurgie
NEC	Nekrotisierende Enterocolits
NSAID	Nichtsteroidale Antiphlogistika
PAF	plättchenaktivierender Faktor
PDA	Ductus arteriosus Botalli persistierens
RDS	respiratory distress syndrome
SIP	spontaneous intestinal perforation
SNAPPE-II	Score for Neonatal Acute Physiology and Perinatal Extension II
SSM	Schwangerschaftsmonat
SSW	Schwangerschaftswoche
StA	Standardabweichung
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
vlbw	very low birth weight = Geburtsgewicht < 1500 Gramm

1. Einleitung

Begründet durch den medizinischen Fortschritt steigt in den letzten Jahren die Wahrscheinlichkeit des Überlebens immer kleinerer und somit unreiferer Frühgeborener.

Durch diese steigende Anzahl besonders kleiner Frühgeborener und durch die Fortschritte in der operativen Medizin inklusive der Anästhesie, zeigt sich ein um diese Gruppe erweitertes Tätigkeitsfeld der Kinderchirurgie.

Eine kinderchirurgisch und neonatologisch gefürchtete, mit hoher Morbidität und Mortalität einhergehende Komplikation ist das akute Abdomen (1-4). Unter diesem Begriff versteht man ein meist plötzlich einsetzendes, zunehmend bedrohliches Krankheitsbild, welches mit plötzlich auftretenden Schmerzen im Abdomen, peritonitischen Zeichen sowie oft auch einer Ileussyptomatik einhergeht. Es erfordert eine unverzügliche Abklärung sowie meist eine chirurgische Intervention. In der Neonatalzeit manifestiert sich das akute Abdomen klinisch meist unspezifisch durch Allgemeinsymptome wie Lethargie, Hypotonie und Temperaturinstabilität. Hinzu kommen unspezifische gastrointestinale Symptome wie eine Zunahme des Bauchumfanges, Absetzen von blutigen Stühlen, galliges Erbrechen, beziehungsweise Galle im Magensaftaspirat und Verfärbung der Bauchwand sowie Abwehrspannung (1, 5).

Im Gegensatz zum akuten Abdomen im Kindes- oder Erwachsenenalter muss man bei Neu- und speziell Frühgeborenen Differentialdiagnosen in Erwägung ziehen, die in einem anderen Lebensalter praktisch nicht auftreten. Die Ursachen für ein operationspflichtiges akutes Abdomen bei den Frühgeborenen beschränken sich in den meisten Fällen, sofern keine gastrointestinale Fehlbildung oder ein Morbus Hirschsprung vorliegt, auf wenige Ursachen: Die häufigste operationsbedürftige Ursache des akuten Abdomen ist bei den betrachteten Kindern eine intestinale Perforation (IP) bei nekrotisierender Enterocolitis (NEC) oder fokaler intestinaler Perforation (FIP). Weitere häufige Ursachen für ein akutes Abdomen sind die meconium disease sowie der Volvulus. (1, 5-7). Als Begründung dafür, dass NEC, FIP und meconium disease bei anderen Patienten nahezu unbekannt sind, wird die Unreife des Darms der Frühgeborenen angeführt (8). Der Volvulus stellt hierbei eine Ausnahme dar, da seine Ursache in aller Regel eine Mal- oder Nonrotation des Darms ist.

Ein Ziel dieser Arbeit ist es, durch den Vergleich der von 1995 bis 2004 an der Charité aufgetretenen kinderchirurgisch interventionsbedürftigen akuten Abdomen bei very low birth weight infants (vlbw), also Kindern mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 Gramm (g), herauszufinden, ob es Faktoren gibt, die das Auftreten einer bestimmten Diagnose beim akuten Abdomen wahrscheinlicher machen.

Ein weiteres Augenmerk wurde auf das outcome im Sinne von notwendigen Relaparotomien und letalem Ausgang während desselben Krankenhausaufenthaltes gelegt. Im Speziellen wurde hierbei untersucht, ob es einen Marker gibt, der eine Prognose bezüglich des outcome zulässt.

1.1 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

Die NEC ist die häufigste nicht angeborene intestinale Erkrankung bei vlbw infants und gehört zu den häufigsten erworbenen kinderchirurgischen Notfällen auf neonatologischen Intensivstationen. Sie ist eine wichtige Ursache für die hohe Morbidität und Mortalität unter Frühgeborenen (1, 3, 9-11).

Die NEC ist definiert als eine Entzündung der Darmwand des Dick- oder Dünndarms, selten auch des Magens oder Ösophagus, mit Nekrose in Abwesenheit einer mechanischen Obstruktion. Am häufigsten ist das terminale Ileum und das proximale Kolon betroffen (1, 11, 12).

1.1.1 Historisches

Die Erstbeschreibung des Krankheitsbildes, das wir heute NEC nennen, ist schwer zu eruieren.

Schon im 19. Jahrhundert wurden vereinzelt Fälle von Säuglingen mit Peritonitis beschrieben, bei denen es sich retrospektiv betrachtet um eine NEC gehandelt haben könnte (12). PALTAUF schilderte 1888 fünf Fälle von Peritonitis infolge von intestinalen Perforationen bei Neugeborenen. Die Perforationen betrafen den Dünndarm oder das Kolon und wurden als multiple, lange Abschnitte betreffende, nekrotisierende Perforationen beschrieben.

Die erfolgreiche Behandlung einer Ileumperforation, die Folge einer NEC gewesen sein könnte, gelang erstmals 1943 (13).

1944 stellte WILLI bei Kindern einen Zusammenhang her, die erst unter einer schweren Enteritis litten und im Verlauf eine Perforation des Darms mit nachfolgender Peritonitis entwickelten. Bereits 1952 wurde von SCHMIDT und QUASER nach pathologisch-anatomischen Untersuchungen das Krankheitsbild der Enterocolitis ulcera necroticans eingeführt (14). Im Jahr 1953 wurde schließlich der Begriff der necrotizing enterocolitis geprägt (12).

1.1.2 Epidemiologische Daten

Unter allen Lebendgeborenen liegt die Inzidenz der NEC bei 0,1-0,3% (1, 5, 15).

Es erkranken vorwiegend Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g. Bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von über 2500 g ist die NEC eine Seltenheit (3, 16). Die Inzidenz der NEC unter Frühgeborenen steigt mit abnehmendem

Geburtsgewicht. Bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von über 1500 g ist sie mit Zahlen von unter 1% relativ gering, wobei es auch hier ältere Berichte gibt, in denen eine sehr viel höhere Inzidenz beschrieben wird. Bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g liegt die Inzidenz zwischen 4% und 7%. Bei einem Geburtsgewicht von unter 750 g liegt sie sogar bei bis zu 14% (3, 9, 17-21). Die kumulative Inzidenz unter Neugeborenen auf neonatologischen Intensivstationen liegt zwischen 1 und 5%(15).

Die jährliche Inzidenz variiert von Klinik zu Klinik und klinikintern stark und es werden wiederkehrend epidemieartige Häufungen berichtet. In Einzelfallberichten liegt die Inzidenz der NEC bei bis zu 30% der Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g (22). Unklar ist, weshalb es diese Häufungen gibt und weshalb einzelne Häuser eine signifikant geringere Inzidenz für die NEC haben als andere. Es wird ein Zusammenhang mit pathogenen Erregern vermutet, da bei epidemieartigen Ausbrüchen zum Teil bei mehreren Kindern derselbe pathogene Keim nachgewiesen werden konnte. Somit liegt die Vermutung einer Ansteckung der Kinder durch das Pflegepersonal beziehungsweise die Ärzte nahe (15, 17, 23-26).

Es gibt Zeitreihenanalysen innerhalb von Kliniken, die einen kontinuierlichen Anstieg der NEC innerhalb der letzten Jahre zeigen (27, 28). Dies kann zum einen dadurch erklärt werden, dass die Anzahl von Frühgeborenen, insbesondere der vlbw infants zugenommen hat. Zum anderen liegt die Vermutung nahe, dass die NEC stärker in das Bewusstsein der behandelnden Neonatologen gerückt ist, sodass sie auch ohne chirurgische Intervention häufiger diagnostiziert wurde (9).

Der Erkrankungsbeginn für eine NEC liegt in der Mehrzahl der Fälle innerhalb der ersten 29 Lebenstage (15, 29, 30). Es sind aber auch Fälle mit einem Erkrankungsbeginn bis zum dritten Lebensmonat beschrieben (17, 31).

Die Mortalität der an einer NEC erkrankten Säuglinge ist hoch und liegt bei vlbw infants bei bis zu 45% (16).

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Ursachen für das Entstehen einer NEC können bis heute nicht eindeutig festgelegt werden und es handelt sich sicherlich um ein multifaktorielles Geschehen. Die gängigste Theorie postuliert eine intestinale Ischämie mit nachfolgender Einwanderung von potentiell pathogenen Bakterien aus dem Darmlumen in die

Darmwand. Je nach Bakterienspezies kommt es gegebenenfalls zum Freisetzen von Bakterientoxinen. Es besteht aber keine Assoziation zu einem speziellen Keim.

Nachfolgende Theorie zu den molekularen Mechanismen wurde am Rattenmodell entwickelt: In das geschädigte Darmareal eingewanderte Makrophagen setzen Tumor-Nekrose-Faktoren (TNF) und den plättchenaktivierenden Faktor (PAF) frei. Die ohnehin bestehende Ischämie wird im Folgenden durch diese beiden Faktoren verstärkt, da diese eine Vasokonstriktion in dem betroffenen Gebiet bewirken. Schließlich kommt es zur Nekrose. Untermauert werden kann diese wichtige Rolle von TNF und PAF in der Pathogenese der NEC durch die Tatsache, dass es in den rezidierten nekrotischen Darmabschnitten von Kindern mit einer NEC zu einer Zunahme der durch PAF induzierten Cyclooxygenase 2 (COX-2) kam. Es fiel dabei auf, dass die COX-2 ausschließlich in den perforierten Darmanteilen und nicht in angrenzenden Darmabschnitten zu finden war (8, 10-12).

Es werden diverse Risikofaktoren diskutiert, die die Entstehung einer NEC begünstigen. Häufig angeführte Risikofaktoren sind vor allem (1, 3, 6, 9, 11, 16, 22, 32, 33):

- niedriges Geburtsgewicht (<1500g)
- niedriges Gestationsalter (<34. Schwangerschaftswoche (SSW))
- niedriger APGAR-Score
- Hypoxie, zum Beispiel in Folge von Apnoen oder kongenitalen kardiovaskulären Fehlbildungen
- Vorhandensein eines Ductus arteriosus botalli persistierens (PDA) sowie dessen Therapie mit Indomethacin
- Hypotension mit konsekutiver Minderperfusion der Darmwand und intestinaler Ischämie
- Bakterielle und mykotische Besiedlung der Darmwand
- Bluttransfusionen
- Polyzythämie
- Therapie mit Glukokortikoiden
- rasche Steigerung der oralen Nahrungsmenge von über 20ml/kg/Tag
- maternaler Heroin-Konsum während der Schwangerschaft

1.1.4 Klinische Symptome

Es gibt keine pathognomonischen klinischen Zeichen der NEC. Das Spektrum des klinischen Erscheinungsbildes ist vielfältig. Es reicht von nur milden, chirurgisch nicht interventionsbedürftigen gastrointestinalen Symptomen bis hin zu schwersten Verläufen mit letalem Ausgang. Dieser ist meist Folge einer Sepsis oder eines Multiorganversagens.

In der Regel treten zuerst unspezifische Zeichen wie rezidivierende Apnoephasen, Temperatur- und Kreislaufregulationsstörungen auf, sodass das Bild einer beginnenden Sepsis imitiert werden kann. Es folgen meist unspezifische gastrointestinale Symptome wie Distension des Abdomens, Nahrungsintoleranz, Erbrechen, galliges Erbrechen oder Galle im Magensaftaspirat, Diarrhö, perianaler Blutabgang, verstärkte Bauchvenenzeichnung und Rötung der Bauchwand (2, 9, 12, 34). Im späteren Krankheitsverlauf können Neutropenie, Thrombozythopenie, Leukozytose und Azidose als Zeichen eines septischen Schocks hinzukommen (1, 12). Als spezifisch wird die Labor-Trias Thrombozytopenie, metabolische Azidose und Hyponatriämie beschrieben (16).

1.1.5 Diagnostik

Die Diagnose einer NEC wird in der Regel radiologisch gestellt. Pathognomonisch ist hier die Pneumatosis intestinalis. Die Pneumatosis intestinalis stellt eine Luftansammlung in der Darmwand dar. Sie ist aber nur bei 23% bis 58% der Kinder nachzuweisen. Gleiches gilt für Gasansammlungen in den Portalgefäßen der Leber. Auch sie sind spezifisch, aber mit 5% bis 12,5% nur in einer geringen Zahl der Fälle vorhanden (1, 2, 10). Die Diagnostik kann durch eine Sonographie des Abdomen ergänzt werden, in der unter Umständen die Luft in den Portalgefäßen gesehen werden kann.

Die Diagnosestellung einer intestinalen Perforation über das Vorhandensein freier Luft im Sinne eines Pneumoperitoneums kann zu falsch negativen Ergebnissen führen. Speziell bei beatmeten Kindern ist nur wenig Luft im Gastrointestinaltrakt zu finden. Somit kann bei einer Perforation auch nur wenig Luft in die freie Bauchhöhle entweichen (1). Für die Diagnose des Pneumoperitoneums wäre klassischerweise eine Röntgenaufnahme im Hängen anzufertigen. In dieser zeichnet sich die freie Luft als Sichel unter dem Zwerchfell ab. Ferner könnte eine Aufnahme in Linksseitenlage erfolgen.

Da die erkrankten Kinder in aller Regel klinisch aber instabil sind, ist es nicht möglich, sie in dieser wünschenswerten Lage zu positionieren. Daher erfolgt meist eine anterior-posteriore Liegendaufnahme. Hierbei bildet sich die freie Luft in Form einer eiförmigen Aufhellungsfigur im Oberbauch als sogenanntes „air football sign“ ab. Das Sichtbarwerden des Ligamentum (Lig.) falciforme mit der Umbilikalarterie entspricht der „Football“-Naht und beweist freie intraabdominelle Luft (7).

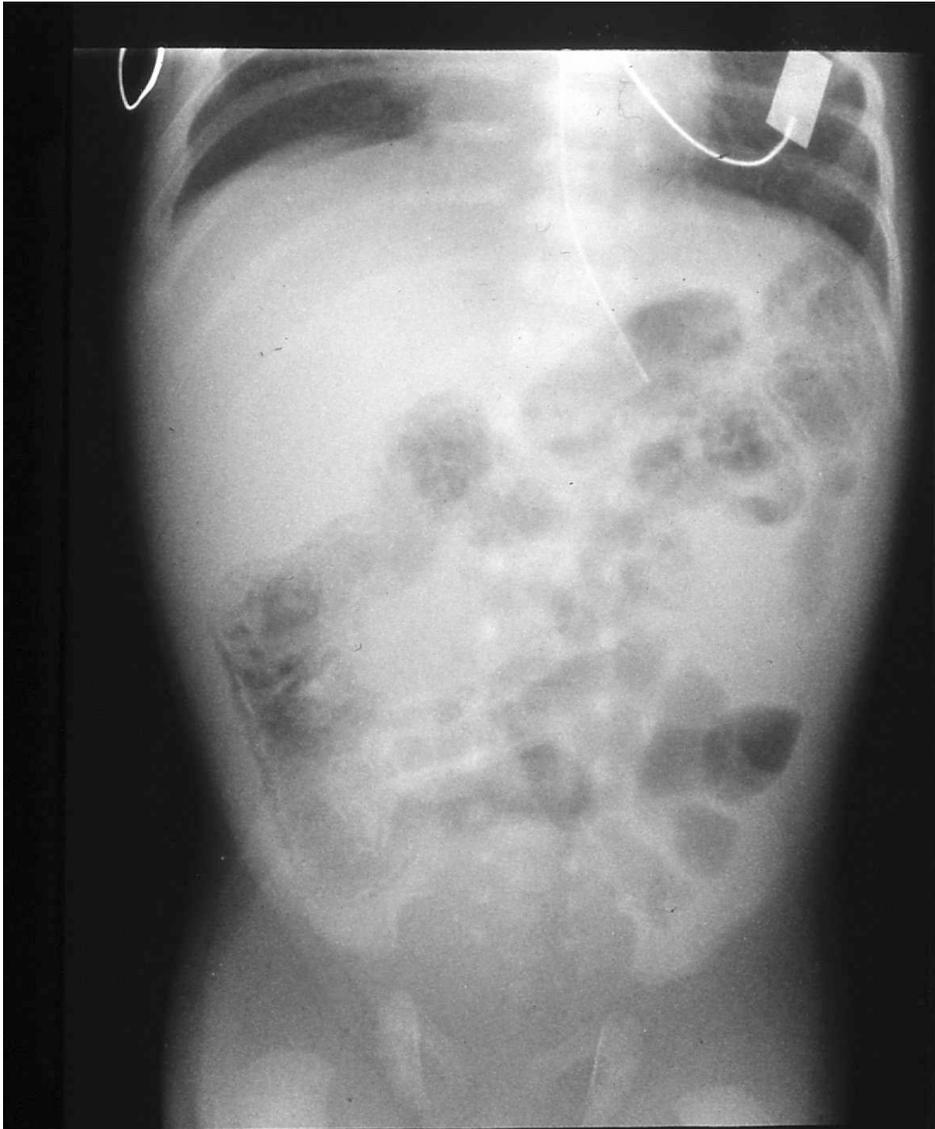


Abbildung 1.1: Röntgenbild (im Liegen) eines Kindes mit fortgeschrittener NEC; deutlich zu erkennen die Pneumatosis intestinalis als pathognomonisches Zeichen der NEC
(Quelle: Abteilung für pädiatrische Radiologie der Medizinischen Fakultät Charité- Universitätsmedizin Berlin)

1.1.6 Stadieneinteilung

1978 wurde von M. BELL und seinen Mitarbeitern eine Stadieneinteilung der NEC entwickelt. In diese Einteilung fließen die klinischen und gastrointestinalen Symptome sowie die radiologischen Befunde ein (35). Die Stadieneinteilung nach BELL wird heute noch in den meisten Krankenhäusern verwandt und ist in Tabelle 1.1 zusammengefasst.

<u>Stadium</u>	<u>Klinische Symptome</u>	<u>Gastrointestinale Symptome</u>	<u>Radiologische Befunde</u>
I : Verdacht auf NEC	<ul style="list-style-type: none"> • Risikofaktoren in der Anamnese • Temperaturinstabilität • Lethargie • Apnoephase • Bradykardie 	<ul style="list-style-type: none"> • Trinkfaulheit • steigendes Magenvolumen • Erbrechen (evtl. gallig) • milde Distension des Abdomens • evtl. okkultes Blut im Stuhl 	<ul style="list-style-type: none"> • intestinale Distension • leichter Ileus
II : Definitive NEC	alle oben genannten	alle oben genannten, zusätzlich: <ul style="list-style-type: none"> • persistierend okkultes Blut im Stuhl oder <ul style="list-style-type: none"> • makroskopisch Blut im Stuhl • starke Distension des Abdomens 	<ul style="list-style-type: none"> • intestinale Distension • Zeichen eines Ileus mit Spiegelbildung • Separation der Dünndarmschlingen • Pneumatosis intestinalis • Gas im Pfortadersystem
III : Fortge- schrittene NEC	alle oben genannten, zusätzlich: septischer Schock	alle oben genannten, zusätzlich: Zeichen einer Perforation	alle oben genannten, zusätzlich: Pneumoperitoneum

Tabelle 1.1: Stadieneinteilung der NEC nach Martin J. Bell (35)

1.1.7 Therapie

Liegt eine NEC in einem niedrigen Stadium vor, so kann die Therapie konservativ mittels Nahrungskarenz und Antibiotikagabe erfolgen. Indikationen für eine operative Therapie sind freie Luft in der Abdominalhöhle, intestinale Obstruktion, eine progressive Peritonitis sowie unkontrollierbare Sepsis (1). Eine Indikation für eine operative Therapie ist in 23% bis 70% der Fälle gegeben (15). Sie muss aber genau wie die Art der chirurgischen Therapie stets individuell auf den Einzelfall abgestimmt

werden. Sie beinhaltet in der Mehrzahl der Fälle eine Laparotomie mit Resektion der nekrotischen Darmabschnitten und/ oder Anlage eines doppelläufigen Stomas, seltener eine primäre Anastomose. Bei klinisch instabilen Kindern, bei denen eine Allgemeinanästhesie zu risikobehaftet scheint, ist es möglich unter, lokaler Anästhesie das Abdomen mittels Drainagen zu entlasten. Bei dieser Technik ist aber bei bis zu einem Drittel der Kinder eine spätere Laparotomie notwendig (4, 33, 36, 37).

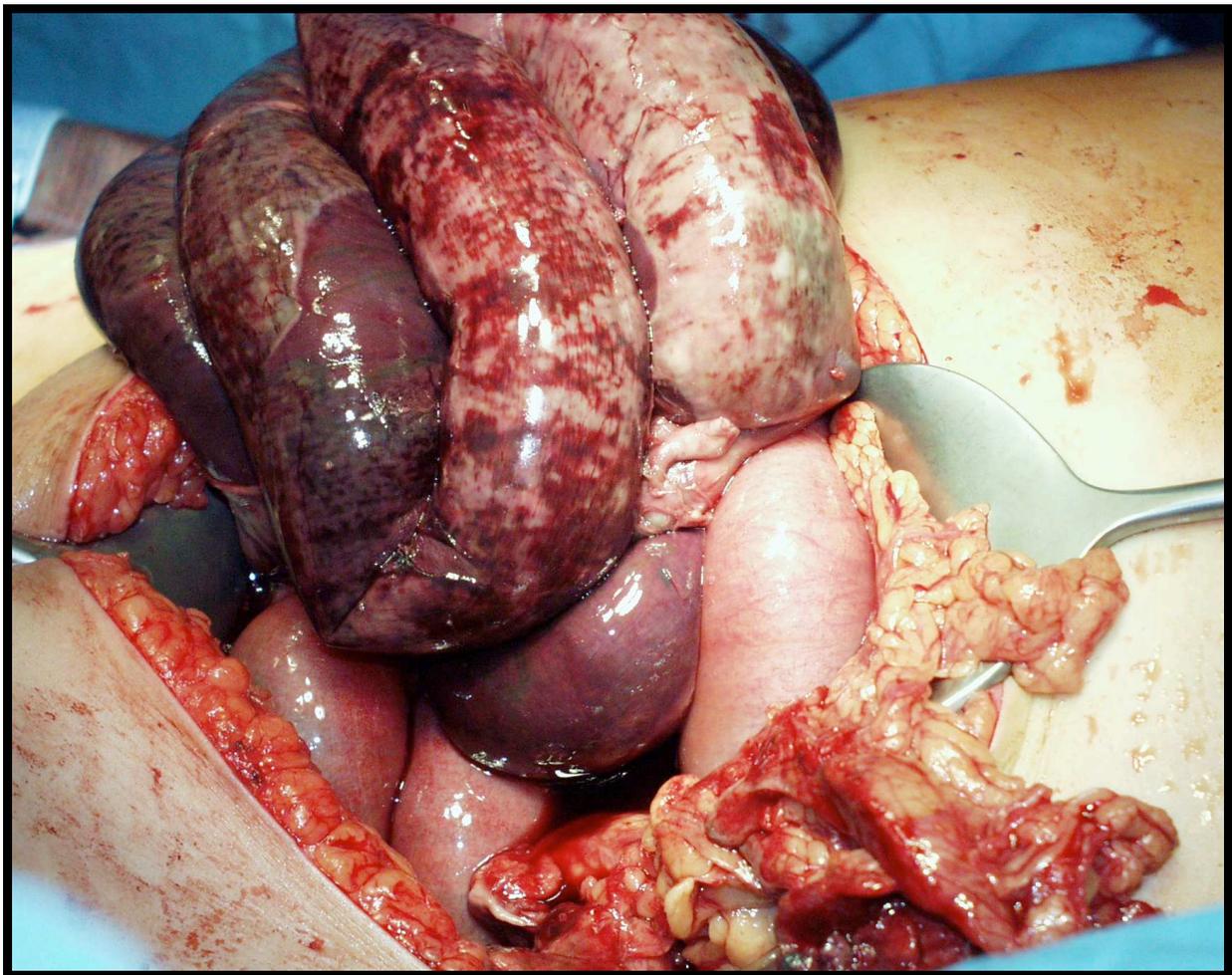


Abbildung 1.2: Intraoperativer Situs eines Kindes mit fortgeschrittener NEC
(Quelle: Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin)

1.2 Fokale intestinale Perforation (FIP)

Die Begriffe FIP und spontaneous intestinal perforation (SIP) werden von den meisten Autoren synonym gebraucht. Im Folgenden wird ausschließlich der Begriff FIP verwendet.

Die FIP ist definiert als eine isolierte intestinale Perforation ohne makroskopische Nekrose, bei ansonsten unveränderter Gewebestruktur in Abwesenheit von Zeichen einer NEC (33, 38). Die häufigste Lokalisation der FIP ist das terminale Ileum (34). Erst Ende der 1990er Jahre wurde das Bewusstsein dafür geweckt, dass die FIP der vlbw infants eine eigene Entität ist und nicht, wie bis dahin angenommen, eine Sonderform der NEC darstellt (39, 40).

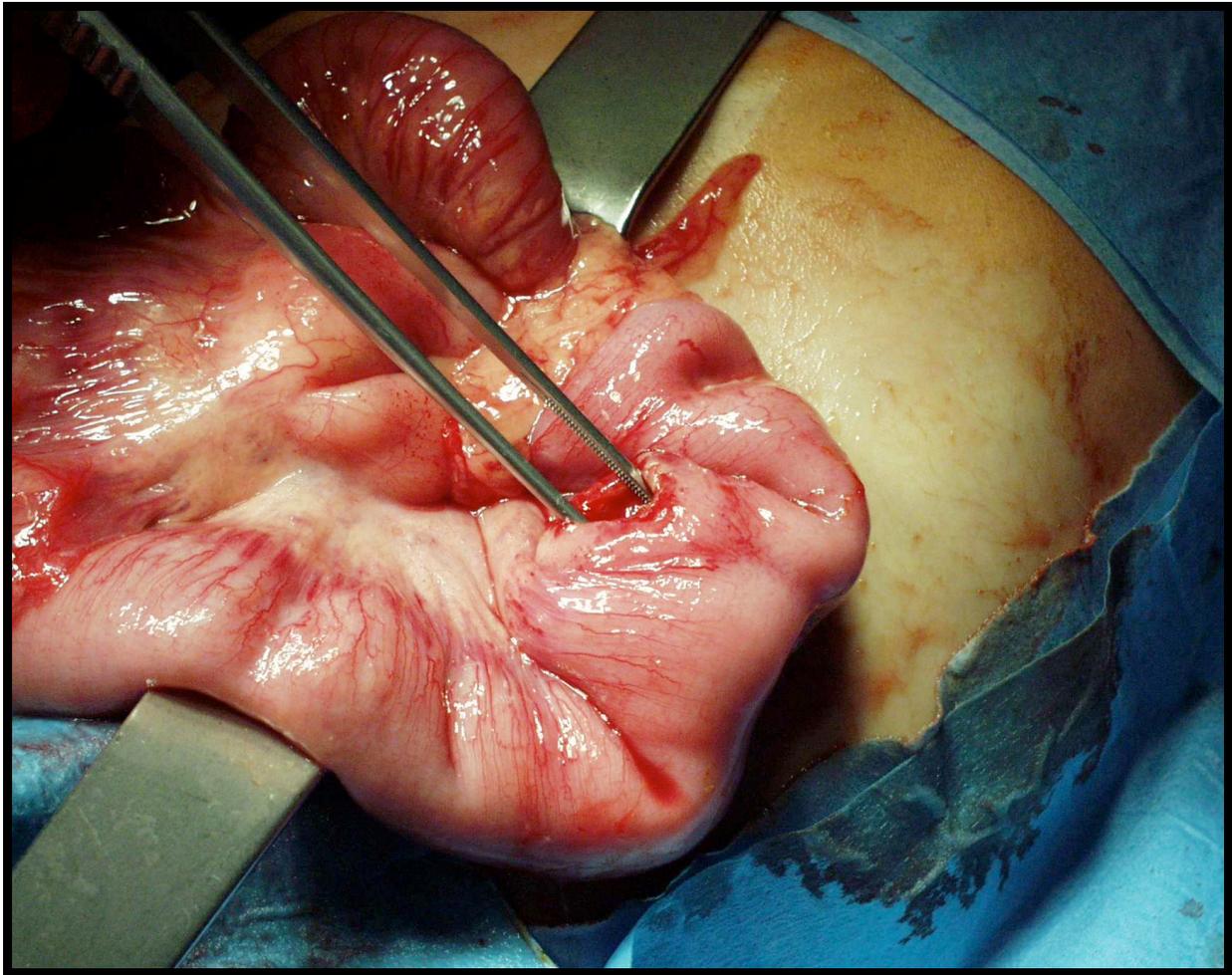


Abbildung 1.3: Intraoperativer Situs eines Kindes mit FIP; typisch die isolierte Perforation bei ansonsten makroskopisch unauffälligem Darm
(Quelle: Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin)

1.2.1 Epidemiologische Daten

Auch an der FIP erkranken vorwiegend preterme Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g. Das Gestationsalter und das Geburtsgewicht sind signifikant geringer als bei Kindern, die an einer NEC erkranken (33) .

Die Inzidenz der FIP bei Kindern unter 1500g liegt zwischen 1% und 2% (6, 21, 34), bei Kindern unter 1000g steigt sie auf bis zu 9% an (41).

Die FIP tritt in den meisten Fällen innerhalb der ersten Lebenswoche auf (38).

Die Prognose der Kinder mit einer FIP scheint besser zu sein als die der Kinder mit NEC. Es wird aber auch bei der FIP eine Mortalität von 25% beschrieben (34, 37, 38).

1.2.2 Äthiologie und Pathogenese

Eine Ursache für die Entstehung der FIP ist nicht eindeutig zu benennen. Ein Erklärungsversuch ist, dass durch die gestörte intestinale Motilität der sehr unreifen Neugeborenen eine Pseudo-Obstruktion hervorgerufen wird. In Verbindung mit rezidivierenden Ischämien des Darmes bei Hypoxie-Episoden des Kindes scheint es schließlich zu einer Perforation des Darmes zu kommen (34).

Auch bei der FIP werden verschiedene begünstigende Faktoren diskutiert, die zum großen Teil mit denen der NEC identisch sind (6, 33, 38, 41-45):

- niedriges Geburtsgewicht (<1500g)
- niedriges Gestationsalter (<34. SSW)
- Asphyxie
- Minderperfusion der Darmwand mit intestinaler Ischämie
- bakterielle und mykotische Besiedlung der Darmwand
- Vorhandensein eines Ductus arteriosus botalli persistierens (PDA) sowie dessen Therapie mit Indomethacin
- Therapie mit Glukokortikoiden
- maternale Einnahme von Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) während der Schwangerschaft
- maternaler Heroinkonsum während der Schwangerschaft

1.2.3 Klinische Symptome

Die klinischen Symptome einer FIP sind unspezifisch. Sie sind in der Regel die einer gastrointestinalen Obstruktion und beinhalten häufig eine Distension des Abdomens, eine Abnahme der Peristaltik und eine bläuliche Verfärbung der Bauchwand sowie Galle im Magensaftaspirat. Im Allgemeinen ist die Klinik eines Kindes, das an einer FIP erkrankt ist, dieselbe wie die eines Kindes mit NEC. Jedoch ist sie bei an einer FIP erkrankten Kindern meist rascher progredient. Im Spätstadium der FIP kommt es ebenfalls zum klinischen Bild einer Sepsis (6, 34, 38, 41).

1.2.4 Diagnostik

Die Diagnostik der FIP ist primär eine radiologische. Im Röntgenbild können eine Distension des Darmes sowie ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes Pneumoperitoneum imponieren. Die freie Luft kann nur sehr diskret vorhanden sein oder, bei geringer Luft im Gastrointestinaltrakt, sogar ganz fehlen. Letzteres ist bei bis zu einem Drittel der elbw infants, also Kindern mit einem Geburtsgewicht von unter 1000 g, der Fall (34, 41).

Zur radiologischen Diagnostik des Pneumoperitoneums siehe 1.1.5.



Abbildung 1.4: Röntgenbild eines Kindes mit massiver freier Luft bei FIP (Quelle: Abteilung für pädiatrische Radiologie der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin)

Die präoperative Unterscheidung zwischen einer FIP und einer NEC ist nur schwer möglich, sofern die NEC nicht mit radiologischen Zeichen einer Pneumatisis intestinalis oder von Gasansammlung in den Portalgefäßen der Leber einhergeht.

Wegweisend für den präoperativen Verdacht auf eine FIP sind in der Regel die rasche Progredienz der Verschlechterung des Allgemeinzustandes und das zeitliche Auftreten innerhalb der ersten Lebenswoche. Die endgültige Diagnose und damit die Differenzierung zur NEC kann aber endgültig erst intraoperativ gestellt werden.

1.2.5 Therapie

Die Therapie der FIP befindet sich im Wandel. Noch vor kurzem bestand die Therapie der Wahl immer in einer chirurgischen Intervention mit Laparotomie, ähnlich dem Vorgehen bei einer NEC: Der perforierte Darmanteil wird entfernt, entweder erfolgte eine zweizeitige OP mit Anlage eines temporären doppeläufigen Stomas nach Enterotomie, ggf. mit Resektion, oder es erfolgt eine einzeitige OP mit primärer Anastomose. In Einzelfällen kann auch die Übernähung der Perforation ohne Resektion ausreichend sein (6, 34).

Dieses invasive Vorgehen mit Durchführung einer Laparotomie ist heutzutage mehr und mehr in der Diskussion. Bei einem immer größer werdenden Anteil der betroffenen Kinder wird heute das Abdomen lediglich mittels Drainagen entlastet. Dies ist auch ohne Allgemeinanästhesie möglich und kann daher auch bei klinisch instabilen Kindern durchgeführt werden.

Eine Schwierigkeit bezüglich der Wahl der Therapie besteht darin, dass wie bereits oben erwähnt, die FIP präoperativ häufig nicht von der NEC abgegrenzt werden kann. In diesen Fällen wird dazu tendiert, eine Laparotomie durchzuführen (4, 6, 41).

1.3 Meconium disease

Grundsätzlich sind verschiedene Formen der Mekoniumobstruktion mit unterschiedlichster Klinik zu unterscheiden. Zum einen gibt es den transienten funktionellen Mekoniumileus des kranken Neugeborenen. Zum anderen gibt es das „meconium-plug“-Syndrom des reifen Neugeborenen mit nur leichter intestinaler Obstruktion und ferner natürlich die Mekoniumobstruktion mit nachfolgendem Mekoniumileus bei Cystischer Fibrose (CF). Bei den hier beschriebenen Kindern handelt es sich um eine meconium disease des Frühgeborenen (46).

1.3.1 Epidemiologische Daten

Die häufigste Form einer intestinalen Obstruktion ist der Mekoniumileus. Die Inzidenz liegt zwischen 1 pro 5 000 und 1 pro 10 000 aller Lebendgeborenen (1, 5). Spezielle Daten für die meconium disease des Frühgeborenen sind nicht sicher zu eruieren.

1.3.2 Äthiologie und Pathogenese

Der Mekoniumileus kann Ausdruck verschiedener Grunderkrankungen sein, kann aber auch ohne jegliche Grunderkrankung auftreten und hat dementsprechend auch verschiedene Pathogenesen.

Der Mekoniumileus stellt bei termen Neugeborenen in einem Großteil der Fälle die Erstmanifestation einer CF dar (1). Er tritt bei etwa 20% aller Neugeborenen auf, bei denen später im Leben die Diagnose einer CF gestellt wird (7).

Es scheint als ob die meconium disease des Frühgeborenen nicht mit der CF assoziiert ist. Somit müssen hier sicherlich neben den bei termen Neugeborenen häufigen Ursachen für einen Mekoniumileus wie die CF, Morbus Hirschsprung und Hypothyreose zusätzlich andere Ursachen diskutiert werden (7, 46, 47). Die wichtigste Ursache für die Entstehung einer meconium disease scheint wiederum die Unreife des Darms und die dadurch entstehende Unfähigkeit zum Mekoniumtransport mit seiner konsekutiven Verlegung zu sein. Hierbei spielt ein intraluminales Flüssigkeitsdefizit eine wichtige Rolle, da durch dieses das ohnehin schon sehr visköse Mekonium noch mehr eingedickt und dadurch noch schwerer im Darm zu transportieren ist. Ein weiterer Risikofaktor scheint ein maternaler Bluthochdruck während der Schwangerschaft, der eine intrauterine Minderperfusion des fetalen Darms bedingen könnte. Weiterhin wird eine Häufung von meconium

disease bei Amnioninfektionssyndrom, intrauteriner Wachstumsretardierung und einem PDA diskutiert. Die maternale Therapie mit Magnesiumsulfat scheint ebenfalls das Risiko für eine meconium disease zu erhöhen. Dies erklärt man sich dadurch, dass die fetale intestinale Muskulatur gehemmt wird und es so zu einer verminderten Peristaltik kommt (48).

Die Prädilektionsstelle für die Obstruktion ist das terminale Ileum. Sekundär kann aboral der Obstruktion eine funktionelle Atresie entstehen. Dies bedeutet, dass sich durch fehlenden intraluminalen Transport während der Fetalzeit der Darm nicht ausreichend entwickeln kann und es zur Ausbildung eines Mikrokolons unterschiedlichen Ausmaßes kommt.

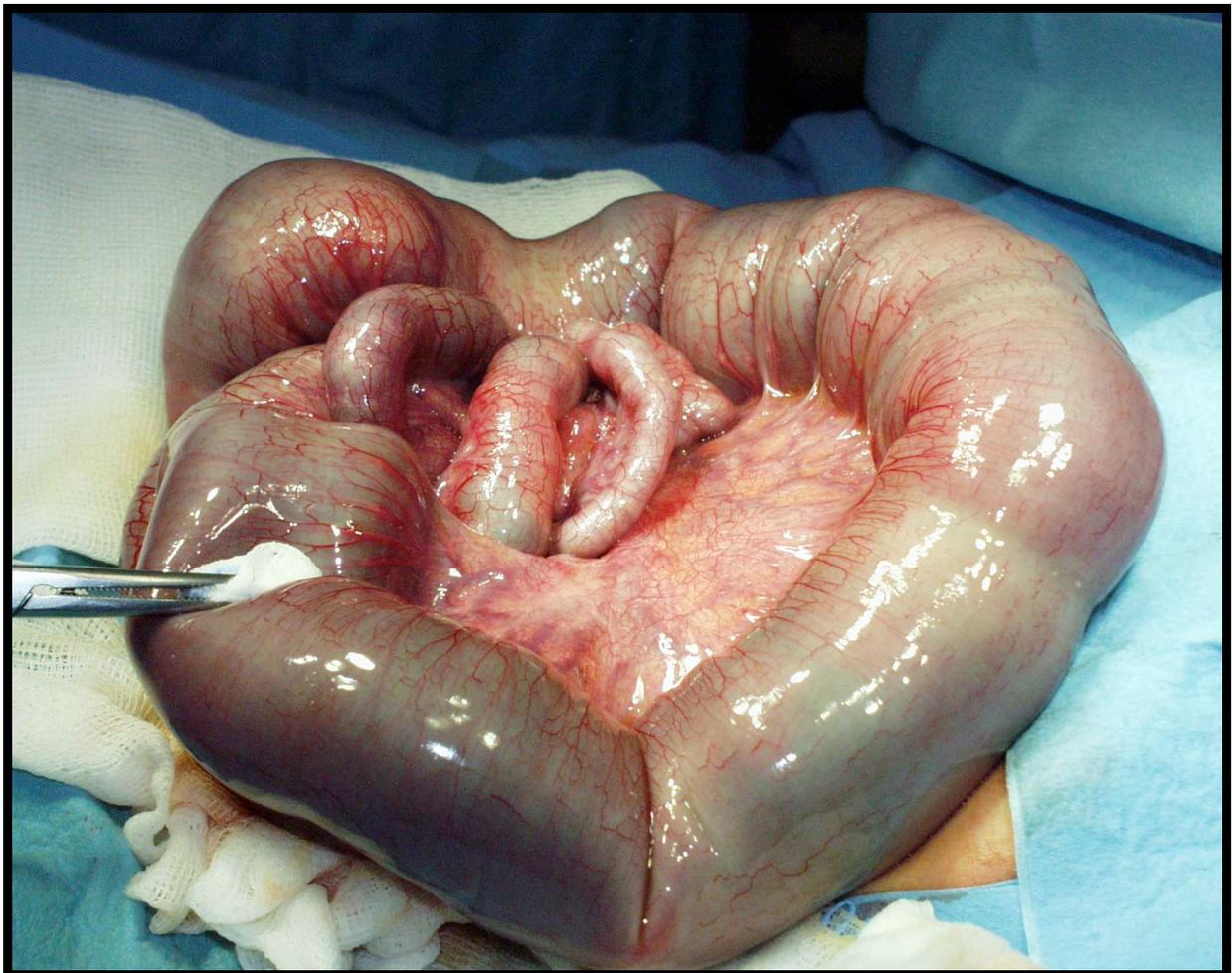


Abbildung 1.5: Intraoperativer Situs eines Kindes mit meconium disease; vor der Stenose zeigt sich ein massiv dilatierter Darm, poststenotisch ist ein der Darm extrem dünn, es liegt eine funktionelle Atresie vor.

(Quelle: Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin)

1.3.3 Klinische Symptome

In der Mehrzahl der Fälle liegt bei Geburt, beziehungsweise kurz nach der Geburt eine tiefe Dünndarmobstruktion mit entsprechender Ileussyndromatik vor. Die Kinder imponieren durch ein aufgetriebenes Abdomen und häufig durch galliges Erbrechen. In den meisten Fällen liegen keine peritonitischen Zeichen vor. Es wird nur wenig oder gar kein Mekonium post partum abgesetzt. Frühgeborene setzen im Falle einer meconium disease typischerweise geringe Mengen Mekonium ab (5, 7, 48, 49).

Die Obstruktion ist bei einigen Kindern als Konglomerattumor palpabel (1, 48).

Komplikationen können schon intrauterin auftreten, da die Obstruktion schon im vierten bis fünften Schwangerschaftsmonat (SSM) entstehen kann. Möglich sind eine Perforation mit primär steriler Mekoniumperitonitis und Mekoniumaszites. Ferner sind bereits oben angeführte sekundäre Atresien, beziehungsweise die Ausbildung eines Mikrokolon möglich (7, 50).

1.3.4 Diagnostik

In der radiologischen Abdomenübersichtsaufnahme finden sich Zeichen einer Obstruktion mit dilatierten Darmschlingen oral der Obstruktion. Anfangs findet sich keine Spiegelbildung. Das Mekonium wirkt im Röntgenbild schaumig. Das kleine Becken imponiert luftleer (1, 7, 49, 50).

Für die Diagnosestellung kann ein Kolonkontrasteinlauf mit einem wasserlöslichen Kontrastmittel durchgeführt werden. Der Vorteil hierbei ist, dass diese diagnostische Maßnahme wegen der abführenden Wirkung des Kontrastmittels bei bis zu 50% der Säuglinge die endgültige Therapie sein kann (7, 49, 50).

Eine bei intrauteriner Perforation wegen Obstruktion entstandener Mekoniumaszites kann bereits intrauterin sonographisch nachgewiesen werden (7).

1.3.5 Therapie

Die Therapie erfolgt zunächst konservativ und setzt sich aus verschiedenen Elementen zusammen: Dem Kind wird zum einen oral Acetylcystein (ACC) verabreicht, zum anderen erfolgt ein rektales Anspülen mit ACC über eine dünne Sonde. Das ACC spaltet Disulfidbrücken und setzt auf diese Art die Viskosität des Mekonium herab. Ferner wird die Trinkmenge des Kindes hoch angesetzt. Dies erfolgt unter der Vorstellung, dass hierdurch das Mekonium verdünnt wird (49, 51).

Bei Versagen der konservativen Therapie, sprich fehlendem Mekoniumabgang, zunehmender abdomineller Problematik oder AZ-Verschlechterung, muss eine operative Therapie erfolgen. Hierbei wird im Rahmen einer Enterotomie das Mekonium aus dem eröffneten Darm ausgestrichen. Anschließend wird ein primärer Verschluss angestrebt. Falls die Enterotomie mit primärem Verschluss wegen eines zu großen Kalibersprunges zwischen den Darmabschnitten proximal und distal der Obstruktion oder bei vorangegangener Perforation nicht möglich ist, muss entweder eine End-zu-Seit-Anastomose im Rahmen einer Bishop-Koop Anastomose erfolgen oder vorübergehend ein doppelläufiges Stoma angelegt werden (49, 50).

1.4 Volvulus

Grundsätzlich müssen beim Volvulus der Magenvolvulus, der Dünndarm- und der Dickdarmvolvulus unterschieden werden. Da bei den in dieser Arbeit betrachteten Kindern der Volvulus immer des Dünndarms auftrat, wird an dieser Stelle nur auf diesen eingegangen.

1.4.1 Epidemiologische Daten

Der Volvulus ist eine ernste Komplikation der Mal- oder Nonrotation des Darms. Er kann aber auch selten als primärer Volvulus ohne Lageanomalien des Darms auftreten. Er kann in jedem Lebensalter vorkommen, manifestiert sich aber meist innerhalb der ersten Lebenswochen. Eine vorliegende Mal- oder Nonrotation muss keinen Volvulus zur Folge haben und kann bis ins hohe Alter völlig asymptomatisch sein (1, 5, 52).

1.4.2 Äthiologie und Pathogenese

Der Grund des Dünndarmvolvulus ist in einem Großteil der Fälle in einer Mal- oder Nonrotation des Darms zu sehen.

Sowohl die Mal-, als auch die Nonrotation haben ihre Ursache etwa in der zehnten SSW. Zu diesem Zeitpunkt kommt es zur physiologischen Drehung der Nabelschleife dreimal um 90° in der Sagittalebene, gegen den Uhrzeigersinn, um die Wurzel der Arteria mesenterica superior als Drehachse. Bei den Betroffenen unterbleibt diese Drehung teilweise oder vollständig (1, 5, 53).

Man unterscheidet eine Nonrotation mit einem Stillstand der Nabelschleifendrehung nach 90° von einer Malrotation. Bei der Nonrotation entsteht ein Mesenterium commune, der Dünndarm liegt rechts neben dem Dickdarm. Bei einer Laparotomie findet sich bei vorliegendem Mesenterium commune intraoperativ das apple-peel-sign mit typischer Konfiguration des Darms.

Die Malrotationen werden unterteilt in die Malrotation I und II. Die Malrotation I geht mit einem Stillstand der Nabelschleifendrehung nach 180° einher, sodass ein Mesenterium commune von Dünn- und Dickdarm vorliegt. Es entstehen unter Umständen sogenannte Ladd-Bänder. Die Ladd-Bänder ziehen vom Zäkum und Kolon über das Duodenum zum hinteren Peritoneum. Sie können das Duodenum komprimieren. Das Zäkum kommt im rechten Oberbauch vor dem Dünndarm zu liegen.

Bei der Malrotation II kommt es nach der normalen Darmschleifendrehung zu einer Rückdrehung unterschiedlichen Ausmaßes.

Die Malrotation kann mit einem Situs inversus totalis oder abdominalis vergesellschaftet sein (1, 53).

Durch die Non- oder Malrotation ist der Dünndarm mobiler als im physiologischen Zustand. Im Falle eines Volvulus dreht sich der Dünndarm, von ventral betrachtet, meist im Uhrzeigersinn um die Mesenterialwurzel. Hierdurch kommt es zu einer Obstruktion. Die „Verdrehung“ ist vermutlich durch die Peristaltik des Darms getriggert.

Komplikationen des Volvulus sind eine hämorrhagische Infarzierung oder eine Ischämie von Darmabschnitten. Diese entwickeln sich, falls durch die „Verdrehung“ der venöse Abfluss nicht mehr möglich ist oder die arterielle Blutversorgung nicht mehr aufrechterhalten werden kann (5).

1.4.3 Klinische Symptome

Die klinischen Symptome sind die typischen Symptome einer gastrointestinalen Obstruktion. Sie gehen in einem Großteil der Fälle mit einer rapiden Verschlechterung des AZ des Säuglings einher. Beim Volvulus wird die Klinik primär durch heftiges, unstillbares Erbrechen, eventuell Erbrechen von Galle oder Galle im Magensaftaspirat bestimmt. Die Kinder setzen häufig blutige Stühle ab. Auch das fehlende Absetzen von Stuhl ist klinisch zu beobachten. Hinzu kommt ein aufgetriebenes, druckschmerzhaftes Abdomen. Je nach Stadium, und abhängig vom

Vorhandensein einer sehr seltenen Perforation treten, Zeichen eines Ileus oder einer Peritonitis bis hin zum Schock auf (5, 53, 54).

1.4.4 Diagnostik

Die Diagnose des Volvulus kann sonographisch gestellt werden. Im Sonogramm ist die unphysiologische Position des Magens und Pylorus zu sehen. Ein erweitertes, flüssigkeitsgefülltes Duodenum weist auf eine duodenale Obstruktion hin. Bei einer Non- oder Malrotation ist die Arteria mesenterica superior atypisch gelegen. Bei torquierten Mesenterialgefäßen ist in der farbkodierten Doppler-Sonographie ein „whirl-pool-sign“ nachweisbar (55).

In der Röntgenaufnahme können sich in Abhängigkeit der Höhe der Obstruktion unterschiedliche Befunde zeigen. Meist sind Ileuszeichen mit Spiegelbildung zusehen. Typisch für den Volvulus ist das 4-Finger-Zeichen. Dieses entsteht dadurch, dass sich die luftgefüllten mal- oder nonrotierten Darmschlingen parallel zueinander ausrichten. Auch das Auftreten eines double-bubble-Phänomens bei einer Duodenalobstruktion ist möglich. Das angefertigte Röntgenbild kann bei einem Volvulus aber auch unauffällig sein (1, 54).

Unter Umständen ist eine Magen-Darm-Passage mit wasserlöslichem Kontrastmittel notwendig, um die Diagnose zu sichern. In ihr ist eine spiralförmige Konfiguration des Duodenums und Jejunums im Sinne eines apple-peel-sign richtungsweisend für die Diagnose einer Malrotation.

Bei einem Kolonkontrasteinlauf stellen sich Rektum, Sigma und Kolon descendens regelrecht dar. Das Kolon transversum kann in einer tiefen Schlinge u-förmig nach kaudal hängen, das Kolon ascendens ist nach medial verlagert. Charakteristisch ist die Verlagerung des Zäkumpols nach kranial medial (5, 53).



Abbildung 1.6: Röntgenbild eines Kindes mit Volvulus; zu sehen ist die atypische Konfiguration des Darmes bei starker Luftfüllung
(Quelle: Abteilung für pädiatrische Radiologie der Medizinischen Fakultät Charité- Universitätsmedizin Berlin)

1.4.5 Therapie

Die Therapie des Volvulus besteht in einer notfallmäßigen Laparotomie. Das intraoperative Vorgehen besteht bei dem Vorliegen einer Mal- oder Nonrotation in einer Detorquierung des Darmes und anschließender Reposition in der Nonrotationsposition. Der Dünndarm wird somit auf der rechten und das Kolon auf der linken Seite der Bauchhöhle positioniert. Hierbei ist auch immer eine Appendektomie in Erwägung zu ziehen, um Schwierigkeiten der Diagnosefindung einer späteren akuten Appendizitis, die sich dann mit Beschwerden an atypischer Lokalisation präsentiert, zu umgehen. Die endgültige Bewertung dieser Gelegenheits-Appendektomien steht noch aus (1, 5, 56).

Bei einem Volvulus bei Malrotation I oder II wird das Duodenum unter Umständen durch Ladd-Bänder komprimiert. Diese müssen intraoperativ durchtrennt werden (54).

Falls es zu einer Perforation des Darms gekommen ist, ist das intraoperative Vorgehen analog zu dem bei einer NEC oder FIP.

In seltenen Fällen ist bei intestinaler Ischämie eine „second-look“ Operation nach 24 bis 48 Stunden empfohlen. Es ist zu erwarten, dass der ischämische Darmabschnitt, der in der ersten Operation noch nicht endgültig demarkiert war, sich zu diesem Zeitpunkt demarkiert hat, so dass eine Resektion ausschließlich dieses Teiles möglich ist. In diesem Fall wird ein temporäres Stoma angelegt oder selten eine primäre Anastomose geschaffen. Natürlich ist das Vorgehen auch hier individuell auf den Fall abzustimmen.



Abbildung 1.7: Intraoperativer Situs eines Kindes mit Volvulus; zu sehen ist die atypische Konfiguration des Darmes (Quelle: www.kinderchirurgie.ch)

2. Fragestellung

Ziel ist es, durch den Vergleich von den 100 im Zeitraum vom 1.1.1995 bis 31.12.2004 an der heutigen Charité Universitätsmedizin Berlin aufgetretenen kinderchirurgisch interventionsbedürftigen akuten Abdomen bei vlbw infants herauszufinden, ob es Faktoren gibt, die das Auftreten einer bestimmten Diagnose beim akuten Abdomen wahrscheinlicher machen. Als solche Faktoren wurden unter anderem präoperativ bestimmte Laborparameter, aber auch Kriterien der perinatalen Adaptation betrachtet.

Eine solche Differenzierung wäre wünschenswert, da sich die Behandlung der betroffenen Kinder zunehmend im Wandel befindet. So unterliegt momentan klinischen Studien, ob eine Laparotomie bei Kindern mit einer FIP standardmäßig durchgeführt werden sollte. Im Gegensatz dazu wird bei Kindern mit einem Volvulus infolge einer Mal- oder Nonrotation eine Detorquierung im Rahmen einer Notfall-Laparotomie auch in Zukunft unumgänglich bleiben.

Ein weiteres Augenmerk wurde auf das outcome im Sinne von unkompliziertem Verlauf ohne weitere Operationen oder lediglich einer geplanten Stomarückverlagerung beziehungsweise kompliziertem Verlauf mit notwendiger Relaparotomie bei Komplikationen oder letalem Ausgang während desselben Krankenhausaufenthaltes gelegt. Im Speziellen wurde hierbei untersucht, ob es einen oder mehrere Marker gibt, bzw. die eine Prognose bezüglich des outcome zulassen. Wünschenswert wäre hier die Entwicklung eines Scores mit, dessen Hilfe die betroffenen Kinder verschiedenen Risikogruppen zugeordnet werden können.

3. Material und Methoden

Patientengut

Für diese Arbeit wurden retrospektiv die Akten aller vlbw infants untersucht, die in einem Zeitraum vom 1.1.1995 bis 31.12.2004 auf den Neugeborenenintensivstationen der Charité Universitätsmedizin Berlin mit ihren heutigen Campi Mitte und Virchow aufgenommen wurden und während ihres ersten stationären Aufenthaltes ein chirurgisch interventionsbedürftiges akutes Abdomen entwickelten und aus diesem Grund der Klinik für Kinderchirurgie der Charité vorgestellt wurden. Die Kinder hatten alle ein Geburtsgewicht von jeweils unter 1500 g. Somit sind alle Kinder vlbw infants. Mit einem Geburtsgewicht von unter 1000 g waren 58 der 100 Kinder sogar extreme low birth weight (elbw) infants. Wegen der dann aber zu geringen Anzahl in den einzelnen Subgruppen erfolgt im Folgenden keine Aufteilung der Kinder in vlbw oder elbw infants.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Kinder mit jeder Form einer angeborenen gastrointestinalen Fehlbildung. Hierunter fallen Atresien des Gastrointestinaltraktes jeglicher Form, Bauchdeckendefekte wie Gastroschisen oder Omphalozelen sowie Neugeborene mit einem Morbus Hirschsprung. Anderweitige gastrointestinale Fehlbildungen traten bei den in Frage kommenden vlbw infants in den Jahren 1995 bis 2004 nicht auf.

Ausdrücklich eingeschlossen wurden Kinder, die bei vorliegender Mal- oder Nonrotation des Darms einen Volvulus entwickelten. Dies erfolgte unter der Vorstellung, dass in einem Großteil der Fälle die Rotationsstörung den Volvulus verursacht oder zumindest begünstigt und der Volvulus wegen seiner Häufigkeit in diese Studie aufgenommen werden sollte. Ferner muss eine Rotationsstörung, im Gegensatz zu oben genannten anderen Fehlbildungen, nicht zwangsweise mit einer Klinik und einer nachfolgenden chirurgische Intervention einhergehen.

Die oben genannten Kriterien erfüllten 101 Kinder. Wegen einer unvollständigen Akte musste ein Kind ausgeschlossen werden, sodass in dieser Arbeit 100 Kinder berücksichtigt wurden. Die intraoperativ gestellten und zum großen Teil histologisch bestätigten Diagnosen verteilten sich wie folgt:

<u>Anzahl der Kinder</u>	<u>Diagnose</u>
44	NEC
20	FIP
19	meconium disease
13	Volvulus
4	Klinisch akutes Abdomen anderer Genese: 1 perforierte Appendicitis, 1 Caecuminvagination 1 entzündliche Dünndarmstenose 1 paralytischer Ileus
Σ 100	

Tabelle 3.1: Anzahl der Kinder pro kinderchirurgisch gestellter, OP-bedürftiger Diagnosen

Von den 100 Kindern waren bei 35 Kindern Relaparotomien nötig, wobei sich die Anzahl der Operationen wie folgt verteilte:

<u>Anzahl der Kinder</u>	<u>Anzahl der Operationen pro Kind</u>
65	1
22	2
10	3
0	4
2	5
1	6
Σ 100	

Tabelle 3.2: Anzahl der Operationen pro Kind

Hieraus ergibt sich eine Gesamtsumme aller Operationen von 155.

In die Relaparotomien gingen geplante Stomarückverlagerungen nicht ein.

3.2 Datenerhebung und Dokumentation

Die Erhebung der Daten erfolgte retrospektiv aus den Akten der ausgewählten Patienten.

Die dokumentierten Daten gliederten sich wie folgt:

- Stammdaten der Patienten:
Geburtsdatum; Geburtsort; Entlassungsalter oder gegebenenfalls Sterbedatum
- Angaben zu Schwangerschaft, Geburt und postnatale Adaptation:
Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft; eutrophes beziehungsweise hypo- oder hypertrophes Neugeborenes; Geburtsgewicht; Gestationsalter, APGAR-Werte; Nabelschnur-pH; CRP am ersten Lebenstag, CRIB-Wert
- Plazenta:
Plazentagewichtszentile; Entzündung der Plazenta; bei Zwillingsplazenten: mono- oder dichorial; mono- oder diamnial
- Feststellung des Lebensstages, an dem die ersten Symptome auftraten, die dann zur Operation bei akutem Abdomen geführt hat, erstmalig auftraten und Feststellung des Lebensstages, an dem die erste kinderchirurgische Konsultation stattfand sowie Alter bei der Operation
- Festlegung der kinderchirurgischen Diagnose des akuten Abdomen, weiterer wichtiger Erkrankungen des Kindes
- Anzahl der Operationen bezüglich des akuten Abdomen, ohne Berücksichtigung von geplanten Stomarückverlagerungen
- klinisch erhobene präoperative Daten:
Stuhlfrequenz*, Stuhlkonsistenz*, Stuhlauflagerungen*, Reflux*, Bauchumfang*, Körpertemperatur*, Nahrungsaufbau*, pulmonale Veränderungen*
- laborchemisch unmittelbar präoperativ erhobene Daten:
CRP*, Il-6*, Leukozytenzahl*, Thrombozytenzahl*, Hämatokrit*, Hb*, I:T-Ratio*, Blutzucker*, Blut-pH*, Lactat*, Wachstum in der Blutkultur*
- postoperativ laborchemisch erhobene Daten:
Maximales CRP* und Il6* 48 Stunden postoperativ
- postoperativ erhobene klinische Befunde:
Auftreten eines kapillary leak*; postoperativer Tag, an dem der Kostaufbau begonnen wurde*
- intraoperativ:

Wachstum eines intraoperativ abgenommenen mikrobiologischen Abstriches*

- prä- und postoperativ verabreichte Antibiotika*
- Lebenstag, an dem die erste radiologische Kontrolle des Abdomen nach Auftreten von Symptomen, die schließlich zur Operation führten, durchgeführt wurde und der radiologischer Befund*
- postoperativer Verlauf, outcome und gegebenenfalls Todesursache

Die mit * gekennzeichneten Daten wurden bei mehrfach operierten Kindern zu jeder Operation erhoben.

3.3 Datenverarbeitung

Alle erhobenen Daten wurden mittels des Datenverarbeitungsprogramms SPSS© für Windows, Version 12.0 erfasst und ausgewertet. Zum Schreiben der Arbeit wurde das Programm Microsoft Word© sowie für die Literaturangaben das Programm EndNote© verwendet.

Die verwendeten statistischen Tests wurden entsprechend des Skalenniveaus und der möglichen Ausprägung sowie der Stichprobengröße gewählt. Die Auswahl erfolgte in Absprache mit Mitarbeitern des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin.

Bei den im Folgenden verwendeten Tests handelt es sich um den t-Test für unverbundene Stichproben und den Kruskal-Wallis-Test. Es wurden Median und Mittelwert berechnet. An einigen Stellen werden Minimum und Maximum der erhobenen Werte angegeben. Zur Visualisierung dienen die erstellten Boxplots und Kreisdiagramme.

Eine Signifikanz der ermittelten Werte wurde bei einem p-Wert $<0,05$ angenommen.

Da nicht bei jedem Fall zu jeder Operation alle Daten zu erheben waren, ergeben sich mitunter von der eigentlichen Fallzahl dieser Studie abweichende Angaben bezüglich des Erhebungsumfanges.

4. Ergebnisse

Der Ergebnisteil gliedert sich in zwei Teile:

Im ersten Abschnitt finden sich die Resultate der Auswertung bezüglich der OP-Diagnose. Hier wird untersucht, ob es Prädiktoren gibt, die das Auftreten einer bestimmten Diagnose wahrscheinlicher machen, wenn klinisch das Bild eines akuten Abdomen bei einem vlbw infant vorliegt.

Im zweiten Abschnitt finden sich die Resultate bezüglich des outcome der Kinder. Ziel ist es hierbei, potentielle Marker zu isolieren, die einen Hinweis auf das outcome der Kinder geben. Als outcome wurde der weitere Verlauf, im Sinne von unkompliziertem Verlauf, erforderlicher Relaparotomie bei Komplikationen oder im Extremfall letalem Ausgang während des ersten Krankenhausaufenthaltes gewertet. Im Folgenden sind aufgrund der Fülle der Ergebnisse nicht alle ermittelten Daten aufgeführt. Auf die Auflistung nicht aussagekräftiger Ergebnisse wurde verzichtet.

Die im Folgenden unter „Ileus“ aufgeführten Kinder sind jene im Abschnitt 3.1 genannten Kinder, die sich klinisch unter dem Bild eines akuten Abdomen mit Zeichen eines Ileus präsentierten. Da sich hierunter vier völlig verschiedene Entitäten verbergen, sind sie nur der Vollständigkeit halber aufgeführt, dürfen aber nicht als Gruppe mit den anderen Krankheitsbildern verglichen werden.

4.1 OP-Diagnosen

4.1.1 Schwangerschaft und postnatale Adaptation

Gestationsalter und Geburtsgewicht

Bei Betrachtung des Gestationsalters und des Geburtsgewichtes in Bezug auf die abdominelle Erkrankung der untersuchten Kinder scheinen sich nur geringfügige, nicht signifikante Unterschiede zu ergeben:

Die Kinder, die an einem Volvulus litten, hatten im Mittelwert das höchste Gestationsalter mit 28,1 SSW (Standardabweichung (StA) 3,13) und die an einer FIP erkrankten mit 27,1 SSW (StA 2,08) das geringste. Sämtliche Werte bezüglich des Gestationsalters sind unten stehender Tabelle 4.1 zu entnehmen.

Diagnose	Mittelwert (SSW)	N	Standardabweichung	Median (SSW)
NEC	28,1	44	2,08	28,2
FIP	27,2	20	2,08	27,2
meconium disease	28,0	19	2,64	28,0
Volvulus	28,1	12	3,13	27,8
Ileus	26,7	4	1,07	27,2
Σ	27,8	99	2,31	27,6

Tabelle 4.1: Gestationsalter (SSW) pro Diagnose

Obwohl die an einem Volvulus erkrankten Kinder das höchste Gestationsalter hatten, lagen sie mit einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von 827g (StA 209) unter den anderen Gruppen. Wenn man den ausreißerunempfindlicheren Median betrachtet, liegt das Geburtsgewicht dieser Gruppe sogar bei nur 749g. Überraschenderweise scheinen hier die Kinder, die an einer FIP erkrankten, mit 1018g (StA 230), das höchste Geburtsgewicht gehabt zu haben.

Es bleibt aber zu betonen, dass sich auch die Ergebnisse bei Untersuchung des Geburtsgewichtes nicht signifikant voneinander unterschieden haben. Sämtliche Ergebnisse zum Geburtsgewicht sind Tabelle 4.2 zu entnehmen.

Diagnose	Mittelwert (g)	N	Standardabweichung	Median (g)
NEC	1004	44	266	1003
FIP	1018	20	230	1018
meconium disease	878	19	202	905
Volvulus	827	13	209	749
Ileus	917	4	180	944
Σ	956	100	244	942

Tabelle 4.2: Geburtsgewicht (g) pro Diagnose

Geschlecht

An dieser Stelle wurde die Geschlechterverteilung pro gestellte kinderchirurgische Diagnose betrachtet. Während bei den Diagnosen FIP, meconium disease und Volvulus beide Geschlechter gleich häufig betroffen waren, scheinen mit 64% von

der NEC mehr männliche Kinder betroffen zu sein. Der vorzuliegende Unterschied scheint aber nicht signifikant zu sein.

	Geschlecht				Σ
	♀		♂		
	N	%	N	%	
NEC	16	36	28	64	44
FIP	10	50	10	50	20
meconium disease	8	42	11	58	19
Volvulus	6	46	7	54	13
Ileus	2	50	2	50	4
Σ	42	42	58	58	100

Tabelle 4.3: Geschlechterverteilung pro Diagnose

APGAR

Bei der Betrachtung des APGAR fiel auf, dass die Werte der von einem Volvulus betroffenen Kinder sowohl nach einer, als auch nach fünf und zehn Lebensminuten über denen der anderen Kinder lagen. Im Median hatten die Kinder mit Volvulus einen APGAR von 7 – 8 – 9. Die anderen Gruppen erzielten lediglich mediane Werte von 4 – 7 – 8. Es scheint zwar keinen signifikanten Unterschied zu geben, zu beachten ist jedoch, dass die APGAR-Werte lediglich von 11 Kindern mit Volvulus zur Verfügung standen. Die einzelnen APGAR-Werte finden sich in Tabelle 4.4 bis 4.6.

Diagnose	Mittelwert	N	Standardabweichung	Median
NEC	4,82	44	2,38	4
FIP	4,39	18	2,45	4
meconium disease	4,26	19	2,16	4
Volvulus	6,36	11	1,96	7
Ileus	4,00	4	0,82	4
Σ	4,77	96	2,31	4

Tabelle 4.4: APGAR nach 1er Lebensminute pro Diagnose

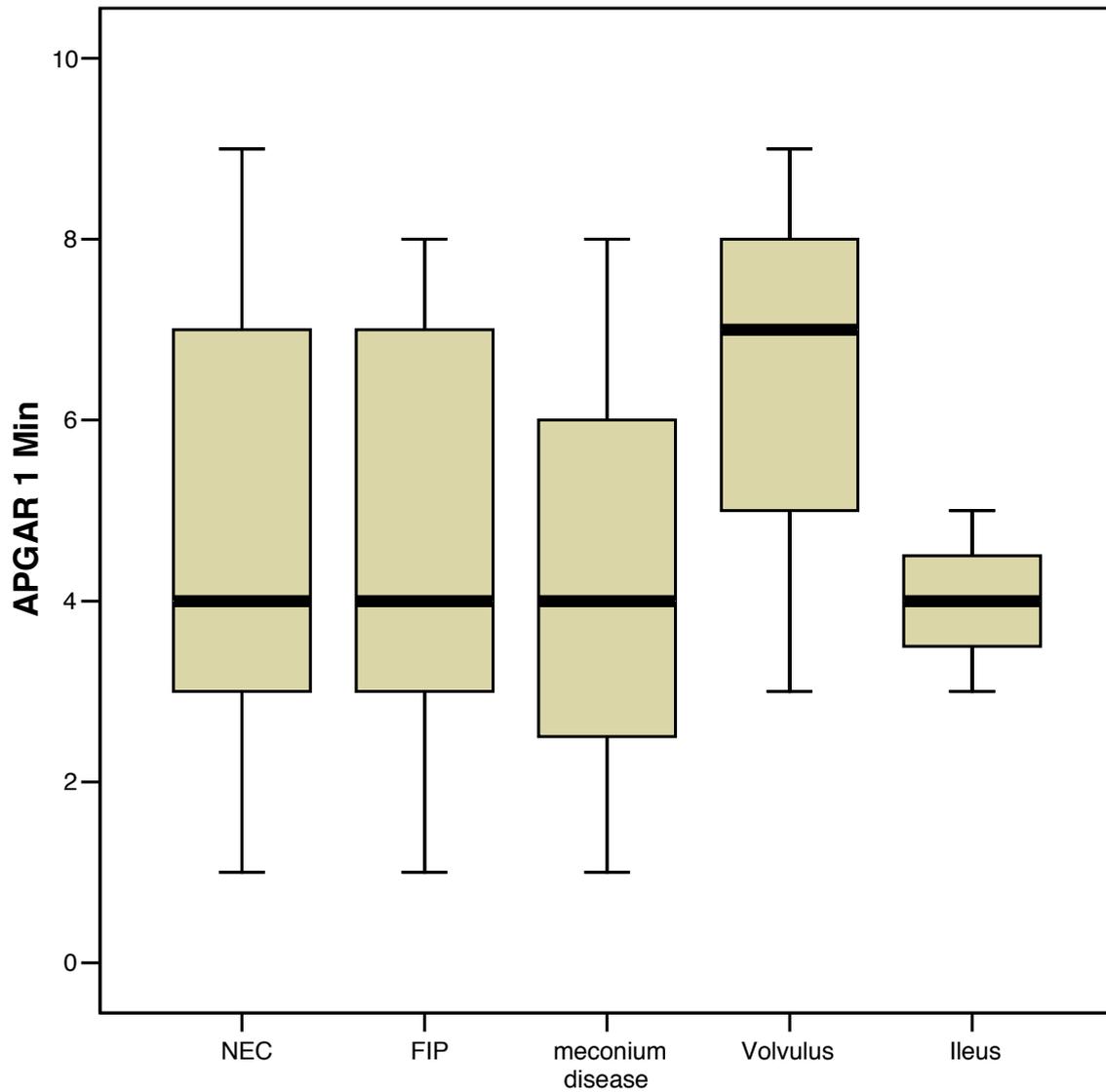


Abbildung 4.1: Boxplott APGAR nach 1 Lebensminute

Diagnose	Mittelwert	N	Standard-abweichung	Median
NEC	6,98	44	1,82	7,0
FIP	6,67	18	1,85	7,0
meconium disease	6,94	18	1,31	6,5
Volvulus	8,00	12	1,35	8,0
Ileus	6,50	4	1,29	6,5
Σ	7,02	96	1,69	7,0

Tabelle 4.5: APGAR nach 5 Lebensminuten pro Diagnose

Diagnose	Mittelwert	N	Standard-abweichung	Median
NEC	8,11	44	1,15	8
FIP	7,72	18	1,23	8
meconium disease	8,00	18	1,14	8
Volvulus	8,50	12	1,09	9
Ileus	8,00	4	0,82	8
Σ	8,06	96	1,14	8

Tabelle 4.6: APGAR nach 10 Lebensminuten pro Diagnose

Nabelschnur-pH

Normwerte(57) Nabelarterie: 7,12 – 7,42
 Nabelvene: 7,20 – 7,46

Bei Betrachtung des Nabelschnur-pH gab es nur extrem geringe, nicht signifikante Unterschiede. Mit Mittelwerten zwischen 7,224 (StA 0,1301) bei den Kindern mit eine meconium disease und 7,303 (StA 0,1301) lagen die einzelnen Gruppen nicht nur sehr dicht beieinander, sondern auch sämtlich im Normbereich. Alle Werte finden sich in Tabelle 4.7.

Diagnose	Mittelwert	N	Standard-abweichung	Median
NEC	7,275	42	0,1019	7,30
FIP	7,282	18	0,1088	7,30
meconium disease	7,224	18	0,1301	7,26
Volvulus	7,303	11	0,0564	7,29
Ileus	7,290	4	0,1699	7,35
Σ	7,270	93	0,1088	7,29

Tabelle 4.7: Nabelschnur-pH pro Diagnose

CRP am ersten Lebenstag

Bei der Untersuchung des CRP am ersten Lebenstag ist es wichtig zu beachten, dass für die betrachtete Gruppe der vlbw infants keinerlei Normwerte existieren. Aus

diesem Grund wird der für Neugeborene allgemein gültige Normwert von <1,5mg/dl auch hier als Normwert angenommen.

Es fällt auf, dass im Median alle Gruppen am ersten LT ein im Normwert liegendes CRP aufwiesen. Insgesamt hatten 78,5% der Kinder ein negatives CRP mit Werten <1,5 mg/dl.

Lediglich 1 von 90 Kindern, von denen der Wert des CRP am ersten Lebenstag vorlag, hatte einen Wert über 10 mg/dl. Der Wert von 10 mg/dl wird bei Erwachsenen als Grenze angesehen, die eine schwere Infektion markiert. Aus diesem Grund erübrigt sich bei stark überwiegend negativem CRP die weitere Untersuchung auf Signifikanz zwischen den einzelnen Gruppen.

Diagnose	Mittelwert (mg/dl)	N	Standardabweichung	Median (mg/dl)
NEC	0,65	39	0,842	0,45
FIP	1,86	16	2,269	0,88
meconium disease	0,90	18	1,294	0,37
Volvulus	3,11	13	9,028	0,60
Ileus	1,37	4	2,169	0,40
Σ	1,30	90	3,659	0,60

Tabelle 4.8: CRP (mg/dl) am ersten Lebenstag pro Diagnose

4.1.2 Weitere Diagnosen

Das respiratorische System betreffende Diagnosen

Bei 55 der 100 untersuchten Kinder wurde im Arztbrief eine Diagnose verschlüsselt, die direkt das respiratorische System betrafen. Hierbei traten auf und wurden für die Auswertung berücksichtigt: Atemnotsyndrom, respiratory distress syndrome (RDS) größer I°, Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) sowie Lungenfehlbildungen. Zur genauen Verteilung und Zuordnung zu der jeweiligen operationsbedürftigen kinderchirurgischen Diagnose gibt die unten stehende Tabelle 4.9 Auskunft.

Der Tabelle ist in Spalte **a** ferner zu entnehmen, dass 47% der Kinder mit einer pulmonalen Diagnose eine NEC entwickelten, 18% litten an einer FIP, 24% an einem MIÄ und 5% an einem Volvulus.

Eine Interpretation oben genannter Daten wäre aber nur bei einer Normalverteilung der gestellten kinderchirurgischen Diagnosen sinnvoll. Bei vorliegender Ungleichverteilung ist es sinnvoller zu betrachten, wie viel Prozent der Kinder aus den einzelnen Gruppen ein respiratorisches Problem hatten:

Von den untersuchten 44 Kindern mit einer NEC hatten 26 (=59%) eine das respiratorische System betreffende Diagnose. Von den 20 Kindern mit einer FIP waren es 10 (=50%); von den 19 mit einem meconium disease 13 (=68%) und von den Kindern mit einem Volvulus 3 von 13, was lediglich 23% entspricht.

Entsprechende Daten finden sich in Tabelle 4.9 Spalte **b**.

a Verteilung der 55 Kinder mit zusätzlicher respiratorischer Diagnose auf die kinderchirurgische gestellte Diagnose

b Anzahl der 100 in dieser Arbeit untersuchten Kinder, bei denen zusätzlich eine das Respirationssystem betreffende Diagnose gestellt werden musste

	Atemnot-Syndrom	RDS > I.°	BPD	Lungen-fehl-bildung	a		b
					N	%	N
NEC	10	8	7	1	26	47	59
FIP	6	0	4	0	10	18	50
meconium disease	7	2	4	0	13	24	68
Volvulus	1	0	2	0	3	5	23
Ileus	2	0	1	0	3	5	75
Σ	26	10	18	1	55	100	100

Tabelle 4.9: Verteilung weiterer Diagnosen

Ductus arteriosus Botalli persistierens (PDA)

Auch bei dem Ductus arteriosus Botalli persistierens (PDA) sollte wegen der ungleichen Verteilung der zum akuten Abdomen führenden Diagnose nicht die absolute Zahl betrachtet werden, sondern der Prozentsatz der Kinder mit einem PDA unter den Kindern mit NEC, FIP, meconium disease und Volvulus. Bei der Betrachtung ergeben sich dann die folgenden Werte:

48% der Kinder mit einer NEC hatten einen PDA, 55% der Kinder mit FIP sowie 74% der Kinder mit meconium disease, aber nur 23 % der Kinder mit einem Volvulus.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 4.11.

	PDA	
	N	% je Diagnose-Gruppe
NEC	21	48
FIP	11	55
meconium disease	14	74
Volvulus	3	23
Ileus	2	50
Σ	51	

Tabelle 4.10: Verteilung PDA pro Diagnose

4.1.3 Plazentagewichtspersentile

An dieser Stelle wurde untersucht, ob sich die an einem akuten Abdomen erkrankten Kinder bezüglich Plazentagewichtspersentile voneinander unterscheiden.

Bei der Betrachtung imponierte, dass bei Kindern mit meconium disease das Plazentagewicht am häufigsten unterhalb der 10ten Persentile lag, wohingegen die an einer FIP erkrankten Kinder am häufigsten eine normalgewichtige Plazenta vorweisen konnten.

		Plazentagewichtspersentile								Σ
		<10		>10, <50		>50, <90		>90		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Diagnose	NEC	5	21	10	42	8	33	1	4	24
	FIP	1	8	5	42	4	33	2	16	12
	meconium disease	6	50	3	25	3	25	0	0	12
	Volvulus	4	44	2	22	1	11	2	22	9
	Ileus	0	0	1	100	0	0	0	0	1
Σ		16	26	21	34	16	26	5	8	62

Tabelle 4.11: Verteilung Plazentagewichtspersentile

4.1.4 Zeitpunkt des Auftretens des akuten Abdomen

Als Zeitpunkt des Auftretens der Symptomatik des akuten Abdomen wurde der Tag angenommen, an dem in der neonatologischen Patientenakte erstmalig eine entsprechende Problematik dokumentiert wurde.

Hierbei finden sich zum Teil signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Im Median erkrankten Kinder mit FIP, meconium disease und Volvulus bereits in der ersten Lebenswoche: Kinder bei denen die Diagnose eines Volvulus gestellt werden musste, erkrankten hierbei am zweiten, Kinder mit meconium disease am dritten und Kinder mit FIP am fünften Lebenstag (LT). Die NEC trat im Median erst am 20. LT auf. Signifikant unterscheiden sich hierbei die NEC (Mittelwert 25. LT, StA 17,019) von der meconium disease (Mittelwert 4. LT, StA 2,910) mit einem p-Wert von $<0,001$ sowie NEC von Volvulus (Mittelwert 7. LT, StA 9,564) mit einem p-Wert von 0,012 und FIP (Mittelwert 13.LT, StA 17,130) von der meconium disease mit einem p-Wert von 0,001. Schließlich unterscheidet sich auch der Volvulus von der meconium disease mit einem p-Wert von 0,006. Einzig die Unterschiede zwischen NEC und FIP (p-Wert 0,494) sowie FIP und Volvulus (p-Wert 0,147) sind nicht signifikant. Siehe hierzu auch Abbildung 4.2 und Tabelle 4.12.

Anzumerken ist, dass in die Berechnung des Auftretens des akuten Abdomen lediglich die Daten von 95 Kindern einfließen. Dies ist dadurch zu erklären, dass speziell bei spätem Krankheitsbeginn der Zeitpunkt des zur Operation führenden akuten Abdomen nicht exakt zu ermitteln war, da diese Kinder häufig unter rezidivierenden abdominellen Beschwerden litten.

Die OP erfolgte, wie beim akuten Abdomen zu erwarten, in aller Regel zeitnah. Somit bleibt hierbei die Abfolge der einzelnen Gruppen innerhalb der ersten Lebenswoche, sprich Volvulus als jüngste Patientengruppe vor meconium disease, vor FIP erhalten.

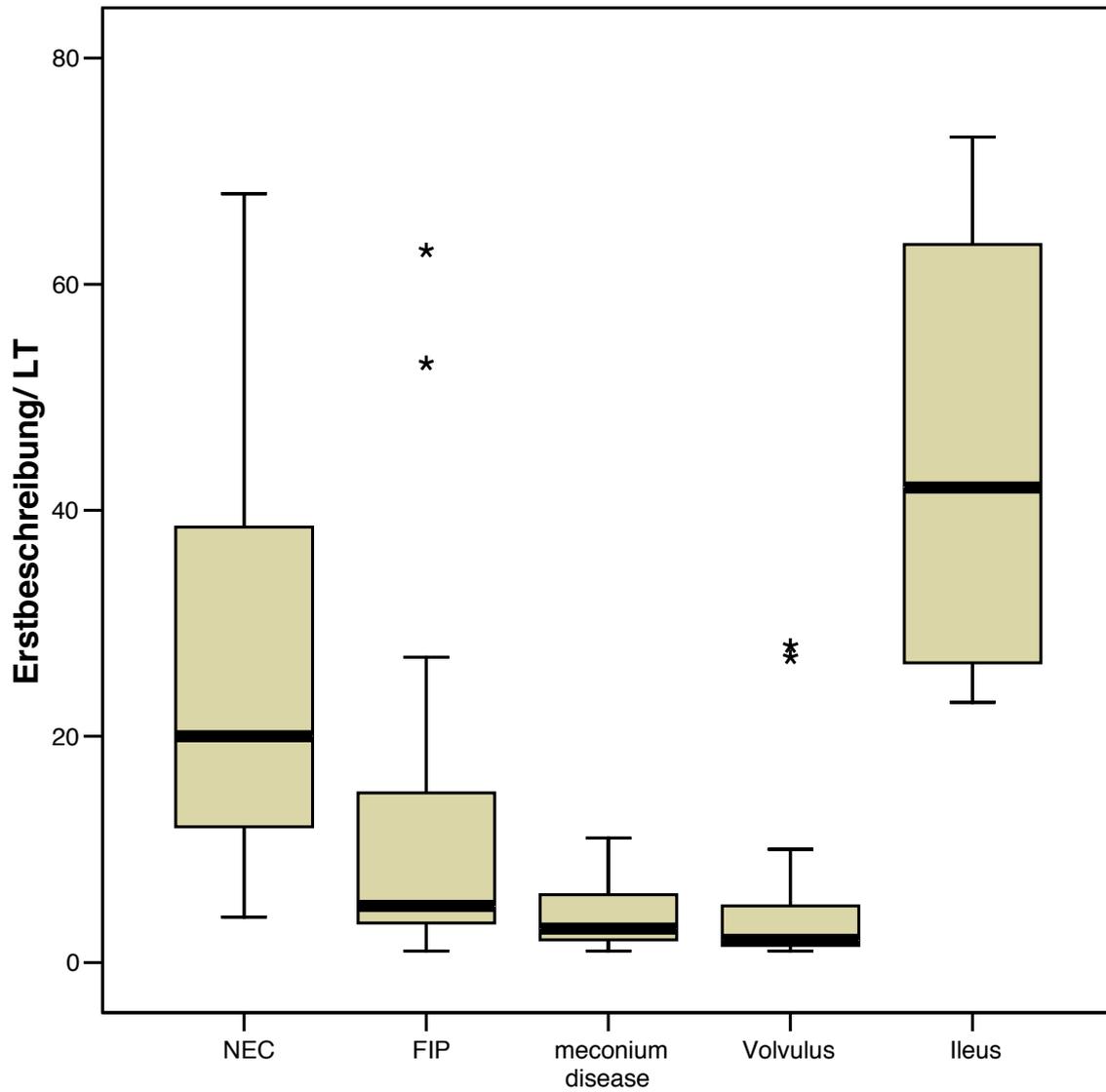


Abbildung 4.2: Boxplot Erstbeschreibung in LT zu Diagnose

Diagnose	Mittelwert (LT)	N	Standardabweichung	Median (LT)
NEC	25	40	17,019	20
FIP	13	20	17,130	5
meconium disease	4	18	2,910	3
Volvulus	7	13	9,564	2
Ileus	45	4	22,906	42
Σ	17	95	17,968	10

Tabelle 4.12 Erstbeschreibung akutes Abdomen (LT) zu Diagnose

4.1.5 Präoperativ laborchemisch erhobene Daten

Zu diesem Punkt wurden die laborchemisch innerhalb 24 Stunden präoperativ bestimmte Daten untersucht. Bei Mehrfachbestimmung wurde die zeitlich am nächsten zur Operation liegende Bestimmung bewertet.

Zu beachten ist, dass es nicht für alle laborchemisch bestimmten Parameter Normwerte für Neonaten gibt. Für die Gruppe der untersuchten vlbw infants existieren keinerlei spezielle Normwerte. Aus diesem Grund ist im Folgenden bei Nennung des Normwertes hinzugefügt, auf welche Altersgruppe sich dieser bezieht. Sämtliche Werte sind im heutigen Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie der Charité Universitätsmedizin Berlin bestimmt worden. Aus diesem Grund sind, sofern nicht gesondert ausgewiesen, auch die Normwerte dieses Instituts aufgeführt.

CRP

Normwert bis 18 Jahre: <1,50 mg/dl

Bei Betrachtung des präoperativ bestimmten CRP ergeben sich im Mittelwert signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Diagnosen. Das CRP war im Mittel bei den an einer FIP erkrankten Kindern mit 9,29 mg/dl (StA 10,315) am höchsten. Gefolgt waren sie von der Gruppe der Kinder, die an einer NEC litten. Bei dieser lag das CRP im Durchschnitt bei 4,97 mg/dl (StA 5,275) (p-Wert im Vergleich NEC zu FIP 0,001). Die nächstfolgende Gruppe war die der Kinder mit Volvulus. Obwohl bei den Kindern kein entzündlicher Prozess im eigentlichen Sinne vorlag, hatten sie im Mittel ein CRP von 3,30 mg/dl (StA 4,278) (p-Wert im Vergleich Volvulus zu FIP 0,012). Die an einer meconium disease erkrankten Kinder, hatten mit 1,71 mg/dl (StA 2,244) das durchschnittlich geringste CRP (p-Wert im Vergleich meconium disease zu FIP <0,001). Einzig im direkten Vergleich der Kinder mit NEC und denen mit Volvulus unterschied sich der Mittelwert des CRP nicht signifikant.

Betrachtet man den Median, so wird deutlich dass sowohl Volvulus als auch meconium disease ein im Normbereich, sprich unter 1,50 mg/dl, liegendes CRP hatten. Dies war erwartungsgemäß, da bei beiden Krankheiten primär kein entzündliches Geschehen vorliegt.

Zur Veranschaulichung siehe Abbildung 4.3 und Tabelle 4.14.

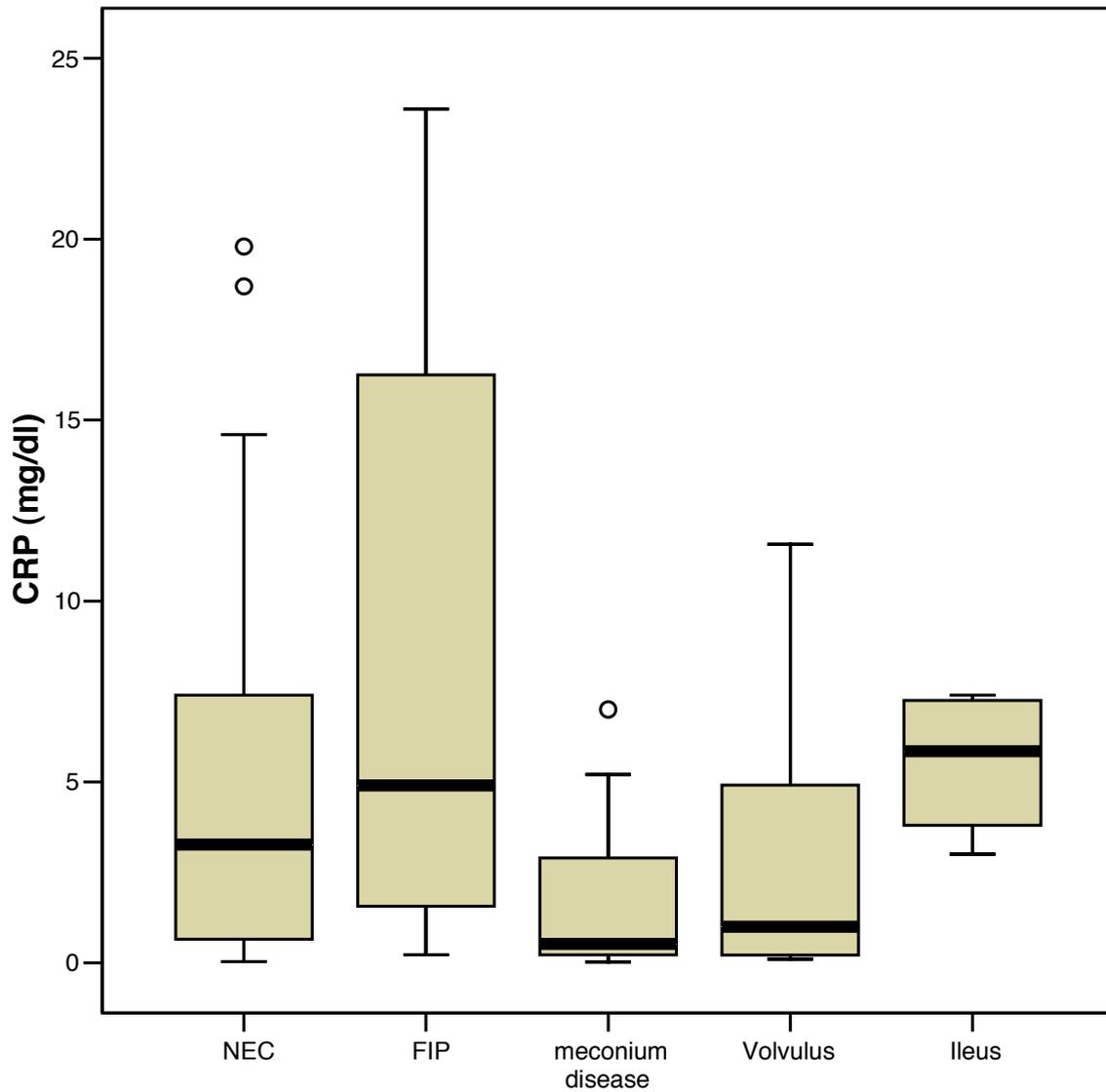


Abbildung 4.3: Boxplott CRP (mg/dl) präOP

Diagnose	Mittelwert (mg/dl)	N	Standardabweichung	Median (mg/dl)	Maximum (mg/dl)
NEC	4,972	40	5,275	3,270	19,80
FIP	9,291	20	10,315	4,900	39,50
meconium disease	1,713	16	2,244	0,525	7,00
Volvulus	3,297	12	4,278	1,000	11,60
Ileus	5,525	4	2,100	5,850	7,40
Σ	5,150	92	6,607	2,600	39,50

Tabelle 4.13: CRP (mg/dl) präoperativ

Leukozytenzahl

Normwert 1. bis 30. LT: 5,00 – 19,50/nl

Sowohl Mittelwert als auch Median der Leukozytenzahl lagen bei allen Gruppen im Normbereich.

Die Werte für die Leukozytenzahl unterschieden sich zwischen den einzelnen Gruppen nur geringfügig und nicht signifikant. Sie lagen im Mittel zwischen 10,5/nl (StA 10,027) bei der Gruppe der Kinder mit MIÄ und 13,2/nl (StA 11,756) bei den an einer FIP erkrankten Kindern. Die gesamten Werte finden sich in Tabelle 4.15.

Wie zu erwarten, war bei nicht signifikantem Unterschied in der Leukozytenzahl auch die I:T-Ratio, also das Verhältnis der stabkernigen zu den segmentkernigen Leukozyten zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Dieser Wert gibt Auskunft über das Alter der Leukozyten im peripheren Blut.

Diagnose	Mittelwert (/nl)	N	Standardabweichung	Median (/nl)	Maximum (/nl)
NEC	10,740	40	8,469	7,130	32,60
FIP	13,236	20	11,756	7,955	42,00
meconium disease	10,486	19	10,027	7,790	44,00
Volvulus	12,368	13	9,671	9,820	37,16
Ileus	13,140	4	7,033	11,620	23,00
Σ	11,530	96	9,529	7,995	44,00

Tabelle 4.14: Leukozyten/ nl präoperativ

Interleukin 6

Normwert: 3,0 - 8,5 ng/l

Die IL-6-Werte lagen nur von 37% der Kinder vor. Wegen der geringen Zahl ist leider keine Aussage zur Signifikanz zu machen. Im Folgenden sind dennoch die zur Verfügung stehenden Werte genannt, da sie sich durchaus stark voneinander unterscheiden. Details finden sich in Tabelle 4.16.

Beim Vergleich der Gruppen untereinander sollte bei der Beurteilung des IL-6 ausschließlich der Median betrachtet werden, da die Mittelwerte durch einzelne extreme Ausreißer stark verzerrt abgebildet werden. Hierbei zeigte sich, dass der Wert bei der NEC-Gruppe mit 445,0 ng/l wesentlich über dem der FIP-Gruppe (Median 20,2 ng/l) und der meconium-disease-Gruppe (Median 28,0 ng/l) lag. Der Wert der Volvulus-Gruppe sollte nur unter Vorbehalt betrachtet werden, da aus

dieser Gruppe nur bei 2 Kindern das Il-6 bestimmt wurde. Zur Veranschaulichung siehe Abbildung 4.4

Diagnose	Mittelwert (ng/l)	N	Standardabweichung	Median (ng/l)	Maximum (ng/l)
NEC	44 625,35	17	143 092,390	445,00	576 000
FIP	139,62	8	191,602	20,50	492
meconium disease	77,25	8	138,757	28,00	419
Volvulus	174,50	2	163,342	174,50	290
Ileus	595,00	2	808,930	595,00	1167
	20 592,03	37	98 004,247	80,00	576 000

Tabelle 4.15: Il-6 (ng/l) präoperativ

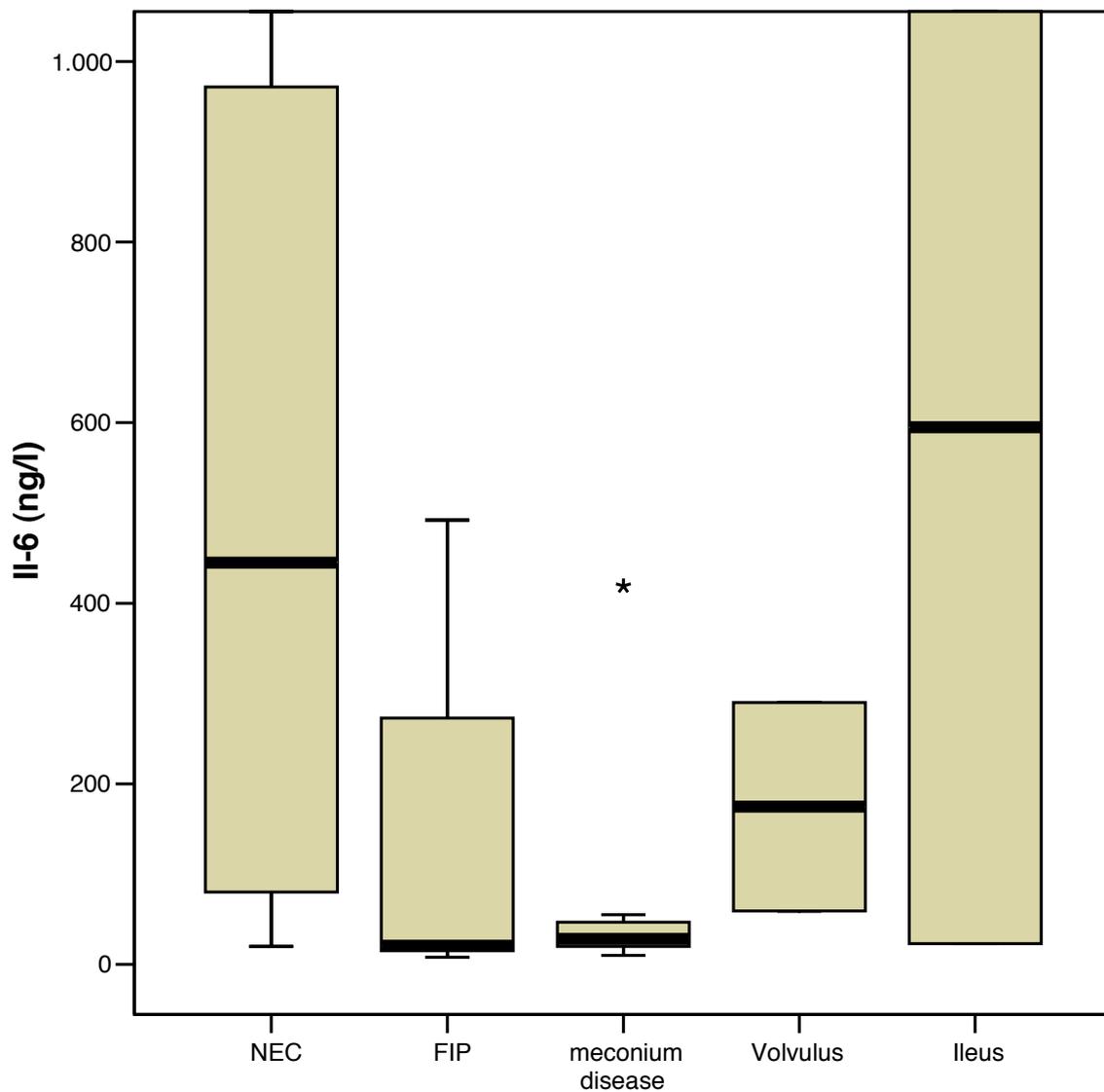


Abbildung 4.4: Boxplott Il-6 (ng/l) präOP

Blutzucker (BZ)

Normwerte bis 5.LT: 45-68 mg/dl
5.LT bis 1 Jahr: 57-90 mg/dl

Bei der Betrachtung des präoperativen BZ fiel auf, dass sämtliche Mittelwerte über der Norm lagen. Hierbei zeigten die Kinder, die an einer FIP litten, durchschnittlich den höchsten Wert.

Signifikante Unterschiede finden sich zwischen der NEC-Gruppe mit einem Mittelwert von 138,71 mg/dl (StA 60,708) und der FIP-Gruppe mit 167,78 mg/dl (StA 142,929) (p-Wert: 0,001).

Ferner unterscheiden sich die FIP-Gruppe von der meconium-disease-Gruppe, die einen Mittelwert von 113,0 mg/dl aufwiesen (StA 64,525) (p-Wert: 0,012). Die Werte sind Tabelle 4.17 zu entnehmen.

Diagnose	Mittelwert (mg/dl)	N	Standard-abweichung	Maximum (mg/dl)	Minimum (mg/dl)
NEC	138,71	35	60,708	333	66
FIP	167,78	18	142,929	597	41
meconium disease	113,00	18	64,525	292	21
Volvulus	99,00	12	69,235	254	24
Ileus	99,00	4	18,673	125	82
Σ	132,10	87	86,649	597	21

Tabelle 4.16: BZ mg/dl) präoperativ

Thrombozytenzahl

Normwerte(57) bis Ende
1.Lebenswoche: 150 – 320/nl
2. Lebenswoche: 163 – 340/nl
3. Lebenswoche: 177 – 367/nl
4. Lebenswoche: 185 – 390/nl
2. Lebensmonat: 200 – 428/nl

Bei Untersuchung der vor Operation bestimmten Thrombozytenzahl fiel ins Auge, dass sich, mit Ausnahme der an einem Volvulus erkrankten Kinder, alle Gruppen im Normbereich befanden. Die Volvulus-Gruppe lag mit einem Mittelwert von 131,23/nl (StA 95,897) unterhalb des mit 150 – 320/nl niedrigsten Normwertes für Kinder in der ersten Lebenswoche. Die an einer NEC leidenden Kinder wiesen im Vergleich zu den anderen Gruppen mit einem Mittelwert von 273,38/nl (StA 172,426) eine signifikant

höhere Thrombozytenzahl auf. p-Wert NEC zu FIP: 0,029; NEC zu meconium disease: 0,001; NEC zu Volvulus: 0,012.

Diagnose	Mittelwert (/nl)	N	Standardabweichung	Median (/nl)
NEC	273,38	40	172,426	262,00
FIP	193,75	20	116,134	175,50
meconium disease	160,53	19	84,697	156,00
Volvulus	131,23	13	95,897	104,00
Ileus	341,25	4	315,227	227,50
Σ	218,03	96	155,907	173,50

Tabelle 4.17: Thrombozyten/ nl präoperativ

pH

Normwert Kapillarblut (57): 7,35 – 7,45

Sämtliche zur Verfügung stehenden pH-Werte unterschieden sich im Mittelwert nicht signifikant voneinander. Die Mittelwerte lagen zwischen maximal 7,337 (StA 0,0938) bei den Kindern mit Volvulus und minimal 7,298 (StA 0,0891) bei den Kindern, die an einer FIP litten. Die kompletten Werte sind in Tabelle 4.19 zu finden.

Es fiel auf, dass die Mittelwerte aller Gruppen unter dem Normwert lagen, sprich eine azidotische Stoffwechsellage vorlag.

Diagnose	Mittelwert	N	Standardabweichung	Median
NEC	7,314	28	0,0933	7,325
FIP	7,298	16	0,0891	7,315
meconium disease	7,325	14	0,1010	7,319
Volvulus	7,337	13	0,0938	7,360
Ileus	7,329	4	0,1149	7,338
Σ	7,317	75	0,0933	7,330

Tabelle 4.18: pH kapillär präoperativ

Laktat

Normwerte bis 18 Jahre (57): 8,1 – 16,2 mg/dl

Die Laktat-Werte lagen nur von 26% der Kinder vor. Da die vorliegenden Werte aber scheinbar starke Schwankungen zwischen den Gruppen zeigen und sich so bei einer größeren Gruppe eventuell signifikante Unterschiede ergeben, sollen sie hier angeführt werden. Die absoluten Werte sollten ebenfalls nur unter Vorbehalt gesehen werden, da das Laktat nach längerer Stauung oder bei Schwierigkeiten bei der Blutentnahme ansteigt. Trotz dieser Einwände scheint es, als ob der Wert des abgenommenen Laktats bei Kindern, die an einer NEC erkrankt sind relativ höher war, als bei den anderen Gruppen.

Diagnose	Mittelwert (mg/dl)	N	Standardabweichung	Median (mg/dl)	Maximum (mg/dl)
NEC	37,811	9	25,5302	37,000	76,0
FIP	22,667	3	4,5092	23,000	27,0
meconium disease	32,025	8	17,6744	36,250	56,4
Volvulus	20,800	3	17,4963	11,000	41,0
Ileus	14,900	3	1,8520	15,000	16,7
Σ	29,677	26	19,7375	23,250	76,0

Tabelle 4.19: Laktat (mg/dl) präoperativ

4.1.6 Zusammenfassung

Es zeigten sich scheinbar folgende Ergebnisse bei Vergleich der Kinder mit NEC, FIP, meconium disease bzw. Volvulus:

Bei Schwangerschaft und postnataler Adaptation schien es keinen signifikanten Unterschied bzgl. des Gestationsalter oder Geburtsgewicht zu geben. Die Neugeborenen scheinen sich ebenfalls nicht im Nabelschnur-pH oder im CRP am ersten Lebenstag, welches bei allen Gruppen im Median im Normbereich lag, zu unterscheiden.

Die APGAR-Werte schienen bei den Kindern mit Volvulus, wenn auch nicht signifikant, höher zu liegen.

Bei Betrachtung weiterer bei den Kindern gestellten Diagnosen fiel auf, dass Kinder mit einer meconium disease, prozentual gesehen, häufiger ein begleitendes respiratorisches Problem und einen PDA hatten. Das Plazentagewicht lag bei diesen Kindern am häufigsten unter der zehnten Perzentile.

In Bezug auf das Auftreten des akuten Abdomens in Lebenstagen zeigte sich, dass die Kinder im Median erst am 20. LT an einer NEC erkrankten. Die restlichen Diagnosen mussten innerhalb der ersten Lebenswoche gestellt werden. Die Abfolge lag hier im Median bei Volvulus vor meconium disease vor FIP.

Die wesentlichen Merkmale bezüglich der präoperativ bestimmten Labordaten lagen zum einen bei den Entzündungsparametern. Hier fand sich keine Unterschied bei der Leukozytenzahl, das CRP war im Median bei FIP und NEC erhöht, bei der meconium disease und Volvulus negativ. Das Il-6 lag leider nur von einer geringen Zahl der Kinder vor, es schien aber als wäre es bei an einer NEC erkrankten Kindern signifikant höher.

Ferner lag der Blutzucker bei an einer FIP erkrankten Kindern höher als bei Kindern mit NEC und FIP.

Die Thrombozytenzahl war bei den vlbw infants der NEC-Gruppe signifikant höher.

Das Lactat lag leider nur von sehr wenigen Kindern vor, es gibt jedoch Hinweise darauf, dass dieser Wert bei der NEC-Gruppe höher liegt als bei den anderen Gruppen.

4.2 Outcome

Als Möglichkeiten des outcome wurden angenommen:

- I Keine weitere Relaparotomie notwendig, da kein Stoma angelegt worden ist und keine weiteren Komplikationen auftraten. Hier kann der Krankheitsverlauf als unkompliziert angesehen werden. Im Folgenden vermerkt als *„keine weiteren Relaparotomien“*.
- II Geplante Relaparotomie zur Stomarückverlagerung, Hier ist im Rahmen der Laparotomie bei akutem Abdomen ein Stoma angelegt worden, welches geplant zurückverlagert werden konnte. Hier kann der Krankheitsverlauf ebenfalls als unkompliziert angesehen werden. Im Folgenden vermerkt als *„Relaparotomie geplant/ Stomaverschluss“*.
- III Erforderliche Relaparotomie bei während des stationären Aufenthaltes aufgetretenen Komplikationen. Hier muss der Krankheitsverlauf als kompliziert angesehen werden. Im Folgenden vermerkt als *„Relaparotomie mit Komplikationen“*.

IV Letaler Ausgang nach mindestens einer Laparotomie. Im Folgenden vermerkt als „verstorben“.

4.2.1 Kinderchirurgische Diagnose

Betrachtet man alle kinderchirurgisch gestellten Diagnosen in Bezug auf das outcome, so kann man Tabelle 4.21 entnehmen, dass 26% der Kinder verstorben sind. 25% mussten sich wegen Komplikationen einer Relaparotomie unterziehen. Bei 32% erfolgte ein geplanter Stomaverschluss und bei 17% war keine weitere Laparotomie nötig. Zur Visualisierung siehe Abbildung 4.5.

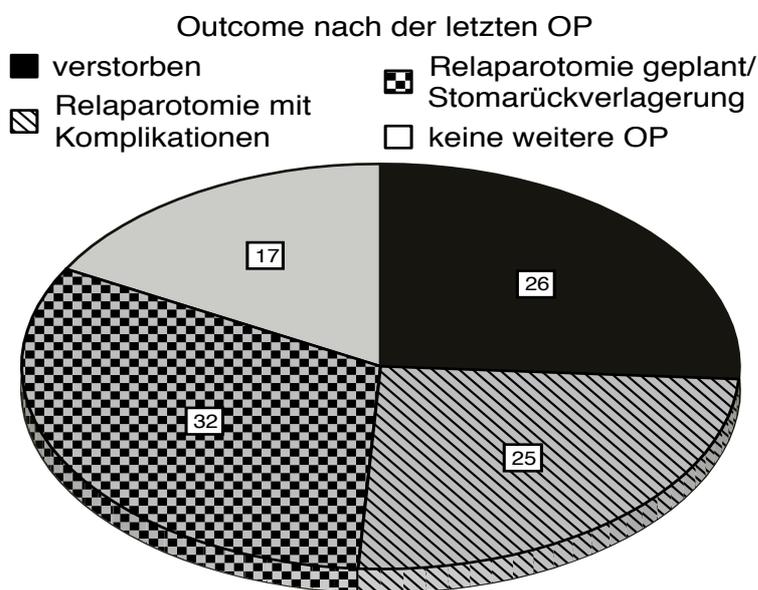


Abbildung 4.5: Kreisdiagramm outcome

Weiterhin ist Tabelle 4.21 zu entnehmen, dass der Prozentsatz der verstorbenen Kinder in der Gruppe der an einer meconium disease erkrankten mit 10,5% deutlich geringer ist als in den restlichen Gruppen. Bei diesen liegt der Prozentsatz der verstorbenen Kinder zwischen 29,5 und 30,8%.

Bezüglich der Relaparotomien bei Komplikationen, welche auf einen komplizierten Krankheitsverlauf schließen lassen, liegt eine annähernde Gleichverteilung zwischen den Gruppen vor. Dieser Verlauf lag bei durchschnittlich 25% der untersuchten Kinder vor. Zu allen Daten siehe Tabelle 4.21.

	verstorben		Relaparotomie mit Komplikationen		Relaparotomie geplant/ Stomaverschluss		keine weiteren Relaparotomien		Σ
	N	%	N	%	N	%	N	%	
NEC	13	29,5	11	25	12	27,3	8	18,2	44
FIP	6	30,0	4	20,0	8	40,0	2	10,0	20
meconium disease	2	10,5	5	26,3	10	52,6	2	10,5	19
Volvulus	4	30,8	3	23,1	2	15,4	4	30,8	13
Ileus	1	25	2	50	0	0	1	25	4
Σ	26	26	25	25	32	32	17	17	100

Tabelle 4.20: Verteilung kinderchirurgische Diagnose zu outcome

Zur Vervollständigung des Bildes über die untersuchten Kinder gibt Tabelle 4.22 Auskunft darüber, wie viele OPs innerhalb der einzelnen Gruppen notwendig waren.

	Anzahl der OPs										Σ
	1		2		3		5		6		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
NEC	30	68,2	8	18,2	4	9,1	1	2,3	1	2,3	44
FIP	14	70,0	3	15,0	3	15,0	0	0	0	0	20
meconium disease	14	73,7	4	21,1	1	5,3	0	0	0	0	19
Volvulus	6	46,2	5	38,5	1	7,7	1	7,7	0	0	13
Ileus	1	25,0	2	50,0	1	25,0	0	0	0	0	4
Σ	65	65	22	22	10	10	2	2	1	1	100

Tabelle 4.21: Verteilung kinderchirurgische Diagnose zu Anzahl der OPs

4.2.2 Schwangerschaft und postnatale Adaptation

Gestationsalter und Geburtsgewicht

Bei Betrachtung des Gestationsalters im Hinblick auf das outcome fällt eine Gleichverteilung auf. Die Mittelwerte liegen zwischen der 27,3ten (StA 1,93) und 27,8ten (StA 2,66) SSW. Einzig die Gruppe der Kinder, die keiner weiteren Relaparotomie bedurften stachen mit einer durchschnittlichen SSW von 29,1 (StA 1,94) hervor, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war. Siehe hierzu Tabelle 4.23.

Gleiches gilt für das Geburtsgewicht. Auch hier scheint eine Gleichverteilung ohne signifikante Unterschiede mit Mittelwerten der einzelnen Gruppen zwischen 940g (StA 240) und 960g (StA 229) vorzuliegen. Alle Werte finden sich in Tabelle 4.24.

	Mittelwert (SSW)	N	Standardabweichung	Minimum (SSW)
verstorben	27,8	26	2,66	24,0
Relaparotomie mit Komplikationen	27,3	25	1,92	24,0
Relaparotomie geplant/ Stomaverschluss	27,5	31	2,32	23,0
keine weiteren Relaparotomien	29,1	17	1,94	25,6
Σ	27,8	99	2,31	23,0

Tabelle 4.22: Gestationsalter (SSW) pro outcome

	Mittelwert (g)	N	Standardabweichung
verstorben	960	26	229
Relaparotomie mit Komplikationen	974	25	234
Relaparotomie geplant/ Stomaverschluss	948	32	275
keine weiteren Relaparotomien	940	17	240
Σ	956	100	244

Tabelle 4.23: Geburtsgewicht (g) pro outcome

Geschlecht

Bei Analyse der Geschlechterverteilung schien es, als ob das männliche Geschlecht häufiger einen komplizierten Verlauf in Form einer Relaparotomie bei Komplikationen oder sogar Exitus letalis vorwies. Immerhin mussten 64,8% der männlichen vlbw infants einer dieser Gruppe zugeordnet werden. Der vorzuweisende Unterschied schien aber nicht signifikant zu sein. Siehe auch Tabelle 4.25.

	Geschlecht				Σ
	♀		♂		
	N	%	N	%	
verstorben	10	38,5	16	61,5	26
Relaparotomie mit Komplikationen	8	32	17	68	25
Relaparotomie geplant/ Stomaverschluss	16	50	16	50	32
keine weiteren Relaparotomien	8	47,1	9	52,9	17
Σ	42	42	58	58	100

Tabelle 4.24: Geschlechterverteilung pro outcome

Mehrlinge

Betrachtet man Tabelle 4.26, um sich einen Überblick darüber zu verschaffen, wie sich das outcome verhält, wenn man Einlinge und Mehrlinge getrennt betrachtet, so ist leicht zu erkennen, dass es hier keinen Unterschied zwischen Einlingen und Zwillingen gibt. Der Vollständigkeit halber sind hier auch die erkrankten Drillinge aufgeführt, wegen der geringen Zahl von nur vier Drillingen sollten diese aber rein deskriptiv betrachtet werden.

	Einlinge		Zwillinge		Drillinge		Σ
	N	%	N	%	N	%	
verstorben	16	23,9	8	27,6	2	50,0	26
Relaparotomie mit Komplikationen	17	25,4	7	24,1	1	25,0	25
Relaparotomie geplant/ Stomaverschluss	23	34,3	9	31,0	0	0,0	32
keine weiteren Relaparotomien	11	16,4	5	17,2	1	25,0	17
Σ	67	67,0	29	29,0	4	4,0	100

Tabelle 4.25: Mehrlinge pro outcome

APGAR

Auch wenn es im Vergleich der APGAR-Werte keine signifikanten Unterschiede zu geben schien, fiel auf, dass die Gruppe der Kinder, die keine weitere Relaparatomie benötigte, mit einem medianen APGAR von 6 – 8 – 9 über denen der restlichen Gruppen lag. Diese wiesen einen APGAR von 4/4,5 – 6/7 – 8 auf. Die APGAR-Werte nach einer, fünf und zehn Lebensminuten finden sich in den Tabellen 4.27 bis 4.29.

	Mittelwert	N	Standard-abweichung	Median
verstorben	4,12	25	2,21	4,0
Relaparotomie mit Komplikationen	4,54	24	1,84	4,0
Relaparotomie geplant/ Stomaverschluss	4,90	30	2,47	4,5
keine weiteren Relaparotomien	5,82	17	2,56	6,0
Σ	4,77	96	2,31	4,0

Tabelle 4.26: APGAR nach 1er Lebensminute pro outcome

	Mittelwert	N	Standard-abweichung	Median
verstorben	6,24	25	2,01	6,0
Relaparotomie mit Komplikationen	6,92	25	1,38	7,0
Relaparotomie geplant/ Stomaverschluss	7,14	29	1,55	7,0
keine weiteren Relaparotomien	8,12	17	1,22	8,0
Σ	7,02	96	1,69	7,0

Tabelle 4.27: APGAR nach 5 Lebensminuten pro outcome

	Mittelwert	N	Standard- abweichung	Median
verstorben	7,96	25	1,14	8,0
Relaparotomie mit Komplikationen	7,84	25	1,28	8,0
Relaparotomie geplant/ Stomaverschluss	8,03	29	1,09	8,0
keine weiteren Relaparotomien	8,59	17	0,94	9,0
Σ	8,06	96	1,14	8,0

Tabelle 4.28: APGAR nach 10 Lebensminuten pro outcome

Nabelschnur-pH

Normwerte(57) Nabelarterie: 7,12 – 7,42

Nabelvene: 7,20 – 7,46

Bei Betrachtung des Nabelschnur-pH ist Tabelle 4.29 zu entnehmen, dass alle Gruppen mit Mittelwerten von 7,230 bis 7,316 im Normbereich lagen. Die einzelnen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

	Mittelwert	N	Standard- abweichung
verstorben	7,230	24	0,1005
Relaparotomie mit Komplikationen	7,316	24	0,0823
Relaparotomie geplant/ Stomaverschluss	7,265	29	0,1246
keine weiteren Relaparotomien	7,273	16	0,1080
Σ	7,270	93	0,1088

Tabelle 4.29: Nabelschnur-pH pro outcome

CRP am ersten Lebenstag

Normwert bis 18 Jahre: <1,50 mg/dl

Es fiel auf, dass im Median alle Gruppen ein im Normwert liegendes CRP aufwiesen. Aus diesem Grund erübrigt sich bei stark überwiegend negativem CRP die weitere Untersuchung auf Signifikanz zwischen den einzelnen Gruppen.

	Mittelwert (mg/dl)	N	Standard- abweichung	Median (mg/dl)	Maximum (mg/dl)
verstorben	1,30	23	2,016	0,60	8,80
Relaparotomie mit Komplikationen	0,78	23	1,061	0,60	4,60
Relaparotomie geplant/ Stomaverschluss	1,00	28	1,352	0,55	5,00
keine weiteren Relaparotomien	2,59	16	8,136	0,48	33,00
Σ	1,30	90	3,660	0,60	33,00

Tabelle 4.30: CRP(mg/dl) am ersten Lebenstag pro outcome

4.2.3 Zeitpunkt des Auftretens des akuten Abdomen und OP-Alter

Als Zeitpunkt des Auftretens der Symptomatik des akuten Abdomen wurde der Tag angenommen, an dem in der neonatologischen Patientenakte erstmalig entsprechende Problematik dokumentiert wurde.

Wesentlich bei der Betrachtung des Auftretens des akuten Abdomen ist, dass die Gruppe der Kinder, die keiner Relaparotomie bedurften, also aus kinderchirurgischer Sicht einen absolut blanden Verlauf nahmen, erst signifikant später klinisch auffällig wurde. Kinder die verstorben sind, erkrankten im Mittel am 13.LT (StA 16,110, p-Wert im Vergleich zu verstorbenen Kindern 0,003). Kinder mit geplanter Relaparotomie / Stomaverschluss erkrankten im Mittel am 15. LT (StA 16,779, p-Wert im Vergleich zu verstorbenen Kindern 0,012) und Kinder mit Relaparotomie bei Komplikationen am 17. LT (StA 14,812, p-Wert im Vergleich zu verstorbenen Kindern 0,002). Im Gegensatz dazu wurden die Kinder, die keiner weiteren Relaparotomie bedurften erst am 27. LT (StA 23,421) klinisch auffällig.

Betrachtet man den Median, so ist die Differenz in LT beim Auftreten der Beschwerden noch größer. Siehe hierzu Abbildung 4.6.

Ferner ist bemerkenswert, dass keines der acht Kinder, welche bereits am ersten LT erkrankten, einen komplizierten Verlauf im Sinne einer Relaparotomie bei Komplikationen oder gar Exitus letalis aufwies.

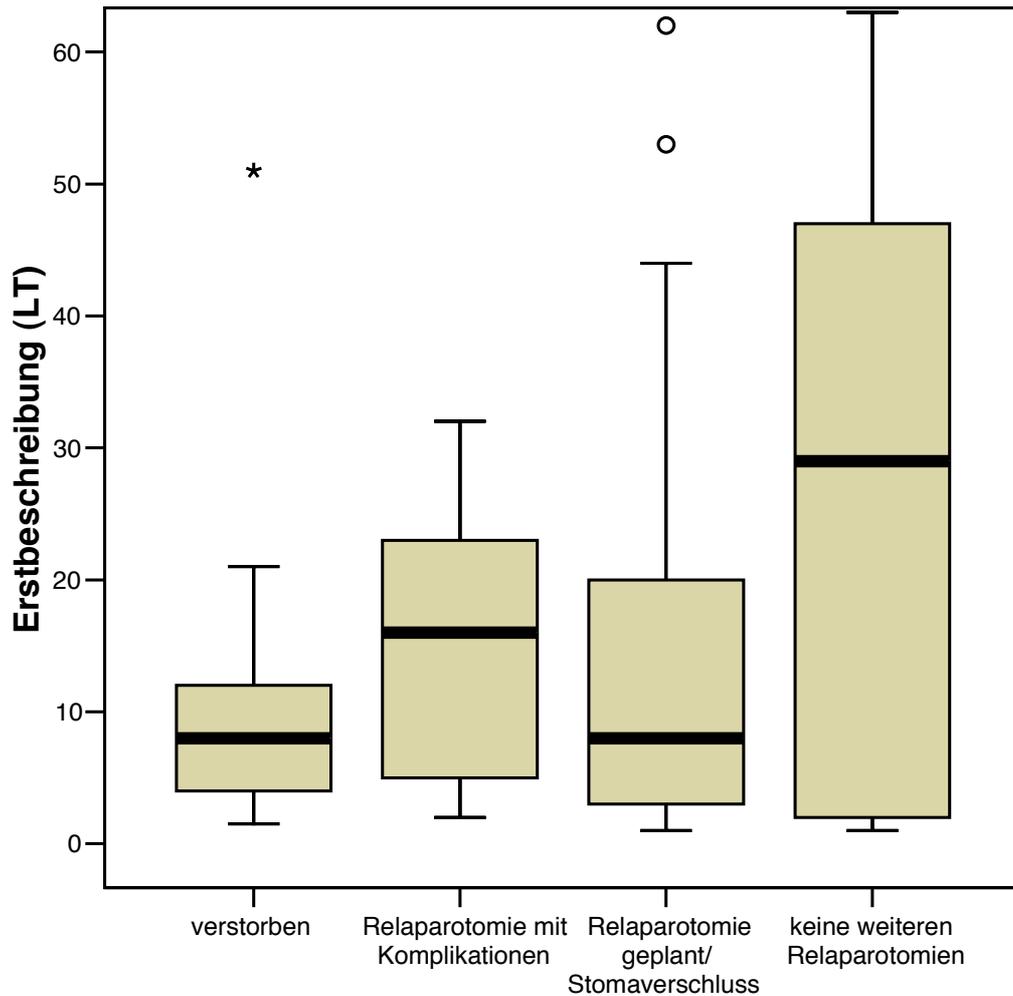


Abbildung 4.6: Boxplott Erstbeschreibung (LT) zu outcome

	Mittelwert (LT)	N	Standardabweichung	Median (LT)	Minimum (LT)
verstorben	13	25	16,110	8	2
Relaparotomie mit Komplikationen	17	24	14,812	16	2
Relaparotomie geplant/ Stomaverschluss	15	29	16,779	8	1
keine weiteren Relaparotomien	27	17	23,421	29	1
Σ	17	95	17,968	10	1

Tabelle 4.31: Erstbeschreibung (LT) pro outcome

Da bei einem akuten Abdomen die Operation in aller Regel zeitnah erfolgt, fand sich hier erwartungsgemäß das mit 30 LT (StA 24,352) im Mittel größte OP-Alter bei den Kindern, die keine Relaparotomie benötigten. Dieses OP-Alter war signifikant höher

als das der Kinder, die verstorben sind (Mittelwert 14 LT, StA 15,596, p-Wert 0,001) und derer, die sich einer geplanten Relaparotomie unterziehen mussten (Mittelwert 17 LT, StA 17,669, p-Wert 0,014).

Auch an dieser Stelle soll ein Augenmerk auf das minimale OP-Alter der einzelnen Gruppen gelenkt werden. Hier fiel auf, dass alle Kinder, die an ihrem ersten LT operiert werden mussten, einen kinderchirurgisch unkomplizierten Verlauf nahmen. In Ergänzung dazu ist zu sehen, dass kein Kind, welches am ersten oder zweiten LT operiert werden musste, verstorben ist. Siehe auch Tabelle 4.33.

	Mittelwert (LT)	N	Standardabweichung	Median (LT)	Minimum (LT)
verstorben	14	26	15,596	9	3
Relaparotomie mit Komplikationen	20	24	20,874	16	2
Relaparotomie geplant/ Stomaverschluss	17	32	17,669	11	1
keine weiteren Relaparotomien	30	17	24,352	34	1
Σ	19	99	19,702	11	1

Tabelle 4.32: OP-Alter (LT) pro outcome

Die Differenz in der Anzahl der berücksichtigten Kinder bei Betrachtung von Erstbeschreibung und OP-Alter ergibt sich dadurch, dass nicht in allen Fällen ein klarer Krankheitsbeginn auszumachen war. Dies war besonders bei Kindern mit spätem Krankheitsbeginn der Fall.

4.2.4 Präoperativ erhobene Daten

Die folgenden Daten sind vor jeder Operation erhoben worden. Da sich die untersuchten 100 Kinder insgesamt 155 Operationen unterziehen mussten, ergaben sich als maximale mögliche Summe 155 OPs. Als outcome gilt im Folgenden das outcome nach der jeweiligen OP. Musste zum Beispiel ein Kind primär bei akutem Abdomen operiert, dann wegen Komplikation relaparotomiert werden und ist nach dieser OP verstorben, so hat es als outcome nach der ersten OP „Relaparotomie mit Komplikationen“, und nach der zweiten OP „verstorben“. Daraus ergibt sich die in Tabelle 4.33 angegebene Verteilung. Die so ermittelten Werte finden sich in den folgenden Tabellen jeweils unter I.

Unter II wurden die Daten vor der ersten OP mit dem outcome nach der letzten OP korreliert.

	N	%
verstorben	26	16,8
Relaparotomie mit Komplikationen	56	36,1
Relaparotomie geplant/ Stomaverschluß	52	33,5
keine weiteren Relaparotomien	21	13,5
Σ	155	100

Tabelle 4.33: Verteilung outcome nach jeder OP

Temperatur

Bei Untersuchung der Körpertemperatur vor jeder OP wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen bei Betrachtung von Mittelwert oder Median festgestellt. Es fiel aber auf, dass sich die Körpertemperatur der Kinder, die keine Relaparotomie benötigten, in sehr engen Grenzen hielt. Die Temperatur lag bei diesen Kindern zwischen 36,8°C und 38,5°C. Berücksichtigt man den einzigen Ausreißer am oberen Rand dieser Gruppe nicht, so lag die Körpertemperatur dieser Gruppe sogar nur zwischen 36,8°C und 37,8°C.

Gleiches galt bei Betrachtung der Werte vor der ersten OP in Beziehung zum outcome nach der letzten OP. Interessanterweise wurden sämtliche Minimal- bzw. Maximalwerte bereits vor der ersten OP gemessen.

	Mittelwert (°C)		N		Standard- abweichung		Mini- mum (°C)		Maxi- mum (°C)	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
verstorben	37,76	37,98	25	25	1,128	1,088	35,1		40,4	
Relaparotomie mit Komplikationen	37,54	37,76	54	23	0,794	0,934	35,8		39,4	
Relaparotomie geplant/ Stomaverschluß	37,71	37,70	45	27	0,710	0,693	36,4		39,8	
keine weiteren Relaparotomien	37,34	37,31	20	16	0,403	0,422	36,8		38,5	
Σ	37,60	37,72	144	91	0,802	0,864	35,1		40,4	

Tabelle 4.34: Körpertemperatur präoperativ (°C) pro outcome

I: Bestimmung vor jeder OP mit jeweiligem outcome

II: Bestimmung vor erster OP, outcome nach letzter OP

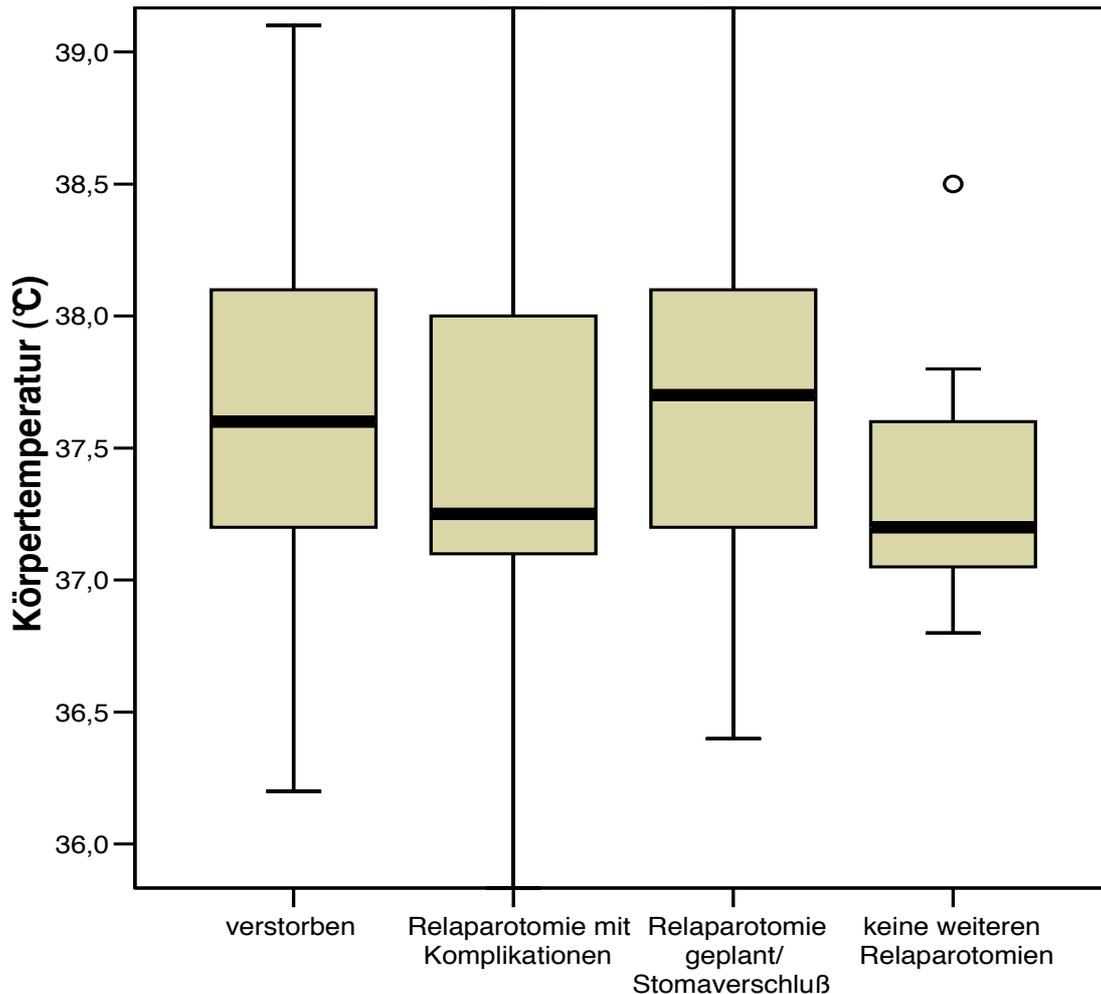


Abbildung 4.7: Boxplott Körpertemperatur präoperativ (°C)

CRP

Normwert bis 18 Jahre: <1,50 mg/dl

Bei Betrachtung des vor jeder einzelnen Operation bestimmten CRP fielen im Mittelwert insgesamt moderate Werte der einzelnen Gruppen auf, die alle unter 10 mg/dl und bis auf die Gruppe der Kinder mit geplanter Relaparotomie sogar unter 5 mg/dl lagen. Interessanterweise hatte genau diese Gruppe, die aus kinderchirurgischer Sicht einen unkomplizierten Verlauf nahm den höchsten Mittelwert. Dieser Wert unterschied sich mit 7,12 mg/dl (StA 11,213) mit einem p-Wert von 0,028 von der Gruppe der verstorbenen Kinder, die im Mittel ein CRP von 4,37 mg/dl (StA 5,207) aufwiesen. Ferner war der Wert der Gruppe mit geplanter Relaparotomie signifikant höher als der der Gruppe, die sich einer Relaparotomie bei Komplikationen unterziehen mussten (p-Wert 0,015). Diese Werte sind in unten stehender Tabelle 4.36 unter I aufgelistet.

Vergleicht man die unter I stehenden Werte, die das outcome nach der jeweiligen OP wiedergeben mit denen unter II aufgeführten, welche nur das outcome nach der letzten OP des Kindes berücksichtigen, so zeigen sich keinerlei signifikante Unterschiede. Somit kann bereits das vor der ersten OP ermittelte CRP einen Hinweis auf das outcome nach ggf. folgenden OPs liefern.

Ein Augenmerk sollte auch auf die Maximalwerte der einzelnen Gruppen fallen. Hier lagen nämlich die Werte der Gruppe der verstorbenen Kinder und der Gruppe der Kinder, die sich keiner Relaparotomie unterziehen mussten mit 18,70 mg/dl beziehungsweise 16,95 mg/dl sehr nah beieinander. Im Gegensatz hierzu sind die beiden anderen Gruppen zu sehen, die mit 60,40 mg/dl in der Gruppe der bei Komplikationen relaparotomierten Kinder und 62,40 mg/dl in der Gruppe der geplanten Relaparotomien wesentlich höhere CRP-Werte aufwiesen. Eine Erklärung für den moderaten CRP-Anstieg in der Gruppe der verstorbenen Kinder könnte darin bestehen, dass sich hier ein hochakutes Ereignis abspielte, bei dem das CRP noch nicht angestiegen war, sich sozusagen in der Latenzphase befand.

	Mittelwert (mg/dl)		N		Standardabweichung		Maximum (mg/dl)	
	I	II	I	II	I	II	I	II
verstorben	4,37	4,72	23	25	5,207	5,063	18,7	18,7
Relaparotomie mit Komplikationen	4,44	3,66	50	21	8,960	4,311	60,4	15,6
Relaparotomie geplant/ Stomaverschluß	7,12	6,54	49	31	11,213	9,117	62,6	39,5
keine weiteren Relaparotomien	5,81	5,08	19	15	5,621	5,210	17,0	14,6
Σ	5,54	5,15	141	92	9,004	6,607	62,6	39,5

Tabelle 4.35: CRP (mg/dl) präoperativ pro outcome
 I: Bestimmung vor jeder OP mit jeweiligem outcome
 II: Bestimmung vor erster OP, outcome nach letzter OP

Leukozytenzahl

Normwert 1. bis 30. LT: 5,00 – 19,50/nl

Bei Betrachtung der präoperativ bestimmten Leukozytenzahl und dem outcome nach der jeweiligen OP fiel auf, dass der höchste Mittelwert mit 12,72/nl (StA 11,179) in der Gruppe der verstorbenen Kinder zu finden war. Im Vergleich mit der Gruppe der

Kinder, die keiner Relaparotomie bedurften, welche einen Mittelwert von 11,27/nl aufwiesen, unterscheidet sich die Gruppe der verstorbenen Kinder mit einem p-Wert von 0,022 signifikant. Vergleich man die verstorbenen Kinder mit denen, die wegen Komplikationen erneut operiert werden mussten (Mittelwert 10,53/nl, StA 6,635), so ergibt sich ein p-Wert von 0,001.

Auf den ersten Blick schien diese signifikant höhere Leukozytenzahl bei den Kindern mit letalem Ausgang im Widerspruch zu dem niedrigen präoperativen CRP und der These, dass es sich bei diesen Kindern um ein hochakutes Geschehen handelt, zu stehen. Es muss jedoch bedacht werden, dass in Stresssituationen und bei Katecholaminausschüttung sowie Stimuli wie IL-8 und TNF- α nahezu schlagartig neutrophile Granulozyten aus dem marginalen Pool in das strömende Blut freigesetzt werden (58, 59). Somit wäre es kein Widerspruch zu oben genanntem Erklärungsversuch, sondern kann sogar noch als Bestätigung angesehen werden.

	Mittelwert	N	Standardabweichung
verstorben	12,72	25	11,179
Relaparotomie mit Komplikationen	10,53	55	6,635
Relaparotomie geplant/ Stomaverschluß	11,34	49	8,999
keine weiteren Relaparotomien	11,27	20	7,798
Σ	11,27	149	8,424

Tabelle 4.36: Leukozyten (/nl) präoperativ pro outcome

Interleukin 6

Normwert: 3,0 - 8,5 ng/l

Es lagen nur in 36% der Fälle das präoperative Il-6 vor. Bei extremer Ungleichverteilung der Bestimmungen zwischen den einzelnen Gruppen soll an dieser Stelle auf die Untersuchung auf Signifikanz verzichtet werden. Ferner sollte bei nur 3 Bestimmungen die Gruppe derer, die keiner weiteren Operation bedurfte ausgeklammert werden. Bei extremen Ausreißern nach oben ist ebenfalls nur die Betrachtung des Medians sinnvoll. Rein deskriptiv ist aber, unter Ausschluss der zuletzt genannten Gruppe, bei Betrachtung des Medians zu erkennen, dass dieser in der Gruppe der verstorbenen Kinder mit 127,5 ng/l wesentlich höher als in den

anderen Gruppen lag. In der Gruppe der verstorbenen Kinder ist auch das mit großem Abstand höchste Maximum von 576 000 ng/l zu finden.

Diese Tendenz findet auch Bestätigung, wenn man die Werte vor der ersten Laparotomie mit dem outcome nach der letzten in Beziehung setzt. Siehe hierzu Tabelle 4.38 II. Interessanterweise waren auch im Fall des II-6 die Maximalwerte jeweils vor der ersten Operation zu verzeichnen gewesen.

Falls sich diese Tendenz auch in einer größeren Fallzahl, vor allem mit einer größeren Zahl an Kindern, die nicht relaparotomiert werden mussten wiederholt, so kann man hierin erneut eine Bestätigung dafür sehen, dass die verstorbenen Kinder an einem hochakuten Prozess litten.

	Median (ng/l)		N		Standardabweichung		Maximum (ng/l)	
	I	II	I	II	I	II	I	II
verstorben	127,5	308,5	8	10	203570,88	182020,93	576 000	
Relaparotomie mit Komplikationen	52,0	31,0	23	11	1117,45	1589,83	5360	
Relaparotomie geplant/ Stomaverschluß	65,0	146,5	22	14	36671,88	45958,05	172 200	
keine weiteren Relaparotomien	150,0	199,5	3	2	176,83	246,78	374	
Σ	67,0	80,0	56	37	79887,75	98004,25	576000	

Tabelle 4.37: II-6 (ng/l) präoperativ pro outcome

I: Bestimmung vor jeder OP mit jeweiligem outcome

II: Bestimmung vor erster OP, outcome nach letzter OP

Blutzucker (BZ)

Normwerte bis 5 Tage: 45-68 mg/dl

5 Tage bis 1 Jahr: 57-90 mg/dl

Wurde der präoperativ gemessene Blutzuckerspiegel der erkrankten Kinder untersucht, so fiel auf, dass im Mittel alle Gruppen, ungeachtet des outcome, einen über der Norm liegenden Wert vorweisen konnten. Die Werte unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Es ist aber auffallend, dass die Kinder, die nach der Operation verstorben sind, einen wesentlich höheren Spiegel hatten als die anderen Gruppen. Insbesondere als die Gruppe, die keine weitere Operation benötigte.

Der hohe Blutzuckerspiegel könnte im Übrigen mit einem Überwiegen der anti-insulinären Hormone während Stresssituationen erklärt werden.

	Mittelwert (mg/dl)	N	Standardabweichung
verstorben	136,55	20	55,796
Relaparotomie mit Komplikationen	126,73	51	69,965
Relaparotomie geplant/ Stomaverschluß	125,49	45	91,849
keine weiteren Relaparotomien	95,42	19	61,580
Σ	123,36	135	75,431

Tabelle 4.38: BZ (mg/dl) präoperativ pro outcome

pH

Normwert Kapillarblut (57): 7,35 – 7,45

Bei Betrachtung des Kapillarblut-pH-Wertes fielen die Kinder, die in Folge der Operation verstorben sind, durch einen gegenüber den anderen Gruppen scheinbar signifikant niedrigeren Wert von im Mittel 7,252 (StA 0,1537) auf. Der p-Wert beträgt im Vergleich zu den bei Komplikationen relaparotomierten Kindern 0,039 (Mittelwert pH 7,315, StA 0,1537), im Vergleich zu den Kindern, die sich einer geplanten Relaparotomie unterziehen mussten 0,014 (Mittelwert pH 7,312, StA 0,0865), sowie im Vergleich zu den Kindern, die gar keiner weiteren Laparotomie bedurften 0,024 (Mittelwert pH 7,353, StA 0,0856).

	Mittelwert	N	Standardabweichung
verstorben	7,252	20	0,1537
Relaparotomie mit Komplikationen	7,315	35	0,0967
Relaparotomie geplant/ Stomaverschluß	7,312	35	0,0865
keine weiteren Relaparotomien	7,353	19	0,0856
Σ	7,309	109	0,1079

Tabelle 4.39: pH präoperativ pro outcome

Laktat

Normwerte bis 18 Jahre (57): 8,1 – 16,2 mg/dl

Die Laktat-Werte lagen präoperativ nur für 40 Eingriffe vor. Es fiel aber auf, dass die vorliegenden Werte sich im Median stark voneinander unterschieden. Bei der geringen Anzahl der Daten ist eine Ermittlung der Signifikanz nur eingeschränkt zu verwenden. Jedoch unterscheidet sich der Wert für die verstorbenen Kinder mit einem p-Wert von 0,004 signifikant von denen, die im späteren Verlauf eine weitere Laparotomie benötigten. Ebenso ist der Unterschied zur Gruppe der Kinder mit geplanter Relaparotomie signifikant (p-Wert 0,001).

	Mittelwert	N	Standard- abweichung	Median	Min.	Max.
verstorben	48,700	7	37,4253	60,400	7,0	105,4
Relaparotomie mit Komplikationen	24,260	15	16,8417	16,700	6,0	56,4
Relaparotomie geplant/ Stomaverschluß	23,275	12	12,9346	20,400	4,8	40,0
keine weiteren Relaparotomien	30,833	6	19,0805	32,250	10,0	57,5
Σ	29,228	40	22,3610	22,900	4,8	105,4

Tabelle 4.40: Laktat präoperativ pro outcome

4.2.5 Postoperativ erhobene Daten

Bei Untersuchung bezüglich des postoperativen Auftretens eines Kapillary-leak-syndrome bestach erwartungsgemäß ein signifikant häufigeres Auftreten in der Gruppe der verstorbenen Kinder. 70,6% der verstorbenen Kinder erlitten postoperativ diese Komplikation.

keine weiteren Relaparotomien	4	21,0	15	79,0	19
Σ	47	34,8	88	65,2	135
verstorben	12	70,6	5	29,4	17
Relaparotomie mit Komplikationen	22	41,5	31	58,5	53
Relaparotomie geplant/ Stomaverschluß	9	19,6	37	80,4	46

Tabelle 4.41: Kapillary leak-Syndrom postoperativ pro outcome

5. Diskussion

5.1 Vergleich der Daten bezüglich der diagnostizierten Erkrankung

Eingangs ist festzustellen, dass an dieser Stelle versucht wurde die gewonnenen Daten mit denen publizierter Studien zu vergleichen. Hier ergibt sich eine Einschränkung der Vergleichbarkeit dadurch, dass es meines Wissens momentan keine Studie gibt, die ähnlich der vorliegenden Arbeit sämtliche Ursachen des akuten Abdomen bei vlbw infants vergleicht. In den vorliegenden Veröffentlichungen wurden lediglich die Kinder mit diagnostizierter FIP mit denen, die an einer NEC litten verglichen. Bei diesen Untersuchungen wurde entweder keine Einschränkung des Geburtsgewichts getroffen (33) oder nur elbw infants betrachtet (2, 41). Lediglich eine Studie untersucht selektiv die vlbw infants mit NEC oder FIP (38). Die Schwierigkeit in der Vergleichbarkeit der verschiedenen Entitäten ergibt sich dadurch, dass es sich bei meconium disease und Volvulus, im Gegensatz zu NEC und FIP, um Erkrankungen handelt bei denen eine Entzündung keine Rolle spielt.

Zuerst soll auf die **perinatalen Daten** eingegangen werden:

Betrachtet man **Gestationsalter und Geburtsgewicht** der untersuchten Kinder, so ergaben sich keinerlei signifikante Unterschiede zwischen NEC, FIP, meconium disease oder Volvulus. Dieses Ergebnis steht nicht unbedingt im Einklang mit bisherigen Studien, welche ein zum Teil signifikant geringeres Geburtsgewicht bei Kindern mit FIP im Vergleich mit an einer NEC erkrankten Kindern beschreiben (2, 33, 38). Hierbei gilt jedoch bereits oben beschriebene Einschränkung bzgl. des Geburtsgewichtes in den vorliegenden Studien.

Es gab keinen Anhalt für die Dominanz eines **Geschlechtes** bei einer bestimmten Erkrankung (33, 38).

Der **APGAR score** wurde bisher in nur einer Studie untersucht (38). Sowohl in dieser, als auch in der vorliegenden Arbeit lag keinerlei signifikanter Unterschiede zwischen den Kindern mit den verschiedenen Erkrankungen vor. Generell lagen die Werte erwartungsgemäß unter den bei reifen Kindern zu erwartenden 9 bis 10 Punkten. Es schien die Tendenz zu geben, dass an einem Volvulus erkrankte Kinder höhere APGAR-Werte erzielten. Um diese Tendenz mit signifikanten Daten zu belegen, wären weitere umfangreiche Studien wünschenswert.

Beim Vergleich von **Nabelschnur-pH** und **CRP am ersten Lebenstag** zeigten sich nur sehr geringe Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Auffällig war hierbei, dass die Werte im Median bei allen Gruppen im Normbereich lagen.

Somit scheint es keinerlei signifikante perinatale Unterschiede zwischen den Kindern, die am weiteren Verlauf an einer NEC, FIP, meconium disease oder einem Volvulus erkranken zu geben.

Vergleichte man das **Alter beim Auftreten des akuten Abdomen** fiel auf, dass bis auf die NEC im Median alle Erkrankungen in der ersten fünf Lebenstage auftraten. Die NEC trat signifikant später auf, als der Volvulus und meconium disease. Auch in den publizierten Artikeln ist in einem Großteil der Fälle ein Gipfel des Krankheitsbeginns der FIP vor dem 10ten LT beschrieben (33, 34, 38, 41, 42). Damit lag der Krankheitsbeginn und auch das Alter bei der Operation sowohl in der Literatur, als auch in der vorliegenden Untersuchung signifikant unter dem der NEC (2, 6, 38). Für die NEC ist in der Literatur ein mittlerer Krankheitsbeginn am 10ten bis 24ten LT beschrieben (15, 33, 38, 60). In der vorliegenden Studie trat die NEC im Median am 20. LT auf. Detaillierte Untersuchungen bezüglich des Krankheitsbeginns und besonders des Operationsalters bei Volvulus und meconium disease existieren nicht. Es kann für die Praxis geschlossen werden, dass ein Erkrankungsbeginn jenseits der ersten Lebenswoche für die Diagnose einer NEC spricht.

Kinder die an einer NEC erkranken, waren signifikant häufiger enteral ernährt, als die Kinder, welche an einer anderen Krankheit litten (6). Inwieweit der enterale Nahrungsaufbau Ursache für die Entstehung der NEC ist oder ob die Kinder wegen des höheren Alters häufiger enteral ernährt werden kann nur vermutet werden.

Wurden die **präoperativ bestimmten Laborparameter** verglichen, welche klinisch als Entzündungsparameter gelten, so fiel auf, dass die präoperativ bestimmte Leukozytenzahl bei allen Gruppen im Normbereich lag. Die einzelnen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Bei Betrachtung des präoperativen **CRP** bestach die Gruppe der an einer FIP erkrankten Kinder mit 9,291 mg/dl mit einem signifikant höheren Mittelwert, als die anderen Gruppen. Lediglich an einer FIP erkrankte Kinder hatten einen CRP Wert von über 20 mg/dl. Kinder die an einem Volvulus oder meconium disease, also einem

primär nicht entzündlichen Prozess litten, hatten im Median im Normbereich liegende CRP Werte. Vlbw infants mit einer NEC hatten im Mittel ein CRP von 4,972 mg/dl.

Bei Untersuchung des **IL-6** muss beachtet werden, dass das IL-6 an der Charité erst seit Ende der 1990er Jahre und generell nicht standardmäßig bestimmt wurde. Aus diesem Grund lagen von nur 37 Kindern die Werte vor. Bei den vorliegenden IL6-Werten fiel aber auf, dass Kinder mit einer NEC stark erhöhte Werte von im Median 445 ng/l hatten. Kein an einer anderen Erkrankung leidendes Kind hatte einen Wert von über 500 ng/l. Das Maximum lag in der Gruppe der an einer NEC erkrankten Kinder lag sogar bei 576000 ng/l.

Für den klinischen Alltag sollte man daher schließen, dass die **Leukozytenzahl** keinerlei Aufschluss über die zugrunde liegende Erkrankung gibt. Es sollte ein größeres Augenmerk auf das **CRP** sowie das IL-6 gelegt werden. Ist der Wert des CRP über 20 mg/dl bei nur moderat erhöhtem IL-6, so spricht dies am ehesten für eine FIP. Ist das CRP dagegen nur geringfügig erhöht, bei starker Erhöhung des IL-6 von über 500 ng/l, so ist die Wahrscheinlichkeit für eine Erkrankung an einer NEC groß. Liegt das CRP im Normbereich und ist auch das IL-6 nur gering erhöht, so liegt am ehesten ein Volvulus oder eine meconium disease vor.

Eine Erklärung für diese unterschiedliche Verteilung der Werte könnte sein, dass es sich bei der NEC um eine hochakute Erkrankung handelt. Dadurch kann das IL-6, welches zeitlich vor dem CRP ansteigt, bereits erhöht sein, während das CRP „nachhinkt“ und noch Werte im Normbereich, bzw. nur gering erhöhte Werte aufweist. Im Folgeschluss würde dies heißen, dass es sich bei der FIP um eine subakute Erkrankung handelt, bei der das CRP bereits ansteigen konnte. Dies steht allerdings im Widerspruch zu der Klinik, denn die Kinder präsentieren sich mit rasch progredienten Symptomen. Bei meconium disease und Volvulus ist mit keiner starken Erhöhung der Entzündungsparameter zu rechnen, da es sich bei diesen Erkrankungen um keinerlei Entzündungen im eigentlichen Sinne handelt.

In der einzigen Studie, in der bisher das präoperative CRP bei Kindern mit NEC und Kindern mit FIP verglichen wurde, zeigt sich ein Ergebnis, welches nicht mit dem in dieser Studie ermittelten im Einklang steht. Hier sind bei an einer NEC erkrankten Kindern mit 9,3 mg/dl signifikant höhere CRP-Werte zu finden, als bei an einer FIP leidenden Kindern (0,7mg/dl) (38). Das hier zitierte Ergebnis ist aber durch die geringe Zahl der untersuchten vlbw infants mit nur 8 an einer FIP erkrankten Kindern eingeschränkt. Zwar wurden auch in dieser veröffentlichten Studie von OKUYAMA et

al 2002 die präoperativen CRP-Werte verglich, denkbar wäre aber, dass eine chirurgische Intervention bei diesen Kindern erst nach längerer klinischer Symptomatik erfolgt. Somit wäre die 24stündige Latenzphase des CRP schon vorüber gewesen.

Die präoperativ ermittelte **Thrombozytenzahl** ist zwar bei der NEC signifikant höher. Da sich aber die Werte bei allen Erkrankungen im Mittel im Normbereich befanden, ist die Thrombozytenzahl in der Praxis eher ungeeignet, eine Unterscheidung zwischen den einzelnen Krankheiten zu treffen.

Der präoperativ bestimmte **Laktat-Wert** lag nur von wenigen Kindern vor. Es zeigte sich doch eine Tendenz, dass Kinder mit NEC einen höheren Wert aufweisen. Nur in dieser Gruppe wurden Werte von über 60 mg/dl gefunden. Im Gegensatz dazu hatten die an einer FIP erkrankten Kinder alle Werte von unter 30 mg/dl.

Zuletzt soll an dieser Stelle auf den präoperativ bestimmten **Blutzucker** hingewiesen werden. Hier fiel ins Auge, dass die Werte mit im Durchschnitt 167,78 mg/dl bei Kindern mit einer FIP signifikant höher waren. Nur in dieser Gruppe wurden Werte von über 350mg/dl nachgewiesen. Kinder mit einem Volvulus oder einer meconium disease hatten alle Werte von unter 300 mg/dl.

Zusammenfassend soll die unten stehende Tabelle einen Überblick über die zu erwartende Befundkonstellation bei den einzelnen Krankheiten geben.

	NEC	FIP	meconium disease	Volvulus
Erkrankungsbeginn	nach der 1. LW °; nach dem 3. LT ‡	innerhalb der 1.LW °	innerhalb der 1.LW °	innerhalb der 1.LW °
enterale Ernährung	ja			
CRP präOP	moderat erhöht (<20 mg/dl) ‡	>20 mg/dl ¹	im Normbereich °	Im Normbereich °
Il-6 präOP	>500 ng/dl ²	<500 ng/dl ‡	<500 ng/dl ‡	<500 ng/dl ‡
Laktat präOP	>60 mg/dl ³	<30 mg/dl ‡		
Blutzucker		>350 mg/dl ⁴	<300 mg/dl ‡	<300 mg/dl ‡

‡ keine Ausnahme in vorliegender Untersuchung

° im Median

¹ Werte > 20 mg/dl wurden in der vorliegenden Untersuchung nur von dieser Gruppe erzielt

² Werte > 500 ng/dl wurden in der vorliegenden Untersuchung nur von dieser Gruppe erzielt

³ Werte > 60 mg/dl wurden in der vorliegenden Untersuchung nur von dieser Gruppe erzielt

⁴ Werte > 350 mg/dl wurden in der vorliegenden Untersuchung nur von dieser Gruppe erzielt

Tabelle 5.1: zu erwartende Befundkombination pro Krankheitsbild

5.2 Vergleich der Daten bezüglich des outcome

Für den klinischen Alltag wäre es als positiv zu bewerten, wenn es Indikatoren bezüglich des outcome eines erkrankten Kindes gäbe. Als outcome gilt hier das postoperative outcome im Sinne von notwendigen Relaparotomien oder letalem Ausgang, geplanter Relaparotomie (in erster Linie zur Stomarückverlagerung) oder keiner weiteren OP während des ersten stationären Krankenhausaufenthaltes. Als positives outcome wurde gewertet, wenn die Kinder keiner weiteren OP bedurften oder sich lediglich einer geplanten Laparotomie unterziehen mussten.

Zuallererst interessiert natürlich, ob es eine **Krankheit** gibt, die eher mit einem positiven outcome vergesellschaftet zu sein schien. Hier schien es die Tendenz zu geben, dass an einer meconium disease erkrankte Kinder mit 36,8% weniger häufig Komplikationen im Sinne von Relaparotomien bei Komplikationen oder letalem

Ausgang erlitten, als bei den anderen Krankheitsbildern (NEC 54,5%, FIP 50,0%, Volvulus 53,9%). Dies war aber nur eine nicht signifikante Tendenz. Es fanden sich lediglich zwei Literaturquellen, welche das outcome im Sinne der Mortalität zwischen NEC und FIP vergleicht. Hier fanden sich widersprechende Ergebnisse. KIMURA et al verzeichneten 2000 keinen signifikanten Unterschied zwischen den an einer NEC oder FIP erkrankten Kindern (6). BLAKELEY et al berichteten 2005, dass Kinder mit der präoperativen Diagnose einer NEC eine Mortalität von 55,2% aufwiesen. Kinder mit der präoperativen Diagnose einer FIP aber lediglich eine Mortalität von 38,3%. Dies ist ein mit einem p-Wert von 0,049 signifikant schlechteres outcome der Kinder mit NEC (2). Es soll aber darauf hingewiesen werden, dass BLAKELEY als einziger die präoperativen und nicht die postoperativen Diagnosen miteinander verglichen hat. Es ist durchaus möglich, dass sich hieraus die unterschiedlichen Ergebnisse erklären lassen.

Als nächstes soll ein Blick auf die **perinatalen Daten** geworfen werden. Zwar unterschieden sich die Daten bezüglich des **Gestationsalters** nicht signifikant voneinander. Es fiel jedoch auf, dass die Kinder die keiner weiteren Laparotomie bedurften im Mittel in der 29. SSW zur Welt kamen. Währenddessen kamen die Kinder der anderen Gruppen im Mittel alle in der 27. SSW zur Welt. Erwähnenswert ist ferner, dass keines der Kinder, welches keiner weiteren Laparotomie bedurfte, vor der 25. SSW geboren wurde. Somit ist davon auszugehen, dass sich Kinder mit einem Gestationsalter von weniger als vollendeten 24 SSW einer weiteren OP unterziehen müssen, exklusive geplanter Stomarückverlagerungen. Bezüglich des Geburtsgewichtes unterscheiden sich die Kinder nur geringfügig und nicht signifikant voneinander. Bei Betrachtung des **Geschlechts** schien es, als hätten weibliche vlbw infants eher ein positives outcome als die männlichen. Lediglich 38,5% der verstorbenen Kinder waren weiblich. Von den Kindern, die sich einer weiteren Laparotomie bei Komplikationen unterziehen mussten waren nur 32% weiblich. Die Unterschiede zeigten aber keinerlei Signifikanz.

Bei den **APGAR Werten** waren ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen. Es gab jedoch erwartungsgemäß die Tendenz, dass Kinder mit einem im Median höheren APGAR von >4 im 1-Minuten APGAR und >6 im 5-Minuten APGAR ein besseres outcome verzeichneten. Das **CRP am ersten Lebenstag** und

der **Nabelschnur-pH** lagen im Median im Normwert und unterschieden sich nur geringfügig voneinander, so dass sie nicht für eine Differenzierung geeignet sind.

Bei Differenzierung der einzelnen Gruppen nach dem **Auftreten ihrer Beschwerden** und dem **OP-Alter** zeigte sich, dass Kinder die keiner weiteren Laparotomie bedurften mit einem Erkrankungsbeginn am 27. LT signifikant älter waren. Dies kann damit erklärt werden, dass die Kinder in diesem Alter klinisch bezüglich ihrer Gesamtsituation stabiler und reifer waren, als Kinder die bereits innerhalb der ersten Lebenstage erkrankten. Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich in der Literatur. Hier wurde das Gewicht der Kinder bei OP verglichen. Die Kinder mit einem bei der OP höheren Gewicht überlebten signifikant häufiger. Wenn man davon ausgeht, dass das höhere Gewicht dadurch bedingt ist, dass die Kinder älter waren unterstützen diese Ergebnisse die in der vorliegenden Studie gewonnenen Daten (61, 62).

Ferner fiel auf, dass keines der Kinder, das ein negatives outcome im Sinne von letalem Ausgang oder weiteren Laparotomien aufwies, bereits am 1. LT erkrankte. Eine Erklärung hierfür kann darin gefunden werden, dass diese Kinder entweder an einem Volvulus oder einer meconium disease litten. Die meconium disease ist im Vergleich mit den anderen Erkrankungen generell weniger häufig mit einem letalen Ausgang vergesellschaftet, insgesamt verstarben nur 10,5% der Kinder mit meconium disease. Die an einem Volvulus erkrankten Kinder hatten insgesamt betrachtet mit einer Letalität von 30,8% kein besseres outcome als die an einer NEC (Letalität 29,5%) oder FIP (Letalität 30,0%) erkrankten Kinder. Wichtig ist hervorzuheben, dass keines der Kinder welches am ersten Lebenstag operiert wurde, verstorben ist. Dies zeigt die Notwendigkeit der möglichst schnellen Intervention bei akutem Abdomen. Eine frühzeitige Intervention hat nach den vorliegenden Daten ein wesentlich besseres outcome zur Folge.

Bei Untersuchung der **präoperativ gemessenen Körpertemperatur** zeigt sich, dass die Mittelwerte sehr eng beieinander lagen und es keinen signifikanten Unterschied gab. Es fiel aber ins Auge, dass sich die Körpertemperatur der Kinder, die keiner weiteren OP bedurften, bis auf eine Ausnahme, alle im sehr engen Bereich zwischen 36,8°C und 37,8°C befand. Dies legt die Vermutung nahe, dass Säuglinge, die keine Temperaturinstabilität aufwiesen eher ein positives outcome vorweisen konnten. Lediglich bei den nach der OP verstorbenen Kindern, bzw. bei Kindern welche sich

im weiteren Verlauf einer Relaparotomie wegen Komplikationen unterziehen mussten fanden sich Körpertemperaturen $<36,4^{\circ}\text{C}$. Die Kinder, die vor der jeweiligen Laparotomie eine Körpertemperatur $>40,0^{\circ}\text{C}$ hatten, was als Zeichen der Schwere der Erkrankung zu werten ist, sind postoperativ ausnahmslos verstorben.

Bei Untersuchung von **präoperativ bestimmtem Il-6, CRP und der Leukozytenzahl**, zeigten sich einige interessante Aspekte im Vergleich der Gruppen zueinander. Zeitlich steigt bei einer Entzündungsreaktion zunächst das Il-6 an. Erhöhte Werte finden sich hier bereits nach 6 Stunden (63, 64). Gefolgt wird das Il-6 vom CRP, welches innerhalb von 6 bis 48 Stunden ansteigt. Zuletzt reagiert die Leukozytenzahl. Es wäre zu erwarten, dass ein Anstieg dieser Werte eher mit einem schlechten outcome einhergeht. Außerdem wäre anzunehmen, dass bei erhöhter Leukozytenzahl ebenfalls CRP und Il-6 erhöht sind, da diese wie oben dargestellt laborchemisch schon vor den Leukozyten ansteigen. Interessanterweise hatten die Kinder, die aus kinderchirurgischer Sicht einen unauffälligen weiteren Verlauf nahmen im Durchschnitt mit 7,12 mg/dl einen signifikant höheren CRP-Wert, als die verstorbenen Kinder (4,37mg/dl, p-Wert 0,028) und die Kinder mit einer Relaparotomie bei Komplikationen (4,44mg/dl, p-Wert 0,015). Die höchsten Maximalwerte des präoperativen CRP wurden nicht bei den nach der OP verstorbenen Kindern (max. CRP 18,7mg/dl), sondern bei den Kindern mit geplanter Relaparotomie gefunden. Jedoch fanden sich die mit Abstand höchsten Il-6-Werte (Maximalwert 576 000 ng/dl) bei den nach der OP verstorbenen Kindern. Auch die Leukozytenzahl war mit im Mittel 12,72/nl bei den verstorbenen Kindern signifikant höher als bei den Kindern, die keiner weiteren OP bedurften (Mittelwert 11,27/nl, p-Wert 0,022) sowie bei denen die wegen Komplikationen relaparotomiert werden mussten (Mittelwert 10,53/nl, p-Wert 0,001). Wie bereits im Ergebnisteil kurz dargestellt, erschien es zunächst wenig plausibel, dass die verstorbenen Kinder einen sehr viel höheren Maximalwert beim Il-6 sowie eine signifikant höhere Leukozytenzahl erreichen bei nur mäßig erhöhtem CRP. Eine mögliche Erklärung ist, dass bei den Säuglingen mit letalem Ausgang von einem perakuten Ereignis auszugehen ist. Dies könnte das stark erhöhte Il-6, bei mäßig erhöhtem CRP erklären. Ferner werden bei einem solchen hochakuten Ereignis, unter anderem durch Katecholamine, Il-8 und TNF- α schlagartig neutrophile Granulozyten aus dem marginalen Pool in das Blut freigesetzt (58, 59). Hierdurch ist die normalerweise

vorhandene Latenzzeit bis zum Anstieg der Leukozytenzahl aufgehoben. Somit steigt in diesem Fall die Leukozytenzahl noch vor dem CRP an.

Zur Übersicht siehe Tabelle 5.2.

	Median Il-6 (ng/dl) präop	Maximalwert Il-6 (ng/dl) Präop	Mittelwert CRP (mg/dl) präop	Maximalwert CRP (mg/dl) präop	Mittelwert Leukozyten (/nl) präop
Verstorben	127,5	576 000	4,37	18,70	12,72
Relaparotomie mit Komplikationen	52,0	5 360	4,44	60,40	10,53
Relaparotomie geplant/ Stomaverschluß	65,0	172 200	7,12	62,60	11,34
keine weiteren Relaparotomien	150,0	374	5,81	16,95	11,27

Tabelle 5.2: Laborchemische Entzündungsparameter vor jeder OP mit outcome nach der jeweiligem OP

Bei Betrachtung des **Blutzuckerwertes** zeigten sich keinerlei signifikante Unterschiede. Es fiel aber auf, dass alle Gruppen im Mittel über dem Normwert von > 90 mg/dl (gilt für Säuglinge ab dem 5. LT) lagen. Interessant ist auch, dass die Mittelwerte vom unkomplizierten Verlauf ohne weitere OP (Mittelwert 95,42 mg/dl) über die Kinder mit in der Folge geplanter Relaparotomie (Mittelwert 125,49 mg/dl) über den komplizierten Verlauf mit Relaparotomie bei Komplikationen (Mittelwert 126,73 mg/dl) bis hin zum postoperativen letalen Verlauf (Mittelwert 136,55 mg/dl) stetig ansteigen. Eine Erklärung für die hohen Werte könnte das Überwiegen der in Stresssituationen freigesetzten antiinsulinären Hormone sein.

Untersuchte man den **präoperativen pH** sowie **präoperatives Laktat**, so fiel auf dass die im Anschluß an die chirurgische Intervention verstorbenen Kinder mit im Mittel 7,252 einen signifikant niedrigeren pH aufwiesen als die anderen Gruppen. Analog dazu fand sich in dieser Gruppe ein signifikant höherer Laktat-Wert. Der niedrige pH könnte zumindest zum Teil durch das hohe Laktat im Sinne einer Laktatazidose begründet sein. Für das hohe Laktat kann man sich verschiedener Erklärungsansätze bedienen. Generell ist festzustellen, dass das Laktat bei der anaeroben Glykolyse, also bei Hypoxie der Zellen entsteht. Zum einen steigt das Laktat nach längerer Stauung des Gefäßes aus dem das Blut entnommen wird an. Dies ist sicherlich in der Neonatologie eine häufige Quelle für falsch positiv erhöhte

Werte. Es ist möglich, dass sich die postoperativ verstorbenen Kinder bereits präoperativ in einem so schlechten Allgemeinzustand befanden, dass die Blutentnahme hier mit besonderen Schwierigkeiten einherging. Ein weiterer Grund für das präoperativ hohe Laktat bei niedrigem pH könnte die schlechte pulmonale Situation gewesen sein, in der sich die Kinder befunden haben. Somit wären diese Parameter erneut Zeichen für den schlechten präoperativen Allgemeinzustand der Säuglinge. Das Laktat ist aber auch als spezifischer Parameter der Darmischämie zu sehen. So wird der Anstieg des Serum-Laktats beim Erwachsenen als Marker der intestinalen Ischämie genutzt (65). Am ehesten lassen sich erhöhtes Laktat und erniedrigter pH durch ein Zusammenspiel aller voran genannten Faktoren erklären. Auch in der Literatur finden sich Hinweise auf ein schlechtes postoperatives outcome bei hohem Laktat bei der NEC (1, 61). So ist hier eine Hyperlaktatämie von präoperative $>1,6\text{mmol/l}$, bzw. $14,4128\text{ mg/dl}$ ein signifikanter Prädiktor für die Mortalität preterm an einer NEC erkrankten Babys(61). Da das Laktat in dieser Studie aber zwischen Kindern mit NEC und Kindern ohne intestinale Ischämie mit jeweils letalem Ausgang nicht signifikant unterschiedlich war, scheint das Laktat eher ein Ausdruck global inadäquate Oxygenierung zu sein, als das Ausmaß der intestinalen Ischämie wiederzuspiegeln. Demnach würde eine präoperative Verbesserung der Oxygenierung zur Senkung der Mortalität beitragen (61).

Der postoperativ wesentliche zu betrachtende Parameter ist das Auftreten eines **Kapillary-leak-Syndrom**. Dieses war mit einem signifikant schlechteren outcome vergesellschaftet. 70,6% der postoperativ verstorbenen Kinder erlitten zuvor diese Komplikation. Von den Kindern, die im weiteren Verlauf wegen einer Komplikation relaparotomiert werden mussten, erlitten immerhin noch 41,5% die Komplikation des Kapillary-leak-Syndrom. Bei den Kindern, die keiner weiteren OP bedurften, bzw. bei denen die in der Folge lediglich einen geplanten Stomaverschluß vorgenommen wurde waren es 21,0% bzw. 19,6%. Es findet sich eine ältere Arbeit von SONNTAG et al von 1998, die dieses Ergebnis unterstreicht und hervorhebt, dass das Auftreten eines Kapillary-leak-Syndrom bezüglich des outcome aussagekräftiger ist, als die Bestimmung des Stadiums der NEC (66).

Tabelle 5.3 soll einen Überblick liefern über Befundkonstellationen, welche eher für ein positives oder negatives outcome sprechen.

	Spricht eher für positives outcome	Spricht eher für negatives outcome
Erkrankung	meconium disease	
Gestationsalter		<25.SSW °
Geschlecht	♀	♂
APGAR	APGAR nach 5 Lebensminuten >5 ¹	
Alter bei Beginn der Symptomatik und OP-Alter	<ul style="list-style-type: none"> • am 1. LT² • nach der 2. Lebenswoche • Mittelwert 27.LT* 	
Körpertemperatur präoperativ		<36,4°C ³ , >40,0°C ⁴
Il-6 präoperativ	<400ng/dl ⁵	>180 000ng/dl ⁶
pH		niedriger pH von im Mittel 7,252*
Laktat		hohes Laktat von im Mittel 48,70mg/dl*
Kapillary-leak-Syndrome		postoperatives Auftreten*

* gekennzeichnete Werte unterscheiden sich signifikant (p-Wert<0,05)

° alle Kind mit einem Gestationsalter < 25 SSW mussten sich in vorliegender Untersuchung einer zweiten OP unterziehen

¹ alle Kinder die keiner weiteren OP bedurften hatten nach 5 LM einen APGAR >5

² keines der Kinder mit einer OP am 1. LT ist in vorliegender Untersuchung verstorben

³ alle Kinder mit einer Temperatur <36,4°C hatten postoperativ ein negatives outcome

⁴ alle Kinder mit einer Temperatur > 40,0°C sind postoperativ verstorben

⁵ alle Kinder, die sich keiner weiteren OP unterziehen mussten hatten Werte <400 ng/dl

⁶ Werte > 180 000 ng/dl wurden nur von Kindern, die postoperativ verstorben sind erzielt

Tabelle 5.3: zu erwartende Befundkombination pro outcome

5.3 Therapie des akuten Abdomen beim vlbw infant im Wandel

Insbesondere die Therapie der NEC und der FIP befindet sich im Wandel. Hier gibt es seit wenigen Jahren heftige Auseinandersetzungen der verschiedenen Lager, welche zum einen eine abdominelle Drainage und zum anderen eine Laparotomie befürworten. Demzufolge ist die Therapie hier auch wichtiger Bestandteil verschiedener aktueller Untersuchungen.

5.3.1 Meconium disease

Bei der Therapie der meconium disease existieren keinerlei neuere Forschungsansätze. Hier wird es sicherlich auch in näherer Zukunft keinerlei Alternativen geben, als die bisherige. Diese ist zunächst konservativ, bei der mittels oraler Gabe von ACC sowie rektalem Anspülen mit ACC versucht wird, den Neugeborenen zum Absetzen von Mekonium zu bringen (49). Bei Versagen der konservativen Therapie oder fulminantem klinischen Erscheinungsbild wird auch in Zukunft eine operative Therapie erfolgen, bei der im Rahmen einer Enterotomie das Mekonium aus dem eröffneten Darm ausgestrichen wird und anschließend ein primärer Verschluss angestrebt wird (49).

5.3.2 Volvulus

Bei der Therapie des Volvulus gibt es mittlerweile erste Erfahrungsberichte bezüglich der laparoskopischen Detorquierung des Darmes bei Neugeborenen (67). Bei Erwachsenen ist dieses Vorgehen schon länger gebräuchlich (68). Inwieweit die Säuglinge im Allgemeinen und die vlbw infants im Speziellen von diesem minimal invasiven Vorgehen profitieren muss noch untersucht werden. Zur Beurteilung der minimal invasive Chirurgie (MIC) bei Kindern unter einem Jahr ist die Datenlage generell sehr spärlich. Die MIC bei Neugeborenen und Kleinkindern wird momentan nur von weltweit wenigen Spezialkliniken praktiziert. Erste Ergebnisse diesbezüglich sind aber durchaus positiv. Es gibt aber keinerlei Arbeiten, die konventionelle mit minimal invasivem Vorgehen vergleichen (69).

5.3.3 NEC und FIP

Die Diskussion bezüglich der Therapie der NEC und FIP konzentriert sich auf die Frage, ob eine Laparotomie mit gegebenenfalls entsprechender Resektion von Darmabschnitten und eventuell Anlage eines Stomta erfolgen sollte oder ob eine wesentlich weniger invasive Drainage des Abdomens ausreichend ist.

Die Versorgung des akuten Abdomen beim vlbw mittels Drainage wurde in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts zur Versorgung von Kindern eingeführt, die klinisch für eine Laparotomie zu instabil waren. Die Drainage war hierbei zunächst eine zeitliche Überbrückung, bis die Kinder sich klinisch für eine OP ausreichend stabilisiert hatten (21). Später wurde die Drainage zum Teil als definitive Versorgung anstatt einer Laparotomie eingesetzt. Es stellt sich natürlich die Frage, welche der

beiden möglichen Therapien das bessere outcome hat. Die Datenlage zu diesem Thema ist kontrovers. Der direkte retrospektive Vergleich ist dadurch eingeschränkt, dass die Drainage immer noch vorwiegend bei Kindern erfolgt, die klinisch in einem präoperativ schlechteren Allgemeinzustand waren. Demzufolge ist das postoperative outcome bei diesen Kindern schlechter (21).

In diesem Sinne fand sich auch in der Arbeit von BAIRD et al 2006 ein besseres outcome im Sinne von Überleben, postoperativem Nahrungsaufbau und Zeitpunkt der Extubation bei Kindern, welche eine Laparotomie erhalten hatten. Es fand sich hierbei kein Unterschied, ob die Laparotomie primär oder nach einer Drainage erfolgte. Somit wurde daraus geschlossen, dass eine Drainage nur zur zeitlichen Überbrückung bei instabilen Kindern dienen sollte.

Um die Daten bezüglich des outcome valide im Sinne einer Fall-Kontroll-Studie vergleichen zu können müssten Fehlerquellen, die durch die unterschiedliche präoperative Situation der Kinder bedingt sind kontrolliert werden. Ein solcher Versuch erfolgte mit Hilfe des Score for Neonatal Acute Physiology and Perinatal Extension II (SNAPPE-II score). Der SNAPPE-II score gibt unter Einbeziehung verschiedener perinataler Parameter Auskunft über das Mortalitätsrisiko von Neugeborenen (70). Berichtigt mit Hilfe des SNAPPE-II score ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Kindern mit primärer Drainage und den Kindern mit primärer Laparotomie. Die Mortalität ist bei den Kindern mit primärer Drainage doppelt so hoch, wie laut SNAPPE-II score erwartet. Auch beim Vergleich der Kinder mit primärer Laparotomie und Kindern mit Laparotomie nach Drainage lag nach Berichtigung mittels SNAPPE-II score ein signifikanter Unterschied im outcome im Sinne von Überleben nach dem Eingriff vor. Auch hier hatten die Kinder mit primärer Laparotomie eine größere Wahrscheinlichkeit zu überleben (62). In dieser Arbeit werden die Kinder aber lediglich anhand ihrer perinatalen Parameter korreliert. Nicht berücksichtigt werden die direkten präoperativen Daten, welche die klinische Situation der Kinder widerspiegeln. Ferner wird in dieser Studie keine Unterscheidung zwischen den Kindern, die an einer NEC erkrankt sind und denen, die an einer FIP litten getroffen. Dies ist auch nicht sicher möglich, da die definitive Unterscheidung nur bei Laparotomie, gegebenenfalls ergänzt durch die gewonnene Histologie getroffen werden kann.

Studien welche die präoperative Situation der Kinder und deren Komorbidität untersuchten wurden von BLAKELEY et al (2005), CAMBEROS et al (2002) und

EHRlich et al (2001) durchgeführt. Sie berichten darüber, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit der jeweiligen primären Therapie im outcome gibt (2). Lediglich die Komorbidität bedingt Unterschiede (37, 71). In der Patientengruppe von CAMBEROS et al sah das outcome nach Drainage so aus, dass ein Drittel der Kinder keiner weiteren OP bedurfte, ein weiteres Drittel musste nach erfolgter Drainage im Verlauf laparotomiert werden, das letzte Drittel verstarb (37).

Die einzige prospektive kontrolliert randomisierte Studie zum Vergleich der Drainage mit der Laparotomie im Falle der NEC erfolgte durch MOSS et al 2006. Hier wurden erstmals Kinder mit vergleichbarer präoperativer Situation zufällig einem der beiden Verfahren zugeführt. Das primäre outcome war die Mortalität 90 Tage postoperativ. In dieser Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Mortalität zwischen den beiden Gruppen. Jedoch benötigten 21 der 55 Kinder aus der Gruppe derer, die primär drainiert wurden in der Folge eine Laparotomie. Gründe hierfür waren zum einen per Drainage nicht beherrschbares Krankheitsgeschehen, zum andere Komplikationen wie intestinale Obstruktionen, Strikturen oder Nahrungsintoleranz. Eine Aussage darüber, wie viele Kinder aus der Gruppe der primär laparotomierten Kinder in der Folge relaparotomiert werden mussten, ist nicht gemacht (4).

Im Gegensatz zu den Kindern mit NEC, die wie oben dargestellt nach der initialen Anlage einer Drainage häufig laparotomiert werden müssen, kann bei Kindern mit FIP die Drainage eine definitive Versorgung darstellen. Die Empfehlungen von MOSS et al und CASS et al (2000) lauten hieraus folgend, dass präoperativ die Wahl der Therapie mittels der Röntgenaufnahme getroffen werden sollte: Bei freier Luft in Abwesenheit einer Pneumatosis intestinalis sei von einer FIP oder einer nur ein kurzes Segment betreffenden NEC auszugehen. In diesem Fall ist die Drainage zu favorisieren. Im Gegensatz dazu profitieren Kinder mit radiologischer Pneumatosis intestinalis und somit wahrscheinlich ausgedehnterem Lokalbefund nicht von einer primären Drainage, da sie meist in der Folge eine Laparotomie mit Darmresektion benötigen (4, 72).

Wichtig zu beachten ist dass eine Laparotomie nach Drainage technisch häufig schwieriger ist, als eine primäre Laparotomie (37).

5.4 Prävention des akuten Abdomen beim vlbw infant

Trotz erheblicher medizinischer Fortschritte sowohl im Bereich der neonatologischen Intensivmedizin, als auch der Kinderanästhesie und nicht zu letzt der Kinderchirurgie ist die Letalität der an einem akuten Abdomen erkrankten vlbw infants innerhalb der letzten 30 Jahre nicht wesentlich zurück gegangen (2). So verstarben bis zu 50% der Kinder mit chirurgisch interventionsbedürftiger NEC oder FIP bis zum 18.LM (2, 21). Von den Kindern, die in der vorliegenden Studie berücksichtigt wurden, verstarben 26% noch während ihres ersten Krankenhausaufenthaltes. Da also das Auftreten eines akuten Abdomen trotz verbesserter medizinischer Möglichkeiten immer noch mit einer sehr hohen Letalität verbunden ist, muss ein besonderes Augenmerk auf seiner Prävention liegen (2).

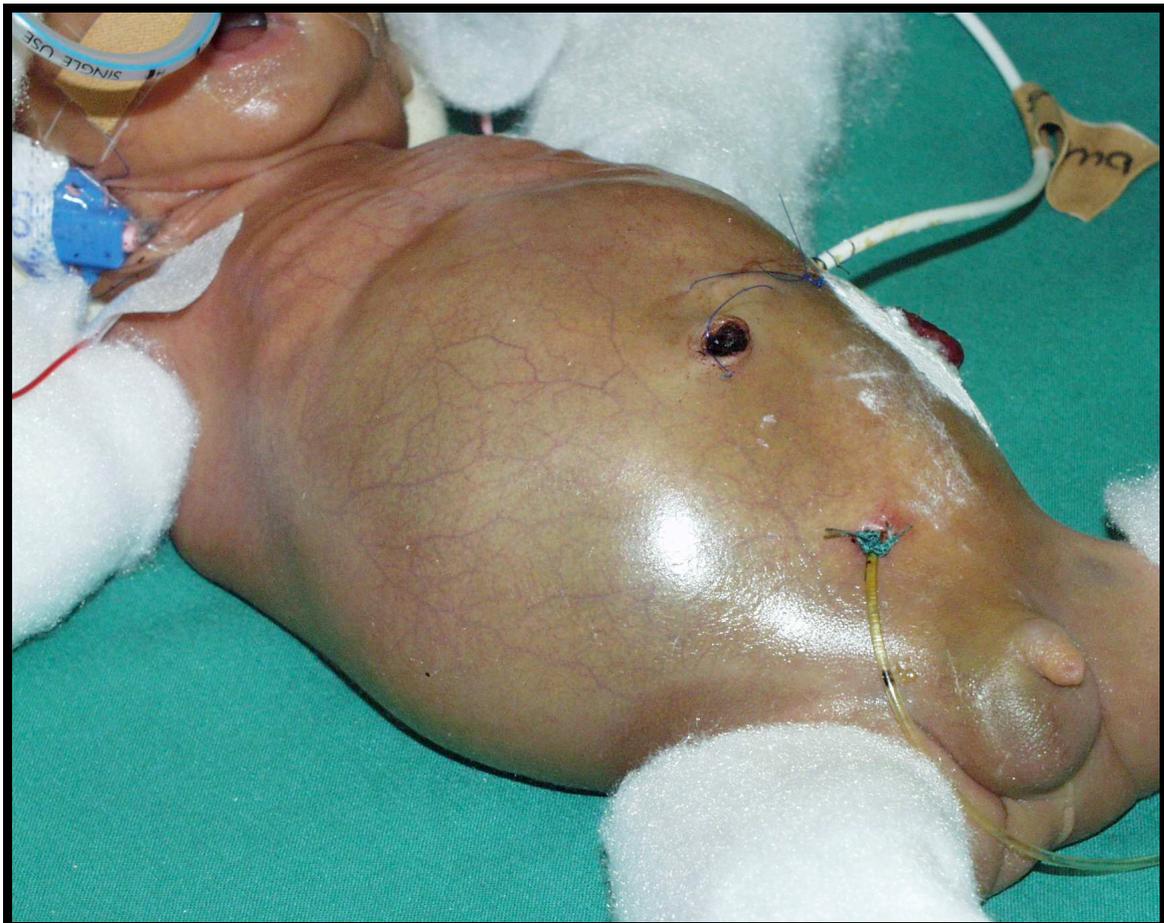


Abbildung 5.1: Typisches klinisches Bild eines VLBW infants mit akutem Abdomen, mit glänzend gespannter Bauchdecke und deutlich sichtbarer Venenzeichnung und Verfärbung der Bauchwand. In diesem Fall bei einem Kind nach bereits erfolgter Laparotomie mit Stomaanlage
(Quelle: Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin)

Für die Prävention einer jeglichen Erkrankung ist die Kenntnis des bzw. der auslösenden Faktoren oder zumindest eine Hypothese über die Pathogenese der Erkrankung elementar.

Die Ursache des **Volvulus** liegt meist in einer intrauterinen Non- oder Malrotation des Darmes. Da die Ursachen hierfür nicht geklärt sind ist eine Prävention zum momentanen Zeitpunkt nicht möglich. Auch die eigentlich auslösende Ursache eines Volvulus bei Rotationsstörung des Darmes ist unklar. Eine plausible Erklärung, weshalb manche Personen mit einer solchen Rotationsstörung erst im hohen Erwachsenenalter oder eventuell nie, in einem Großteil der Fälle aber bereits innerhalb der ersten Lebenswochen an einem Volvulus erkranken gibt es nicht. Somit ist die Prävention eines Volvulus im Moment nicht möglich (5).

Anders verhält es sich bei der **meconium disease**. Als Ursache wird hier pauschal immer wieder die Unreife des Darmes eines Frühgeborenen angeführt. Diese lässt sich selbstverständlich nicht verhindern. Es sind aber auch weitere, speziellere Ursachen in der Diskussion. Zum Beispiel ein maternaler Hypertonus während der Gravidität und Amnioninfektionssyndrom sowie intrauterine Wachstumsretardierung und Vorhandensein eines PDA (48). Inwieweit diese Faktoren aber nicht allgemein für die Frühgeburtlichkeit verantwortlich sind oder wie im Falle des PDA mit der Frühgeburtlichkeit verbunden sind, sondern speziell ein meconium disease hervorrufen ist nicht eindeutig klar.

Die maternale Therapie mit Magnesiumsulfat während der Schwangerschaft scheint durch Hemmung der fetalen intestinalen Muskulatur das Risiko für einen meconium disease zu erhöhen.

Bevor man sein Augenmerk auf die Prävention der **NEC** legt, sollte man auch bei dieser Erkrankung zunächst auf die Pathogenese eingehen. Die Autoren der verschiedenen Veröffentlichungen zur Entstehung der NEC sind sich nicht in allen Fällen einig über die verschiedenen Ursachen. Als Konsens sollte man sich darauf einigen, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt. Es ist assoziiert mit raschem enteralem Nahrungsaufbau, fehlender Muttermilchfütterung, Polyzythämie, Asphyxie, Ischämie des Gastrointestinaltraktes und Anwesenheit von Keimen sowie Inbalance der Darmflora bei Unreife des Darms (10, 15, 60).

Auf molekularbiologischer Ebene ist die NEC intensiv untersucht worden. Hier spielt die Cyclooxygenase (COX) eine Schlüsselrolle dar. Die COX in ihren zwei Isoformen COX-1 und COX-2 ist das erste Enzym der Biosynthese von Prostaglandinen im Rahmen des Arachidonsäurezyklus. Die COX-1 wird in vielen Geweben dauerhaft exprimiert. Die COX-2 wird nur in entzündeten Gebieten induziert.

Die COX-2 scheint eine wichtige Rolle bei der Entstehung der NEC zu spielen. COX-2 wird vermehrt in den Gebieten der nekrotischen Darmanteile, und zwar nur in diesen, exprimiert. Sie ist normalerweise nicht im Darm zu finden, kann aber unter anderem durch IL-6 und TNF- α in entzündlich veränderten Gebieten induziert werden. Die genaue Rolle der COX-2 im Rahmen der NEC ist nicht sicher geklärt und es existieren zwei Theorien hierzu. Zum einen ist bekannt, dass Thromboxane, welche im Rahmen des Arachidonsäurezyklus entstehen potente Vasokonstriktoren im Bereich des Splanchnikusgebietes sind. Somit würde eine bestehende Hypoxie im Bereich der befallenen Darmabschnitte durch die Arachidonsäure noch verstärkt werden. Eine andere Theorie postuliert, dass die COX-2 einen protektiven Effekt im Bereich entzündeter Gewebe besitzt. Dieser protektive Effekt könnte das vermehrte Auftreten der NEC unter Therapie mit dem COX-2-Hemmer Indometacin erklären (11). Ferner bewirkt Indometacin eine Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet (3).

Hieraus ergibt sich, dass Indometacin, welches in der Neonatologie zum medikamentösen Verschluss eines PDA eingesetzt wird, als Risikofaktor für die Entstehung einer NEC gilt. Es ist zu überdenken ob, wie vielfach in der Literatur angegeben, wirklich das Vorhandensein eines PDA einen Risikofaktor für die Entstehung einer NEC darstellt oder nicht vielmehr seine Therapie mittels Indometacin.

Es gilt als unbestritten, dass eine intestinale Ischämie zumindest ein begünstigender, wenn nicht der auslösende Faktor für die Entstehung einer NEC ist. Die intestinale Ischämie kann durch verschiedenste Faktoren hervorgerufen werden. Beispiele hierfür sind perinatale Asphyxie, kardiovaskuläre Fehlbildungen, Störungen des Gasaustausches auf pulmonaler Ebene und Polyzythämie. Demzufolge scheint eine optimale Oxygenisierung protektiv gegenüber der NEC zu wirken.

Bei der enteralen Ernährung der vlbw infants scheint ein Nahrungsaufbau mit einer Steigerung der Nahrungsmenge von über 20 ml/kg/Tag ein Risikofaktor zu sein (10). Der Zusammenhang zwischen Nahrungsaufbau und Entwicklung einer NEC wird dadurch hergestellt, dass vorhandene Darmbakterien zum Teil noch ungespaltene

Kohlenhydrate zersetzen. Hierbei entstehen intraluminal Gase, welche den Druck im Darmlumen erhöhen. Dies bedingt, dass die Perfusion in der Darmmukosa gestört wird. Es kommt zu einer intestinalen Ischämie. Zusätzlich können kurzkettige Fettsäuren auf Enterozyten toxisch wirken. Somit könnte eine „nahrungsinduzierte Entzündung“ durch ein Ungleichgewicht von inflammatorischen und antiinflammatorischen Mediatoren entstehen. Auch hier würde oben genannte COX-2 eine Rolle spielen. Diese Entzündungsreaktion wird vermutlich begünstigt durch mangelnde gastrointestinale Motilität, wie sie bei Frühgeborenen häufig anzutreffen ist. Es entsteht im Darm eine Stase, welche eine Überwucherung des Darmes mit Bakterien hervorrufen kann (73).

Einen protektiven Effekt soll eine Arginin-Supplementation von 1.5 mmol/kg/Tag während der ersten 28 LT haben (74).

Auch die Zufütterung von Probiotika zur Muttermilch scheint protektiv gegenüber der Entstehung einer NEC. So konnte das Auftreten der NEC in einer chinesischen doppelt-blind Studie unter der Zufütterung von zwei mal täglich 125 mg/kg Infloran®, einer Mischung aus *Lactobacillus acidophilus* und *Bifidobacterium infantis*, die Inzidenz der NEC signifikant senken (13,3% versus 24,6% in der Kontrollgruppe). Es gab keine NEC mit einem Stadium größer II in der Gruppe der Kinder, die Infloran® erhielten. In der Kontrollgruppe hatten 6 der 187 Kinder eine fulminante NEC (75). Eine Erklärung für den positiven Effekt von probiotischer Ernährung und Muttermilchfütterung besteht darin, dass beide protektiv gegenüber bakterieller Überwucherung des Darmes und antiinflammatorisch wirken (76). Ebenfalls durch den antiinflammatorischen Effekt lässt sich die protektive Wirkung von der gleichzeitigen enteralen Gabe von IgG und IgA erklären (77).

Es gibt weder in Literatur noch in der vorliegenden Studie einen Hinweis für einen bestimmten Keim, der mit der NEC assoziiert ist. Generell werden aber immer wieder physiologisch nicht vorkommende Keime im resizierten Darmabschnitt nachgewiesen (10, 15). Bei einer Sepsis unter NEC können häufig Enterokokken aus der Blutkultur isoliert werden (33).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass eine intestinale Ischämie des unreifen Darmes aufgrund verschiedenster Ursachen bei intraluminal mikrobieller Imbalance der Grund für die Entstehung einer NEC zu sein scheint.

Eine Indometacin-Gabe und eine Nahrungssteigerung von über 20 ml/kg/Tag scheinen als Risikofaktoren für die Entwicklung einer NEC zu sein (3, 10, 11).

Protektive scheinen sich eine optimale Oxygenisierung, Muttermilchfütterung, Arginin-Supplementation, Zufütterung von Probiotika sowie die simultane enterale Gabe von IgG und IgA auszuwirken (10, 73, 74, 76, 77).

Die FIP ist von allen dargestellten Krankheitsbildern dasjenige, welches am kürzesten als eigene Entität existiert. Erst seit Ende der 1990er Jahre ist es als eigenes Krankheitsbild neben der NEC und nicht als spezielles Erscheinungsbild dieser bekannt. Dementsprechend rar ist die Datenlage bezüglich der FIP. Spezielle Studien zur Prävention der FIP sind nicht bekannt.

6. Zusammenfassung

Das akute Abdomen stellt in jedem Lebensalter eine potentiell lebensgefährdende Erkrankung dar. Es ist auch bei vlbw infants ein gefürchtetes, mit hoher Morbidität und Mortalität einhergehendes Krankheitsbild. Die bei vlbw infants häufigsten Ursachen sind, unter Ausschluss angeborener Fehlbildungen, NEC, FIP, meconium disease und Volvulus. Andere Ursachen stellen Raritäten dar.

In der vorliegenden single-center Studie wurden sämtliche im Zeitraum vom 1.1.1995 bis zum 31.12.2004 in der Charité ohne intestinale Fehlbildungen geborene vlbw infants untersucht, die während ihres ersten Klinikaufenthaltes ein akutes Abdomen entwickelten.

Ein Augenmerk lag auf der Frage, inwieweit sich die an den verschiedenen Krankheitsbildern leidenden Kinder perinatal und präoperativ unterschieden. Ferner sollte die Frage untersucht werden, welche perinatalen, prä- und postoperativen Faktoren Hinweise auf das unmittelbare postoperative outcome der Patienten geben. Bei Betrachtung der Daten zu den einzelnen Erkrankungen fallen als wesentliche Ergebnisse auf, dass die NEC mit im Median 20 Lebenstagen ein signifikant höheres Erkrankungsalter aufweist, als die anderen Erkrankungen. Ferner scheinen die präoperativen laborchemischen Entzündungsparameter einen wichtigen Hinweis auf die zugrunde liegende Erkrankung zu geben: Bei der NEC ist das CRP präoperativ nur moderat erhöht, während das Il-6 massiv angestiegen ist, was für einen hochakuten Prozess spricht. Im Gegensatz dazu ist das präoperative CRP bei der FIP stärker und das Il-6 geringer erhöht. Bei der meconium disease und bei einem Volvulus liegt das CRP erwartungsgemäß im Normbereich, da es sich bei beiden Erkrankungen um nichtentzündliche Genesen handelt. Zusätzlich ist bei der NEC präoperativ der Blutlaktatwert häufig massiv erhöht. Bei spärlicher Datenlage wurde hier aber auf die Berechnung der Signifikanz verzichtet.

Bei der Untersuchung der Kinder scheinen für ein positives outcome, sprich keine weitere Laparotomie oder lediglich ein geplanter Zweit-Eingriff (in der Regel zum Stomaverschluss) zu sprechen: 5-Minuten APGAR >5, Erkrankungsbeginn am ersten Lebenstag oder nach der zweiten Lebenswoche, sowie mäßige Il-6-Erhöhung von <400ng/dl. Hinweise für ein negatives outcome im Sinne von einer oder mehreren Relaparotomien bzw. letalem Ausgang scheinen ein Gestationsalter von <25 SSW zu sein. Außerdem sind Körpertemperaturinstabilität mit Temperaturen von unter

36,4°C oder über 40,0°C als Prädiktoren für ein negatives outcome anzusehen. Kinder mit aus kinderchirurgischer Sicht postoperativ kompliziertem Verlauf hatten präoperativ signifikant häufiger eine Azidose mit einem pH von im Mittel 7,252 sowie ein erhöhtes Blut-Laktat. Bei den postoperativ erhobenen Daten dient ein auftretendes kapillary-leak-syndrom als signifikanter Indikator für einen letalen Ausgang. 70,6% der verstorbenen Kinder erlitten postoperativ diese Komplikation. Wichtig ist die Prävention des akuten Abdomen, da es trotz extremer medizinischer Fortschritte immer noch mit hohen Komplikationen verbunden ist. Einzig zur Prävention der NEC, welche sich am ehesten durch ein Zusammenspiel von Motilitätsstörung, bakterielle Inbalance im Darmlumen und intestinaler Ischämie im unreifen Darm entwickelt gibt es veröffentlichte Studien. Diese zeigen eine protektive Wirkung von optimaler Oxygenisierung, Muttermilchfütterung, Arginin-Supplementation, Zufütterung von Probiotika sowie die simultane enterale Gabe von IgG und IgA (10, 73, 74, 76-78).

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Röntgenbild eines Kindes mit fortgeschrittener NEC	Seite 12
Abbildung 1.2: Intraoperativer Situs eines Kindes mit fortgeschrittener NEC....	Seite 14
Abbildung 1.3: Intraoperativer Situs eines Kindes mit FIP.....	Seite 15
Abbildung 1.4: Röntgenbild eines Kindes mit FIP.....	Seite 17
Abbildung 1.5: Intraoperativer Situs eines Kindes mit meconium disease.....	Seite 20
Abbildung 1.6: Röntgenbild eines Kindes mit Volvulus.....	Seite 25
Abbildung 1.7: Intraoperativer Situs eines Kindes mit Volvulus.....	Seite 26
Abbildung 4.1: Boxplott APGAR nach 1 Lebensminute.....	Seite 35
Abbildung 4.2: Boxplott Erstbeschreibung in LT zu Diagnose.....	Seite 41
Abbildung 4.3: Boxplott CRP(mg/dl) präOP	Seite 43
Abbildung 4.4: Boxplott Il-6 (ng/l) präOP	Seite 45
Abbildung 4.5: Kreisdiagramm outcome	Seite 50
Abbildung 4.6: Boxplott Erstbeschreibung in LT zu outcome	Seite 57
Abbildung 5.1: Klinisches Bild eines VLBW infants mit akutem Abdomen.....	Seite 80

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Stadieneinteilung der NEC nach Martin J. Bell (35).....	Seite 13
Tabelle 3.1: Anzahl der Kinder pro kinderchirurgisch gestellter, OP-bedürftiger Diagnosen.....	Seite 29
Tabelle 3.2: Anzahl der Operationen pro Kind.....	Seite 29
Tabelle 4.1: Gestationsalter (SSW) pro Diagnose.....	Seite 33
Tabelle 4.2: Geburtsgewicht (g) pro Diagnose.....	Seite 33
Tabelle 4.3: Geschlechterverteilung pro Diagnose.....	Seite 34
Tabelle 4.4: APGAR nach 1er Lebensminute pro Diagnose.....	Seite 34
Tabelle 4.5: APGAR nach 5 Lebensminuten pro Diagnose.....	Seite 35
Tabelle 4.6: APGAR nach 10 Lebensminuten pro Diagnose.....	Seite 36
Tabelle 4.7: Nabelschnur-pH pro Diagnose.....	Seite 36
Tabelle 4.8: CRP (mg/dl) am ersten Lebenstag pro Diagnose.....	Seite 37
Tabelle 4.9: Verteilung weiterer Diagnosen.....	Seite 38
Tabelle 4.10: Verteilung PDA pro Diagnose.....	Seite 39
Tabelle 4.11: Verteilung Plazentagewichtspersentilen.....	Seite 39

Tabelle 4.12 Erstbeschreibung akutes Abdomen (LT) zu Diagnose.....	Seite 41
Tabelle 4.13 CRP (mg/dl) präoperativ.....	Seite 43
Tabelle 4.14 Leukozyten/ nl präoperativ.....	Seite 44
Tabelle 4.15: Il-6 (ng/l) präoperativ.....	Seite 45
Tabelle 4.16: BZ (mg/dl) präoperativ.....	Seite 46
Tabelle 4.17: Thrombozyten/ nl präoperativ.....	Seite 47
Tabelle 4.18: pH kapillär präoperativ.....	Seite 47
Tabelle 4.19: Laktat (mg/dl) präoperativ.....	Seite 48
Tabelle 4.20: Verteilung kinderchirurgische Diagnose zu outcome.....	Seite 51
Tabelle 4.21: Verteilung kinderchirurgische Diagnose zu Anzahl der OPs....	Seite 51
Tabelle 4.22: Gestationsalter (SSW) pro outcome.....	Seite 52
Tabelle 4.23: Geburtsgewicht (g) pro outcome.....	Seite 52
Tabelle 4.24: Geschlechterverteilung pro outcome.....	Seite 53
Tabelle 4.25: Mehrlinge pro outcome	Seite 53
Tabelle 4.26: APGAR nach 1er Lebensminute pro outcome.....	Seite 54
Tabelle 4.27: APGAR nach 5 Lebensminuten pro outcome.....	Seite 54
Tabelle 4.28: APGAR nach 10 Lebensminuten pro outcome.....	Seite 55
Tabelle 4.29: Nabelschnur-pH pro outcome.....	Seite 55
Tabelle 4.30: CRP(mg/dl) am ersten Lebenstag pro outcome	Seite 56
Tabelle 4.31: Erstbeschreibung (LT) pro outcome	Seite 57
Tabelle 4.32: OP-Alter (LT) pro outcome.....	Seite 58
Tabelle 4.33: Verteilung outcome nach jeder OP	Seite 59
Tabelle 4.34: Körpertemperatur (°C) präoperativ pro outcome	Seite 59
Tabelle 4.35: CRP (mg/dl) präoperativ pro outcome	Seite 61
Tabelle 4.36: Leukozyten (/nl) präoperativ pro outcome.....	Seite 62
Tabelle 4.37: Il-6 (ng/l) präoperativ pro outcome.....	Seite 63
Tabelle 4.38: BZ (mg/dl) präoperativ pro outcome	Seite 64
Tabelle 4.39: pH präoperativ pro outcome	Seite 64
Tabelle 4.40: Laktat präoperativ pro outcome.....	Seite 65
Tabelle 4.41: Kapillary leak-Syndrom postoperativ pro outcome	Seite 65
Tabelle 5.1: Zu erwartende Befundkombination pro Krankheitsbild	Seite 70
Tabelle 5.2: Laborchemische Entzündungsparameter vor jeder OP mit outcome nach der jeweiligem OP.....	Seite 74
Tabelle 5.3: zu erwartende Befundkombination pro outcome	Seite 76

9. Literaturverzeichnis

1. de la Hunt The acute abdomen in the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med*, *11(3)*: 191-197, 2006 Jun.
2. Blakely ML, L. K., McDonald S, et al.; NEC Subcommittee of the NICHD Neonatal Research Network. 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)*: 984-989, 2005 Jun.
3. Network, T. C. N. Variations in Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Canadian Neonatal Intensive Care Units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, *39(4)*: 366-372., 2004 Oct.
4. Moss RL, D. R., Barnhart DC, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med.*, *354(21)*: 2225-2234, 2006 May 25.
5. Kimura K, L.-B. V. Bilious vomiting in the newborn: rapid diagnosis of intestinal obstruction. *Am Fam Physician.*, *61(9)*: 2791-2798, 2000 May 1.
6. Adesanya OA, O. S. T., Turner CS, Amoroso RM, Morgan TM, Aschner JL. Intestinal perforation in very low birth weight infants: growth and neurodevelopment at 1 year of age. *J Perinatol*, *25(9)*: 583-589, 2005 Sep.
7. Brzezinska R Intestinal emergencies in newborn infants. *Radiologe*, *37(6)*: 432-438, 1997 Jun.
8. Flake, A. W. Necrotizing enterocolitis in preterm infants--is laparotomy necessary? *N Engl J Med.*, *354(21)*: 2275-2276, 2006 May 25.
9. Guthrie SO, G. P., Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol*, *23(4)*: 278-285, 2003 Jun.
10. Vieira MT, L. J. Factors associated with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr (Rio J)*, *79(2)*: 159-164, 2003 Mar-Apr.
11. Chung DH, E. R., Kim S, Owens-Stovall S, Hernandez A, Kelly DR, Evers BM. Molecular mechanisms contributing to necrotizing enterocolitis. *Ann Surg.*, *233(6)*: 835-842, 2001 Jun.
12. Rowe MI Necrotizing Enterocolitis in: *Pediatric Surgery*, 4 edition, Vol. 2, p. 944-956: Year Book Medical Publ., 1986.
13. Agerty HA, Z. A. J., Shollenberger C.L. A case of perforation of the ileum in a newborn infant with operation and recovery. *J. Pediatr.*, *22:233*, 1943.
14. Santulli TV, S. J., Heird WC, Gongaware RD, Wigger J, Barlow B, Blanc WA, Berdon WE. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. *Pediatrics*, *55(3)*: 376-387, 1975 Mar.

15. Boccia D, S. I., Lana S, Moro ML. Nosocomial necrotising enterocolitis outbreaks: epidemiology and control measures. *Eur J Pediatr*, *160(6)*: 385-391., 2001 Jun.
16. Hagemann C, B. T. Nekrotisierende Enterokolitis. *In*: S. M. Kraemer R (ed.), *Berner Datenbuch Pädiatrie*, Vol. 6. Auflage, pp. 289-290, 2005.
17. Kliegman RM, F. A. Neonatal necrotizing enterocolitis: a nine-year experience. *Am J Dis Child.*, *135(7)*:: 603-607., 1981 Jul.
18. Lemons JA, B. C., Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, *107(1)*: E1, 2001 Jan.
19. Kanto WP Jr, W. R., Breart GL, Zierler S, Purohit DM, Peckham GJ, Ellison RC. Perinatal events and necrotizing enterocolitis in premature infants. *Am J Dis Child.*, *141(2)*: 167-169, 1987 Feb.
20. Kucera J, M. D. The incidence of serious complications in neonates with birth weight < 1,500 g in the Czech Republic (in the period 2000-2002). *Ceska Gynekol*, *69 Suppl 1*: 82-85., 2004 Dec.
21. Blakely ML, T. J., Lally KP, et al.; NICHD Neonatal Research Network. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation in extremely low birth weight infants: outcomes through 18 months adjusted age. *Pediatrics*. *117(114)*:e680-117., 2006 Apr.
22. McGrady GA, R. P., Istre GR, Jason JM, Holman RC, Evatt BL An outbreak of necrotizing enterocolitis. Association with transfusions of packed red blood cells. *Am J Epidemiol*, *126(6)*: 1165-1172, 1987 Dec.
23. Hoy C, M. M., MacKay P, Godwin PG, Langdale V, Levene MI. Quantitative changes in faecal microflora preceding necrotising enterocolitis in premature neonates. *Arch Dis Child*, *65(10 Spec No)*: 1057-1059, 1990 Oct.
24. Powell J, B. M., Pare C, Gaidry ML, Cabana D, Patriquin H. Necrotizing enterocolitis. Epidemic following an outbreak of *Enterobacter cloacae* type 3305573 in a neonatal intensive care unit. *Am J Dis Child.*, *134(12)*: 1152-1154, 1980 Dec.
25. de Gamarra E, H. P., Moriette G, Murat I, Relier JP Necrotizing enterocolitis in full-term newborns. *Biol Neonate.*, *44(3)*: 185-192, 1983.
26. Kliegman Neonatal necrotizing enterocolitis: implications for an infectious disease. *Pediatr Clin North Am.*, *26(2)*: 327-344, 1979 May.
27. Gortner L, L. J., Pohlandt F, Bartmann P, Kelsch G Necrotizing enterocolitis: a 12-year retrospective study. *Klin Padiatr*, *207(1)*: 28-33, 1995 Jan-Feb.
28. Holman RC, S. B., Clarke MJ, Glass RI The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am J Public Health*, *87(12)*: 2026-2031, 1997 Dec.

29. Hung FC, H. C., Huang SC, Hsieh CS, Chuang JH. Necrotizing enterocolitis in newborn: nine years' experience. *Changgeng Yi Xue Za Zhi*, *20(1)*: 29-33, 1997 Mar.
30. Wu CH, T. P., Chou HC, Tang JR, Chan WK, Tsou KI. Necrotizing enterocolitis complicated with perforation in extremely low birth-weight premature infants. *Acta Paediatr Taiwan*, *43(3)*: 127-132, 2002 May-Jun.
31. Wilson R, K. W. J., McCarthy BJ, Burton A, Lewin P, Feldman RA. Age at onset of necrotizing enterocolitis: an epidemiologic analysis. *Pediatr Res*, *16(1)*: 82-85, 1982 Jan.
32. Porat R, B. N. Cocaine: a risk factor for necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.*, *11(1)*: 30-32, 1991 Mar.
33. Coates EW, K. M., Croitoru DP, Buescher ES Distinctive distribution of pathogens associated with peritonitis in neonates with focal intestinal perforation compared with necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*, *116(2)*: e241-246, 2005 Aug.
34. Resch B, M. J., Kuttinig-Haim M, Reiterer F, Ritschl E, Muller W Spontaneous gastrointestinal perforation in very-low-birth-weight infants--a rare complication in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Surg Int.*, *13(2-3)*: 165-167, 1998 Mar.
35. Bell MJ, T. J., Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.*, *187(1)*: 1-7, 1978 Jan.
36. Ein SH, M. D., Girvan D Peritoneal drainage under local anesthesia for perforations from necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.*, *12(6)*: 963-967, 1977 Dec.
37. Camberos A, P. K., Applebaum H. Laparotomy in very small premature infants with necrotizing enterocolitis or focal intestinal perforation: postoperative outcome. *J Pediatr Surg.*, *37(12)*: 1692-1695, 2002 Dec.
38. Okuyama H, K. A., Oue T, Kuroda S, Ikegami R, Kamiyama M. A comparison of the clinical presentation and outcome of focal intestinal perforation and necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight neonates. *Pediatr Surg Int.*, *18(8)*: 704-706, 2002 Dec.
39. Mintz AC, A. H. Focal gastrointestinal perforations not associated with necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr Surg.*, *28(6)*: 857-860, 1993 Jun.
40. Meyer CL, P. N., Roback SA. Spontaneous, isolated intestinal perforations in neonates with birth weight less than 1,000 g not associated with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.*, *26(6)*: 714-717, 1991 Jun.
41. Attridge JT, H. A., Gurka MJ, Griffin MP, McGahren ED, Gordon PV Discharge outcomes of extremely low birth weight infants with spontaneous intestinal perforations. *J Perinatol.*, *26(1)*: 49-54, 2006 Jan.

42. Attridge JT, C. R., Walker MW, Gordon PV New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set: (2) two populations of patients with perforations. *J Perinatol.*, *26(3)*: 185-188, 2006 Mar.
43. Gordon P, R. J., Sawin R, Thomas S, Woodrum D. Early postnatal dexamethasone increases the risk of focal small bowel perforation in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.*, *19(8 Pt 1)*: 573-577, 1999 Dec.
44. Kawase Y, I. T., Arai H, Uga N. Gastrointestinal perforation in very low-birthweight infants. *Pediatr Int.*, *48(6)*: 599-603, 2006 Dec.
45. Paquette L, F. P., Ramanathan R, Seri I. Concurrent use of indomethacin and dexamethasone increases the risk of spontaneous intestinal perforation in very low birth weight neonates. *J Perinatol.*, *26(8)*: 486-492, 2006 Aug.
46. Dimmitt RA, M. R. Meconium diseases in infants with very low birth weight. *Semin Pediatr Surg.*, *9(2)*: 79-83, 2000 May.
47. Greenholz SK, P. C., Wesley JR, Marr CC. Meconium obstruction in markedly premature infant. *J Pediatr Surg.*, *31(1)*: 117-120, 1996 Jan.
48. Garza-Cox S, K. S., Angel CA, Thompson LL, Swischuk LE. Meconium obstruction in the very low birth weight premature infant. *Pediatrics.*, *114(1)*: 285-290, 2004 Jul.
49. Emil S, N. T., Sills J, Padilla G. Meconium obstruction in extremely low-birth-weight neonates: guidelines for diagnosis and management. *J Pediatr Surg.*, *39(5)*: 731-737, 2004 May.
50. Nagar H Meconium ileus--is a single surgical procedure adequate? *Asian J Surg.*, *29(3)*: 161-164, 2006 Jul.
51. Emil S Meconium obstruction in the very low birth weight premature infant. *Pediatrics.*, *114(5)*: 1367, 2004 Nov.
52. Makino K, K. S., Mori M, Amamoto Y, Matsumoto A, Mori H, Hayashi K. Primary ileal volvulus in neonates: radiologic findings in two cases. *Radiat Med.*, *18(4)*: 257-259, 2000 Jul-Aug.
53. Peitz HG Volvulus in childhood. *Radiologe.*, *37(6)*: 439-445, 1997 Jun.
54. Schweizer P Besondere operative Gebiete: Kinderchirurgie. *In: W. K. Hirner A (ed.), Chirurgie Schnitt für Schnitt*, 1 edition, pp. 838-853. Stuttgart, New York, 2004.
55. Patino MO, M. M. Utility of the sonographic whirlpool sign in diagnosing midgut volvulus in patients with atypical clinical presentations. *J Ultrasound Med.*, *23(3)*: 397-401, 2004 Mar.
56. Völzer Heike Appendizitis im Kindesalter - Versuch eines retrospektiven multizentrischen Vergleiches in Mecklenburg-Vorpommern. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin (Dr.med.) der Erst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, pp. 12-13, 2001.

57. Sitzmann FC Referenzwerte des Kindesalters. *In: Sitzmann FC (ed.), Pädiatrie*, pp. 963-968, 2002.
58. Thomas L Labor und Diagnose, TH-Books Verlagsgesellschaft Frankfurt/Main, 1998.
59. Jacobs DS, D. W., Finley PR, Horvat RT, Kasten BL, Tilzer LL Laboratory test handbook, 3rd edition edition, 1994.
60. Cobb BA, C. W., Ambalavanan N. Gastric residuals and their relationship to necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.*, *113(1 Pt 1)*: 50-53, 2004 Jan.
61. Abubacker M, Y. C., Lamont G. Peri-operative blood lactate concentrations in pre-term babies with necrotising enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg.*, *13(1)*: 35-39, 2003 Feb.
62. Baird R, P. P., St Vil D, Dube S, Laberge JM. The role of laparotomy for intestinal perforation in very low birth weight infants. *J Pediatr Surg.*, *41(9)*: 1522-1525, 2006 Sep.
63. Nishimoto N Interleukin 6: from bench to bedside. *Nature Clin. Pract. Rheumatol.* *2*, 2006.
64. Ng PC, e. a. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr.*, *18*, 2006.
65. Kröger J-C, H. K. Akute mesenteriale Ischämie: Management und radiologische Intervention in der Therapie akuter arterieller Verschlüsse und venöser Thrombosen. *Chir Gastroenterol*, *22*: 17-24, 2006 March.
66. Sonntag J, W. M., Waldschmidt J, Wit J, Obladen M. Multisystem organ failure and capillary leak syndrome in severe necrotizing enterocolitis of very low birth weight infants. *J Pediatr Surg.*, *33(3)*: 481-484, 1998 Mar.
67. Martínez-Ferro M, B. H., Figueroa M. Ladd laparoscopic procedure in the neonate. *Cir Pediatr.*, *19(3)*: 182-184, 2006 Jul.
68. Seymour NE, A. D. Laparoscopic treatment of intestinal malrotation in adults. *JSLs*, *9(3)*: 298-301, 2005 Jul-Sep.
69. Al-Qahtani AR, A. H. Minimal access surgery in neonates and infants. *J Pediatr Surg.*, *41(5)*: 910-913, 2006 May.
70. Richardson DK, C. J., Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr.*, *138(1)*: 92-100, 2001 Jan.
71. Ehrlich PF, S. T., Short BL, Hartman GE. Outcome of perforated necrotizing enterocolitis in the very low-birth weight neonate may be independent of the type of surgical treatment. *Am Surg.*, *67(8)*: 752-756, 2001 Aug.

72. Cass DL, B. M., Patel DL, Nuchtern JG, Minifee PK, Wesson DE. Peritoneal drainage as definitive treatment for neonates with isolated intestinal perforation. *J Pediatr Surg.*, *35(11)*: 1531-1536, 2000 Nov.
73. Kliegman, R. The relationship of neonatal feeding practices and the pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics.*, *111(3)*: 671-672, 2003 Mar.
74. Amin HJ, Z. S., McMillan DD, Fick GH, Butzner JD, Parsons HG, Scott RB. Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. *J Pediatr.*, *140(4)*: 425-431, 2002 Apr.
75. Lin HC, S. B., Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, Oh W. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.*, *115(1)*: 1-4, 2005 Jan.
76. Grave GD, N. S., Walker WA, Moss RL, Dvorak B, Hamilton FA, Higgins R, Raju TN. New Therapies and Preventive Approaches for Necrotizing Enterocolitis: Report of a Research Planning Workshop. *Pediatr Res.*, 2007 Jul 24.
77. Bell EF Preventing necrotizing enterocolitis: what works and how safe? *Pediatrics.*, *115(1)*: 173-174, 2005 Jan.
78. Horton KK Pathophysiology and current management of necrotizing enterocolitis. *Neonatal Netw.*, *24(1)*: 37-46, 2005 Jan-Feb.

10. Danksagung

Ich möchte Herrn Prof. Dr. med. H. Mau für die Ermöglichung dieser Arbeit und die freundliche Überlassung des Themas danken.

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei der Betreuerin dieser Arbeit, Frau Dr. med. P. Degenhardt, für ihre unendliche Geduld bedanken und dafür, dass sie stets ein offenes Ohr für mich hatte. Man kann sich kaum eine bessere Betreuung vorstellen.

Ferner möchte ich allen Kinderchirurgen der Klinik für Kinderchirurgie der Charité danken, da sie mein Interesse an diesem Fach während einer Famulatur geweckt und während des PJs noch verstärkt haben.

Für die Motivation gegen Ende dieser Arbeit möchte ich besonders Herrn Dr. med. G. Rückert und Herrn Dr. med. M. Knop danken.

Nicht zu letzt gilt mein herzlichster Dank meiner Familie, speziell meinen Eltern und meiner Schwester, die mir dies alles ermöglicht haben. Ich danke für die fortwährende Unterstützung und das fast unendliche Verständnis während der vielen Arbeitsstunden im Laufe des Studiums und während der Anfertigung der Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt Andi, der mich motiviert hat, mir tatkräftig zur Seite gestanden hat und mir Halt gibt und mit seiner Liebe mein Leben bereichert.

Ohne Euch wäre dies alles nicht möglich gewesen.

Außerdem danke ich allen, die ich an dieser Stelle vergessen habe zu erwähnen, die aber trotzdem maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

11. Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12. Erklärung

„Ich, Jennyver-Tabea Schröder, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: 10Jahresanalyse des akuten Abdomen beim VLBW unter besonderer Berücksichtigung von Risikofaktoren und outcome selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift