

Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie

Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. Henne-Bruns

Sektion Kinderchirurgie

Komm. Leiter: PD Dr. Serra

**Outcome von extrem frühgeborenen Kindern mit und ohne
Darmperforation in Bezug auf die Lebensqualität und subjektive
Zufriedenheit. Analyse von 2004 bis 2014.**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Universität Ulm

Janina Hahne

Würzburg

2020

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr. Alexandre Serra

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Daniel Steinbach

Tag der Promotion: 15.10.2021

Für meine Familie,

insbesondere für meine Omi, die immer für mich da war

und für meinen Opi, der hoffentlich stolz von oben auf mich hinabblickt

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
2 Material und Methoden	6
2.1 Patientenkollektiv	6
2.2 Studiendesign	7
2.3 Datenauswertung und Statistik	14
3 Ergebnisse	15
3.1 Inzidenz und Letalität	15
3.2 Schwangerschaftsverlauf	17
3.3 Geburt	19
3.4 Postnataler Verlauf	26
3.5 Klinischer Verlauf bis zur Operation	34
3.6 Diagnostik	39
3.7 Begleiterkrankungen	40
3.8 Therapie	42
3.9 Intensivstationärer Aufenthalt nach Operation	52
3.10 Postoperativer Nahrungsaufbau	54
3.11 Intraoperative Komplikationen	55
3.12 Postoperative Komplikationen	56
3.13 Entlassung	57
3.14 Fragebogen	59
3.15 Langzeitverlauf	69
3.16 Lebensqualitätsbefragung	77
4 Diskussion	81
4.1 Inzidenz	81

4.2	Mortalität	82
4.3	Schwangerschaft	83
4.4	Geburt	85
4.5	Postnataler Status des Neugeborenen.....	87
4.6	Bildgebung	95
4.7	Therapie.....	96
4.8	Risikofaktoren vor und während der Schwangerschaft.....	102
4.9	Langzeitverlauf und Lebensqualität	107
4.10	Lebensqualität	110
4.11	Schlussfolgerung	112
4.12	Limitation	114
5	Zusammenfassung.....	115
6	Literaturverzeichnis	117
7	Anhang	126
7.1	Abbildungsverzeichnis	126
7.2	Tabellenverzeichnis	132
7.3	Modifizierter Schwangerschaftsfragebogen	135
7.4	Fragebogen Nachuntersuchung	154
7.5	Fragebogen zur Lebensqualität	160
	Danksagung	173
	Lebenslauf	174

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
CMV	Cytomegalievirus
CPAP	continous positive airway pressure
DIC	disseminated intravascular coagulation
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	Fresh Frozen Plasma
FIP	Fokale intestinale Perforation
HFO	high frequency oscillation
ICD	(engl.): International Classification of Disease
IRDS	(engl.): Infant respiratory distress syndrome
NEK	Nekrotisierende Enterokolitis
NEKp	Nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation
OP	Operation
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswochen
TK	Thrombozytenkonzentrat
U-Heft	Untersuchungsheft
vs.	(lat.): versus

1 Einleitung

Die fokale intestinale Perforation (FIP) und die nekrotisierende Enterokolitis (NEK) sind schwerwiegende Erkrankungen, die vor allem Kinder mit extrem niedrigem Geburtsgewicht betreffen (Wadhawan R, et al., 2014). Insbesondere frühgeborene Kinder (<37. SSW) entwickeln diese Erkrankung (Stanford A, et al., 2002). In seltenen Fällen können auch reifgeborene Kinder betroffen sein, dann aber normalerweise als sekundäre Erscheinung bei angeborenen Erkrankungen z. B. des Herzens (Zani A, et al., 2015).

Die NEK ist die häufigste und am häufigsten letal verlaufende Erkrankung des gastrointestinalen Trakts bei Frühgeborenen und möglicherweise auch bei reifgeborenen Kindern (Stanford A, et al., 2002). Erste Berichte über Kinder mit NEK gab es schon im 19. Jahrhundert. Deren Pathologie wurde erstmals von Schmidt und Quasier als `Enterocolitis ulcerosa necroticans` im Jahre 1952 beschrieben (Zani A, et al., 2015).

Die Inzidenz verhält sich umgekehrt proportional zu Geburtsgewicht und Alter. 0,1-0,3 % aller Neugeborenen erkranken, davon bis zu 15 % mit <1500g bei Geburt (Genzel-Boroviczény O, et al., 2010).

Die NEK ist die häufigste kinderchirurgische Notfallsituation bei Frühgeborenen und tritt meistens im Alter von 14-21 Tagen auf. Es handelt sich dabei um eine Entzündung des Darms, die nur postnatal auftritt und unterschiedliche Ausmaße annehmen kann (Genzel-Boroviczény O, et al., 2010). Die Mortalität beträgt zwischen 10 und 50 % je nach Krankheitsausmaß und kann bei besonders schweren Krankheitsverläufen mit Beteiligung des gesamten Darms auf bis zu 70 % ansteigen (Stanford A, et al., 2002).

Die Ätiologie ist noch weitestgehend unbekannt. Es gibt einige Vermutungen und Theorien zu der Entstehung einer NEK. Ursachen können virale oder bakterielle Infektionen, sowie eine Vorschädigung der Darmwand durch Minderperfusion, Hypoxämie oder toxische Schadstoffe sein (Kerbl R, et al., 2016). Die Rolle von CMV Infektion und oxidativem Stress auf die Entwicklung der NEK wird aktuell in unserer Arbeitsgruppe der Kinderchirurgie Ulm getestet. Man geht davon aus, dass

durch diese Ursachen eine Perfusions- bzw. Oxygenierungsstörung des betroffenen Areals vorliegt, was zu einer lokalen Ischämie führt und die natürliche Integrität der Darmwand stört. Dadurch können potenziell pathogene Keime invadieren, welche dann an dieser Stelle eine Entzündungsreaktion auslösen. Dies führt zu einer disseminierten oder fleckförmigen entzündlichen Nekrose mit nachfolgender Durchwanderungsperitonitis und Sepsis (Kerbl R, et al., 2016). Eine weitere Ursache für die lokale Entzündung könnte die Tatsache sein, dass Nahrung auf den noch unreifen Darm trifft. Als Folge der entzündlichen Reaktion kontrahieren zusätzlich die Gefäße, was zu einer zusätzlichen Verschärfung der ischämischen Situation führt (Zhang H, et al., 2013).

Abzugrenzen ist die NEK von der FIP, die ebenfalls eine chirurgische Pathologie darstellt, allerdings bei stärkerer Unreife auftritt und schon in den ersten Lebenstagen manifest wird. Die Entzündung ist auf einen kleinen Bereich begrenzt, eine systemische Entzündungsreaktion findet daraufhin seltener statt. Besteht der Verdacht auf eine Darmperforation kann präoperativ oftmals nicht eindeutig unterschieden werden, ob es sich um eine NEK oder eine FIP handelt. In den meisten Fällen liegt der Perforation eine NEK zu Grunde, die Perforation kann also in diesem Fall nicht mehr als eigenständiges Krankheitsbild angesehen werden. Circa 20 % der Kinder mit NEK entwickeln eine Perforation. Diese ist meistens multipel (Hyginus EO, et al., 2013).

Für die Diagnose bei krankheitsverdächtigen Neugeborenen benötigt man neben einer gewissen Erfahrung ein gutes Monitoring und sorgfältige Beobachtung. Die abdominalen Symptome sind weder spezifisch noch obligatorisch. Zu den Leitsymptomen zählen steigende Magenreste, galliger oder blutiger Mageninhalt, häufiges Erbrechen, blutige Stühle, sowie ein geblähtes, abwehrgespanntes, eventuell ödematöses Abdomen. Im fortgeschrittenen Stadium sind Zeichen der Sepsis zu bemerken. Die Uniklinik Ulm versucht durch striktes Anwenden von Leitlinien ein koordinierten Krankheits- und Therapieverlauf zu garantieren. Eines unserer Ziele ist es daher festzustellen, inwieweit sich unterschiedliche Behandlungsmethoden auf den Krankheitsverlauf und die spätere Entwicklung auswirken.

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der Bell-Klassifikation in drei Haupt- und sechs Unterstadien. Diese wurde nach den Kriterien von Bell und Mitarbeitern modifiziert

und von Walsh und Kliegman eingeteilt (Genzel-Boroviczény O, et al., 2010). Es handelt sich hierbei um eine weltweit angewendete und daher standardisierte Einteilung nach systemischen und abdominellen Symptomen sowie radiologischen und laborchemischen Befunden, welche eine auf den Ausprägungsgrad der NEK angepasste Therapieoptimierung ermöglicht. In Stadium 1 werden alle NEK-verdächtigen Fälle zusammengefasst, welche sich durch abdominelle Distention, geringgradigen Ileus und möglicherweise leichte systemische Zeichen präsentieren. Stadium 2 fasst definitiv diagnostizierte NEK Stadien zusammen, welche sich zusätzlich zu Stadium 1 durch fehlende Darmgeräusche, gastrointestinale Blutungen, ausgeprägtere systemische Beteiligung mit Azidose und Thrombozytopenie, sowie radiologisch sichtbare Pneumatosis intestinalis auszeichnen. Stadium 3 ist die schwerste Verlaufsform der NEK und beinhaltet eine ausgeprägte systemische Reaktion mit Sepsis, Hypotonie, Schock und disseminierter intravasaler Gerinnung. Röntgenologisch ist hier oft freie abdominelle Luft als Zeichen einer Darmperforation zu sehen. Die genaue Definition und die Erläuterung der BELL- Kriterien siehe Kapitel 3.5.3.2.



Abbildung 1: Verdacht auf NEK mit geröteter und gespannter Bauchwand in Vergleich zu totaler NEK mit Beteiligung des gesamten Darmes (Foto: Serra, Alexandre. Mit freundlicher Genehmigung durch die Eltern)

Als Basistherapie gelten Nahrungskarenz, Schmerztherapie, Mehrfachantibiose, Beatmung und Kreislauftherapie. In 30-60 % der Fälle ist eine chirurgische Therapie indiziert (Loh M, et al., 2001). Hier stehen den Chirurgen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Die klassische Therapie besteht aus Resektion des betroffenen Darmanteils und Stomaanlage. Da die maximal mögliche Länge des Darms erhalten werden soll und eine Resektion gewisse Risiken wie Dehydratation, Malnutrition und Malabsorption bis hin zum Kurzdarmsyndrom (Berman L, et al., 2011) birgt, gibt

es auch die Möglichkeit einer Laparotomie mit alleiniger Stomaanlage proximal des betroffenen Darmabschnitts. Weitere Maßnahmen sind die Resektion mit Anlage einer primären Anastomose, aber auch die alleinige Peritonealdrainage oder eine Second-look Operation, bei welcher 24-48 Stunden nach primärer Resektion und Spülung in einer erneuten Operation die Notwendigkeit einer weiteren Resektion beurteilt wird. Heute gibt es die Tendenz auf ein Stoma zu verzichten und eine primäre Anastomose anzulegen, um Stomakomplikationen wie Prolaps oder Strikturen zu vermeiden und die Risiken von Folgeoperationen mit möglicherweise erneut notwendigen Resektionen, wie zum Beispiel die Anus präter Rückverlagerung, zu minimieren. Welche chirurgische Therapie zur Anwendung kommt, wird sehr kontrovers diskutiert, da es keine allgemeinen Richtlinien gibt. Sie wird anhand Alter, Geburtsgewicht, Krankheitsausprägung und der Erfahrung des Operateurs entschieden. Postoperativ muss eine begrenzte Zeit parenteral Nahrung zugeführt werden. Die Dauer ist sehr breit gefächert und beträgt im Durchschnitt nach Laparotomie 15,5 Tage (Eicher C, et al., 2012). Ein Teil der Kinder kämpft lange mit Problemen bezüglich Ernährung, Verdauung und Wachstum, da die Resorption gestört ist und nicht selten ein Kurzdarmsyndrom vorliegt (Sparks EA, et al., 2016). Ein Viertel der Patienten mit NEK, vor allem chirurgisch behandelte Kinder, entwickeln eine oder mehrere Strikturen (Zani A, et al., 2015). Die Erkrankung birgt außerdem ein großes Risiko für eine verzögerte neurologische Entwicklung (Shah TA, et al., 2012). Wie die Kinder im Laufe der Zeit mit den Folgen der Krankheit und des operativen Eingriffes im Alltag zurechtkommen, wie sehr sie und ihre Eltern durch diese letztendlich belastet sind oder wie zufrieden sie mit dem Ergebnis der Therapie sind, ist durch statistische Daten bisher kaum erfasst. Wir wollen deshalb mit diesem Langzeit-Follow-up herausfinden, wie es um ihre Lebensqualität bestellt ist und ob bzw. inwiefern diese Kinder dauerhaft unter der Erkrankung leiden.

Unsere Hypothese:

Durch eine optimale klinische und chirurgische Behandlung haben Frühgeborene mit einer Darmperforation ein gleichwertiges Langzeitoutcome und eine vergleichbare Lebensqualität wie nicht operierte, nicht darmerkrankte Kinder gleichen Alters.

Fragestellungen:

1. Können die in der Literatur angegebenen Risikofaktoren, die zur Entstehung der NEK oder FIP führen, am Patientenkollektiv der Uniklinik Ulm bestätigt werden?
2. Besteht ein Zusammenhang mit prä-/perinataler Medikamenteneinnahme?
3. Können die in der Literatur angegebenen Inzidenzen, die Letalität und Mortalität am Patientenkollektiv der Uniklinik Ulm bestätigt werden?
4. Wie ist das Kurz-/Langzeitoutcome der in der Uniklinik Ulm behandelten NEK- und FIP-Kinder?
5. Ist das Kurz-/Langzeitoutcome der NEK/FIP-Kinder durch verbesserte Therapien in den letzten Jahren im Vergleich zu früheren Studien verändert?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In den Jahren 2004 bis 2014 wurden an der Uniklinik Ulm 76 Frühgeborene aufgrund einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEK), fokalen intestinalen Perforation (FIP) oder NEK mit Perforation (NEKp) behandelt. 80 % (N=61) der Kinder wurden einer chirurgischen Intervention unterzogen. 21 % (N=16) der Kinder sind an den Folgen der Erkrankung oder weiteren Begleiterkrankungen verstorben. Basierend auf den klinischen Daten ließen sich die Kinder in drei Gruppen einordnen, NEK ohne Perforation (N=27), NEK mit Perforation (N=37) und FIP (N=12). Das Patientenkollektiv wurde anhand der ICD10 Kodierungen P07.3 für Frühgeborene und speziell gemäß P77 für nekrotisierende Enterokolitis und P78.0 für Darmperforation in der Neugeborenenperiode aus der Datenbank der Uniklinik Ulm erfasst. Als klinische Kontrollgruppe dienten 30 Kinder zwischen 0 und 11 Jahren, welche sich aufgrund einer anderen klinischen Indikation in stationärer Behandlung in der Kinderchirurgie der Uniklinik Ulm befanden.

Eine genaue Beschreibung des Projektes lag im Dezember 2014 einer unabhängigen Ethikkommission der Universität Ulm zur Beratung vor, welche im März 2015 ihr Einverständnis zur Durchführung der Studie (Antrag Nr.13/15) gab.

2.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen in unsere Studie wurden alle frühgeborenen Kinder (<37. SSW), die in unserer Klinik wegen einer NEK, FIP oder NEK mit Perforation behandelt wurden. Differentialdiagnostisch unterschieden wurden diese Erkrankungen anhand von klinischen Symptomen, sowie laborchemischen, radiologischen und intraoperativen Befunden. Hierfür orientierten wir uns an den BELL- Kriterien, welche anhand bestimmter Parameter den Schweregrad der NEK abschätzen (siehe Kapitel 3.5.3.2.).

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen aus unserer Studie wurden alle Kinder, die ab der 37. SSW geboren wurden, sowie alle Frühgeborenen ohne eines der 3 oben genannten Krankheitsbilder. Zur klinischen Nachuntersuchung wurden alle Kinder eingeladen, welche zu diesem Zeitpunkt nicht verstorben waren (N=60). In der Kontrollgruppe wurden alle Kinder mit vorangegangenen Bauchoperationen oder schwerwiegenden Fehlbildungen ausgeschlossen.

2.2 Studiendesign

Diese Arbeit gliedert sich in einen retrospektiven und einen prospektiv klinischen Teilabschnitt.

1. Retrospektive Erfassung aller Frühgeborenen (<37. SSW) der Jahre 2004 bis 2014 mit dem Verdacht oder der bestätigten Diagnose einer nekrotisierenden Enterokolitis, sowie aller Frühgeborenen mit dem Verdacht oder der bestätigten Diagnose einer fokalen intestinalen Perforation nach Aktendurchsicht (Arztbriefe, OP- Berichte, Patientenkurven und weitere) der Uniklinik Ulm

2. Klinische Nachuntersuchung mit
 - Ausfüllen eines modifizierten Fragebogens zur ausführlichen Erhebung der Schwangerschaftsanamnese (siehe Anhang)
 - Klinische Untersuchung mit Sonografie des Abdomens
 - Befragung bezüglich Komplikationen und Folgen von Erkrankung und Operation sowohl darmspezifisch als auch in Bezug auf die allgemeine Entwicklung des Kindes (siehe Anhang)
 - Evaluation der Lebensqualität anhand der standardisierten KINDL Fragebögen (siehe Anhang)

Nachfolgendes Fluxogramm soll das Vorgehen unserer Studie verdeutlichen.

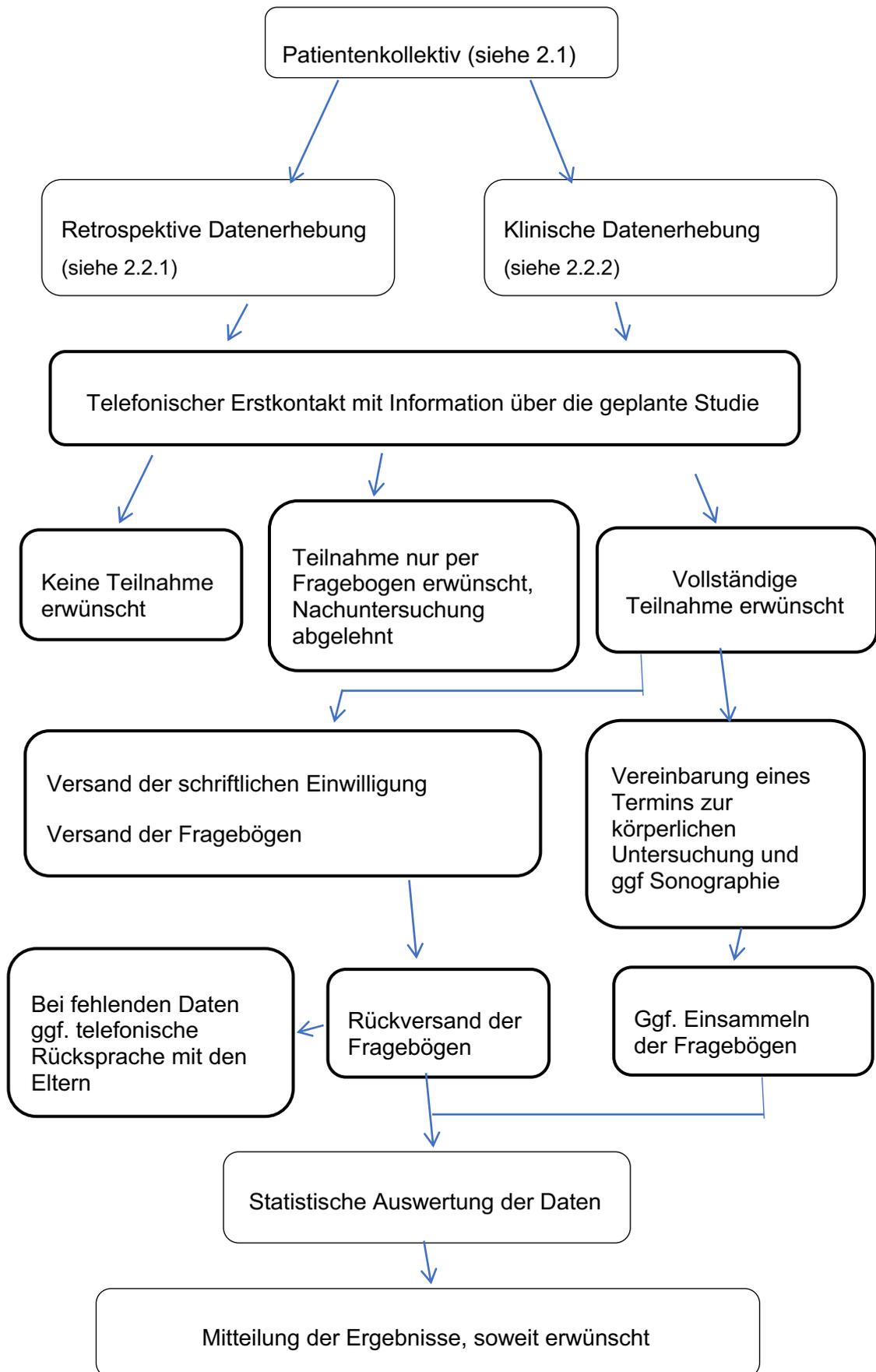


Abbildung 2: Fluxogramm des Studiendesigns

2.2.1 Retrospektive Datenerhebung

Anhand von Arztbriefen, Patientenkurven, OP-Kurven und weiteren Krankenakten konnten die relevanten Daten erhoben werden. Diese Daten wurden in einer Excel-Datei (Microsoft Excel®, Microsoft Inc., Seattle, WA) anonymisiert gespeichert. Wichtig waren dabei vor allem Daten über Geburt, postnataler Verlauf inklusive Komplikationen, operative Versorgung, intensivmedizinische Betreuung, Ernährung und weitere Begleiterkrankungen. Ursprünglich war geplant zusätzlich anhand des Bayley-Tests entwicklungsneurologische Daten über die Patienten zu erheben. Der Bayley-Test steht der Uniklinik Ulm seit dem Jahr 2006 zur Verfügung, wird aber erst seit dem Jahr 2008 standardisiert im sozialpädiatrischen Zentrum der Uniklinik Ulm angewendet. Hierfür müssen die Patienten an das SPZ zur Nachsorge angeschlossen sein. Da sich unsere Studie auf die Jahre 2004-2014 bezieht und nur ein geringer Teil der Kinder zur Nachsorge an das SPZ angeschlossen war, standen uns zu wenige Daten zur Verfügung, um diesen Test als glaubwürdige Evaluation der Lebensqualität in unsere Studie einzuschließen.

Folgende Hauptparameter wurden erhoben:

1. Schwangerschaft und Geburt
 - Auffälligkeiten in der Schwangerschaft
 - Lungenreifungsinduktion mit Glukokortikoiden
 - Geburtsmodus
 - Geburtsdatum mit Schwangerschaftswoche und Tag
 - Geburtsgewicht und Größe, bezogen auf die Perzentilenkurve
 - Komplikationen während der Geburt
 - Farbe des Fruchtwassers
 - Konnatale Infektion
 - APGAR Score

2. Klinischer Verlauf
 - Beatmungssituation inklusive Sauerstoffbedarf
 - Alter bei Symptombeginn
 - Symptome und Einteilung nach den BELL- Kriterien
 - Laborauffälligkeiten

- Medikamenteneinnahme VOR Eintritt der Erkrankung zur Risikostratifizierung
 - Operative oder konservative Behandlung
3. Ernährung
- Dauer von parenteraler, teilparenteraler und enteraler Ernährung, jeweils vor und nach den Operationen
 - Nahrungsmittel (Muttermilch, Formula-Nahrung oder anderes)
4. Operation und intensivmedizinische Betreuung
- Zeitpunkt der ersten und aller anschließenden Operationen
 - Anzahl der Operationen gesamt
 - OP- Methode
 - Intraoperative Befunde
 - Dauer der postoperativen Beatmung nach jeder OP
 - Dauer der intensivmedizinischen Betreuung
 - Zeitpunkt von Entlassung/Verlegung
 - Gewicht und Größe bei Entlassung
5. Komplikationen und Begleiterkrankungen
- Postnatale, intraoperative und postoperative Komplikationen
 - Begleiterkrankungen

2.2.2 Klinische Datenerhebung

Aktuelle Adressen und Telefonnummern der Patienten wurden anhand der Klinikdaten, des Telefonbuchs und unter Involvierung der zuständigen Meldeämter ermittelt. Es konnten insgesamt 40 der 76 Patienten ermittelt werden, die vorliegenden Daten waren größtenteils nicht mehr aktuell. Diese 40 Patienten wurden per telefonischem Erstkontakt über die Studie informiert. 6 Familien wünschten die Teilnahme nur per Fragebogen, 16 erklärten sich zur vollständigen Teilnahme an unserer Studie bereit.

Eine ausführliche Schwangerschafts- und Sozialanamnese der Mutter sowie ihres Partners wurde mithilfe des, von uns um einige Parameter modifizierten, Fragebogens des Studienpartners Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt der Universität Magdeburg erhoben (siehe Anhang).

Folgende Parameter wurden erhoben:

1. Schwangerschaftsanamnese

- Regelmäßigkeit der Vorsorge- und Ultraschalluntersuchungen
- Auffälligkeiten bei der Schwangerschaftsvorsorge
- Schwangerschaftswoche, in welcher die Schwangerschaft festgestellt wurde
- Komplikationen während der Schwangerschaft und bei Geburt
- Invasive und nicht invasive Pränataldiagnostik
- Alter der Mutter bei Schwangerschaft
- Vorrausgegangene Schwangerschaften inklusive Aborten und Fehl- bzw. Totgeburten
- Gewicht und Größe der Mutter vor und während der Schwangerschaft
- Regelmäßige Medikamenteneinnahme der Mutter vor und während der Schwangerschaft
- Nikotin-, Alkohol-, und Drogenkonsum vor und während der Schwangerschaft (Nikotinkonsum auch des Partners)
- Ernährung vor und während der Schwangerschaft
- Vorerkrankungen der Mutter
- Erkrankungen der Mutter während der Schwangerschaft, insbesondere Infektionen

2. Sexualanamnese

- Anzahl der Sexualpartner vor der Schwangerschaft
- Zeitspanne vor der Schwangerschaft, in der regelmäßiger Sexualkontakt zum Kindsvater bestand
- Verhütung vor der Schwangerschaft und hormonelle Verhütung während der ersten Wochen der Schwangerschaft

3. Sozialanamnese

- Herkunftsland der Eltern

- Berufliche Tätigkeit vor und während der Schwangerschaft beider Eltern
- Berufliches Risiko beider Eltern
- Wohnort vor und während der Schwangerschaft
- Wohnnähe zu Risikogebieten z.B. chemischer Industrie, Kernkraftwerken oder atomaren Endlagern, intensiver Landwirtschaft mit Sondermülldeponien oder Biomüllanlagen

4. Familienanamnese

- chronische Erkrankungen oder Fehlbildungen bei den Eltern
- chronische Erkrankungen oder Fehlbildungen bei Geschwisterkindern
- chronische Erkrankungen oder Fehlbildungen bei nahen Verwandten

Die Lebensqualitätsbefragung wurde anhand der KINDL®- Fragebögen (Ravens-Sieberer et al., 1998) (siehe Anhang) beurteilt, welche den Eltern ebenfalls per Post zugestellt wurden. Hier konnten alle Kinder ab 4 Jahren eingeschlossen werden. Zugeschickt wurden den Familien jeweils eine Kinderversion, individuell auf das Alter des Kindes angepasst, sowie eine Elternversion. Zusätzlich zum allgemeinen Lebensqualitätsfragebogen wurden die Familien gebeten den KINDL® Fragebogen Modul Erkrankung auszufüllen. Auch dieser ist an das Alter der Kinder angepasst. Als Vergleichsgruppe diente hier eine Normstichprobe von 3875 Kindern zwischen 3 und 6 Jahren und 4148 Kinder zwischen 7 und 10 Jahren (Ravens-Sieberer et al., 2007). Unser Projekt ist unter der ID Nummer 1031 für die Nutzung des KINDL- Fragebogens bei Anika Hauschild, B.A. Mitarbeiterin der KIDSCREEN Group Europe, Collaboration Center von Frau Prof. Dr. Ulrike Ravens-Sieberer, Research Unit Child Public Health University Medical Center Hamburg-Eppendorf Center for Obstetrics and Pediatrics, Department of Psychosomatics in Children and Adolescents registriert.

Für die klinische Nachuntersuchung wurde von uns ein standardisierter Fragebogen entworfen (siehe Anhang), nach welchem bei allen Untersuchungen strikt vorgegangen wurde, um die bestmögliche Ausgangssituation für statistische Vergleiche zu haben.

Erhoben wurden hierbei:

1. Allgemein

- Aktuelles Alter des Kindes

- Aktuelle Größe und Gewicht anhand der Perzentilenkurven
- Aktueller Entwicklungsstand (altersgerechter Besuch von Kindergarten/Schule)
- Schulische Leistung
- Notwendigkeit der besonderen Unterstützung des Kindes z.B. vom SPZ, Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, Psychologe
- Verlauf von Größe und Gewicht, sowie Auffälligkeiten der Entwicklung anhand des U-Heftes des Kinderarztes
- Körperliche Leistungsfähigkeit

2. Darmspezifisch

- Probleme bei der Nahrungsaufnahme
- Häufige Bauchschmerzen
- Mangelnder Appetit
- Nahrungsmittelunverträglichkeiten
- Diarrhoe, Obstipation
- Häufiges Erbrechen
- Starke Gewichtsschwankungen
- Schmerzen an der Narbe

Insbesondere wurden die Eltern nach ihrer subjektiven Einschätzung zur Entwicklung des Kindes befragt. Wert gelegt wurde hierbei auf die schulische Leistung, körperliche Leistungsfähigkeit sowie grob- und feinmotorische Fähigkeiten. Auch die subjektive Zufriedenheit über das Aussehen der Narbe sowie eventuell gewünschter kosmetischer Reoperationen und dadurch entstehender psychischer Probleme für das Kind, z.B. durch Hänseleien in Kindergarten oder Schule, wurden erfragt. Eltern und Arzt bewerteten außerdem das kosmetische Ergebnis der Operationsnarbe anhand der Schulnoten 1-6.

Bei der körperlichen Untersuchung wurde zuerst das äußere Erscheinungsbild des Kindes in Augenschein genommen und eventuelle Auffälligkeiten dokumentiert. Das Aussehen der Narbe, sowie deren Größe, Breite und Dicke, sowie eventuelle tastbare Faszienlücken wurden ebenfalls dokumentiert. Zur Komplettierung der Untersuchung wurde den Eltern daraufhin ein Ultraschall angeboten.

Hierbei wurde besonders geachtet auf:

- Lage des Darms, soweit einsehbar
- Peristaltik, soweit einsehbar
- Adhärente Darmschlingen
- Lage des Appendix, soweit einsehbar
- Faszienlücken oder Hernien
- Sonstige Besonderheiten

2.3 Datenauswertung und Statistik

Alle erhobenen Daten aus retrospektiver und klinischer Datenerfassung wurden mit Microsoft Office Excel 2011, sowie mit SPSS Statistics® von IBM (SPSS Inc., Armonk, NY) bearbeitet und ausgewertet. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Chi-Quadrat Tests, sowie bei kleinen Stichproben mit dem Fisher Exact-Test zur Überprüfung der Signifikanz. Zur Beurteilung der Signifikanz von Mittelwerten wurden entweder der ANOVA Test oder der t-Test angewendet. Das Konfidenzintervall lag bei 95 %, p- Werte $<0,05$ wurden als signifikant eingestuft.

3 Ergebnisse

3.1 Inzidenz und Letalität

3.1.1 Häufigkeit der Erkrankungen

In den Jahren 2004 bis 2014 wurden insgesamt 76 Frühgeborene mit einer nekrotisierenden Enterokolitis mit oder ohne Perforation oder einer fokal intestinalen Perforation an der Uniklinik Ulm behandelt. Dies verteilt sich zu 35,5 % auf Kinder mit einer nekrotisierenden Enterokolitis ohne Perforation (NEK), 15,8 % auf Kinder mit einer fokal intestinalen Perforation (FIP) und 48,7 % auf Kinder mit nekrotisierender Enterokolitis mit Perforation (NEKp). Die Inzidenz in den einzelnen Jahren 2004-2014 ist in Abbildung 3 dargestellt.

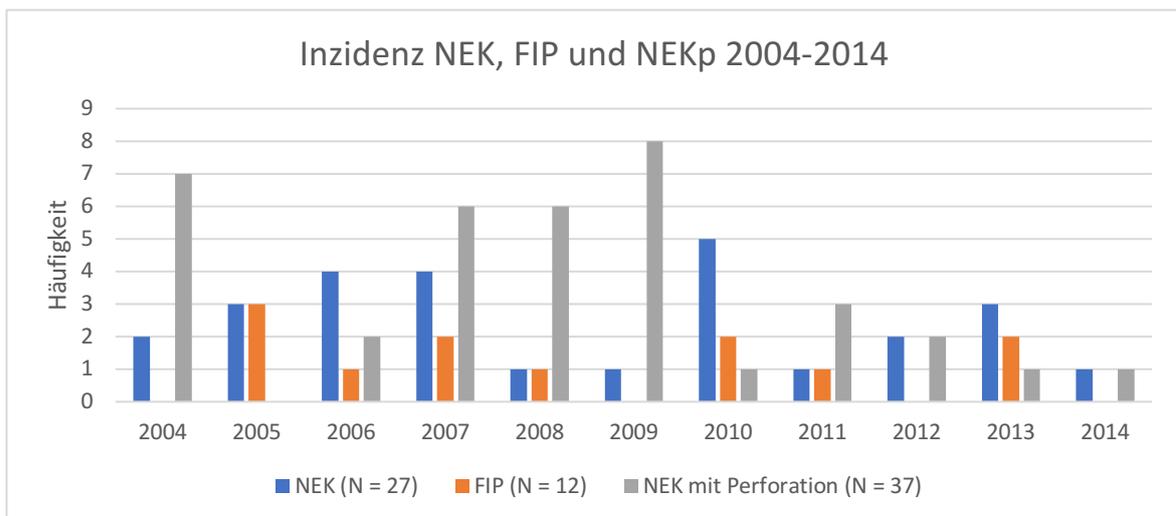


Abbildung 3: Anzahl der an einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEK), fokal intestinalen Perforation (FIP) oder nekrotisierenden Enterokolitis mit Perforation (NEKp) erkrankten Frühgeborenen in den Jahren 2004-2014 an der Uniklinik Ulm

3.1.2 Geschlechterverteilung

Von den 76 an der Uniklinik Ulm aufgrund einer der drei obig genannten Erkrankungen behandelten Kindern waren 64,5 % männlich und 35,5 % weiblich. Im Vergleich dazu wurden in der Stadt Ulm in den Jahren 2004-2014 27395 Geburten gemeldet, davon waren 51,3 % männliche Neugeborene und 48,7 %

weibliche Neugeborene. Die Unterschiede waren nicht signifikant. Die Verteilung der Geschlechter auf die einzelnen Erkrankungen zeigt Abbildung 4.

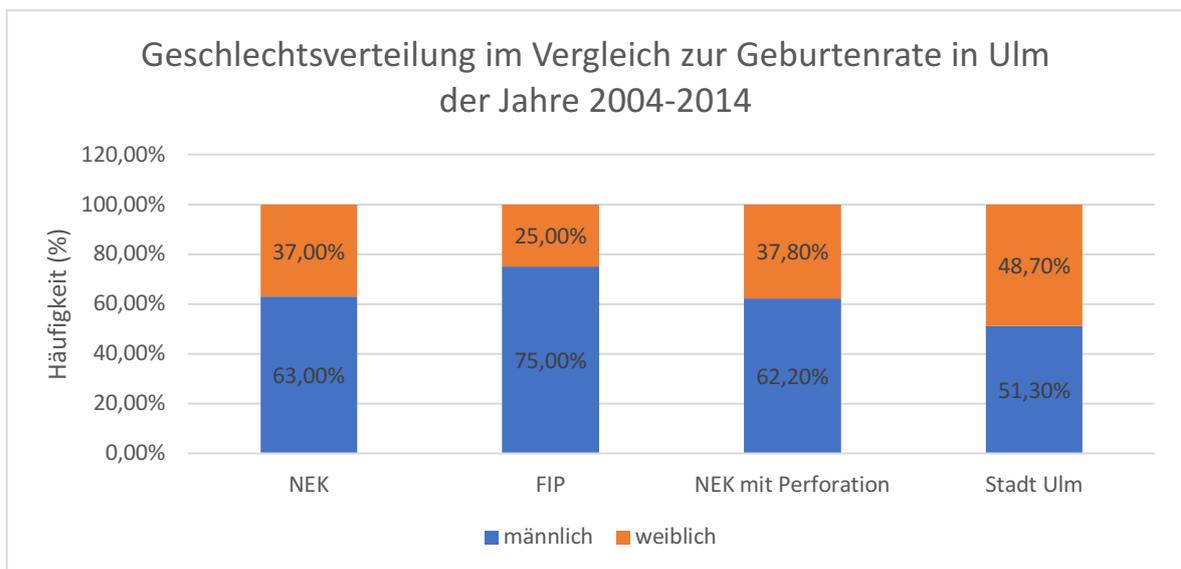


Abbildung 4: Prozentuale Geschlechtsverteilung der an einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEK), fokalen intestinalen Perforation (FIP) oder nekrotisierenden Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm erkrankten Kinder im Vergleich zur Geburtenrate in Ulm (2004-2014)

3.1.3 Letalität

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 5 Kinder aus der NEK- Gruppe, sowie 11 Kinder aus der NEK mit Perforation Gruppe verstorben. Die Gesamtletalität beträgt 21,1 %. Als Todesursache wurde in sechs Fällen eine Totalnekrose des Darmes bei NEK angegeben. In vier Fällen war ein septischer Schock ursächlich, sowie in weiteren vier Fällen eine Sepsis aufgrund der NEK. In zwei Fällen war die genaue Todesursache aus den Akten nicht ersichtlich, stand jedoch in direktem zeitlichem Zusammenhang mit der Erkrankung. In einem Fall ist das Kind erst mit 7 Jahren verstorben, die restlichen Kinder verstarben noch während des postnatalen Krankenhausaufenthaltes. Aus der FIP Gruppe ist kein Kind verstorben. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Letalität. Die prozentualen Verhältnisse der verstorbenen Kinder sind in Abbildung 5 dargestellt. Vergleicht man die Letalität mit Geburtsalter, Geburtsgröße und -gewicht, mit dem Geschlecht, mit dem Auftreten von postnatalen Komplikationen, mit der postnatalen Beatmungsdauer, sowie mit der Anzahl der Operationen, so zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Studiengruppen.

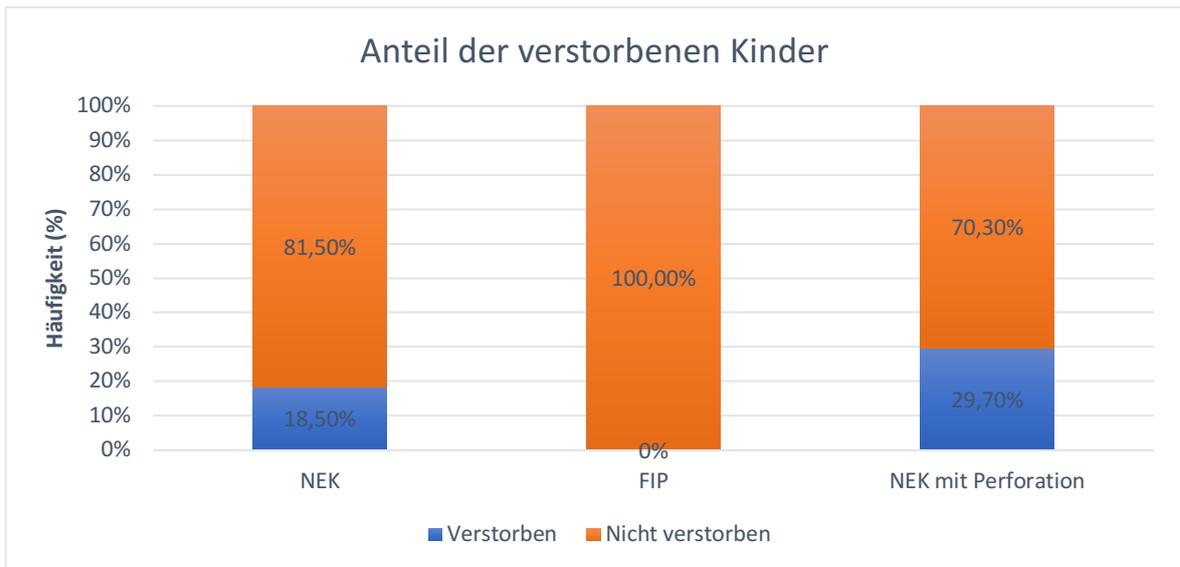


Abbildung 5: Prozentualer Anteil der im Rahmen der Studie an einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEK), fokalen intestinalen Perforation (FIP) oder nekrotisierenden Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) verstorbenen Kinder an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.2 Schwangerschaftsverlauf

3.2.1 Auffälligkeiten in der Schwangerschaft

Bei 88,9 % der Mütter aus der NEK Gruppe, bei 83,3 % der Mütter aus der FIP Gruppe und bei 81,1 % aus der NEK mit Perforation Gruppe zeigten sich in der Schwangerschaft Auffälligkeiten. Tabelle 1 zeigt die genaue Auflistung der relevanten unterschiedlichen Schwangerschaftsauffälligkeiten.

Signifikante Auffälligkeiten zeigten sich bei der Isthmusinsuffizienz. Mütter von Kindern mit einer NEK hatten signifikant häufiger eine Isthmusinsuffizienz in der Schwangerschaft ($p=0,042$). Dieser Zusammenhang blieb auch im Vergleich Perforation vs. Keine Perforation signifikant ($p=0,021$). Die häufigste Schwangerschaftsinfektion war mit 47,7 % die Chorionamnionitis. Bei einer Mutter aus der NEK Gruppe wurde eine Pyelonephritis erfasst.

Tabelle 1: Vergleich der Auffälligkeiten während der Schwangerschaft (SS) in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) an der Uniklinik Ulm (2004-2014) mit signifikanten Unterschieden ($p < 0,05$)

Parameter:	NEK	FIP	NEKp	NEK vs. FIP vs. NEKp p-Wert	Perforation vs. keine Perforation p-Wert	NEK/NEKp vs. FIP p-Wert
Auffälligkeiten in SS	24	10	30	0,696	0,521	1,000
Infektion	18	6	20	0,501	0,333	0,751
Blutung	8	3	5	0,276	0,240	0,708
Isthmus-insuffizienz	6	0	2	0,042	0,021	0,342
Mehrlinge	6	1	10	0,402	1,00	0,279
Plazenta-insuffizienz	3	0	3	0,493	0,660	0,581
Präeklampsie	4	0	4	0,379	0,444	0,342
Hypertonie	4	1	3	0,664	0,444	1,000
Proteinurie	0	0	3	0,193	0,548	1,000
Gestationsdiabetes	1	0	1	0,800	1,000	1,000
Wachstumsretardierung	4	1	5	0,855	0,737	1,000
Anhydramnion	0	1	2	0,382	0,548	0,407
Oligohydramnion	5	0	5	0,286	0,314	0,348
Polyhydramnion	1	0	0	0,399	0,355	1,000

3.2.2 Pränataldiagnostik

Drei Mütter aus der NEK Gruppe, eine Mutter aus der FIP Gruppe, sowie drei Mütter aus der NEK mit Perforation Gruppe ließen eine invasive Pränataldiagnostik mittels Amniozentese durchführen. Die Indikationen hierfür waren bei einer Mutter eine auffällige Nackentransparenzmessung, in einem Fall die Konsanguinität der Eltern, sowie in zwei Fällen eine Risikoschwangerschaft der Mutter aufgrund des Alters und Fehlbildungen des Uterus. In zwei Fällen ist die Indikation unbekannt. In zwei Fällen zeigte sich ein auffälliges Ergebnis. Bei einem Kind lag eine Trisomie 21 vor, bei einem zweiten Kind eine Fanconi Anämie. Die restlichen Ergebnisse waren unauffällig. Bei den statistischen Berechnungen zeigten sich keinerlei signifikante Unterschiede der Ergebnisse der Amniozentese zwischen den Studiengruppen.

3.2.3 Schwangerschaft in Folge einer Sterilitätsbehandlung

Insgesamt gaben zehn Mütter an, dass die Schwangerschaft im Rahmen einer Sterilitätsbehandlung eingetreten sei. Hierzu zählten Hormonbehandlung, In-Vitro-Fertilisation oder intrazytoplasmatische Spermieninjektion. Vier Mütter stammten aus der NEK Gruppe, eine Mutter aus der FIP Gruppe und fünf Mütter aus der NEK mit Perforation Gruppe. Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede.

3.2.4 Lungenreifungsinduktion

Bei einer Mehrzahl der Mütter wurde vor Geburt aufgrund drohender Frühgeburtlichkeit eine Lungenreifungsinduktion mittels Kortikosteroiden durchgeführt. Dies war bei 85,2 % der Mütter aus der NEK Gruppe, bei 100 % der Mütter aus der FIP Gruppe, sowie bei 70,3 % der Mütter aus der NEK mit Perforation Gruppe der Fall. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

3.3 Geburt

3.3.1 Geburtsmodus

Die Art der Entbindung wurde in 4 Gruppen eingeteilt:

- Geplante primäre Sectio caesarea
- Sekundäre Sectio caesarea
- Notfallmäßige Sectio caesarea
- Vaginale Geburt

Ursachen für die sekundäre Sectio waren zum Beispiel ein vorzeitiger Blasensprung. Die Verteilung innerhalb der einzelnen Gruppen ist in Abbildung 6 dargestellt. Abbildung 7 zeigt die gesamte Verteilung. Der Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen, sowie der Vergleich Sectio vs. vaginale Geburt zeigte keine signifikanten Ergebnisse.

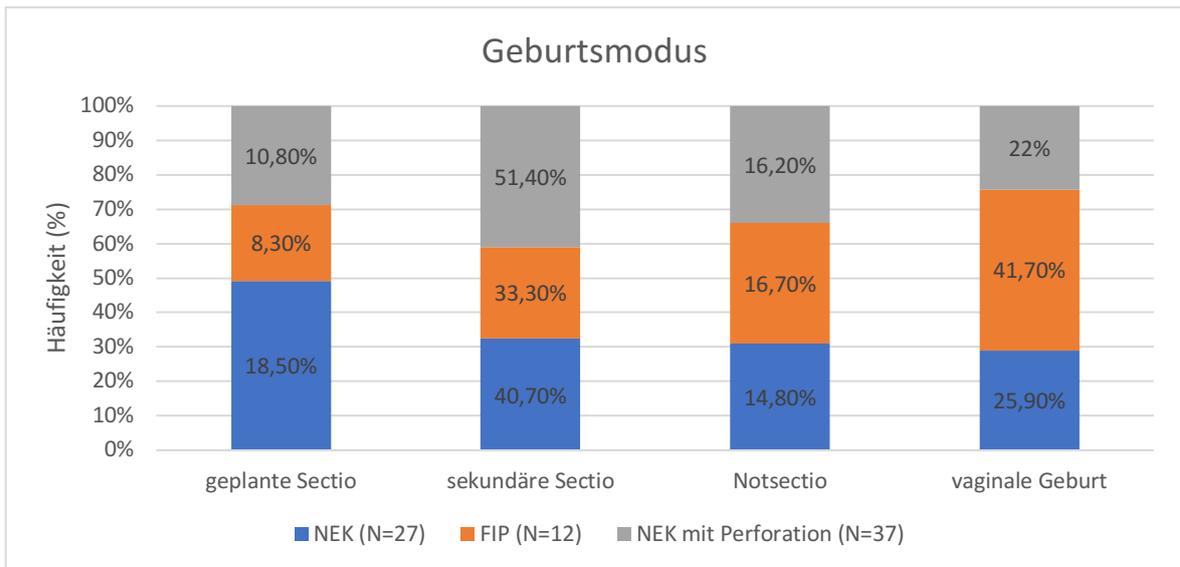


Abbildung 6: Verteilung der Geburtsmodi innerhalb der drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

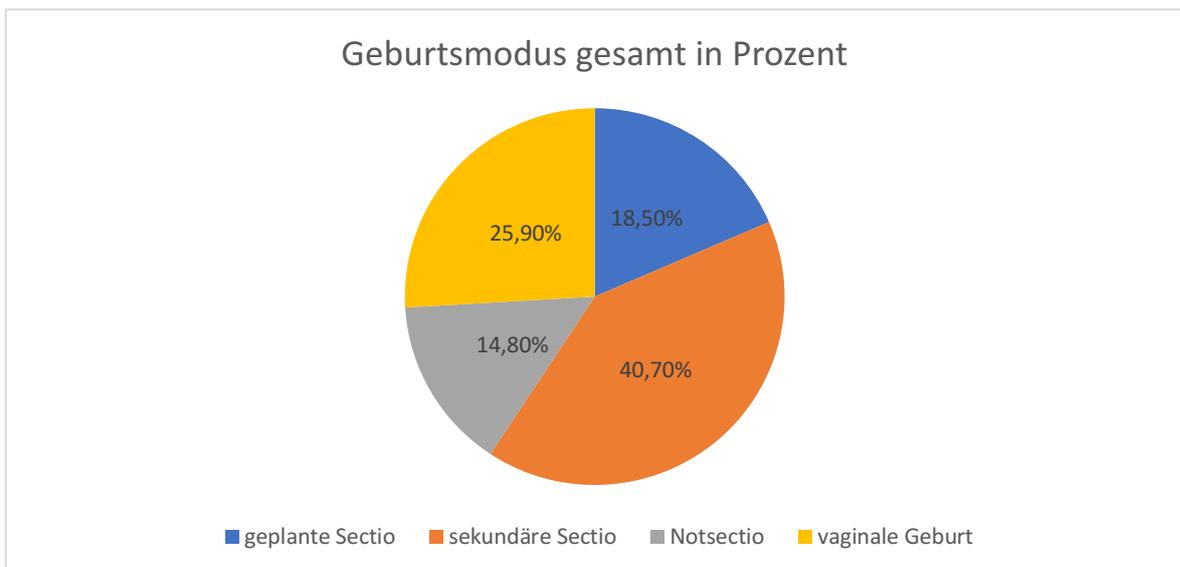


Abbildung 7: Verteilung der Geburtsmodi insgesamt an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.3.2 Geburtsalter

In die Studie eingeschlossen wurden alle Kinder mit einer der drei Erkrankungen mit einem Geburtsalter vor der 37. SSW. Das Durchschnittsalter bei Geburt lag bei 26,34 SSW, bei einer relativ großen Spannweite. Das jüngste Kind wurde in der 22. SSW geboren, das älteste Kind in der 36. SSW. Dabei lag der Mittelwert bei Kindern

mit FIP mit 25,58 SSW leicht unter den Mittelwerten für NEK (26,85 SSW) und NEK mit Perforation (26,22 SSW). Weder der Vergleich zwischen den drei Gruppen, noch der Vergleich zwischen Kindern mit und ohne Perforation, sowie zwischen Kindern mit einer NEK (mit oder ohne Perforation) und einer FIP erbrachte dabei signifikante Unterschiede. Abbildung 8 zeigt die Verteilung der Geburten auf die einzelnen Schwangerschaftswochen. Abbildung 9 zeigt die Verteilung der Mittelwerte des Geburtsalters.

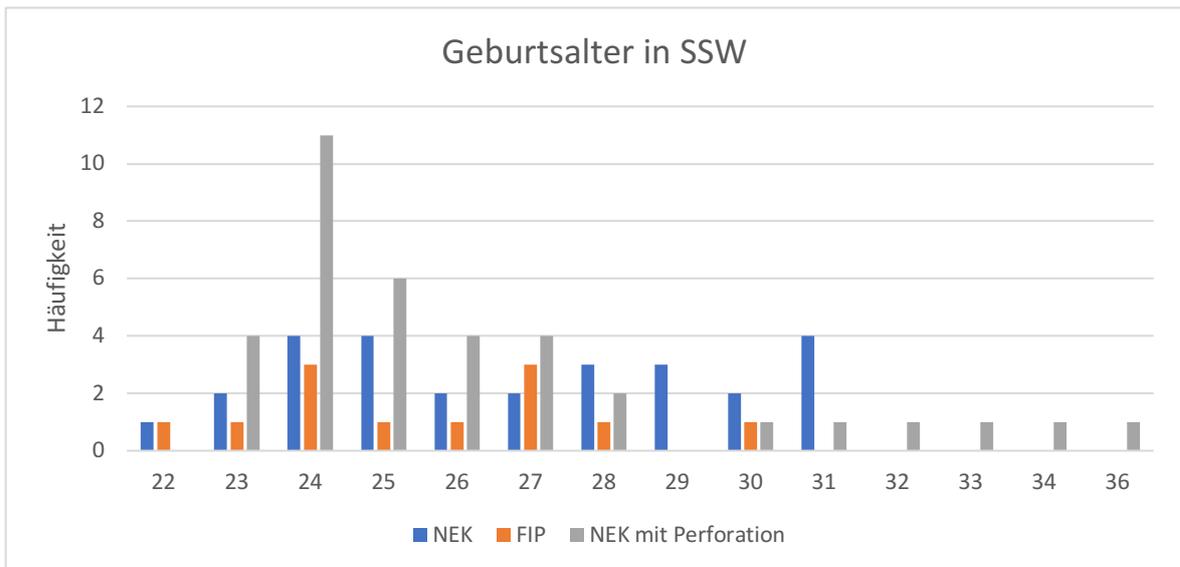


Abbildung 8: Vergleich der Häufigkeiten des Geburtsalters in Schwangerschaftswochen (SSW) in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

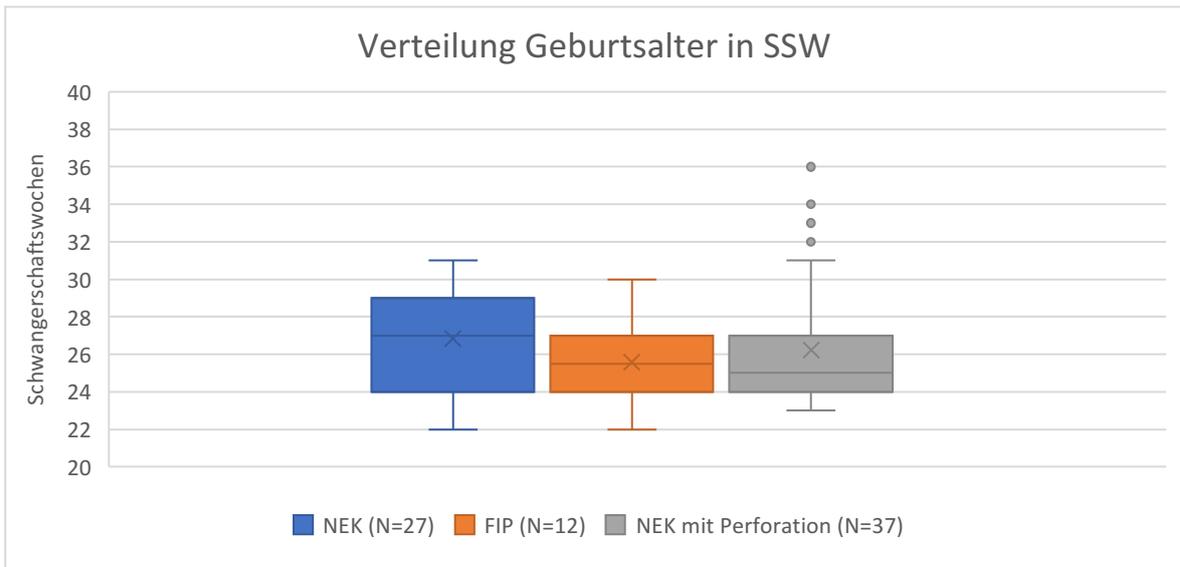


Abbildung 9: Verteilung des Geburtsalters in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) nach Schwangerschaftswoche (SSW) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.3.3 Geburtsgewicht

Das durchschnittliche Geburtsgewicht lag insgesamt bei 863,95g. Eine Darstellung des Geburtsgewichts im Vergleich zwischen den drei Gruppen zeigt Abbildung 10. Kinder mit einer FIP waren bei Geburt durchschnittlich leichter als Kinder mit einer NEK (902,58g vs. 781,67g) und NEK mit Perforation (862,43g vs. 781,67g) ($p=0,709$). Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

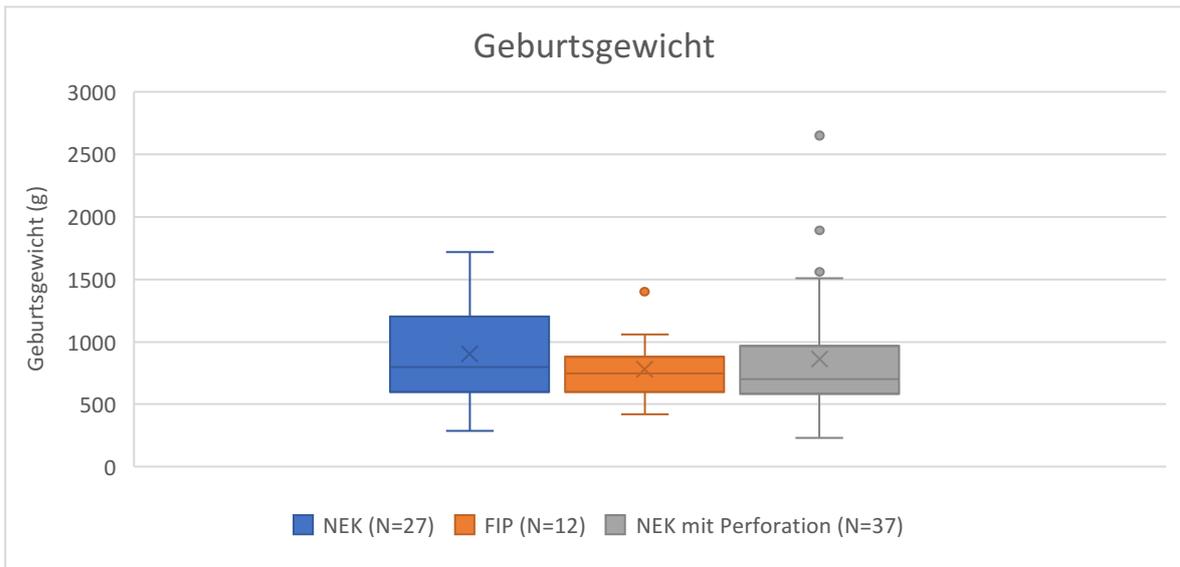


Abbildung 10: Geburtsgewicht in Gramm (g) im Vergleich zwischen den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.3.4 Größe bei Geburt

Die durchschnittliche Größe bei Geburt aller drei Gruppen lag bei 33,99 cm. Kinder mit einer FIP waren durchschnittlich etwas kleiner als Kinder mit einer NEK (34,27 cm vs. 33,46 cm) und NEK mit Perforation (33,95 cm vs. 33,46 cm), wobei Kinder mit einer NEK bei Geburt am größten waren. Diese Unterschiede waren allerdings nicht signifikant. Abbildung 11 zeigt die Verteilung der Größe bei Geburt in den einzelnen Gruppen.

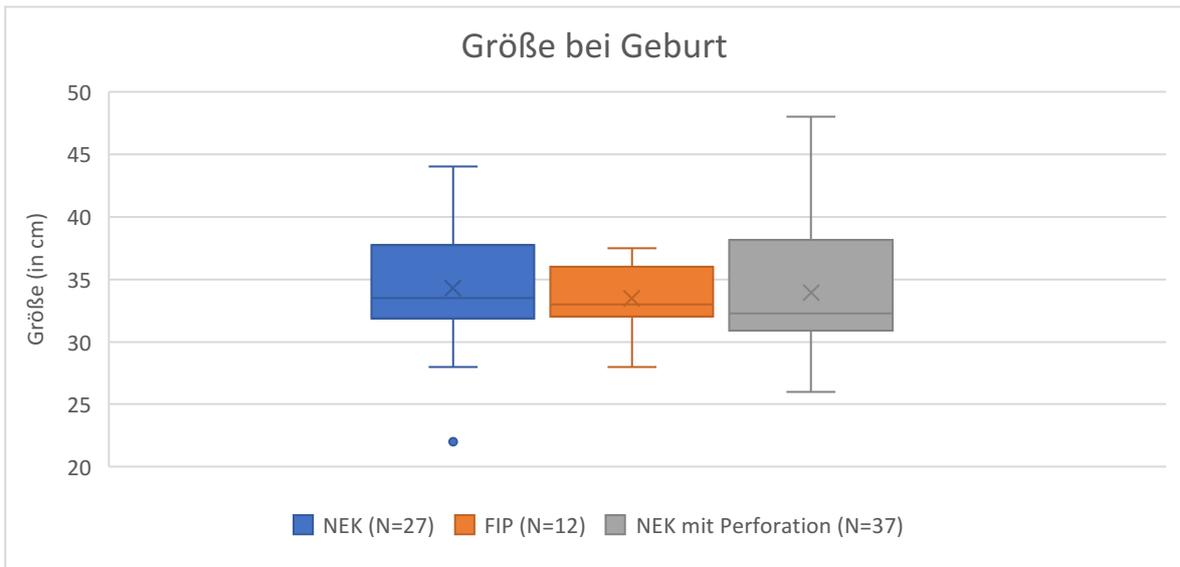


Abbildung 11: Größe bei Geburt in Zentimeter (cm) in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.3.5 Geburtskomplikationen

Bei 93,9 % der Mütter aus der NEK Gruppe, bei 100 % der Mütter aus der FIP Gruppe, sowie bei 94,7 % der Mütter aus der NEKp Gruppe traten bei Geburt Komplikationen auf. Bei Kindern mit einer FIP oder einer NEKp hatte bei Geburt signifikant häufiger eine prolabierte Fruchtblase die Geburt erschwert ($p=0,028$). Dieser Zusammenhang blieb auch im Vergleich zwischen Kindern mit NEK (mit oder ohne Perforation) und FIP signifikant. Die restlichen Ergebnisse ergaben keine signifikanten Unterschiede. Eine genaue Auflistung der Geburtskomplikationen findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: Vergleich der Komplikationen während der Geburt in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) an der Uniklinik Ulm (2004-2014) mit signifikanten Unterschieden ($p<0,05$)

Parameter:	NEK	FIP	NEKp	NEK vs. FIP vs. NEKp p-Wert	Perforation vs. keine Perforation p-Wert	NEK/NEKp vs. FIP p-Wert
Komplikationen	26	12	34	0,497	1,000	1,000
Pathologische Kardiotokographie	14	5	14	0,531	0,336	1,000

Vorzeitiger Blasensprung	10	5	13	0,920	1,000	0,751
Nabelschnurumschlingung /prolaps	2	0	1	0,473	0,286	1,000
Vorzeitige Wehen	18	8	23	0,919	0,807	1,000
Vorzeitige Plazentalösung	3	0	6	0,316	1,000	0,339
Prolabierte Fruchtblase	0	3	3	0,028	0,083	0,047
Verstärkte Blutung	10	5	7	0,164	0,295	0,312
Lagekomplikation	3	2	1	0,220	0,660	0,239
Geburtsstillstand	1	0	0	0,399	0,355	1,000

3.3.6 Farbe des Fruchtwassers

Bei 80,3 % der Geburten war die Farbe des Fruchtwassers dokumentiert worden, bei 19,7 % gab es keinerlei Angabe. Hierbei zeigte sich bei 63,2 % der Geburten klares Fruchtwasser, nur bei 17,1 % der Geburten war das Fruchtwasser auffällig. Eine genaue Auflistung zeigt Abbildung 12. Die Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von verändertem Fruchtwasser.

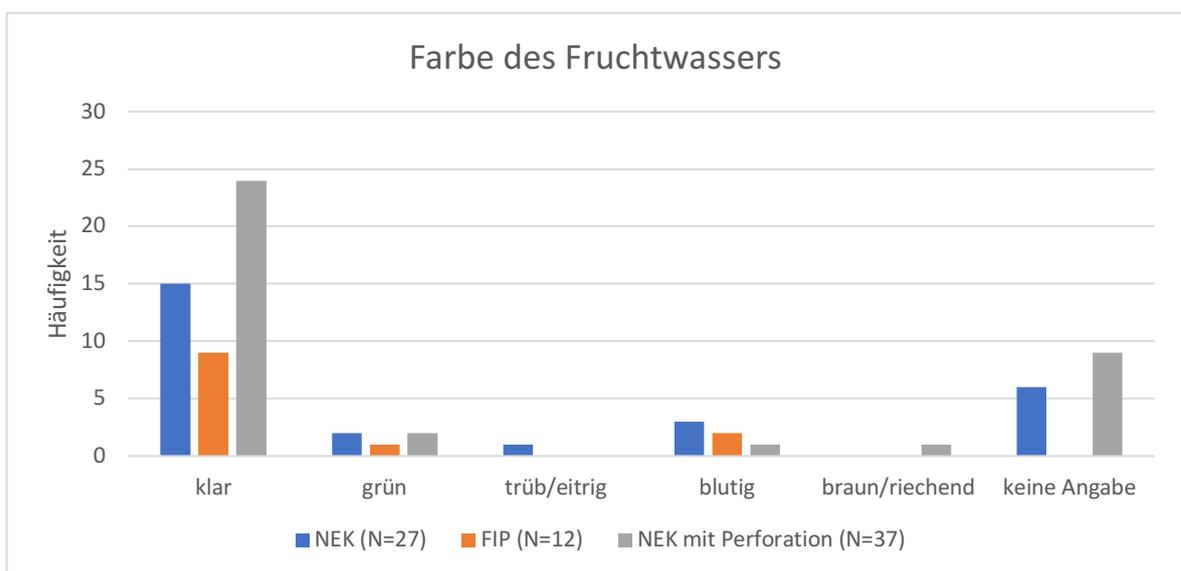


Abbildung 12: Vergleich der Farbe des Fruchtwassers bei Geburt zwischen den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.4 Postnataler Verlauf

3.4.1 APGAR Werte

Der APGAR Wert wird in der ersten, fünften und zehnten Minute nach Durchtrennung der Nabelschnur bei Geburt erhoben und soll als standardisiertes Verfahren zur Einschätzung des postnatalen klinischen Status des Neugeborenen beitragen. Er ist insbesondere als Kriterium zur Intervention bei anpassungsgestörten Neugeborenen wichtig, die prognostische Bedeutung ist begrenzt. In den Kategorien Herzfrequenz, Atmung, Reflexe, Muskeltonus und Aussehen können jeweils 0 bis 2 Punkte vergeben werden. Die Maximalpunktzahl liegt bei 10. Hierbei gelten 9-10 Punkte als ideal, mehr als 7 Punkte werden als normal gewertet. 6-7 Punkte sprechen für eine mittelschwere Anpassungsstörung, 4-5 Punkte für eine schwere Depression, 1-3 Punkte für eine schwerste Depression und 0 Punkte für ein totes Kind. Insbesondere dem 5- und dem 10- Minuten APGAR Wert kommt hierbei besondere Bedeutung zu, diese Werte werden in Deutschland auch im Vorsorgeheft dokumentiert. Die Werte waren bis auf eine Ausnahme bei einem Kind aus der NEK Gruppe bei allen Studienteilnehmern dokumentiert. Deren Mittelwerte sind im Vergleich in Abbildung 13 dargestellt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

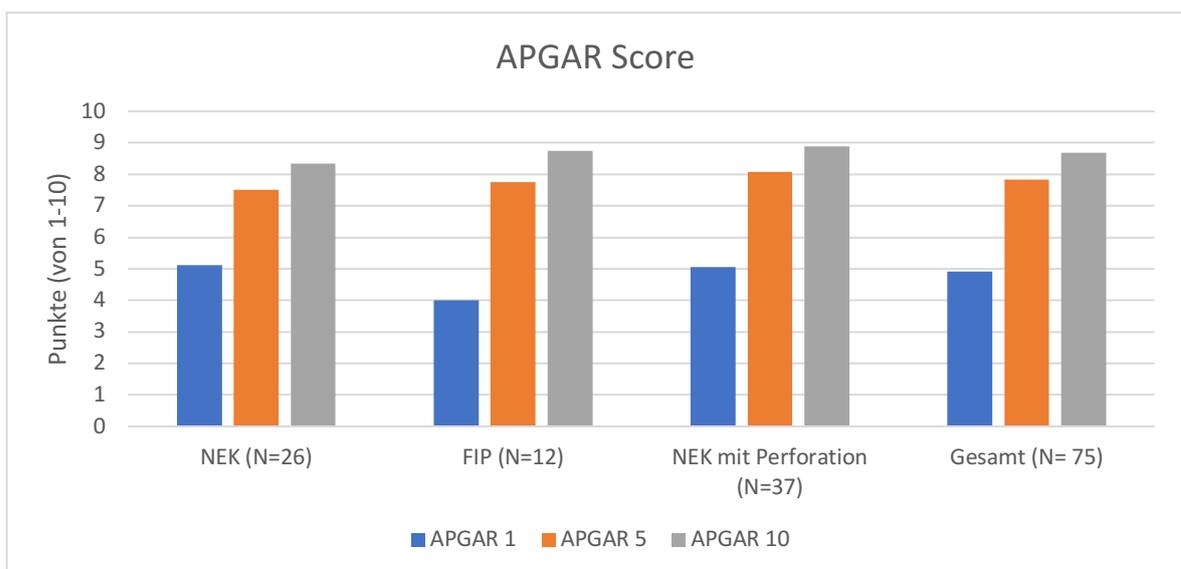


Abbildung 13: Vergleich der Mittelwerte des APGAR Scores bei 1, 5, und 10 Minuten zwischen den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) sowie insgesamt an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.4.2 Postnatale Komplikationen

Tabelle 3 zeigt eine genaue Auflistung der postnatalen Komplikationen. Im Folgenden werden auffallende Ergebnisse genauer evaluiert.

Tabelle 3: Auflistung der postnatalen Komplikationen in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) im Vergleich an der Uniklinik Ulm (2004-2014) mit signifikanten Unterschieden ($p < 0,05$)

Parameter:	NEK	FIP	NEKp	NEK vs. FIP vs. NEKp p-Wert	Perforation vs. keine Perforation p-Wert	NEK/NEKp vs. FIP p-Wert
Konnatale Infektion	21	12	30	0,216	0,526	0,113
Bradykardie	12	7	19	0,707	0,632	0,754
Hypotonie	18	10	27	0,558	0,433	0,492
Hypertonie	0	0	1	0,586	1,000	1,000
Apnoe-Bradykardie-Syndrom	24	12	29	0,149	0,737	0,195
Infant respiratory distress syndrome (IRDS)	27	12	34	0,193	0,548	1,000
Asphyxie	2	0	0	0,155	0,123	1,000
Hypoglykämie	4	1	2	0,435	0,238	1,000
Glukoseverwertungsstörung	5	5	15	0,140	0,073	0,515
Azidose	6	2	6	0,817	0,549	1,000
Alkalose	1	0	0	0,399	0,355	1,000
Hyponatriämie	6	3	5	0,549	0,549	0,685
Hypokaliämie	7	1	5	0,291	0,202	0,679
Gerinnungsstörung	3	4	14	0,055	0,018	0,727
Cholestase	6	2	4	0,464	0,328	1,000
Hyperbilirubinämie	24	11	31	0,724	1,000	1,000
Ikterus	24	11	30	0,548	0,737	1,000
Fetofetales Transfusionssyndrom Akzeptor	1	0	1	0,800	1,000	1,000
Nabelarterienkatheter	18	9	24	0,872	0,798	0,743
Nabelvenenkatheter	17	8	21	0,914	1,000	1,000
Reanimation	1	1	6	0,263	0,247	1,000

3.4.2.1 Konnatale Infektion

81,5 % der Studienpatienten aus der NEK Gruppe, 100 % der Patienten aus der FIP Gruppe und 81,1 % der Patienten aus der NEK mit Perforation Gruppe haben laut Arztbrief eine konnatale Infektion entwickelt. In 85,9 % konnte kein Erreger kultiviert werden, die Blutkultur blieb in 96,8 % unauffällig. Bei den gefundenen

Erregern gab es kaum Häufungen. Nur bei einem Patienten aus der NEK Gruppe konnte ein Erreger angezüchtet werden, es handelte sich um Ureaplasmen. Bei zwei Patienten aus der FIP Gruppe konnten E.coli identifiziert werden, einer der beiden hatte zusätzlich eine Infektion mit Enterokokken. Bei einem weiteren Patienten aus der FIP Gruppe wurden Staphylokokken diagnostiziert. Bei den Patienten aus der NEK mit Perforation Gruppe konnten in fünf Fällen Erreger angezüchtet werden. Hierbei handelte es sich um Ureaplasmen, Enterokokken, Staphylokokken, Mykoplasmen sowie Gruppe B Streptokokken.

100 % der Patienten mit konnataler Infektion wurden antibiotisch behandelt. Auffällig ist hierbei, dass es signifikante Unterschiede in der Dauer der antibiotischen Therapie zwischen den drei Studiengruppen gab. Kinder aus der FIP Gruppe wurden im Mittel 6,17 Tage antibiotisch behandelt und damit signifikant länger als Kinder aus der NEK Gruppe (Mittelwert 3,24 Tage) und NEK mit Perforation Gruppe (Mittelwert 4,52 Tage) ($p=0,009$). Dieser signifikante Unterschied ließ sich auch im Vergleich der Gruppen Perforation vs. Keine Perforation ($p=0,014$) und NEK/NEKp vs. FIP ($p=0,011$) bestätigen. Ein Vergleich der Mittelwerte in Tagen ist in Abbildung 14 dargestellt.

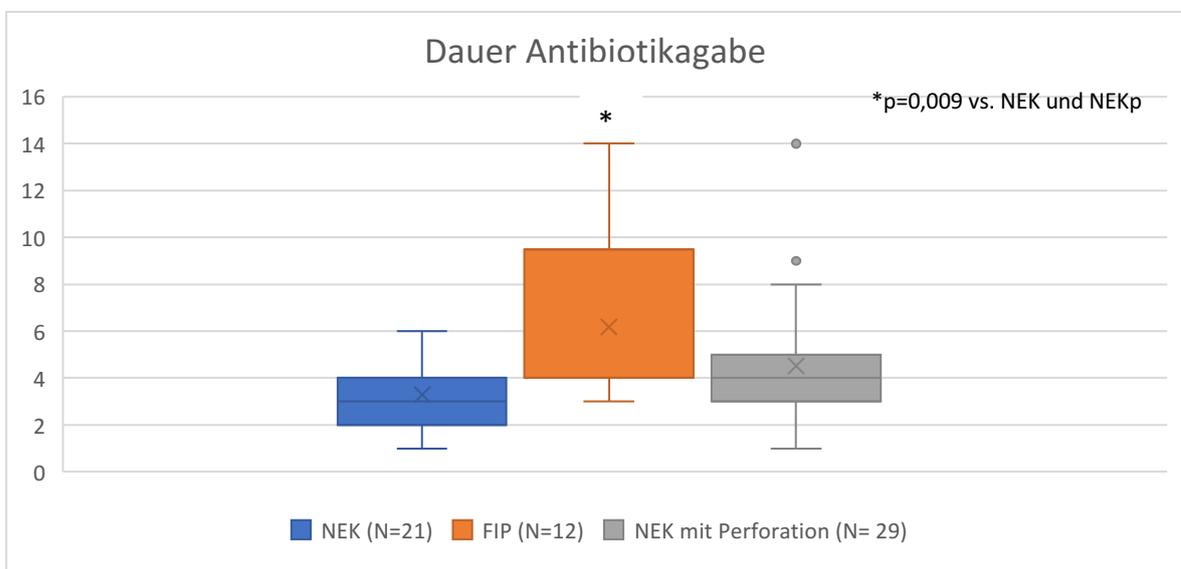


Abbildung 14: Vergleich der Mittelwerte der Dauer der Antibiotikagabe in Tagen zwischen den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) bei Patienten mit konnataler Infektion an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.4.2.2 Bradykardie

50 % der Patienten entwickelten postnatal eine Bradykardie. Mit 58,3 % war die FIP Gruppe am häufigsten betroffen gefolgt von der Gruppe NEK mit Perforation mit 51,4 %. Aus der NEK Gruppe waren am wenigsten Patienten betroffen (44,4 %). Diese Unterschiede waren nicht signifikant.

3.4.2.3 Hypotonie

Auch die Hypotonie war eine häufige postnatale Komplikation. Sie trat bei 72,4 % der Patienten auf, wobei insbesondere Patienten aus der FIP Gruppe betroffen waren (83,3 %). Am zweithäufigsten trat die Hypotonie in der Gruppe NEK mit Perforation auf (73 %), gefolgt von der NEK Gruppe mit 66,7 %.

87,3 % der betroffenen Patienten benötigten eine medikamentöse Unterstützung mittels Katecholaminen. Die Dauer der Katecholamingabe betrug im Mittel 10,4 Tage. Auch hier benötigten Patienten mit einer FIP mit einer mittleren Dauer von 13 Tagen am längsten Unterstützung, gefolgt von NEK mit Perforation (10,04 Tage) und NEK (9,36 Tage).

Bei 41,5 % der Patienten wurde entweder einzeln oder zusätzlich zur Katecholamingabe die Gabe von Glukokortikoiden zur Kreislaufunterstützung notwendig. Davon waren 55,6 % der Patienten aus der FIP Gruppe, 41,2 % der Patienten aus der NEK Gruppe und 37 % der Patienten aus der NEK mit Perforation Gruppe betroffen. Die mittlere Applikationsdauer betrug 8,64 Tage, wobei in diesem Fall die NEK Gruppe mit 11,86 Tagen am längsten therapiert wurde, gefolgt von der FIP Gruppe mit 8,6 Tagen und der NEK mit Perforation Gruppe mit 6,4 Tagen. 10,9 % der Patienten benötigten keinerlei medikamentöse Unterstützung. Keiner dieser Unterschiede war signifikant. Abbildung 15 verdeutlicht die Verteilung der therapeutischen Behandlung der Hypotonie in den drei Studiengruppen.

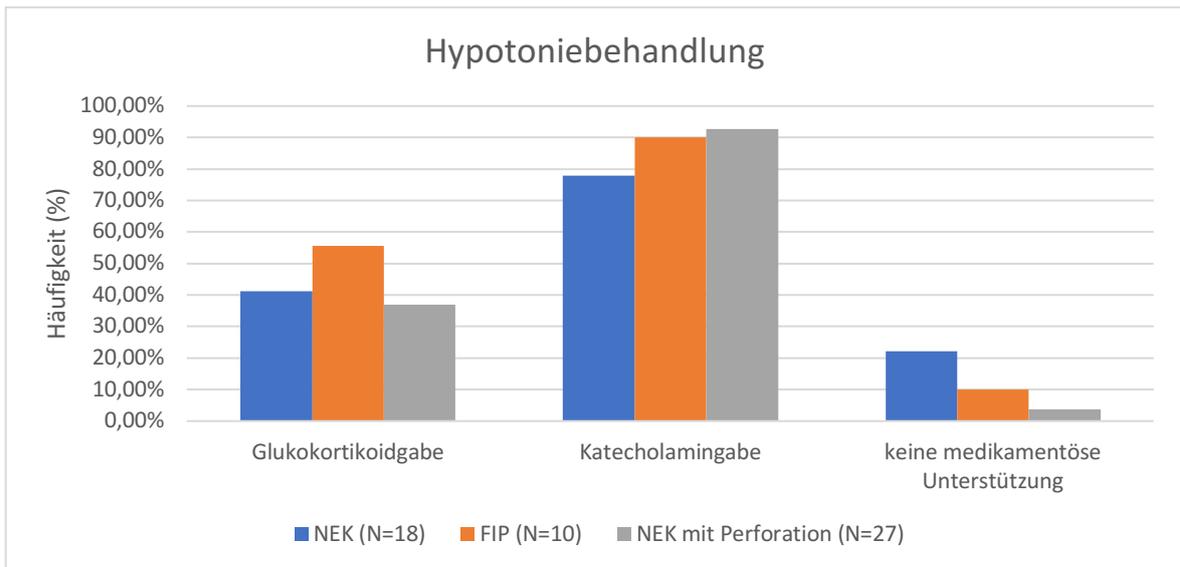


Abbildung 15: Vergleich der medikamentösen Behandlung der Hypotonie bei den betroffenen Patienten in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.4.2.4 Apnoe-Bradykardie-Syndrom

Das Apnoe-Bradykardie-Syndrom ist eine Erkrankung, die häufig bei Frühgeborenen auftritt und in den meisten Fällen auf die Unreife des Neugeborenen zurückzuführen ist. Häufig ist es zudem erstes Anzeichen einer Infektion, einer Hypoxämie im Rahmen des Atemnotsyndroms oder eines offenen Ductus arteriosus Botalli. Auch in unseren drei Studiengruppen waren insgesamt 85,5 % der Patienten von einem Apnoe-Bradykardie-Syndrom betroffen. Bei 100 % der Patienten aus der FIP Gruppe wurde ein Apnoe-Bradykardie-Syndrom diagnostiziert, was sich auch auf die stärkere Unreife von Kindern mit FIP zurückführen lässt. Wie in oberen Abschnitten schon beschrieben, kamen diese im Durchschnitt circa eine Woche früher auf die Welt als Kinder mit NEK oder NEK mit Perforation. 88,9 % der Kinder mit NEK litten an einem Apnoe-Bradykardie-Syndrom, sowie 78,4 % der Kinder mit NEK mit Perforation.

Insgesamt wurden 68,2 % der Patienten mit Coffein therapiert und 64,6 % mit Theophyllin. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den drei Studiengruppen.

3.4.2.5 IRDS

Das idiopathische Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (IRDS) ist eine Erkrankung, die insbesondere bei Frühgeborenen vor der 30. SSW oder einem Geburtsgewicht unter 1000g auftritt und auf einen Surfactant-Faktor-Mangel zurückzuführen ist. Da die Frühgeburtlichkeit eines der Haupteinschlusskriterien für unsere Studie war, ist diese Erkrankung sehr häufig, bei insgesamt 96,1 % der Patienten aufgetreten. 100 % der Patienten mit NEK, 100 % der Patienten mit FIP und 91,9 % der Patienten mit perforierter NEK waren betroffen. Bei 68,9 % der Patienten wurde die Gabe von Surfactant notwendig. Dabei ergaben sich signifikante Unterschiede in der Häufigkeit der Applikation ($p=0,018$). Im Mittel wurden 2,18 Mal Surfactant verabreicht, wobei bei Patienten aus der Studiengruppe NEK mit Perforation mit einem Mittelwert von 2,67 Applikationen signifikant mehr Surfactant appliziert wurde als bei Patienten mit NEK (1,59 Applikationen) oder FIP (2,0 Applikationen). Abbildung 16 vergleicht die Anzahl der Surfactantapplikationen zwischen den Studiengruppen.

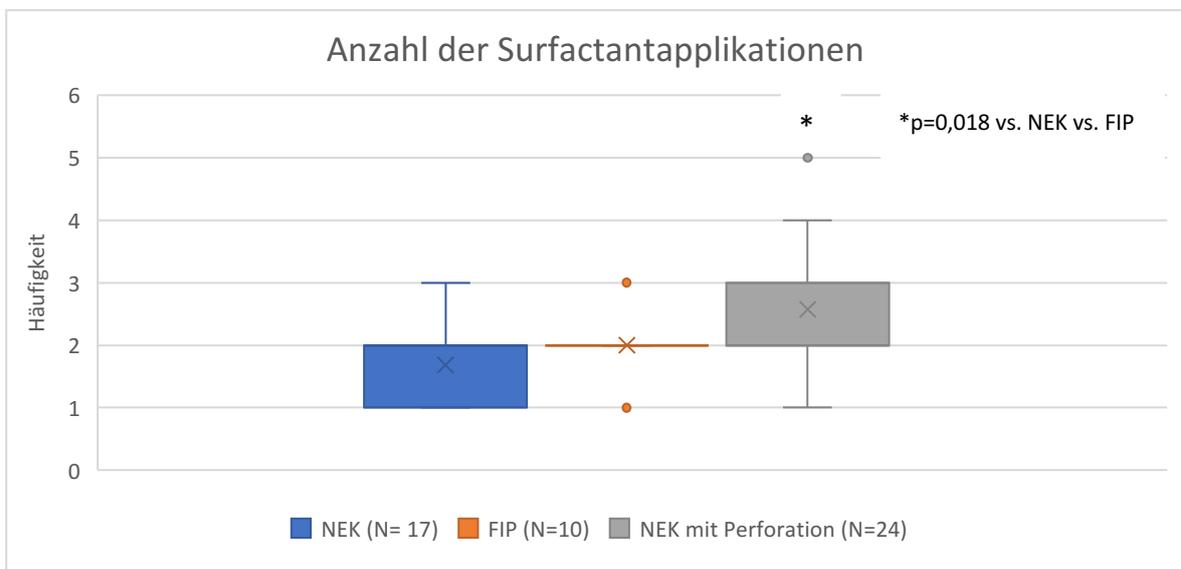


Abbildung 16: Vergleich der Anzahl an Surfactantapplikationen in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

Viele der Patienten benötigten aufgrund des Atemnotsyndroms postnatal eine Atemunterstützung. Da es aber zusätzlich auch noch andere Gründe für Atemunterstützung gab, wird dieses Thema in Kapitel 3.4.3 gesondert behandelt.

3.4.2.6 Gerinnungsstörung

27,6 % der Patienten litten postnatal unter einer Gerinnungsstörung. Hierbei gab es signifikante Unterschiede im Vergleich der Studiengruppen. Während der Vergleich der drei einzelnen Gruppen, sowie der Vergleich NEK/NEKp vs. FIP keine signifikanten Ergebnisse brachte, zeigte der Vergleich zwischen den Gruppen Perforation vs. Keine Perforation ein signifikant häufigeres Auftreten der Gerinnungsstörung in der Perforationsgruppe ($p=0,031$). In 95,2 % der Fälle war zur Therapie der Gerinnungsstörung die Gabe von Fresh Frozen Plasma nötig. Nur in einem Fall aus der Gruppe NEK mit Perforation konnte auf die Gabe von FFP verzichtet werden.

3.4.2.7 Hyperbilirubinämie

Durch den Abbau des fetalen Hämoglobins kommt es im Verlauf der ersten Lebenstage bei fast allen Neugeborenen zu einem Anstieg des indirekten Bilirubins. Übersteigt dieser Wert eine bestimmte vorgegebene und standardisierte Grenze wird eine Hyperbilirubinämie diagnostiziert, welche meistens mittels Phototherapie, in sehr schweren Fällen auch mit Plasmapherese behandelt werden muss, um das Auftreten einer akuten oder chronischen Bilirubinenzephalopathie zu vermeiden. 86,8 % der Patienten haben postnatal eine solche Hyperbilirubinämie entwickelt. Die Häufigkeit in den drei Gruppen war gleich. Sie wurde in 100 % der Fälle mittels Phototherapie therapiert.

3.4.3 Postnatale Beatmungssituation

3.4.3.1 Beatmung nach Geburt

97,3 % der Patienten waren postnatal auf Atemunterstützung angewiesen. Das waren 100 % der Patienten aus der NEK Gruppe, 100 % der Patienten aus der FIP Gruppe, sowie 94,6 % der Patienten aus der NEK mit Perforation Gruppe. Bei einem Patienten aus der NEK Gruppe waren in den Akten keine Daten bezüglich Beatmung zu finden. Die Dauer der Beatmung zeigte dabei signifikante Unterschiede. Die mittlere Beatmungsdauer aller drei Studiengruppen betrug 45,58 Tage. Dabei benötigten Kinder aus der NEK mit Perforation Gruppe signifikant

länger Atemunterstützung, die Dauer betrug im Mittel 56,38 Tage. Im Vergleich dazu waren Kinder mit einer FIP 48,55 Tage beatmet, Kinder mit einer NEK nur 30,19 Tage ($p=0,034$).

75 % der Patienten benötigten dabei zeitweise Unterstützung mittels endotrachealer Intubation, als weitere atemunterstützende Maßnahmen wurden die CPAP Beatmung sowie die HFO Beatmung gewertet. Abbildung 17 vergleicht die Dauer der Beatmung in Tagen zwischen den drei Studiengruppen.

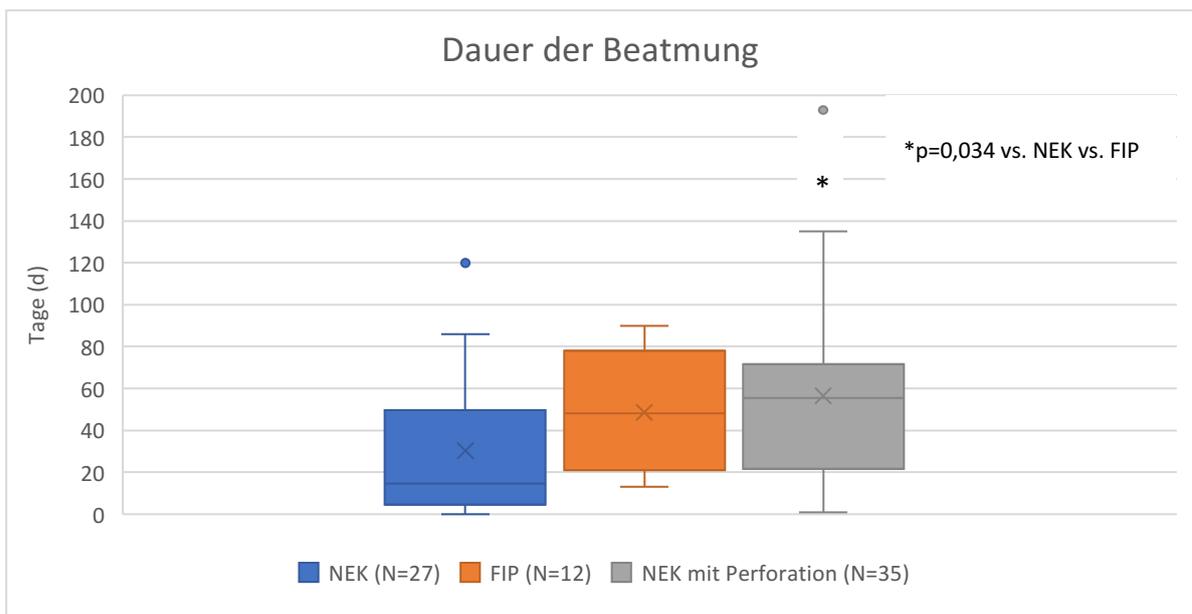


Abbildung 17: Vergleich der postnatalen Beatmungsdauer in Tagen in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.4.3.2 O₂ Zufuhr

Unabhängig von der Beatmungssituation war bei 93,4 % der Patienten postnatal die Zufuhr von Sauerstoff notwendig. 96,3 % der Patienten aus der NEK Gruppe, 100 % der Patienten aus der FIP Gruppe und 89,2 % der Patienten aus der NEKp Gruppe waren auf die Sauerstoffgabe angewiesen. Dabei gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Studiengruppen. Allerdings hatten Patienten aus der NEKp Gruppe mit einem Mittelwert von 73,79 Tagen deutlich und signifikant länger Sauerstoff erhalten ($p=0,013$), als Patienten mit einer FIP (51,3 Tage) oder NEK (32,86 Tage). Dies deckt sich auch mit der unterschiedlichen Dauer der

Beatmungszeit. Abbildung 18 verdeutlicht den Unterschied der Dauer der postnatalen Sauerstoffgabe zwischen den drei Studiengruppen.

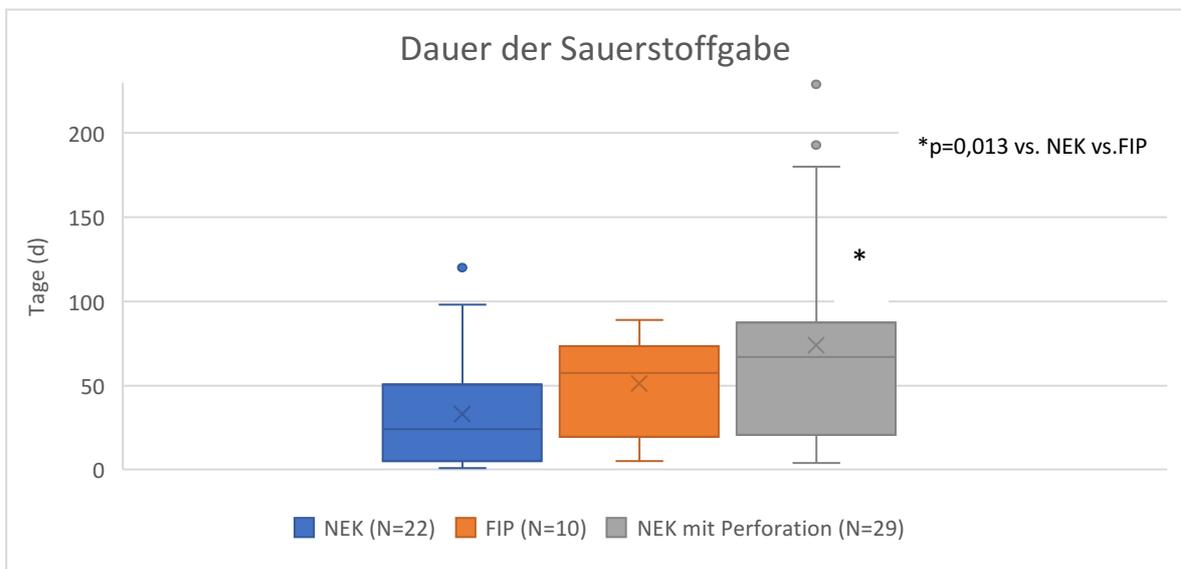


Abbildung 18: Vergleich der Dauer der postnatalen Sauerstoffgabe in Tagen zwischen den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.5 Klinischer Verlauf bis zur Operation

3.5.1 Postnatale Ernährung

100 % der Patienten wurden postnatal für mindestens einen Tag komplett parenteral ernährt. Im Verlauf wurde dann mit dem enteralen Nahrungsaufbau begonnen. Dies geschah im Mittel am 2,67. Lebenstag. Dabei wurde bei Patienten mit einer FIP im Schnitt erst am 4. Lebenstag mit dem enteralen Nahrungsaufbau begonnen und damit zwei Tage später als bei Patienten mit einer NEK (2,3. LT) oder NEKp (2,5. LT). Diese Unterschiede waren nicht signifikant. In 96 % der Fälle erfolgte der Nahrungsaufbau mit Frühgeborennahrung, in 42,7 % wurde zusätzlich Muttermilch verwendet. Zu Beginn wurden parenterale und enterale Ernährung bei 100 % der Patienten überlappend gegeben. Dabei gab es signifikante Unterschiede bei der Dauer der teilparenteralen Ernährung. Patienten mit einer Perforation (FIP und NEKp) wurden signifikant länger teilparenteral ernährt ($p=0,035$). Dies waren 42,7 Tage. Im Vergleich dazu wurden Patienten mit einer NEK nur 30,8 Tage teilparenteral ernährt.

3.5.2 Postnatale Medikamentengabe

In die Liste der postnatalen Medikamente wurden alle Medikamente aufgenommen, welche den Patienten vor Auftreten der jeweiligen Studienerkrankung im Rahmen von bestimmten postnatalen Komplikationen, wie zum Beispiel einem offenen Ductus arteriosus oder bei Hypotonie, verabreicht worden waren. Tabelle 4 zeigt eine genaue Auflistung dieser Medikamente mit Berechnung der signifikanten Unterschiede. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich nur bei Insulin, welches im Rahmen einer Glukoseverwertungsstörung bei 43,3 % der Patienten zur Therapie verwendet wurde. Patienten aus der Gruppe der FIP haben mit 58,3 % am häufigsten Insulin erhalten, gefolgt von Patienten der Gruppe NEKp (54,1 %). Aus der NEK Gruppe haben dagegen deutlich weniger Patienten Insulin erhalten (22,2 %). Dieser Unterschied war sowohl im Vergleich zwischen den drei einzelnen Studiengruppen signifikant ($p=0,021$), als auch im Vergleich Perforation vs. Keine Perforation ($p=0,008$).

Tabelle 4: Postnatale Medikamentenliste bis zum Auftreten der jeweiligen Erkrankung in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

Parameter:	NEK	FIP	NEKp	NEK vs. FIP vs. NEKp p-Wert	Perforation vs. keine Perforation p-Wert	NEK/NEKp vs. FIP p-Wert
Indomethacin	12	10	21	0,077	0,148	0,058
Ibuprofen	4	1	1	0,207	0,178	1,000
Glukokortikoide	8	5	13	0,755	0,618	0,741
Vasopressoren	15	9	27	0,280	0,132	0,740
Insulin	6	7	20	0,021	0,008	0,345
Coffein	17	5	15	0,181	0,093	0,756
Theophyllin	16	5	14	0,224	0,099	1,000
Morphin	11	8	22	0,209	0,099	0,367
Antimykotika	16	4	18	0,319	0,338	0,346
Erythrozytenkonzentrat	14	9	27	0,163	0,078	0,529
Phenobarbital	16	10	25	0,135	0,147	0,191
Eisentropfen	23	12	34	0,319	0,238	0,588

3.5.3 Erkrankungsverlauf

3.5.3.1 Symptombeginn

Als Symptome wurden alle systemischen sowie gastrointestinalen Auffälligkeiten gewertet, welche auf den Beginn der jeweiligen Erkrankung hindeuteten. Zur Orientierung dienten hierbei die BELL- Kriterien (siehe 3.5.3.2.). Im Mittel traten die Symptome bei den Patienten nach 16,67 Lebenstagen auf. Dabei unterschieden sich die drei Studiengruppen deutlich voneinander.

Die ersten Symptome traten bei Patienten mit einer FIP im Durchschnitt nach 8,58 Lebenstagen auf und damit signifikant früher als die Symptome bei Patienten mit einer perforierten NEK (14,135 Lebenstage) oder NEK (23,74 Lebenstage) ($p=0,001$). Abbildung 19 veranschaulicht die Unterschiede des Erkrankungsbeginns zwischen den drei Studiengruppen.

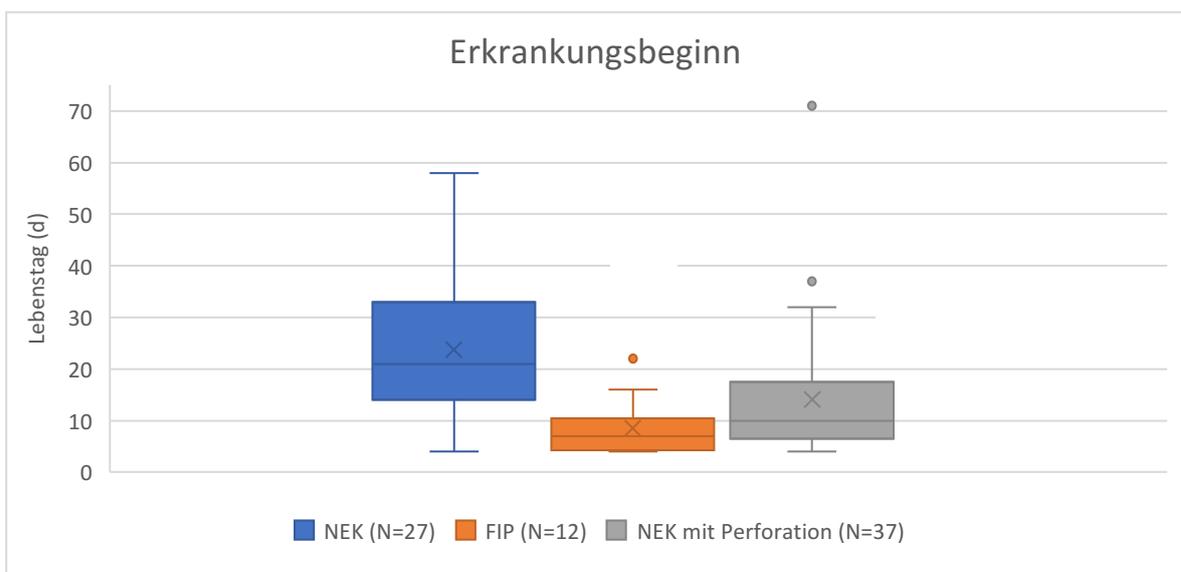


Abbildung 19: Vergleich des Krankheitsbeginns nach Lebenstag in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) in Lebenstagen an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.5.3.2 BELL-Kriterien

Der Schweregrad der NEK wird nach den Kriterien von Bell und Mitarbeitern modifiziert und von Walsh und Kliegman eingeteilt. Diese Einteilung gilt nur für die NEK sowie die perforierte NEK. Die FIP ist darin nicht enthalten. Trotzdem wurde

in dieser Studie die Einteilung nach Bell anhand von Symptomen auch orientierend zur Schweregradeinschätzung der FIP verwendet. Die Bell Kriterien teilen die Schwere der NEK in drei Hauptgruppen und sechs Untergruppen ein, welche in Tabelle 5 dargestellt sind.

Tabelle 5: Einteilung der nekrotisierenden Enterokolitis (NEK) anhand der Kriterien nach BELL und Mitarbeitern aus der Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin

Stadium	Systemische Zeichen	Gastrointestinale Zeichen	Radiologische Zeichen
Ia, Verdachtsdiagnose NEK	Temperaturinstabilität, Apnoen, Bradykardien, Lethargie	Magenreste, Erbrechen, okkulte rektale Blutung, geringgradige abdominelle Distension	Normal oder geringe Dilatation, geringgradiger Ileus
Ib, Verdachtsdiagnose NEK	Wie Ia	Blutige Stühle	Wie Ia
IIa, definitive NEK, wenig krank	Wie Ia	Zusätzlich: fehlende Darmgeräusche, eindeutige abdominale Schmerzen	zusätzlich: Pneumatoxis intestinalis, mäßig- bis hochgradiger Ileus mit dilatierten, stehenden Darmschlingen
IIb, mäßig krank	zusätzlich: milde, metabolische Azidose, mäßige Thrombozytopenie	zusätzlich: evtl. geringgradiges Erythem der Bauchwand, evtl. Resistenz im rechten Unterbauch	Zusätzlich: portalvenöses Gas, eventuell Aszites
IIIa, fortgeschrittene NEK, schwer krank, Darm intakt	zusätzlich: metabolische und respiratorische Azidose, Neutropenie, Sepsis mit Hypotension, Schock, Bradykardie und DIC	zusätzlich: generalisierte Peritonitis, hochgradige abdominelle Distention und Verfärbung, Resistenz im rechten Unterbauch	Zusätzlich: definitiv Aszites

IIIb, fortgeschrittene NEK, schwer krank, Darm perforiert	Wie IIIa	Wie IIIa	Zusätzlich: Pneumoperitoneum
---	----------	----------	------------------------------

Zur genaueren Differenzierung der einzelnen Stadien gibt es verschiedene Kriterien, welche sich in die 5 Gruppen abdominelle Symptome (z.B. Nachweis von Blut in Stuhl, Magenreste, geblähtes Abdomen oder Abwehrspannung), septische Symptome (z.B. Tachykardie und Tachypnoe), systemische Symptome (z.B. Hypotension, Schock oder DIC), radiologische Zeichen (z.B. Pneumatosis intestinalis, portalvenöses Gas oder das Pneumoperitoneum als Zeichen der Perforation) und sonographische Zeichen (z.B. verdickte Darmwände oder intramurale Luft) einteilen lassen. Insgesamt zeigten Patienten mit einer perforierten NEK die schwerwiegendsten Symptome, gefolgt von Patienten mit einer Perforation und einer NEK.

Bei Diagnosestellung waren 78,4 % der Patienten aus der NEKp Gruppe im Stadium IIIb, da die Perforation schon präoperativ diagnostiziert worden war. In 21,6 % der Fälle wurde die Perforation erst intraoperativ festgestellt und das Stadium somit nachträglich in ein Stadium IIIb verändert. Patienten aus der NEK Gruppe wurde mit 51,9 % am häufigsten ein Stadium IIa zugeteilt, gefolgt von Stadium IIb und IIIa mit jeweils 18,5 %. Ein Patient befand sich bei Diagnosestellung in Stadium Ib. Abbildung 20 zeigt die Stadieneinteilung der Studiengruppen.

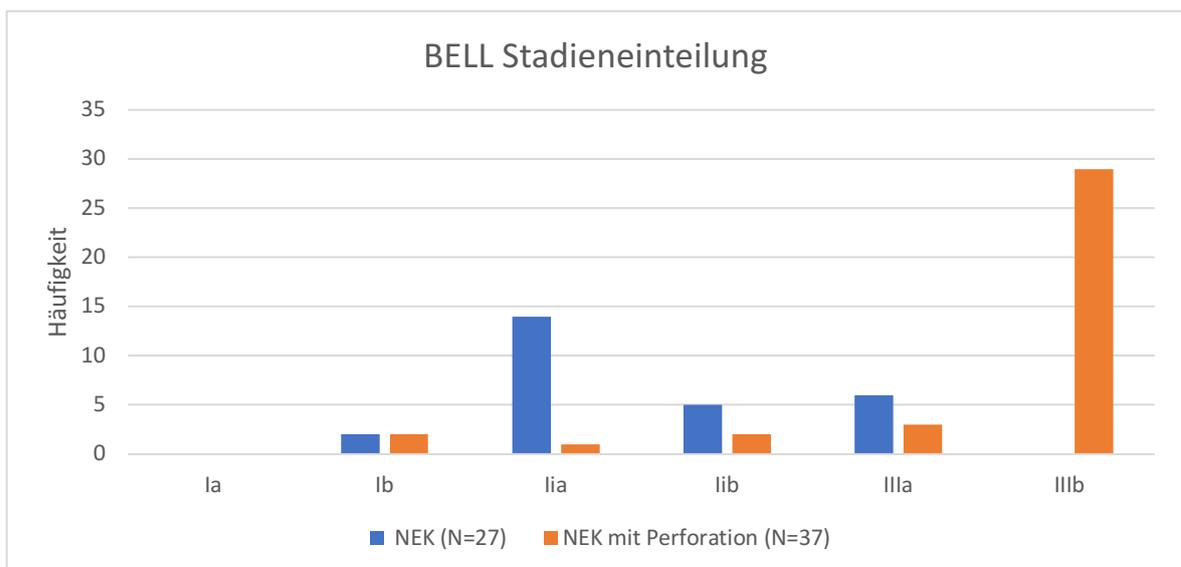


Abbildung 20: Einteilung des Schweregrads der Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK) bzw. nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) nach den Bell Kriterien an der Uniklinik Um (2004-2014)

Die Höhe des Stadiums korreliert dabei signifikant mit der Letalität der Erkrankung. Patienten mit einem Bell Stadium IIIb sind signifikant häufiger verstorben als Patienten mit niedrigeren Stadien ($p=0,05$). Zudem wurden Kinder mit einem Bell Stadium IIIb signifikant häufiger operiert ($p=0,0001$). Keine signifikante Korrelation fand sich bei dem Vergleich Bell Stadium vs. Geschlecht des Patienten. Auch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich des Bell Stadiums mit der postnatalen Beatmungsdauer, der postnatalen Sauerstoffzufuhr und dem Geburtsalter.

3.6 Diagnostik

Zur Diagnostik der jeweiligen Erkrankung wurden insbesondere Blut- und Stuhlkulturen, Entzündungswerte im Blut sowie Bildgebung herangezogen, wobei die Bildgebung mittels Röntgen Abdomen eine ausschlaggebende Rolle gespielt hat. Die Blutkultur zeigte nur in 14,5 % ein positives Ergebnis, wobei der Erreger in 75 % der Fälle bakteriell war. Die Stuhlkulturen zeigten in 13,2 % der Fälle ein positives Ergebnis, auch hier war der Hauptteil der kultivierten Erreger bakteriell (66,7 %). In deutlich weniger Fällen wurden Viren oder Pilze gefunden.

98,7 % der Patienten wurden zur Sicherung der Diagnose geröntgt, wobei die durchschnittliche Dauer ab Beginn der ersten Symptome bis zum ersten Röntgenbild 3,8 Stunden betrug. Patienten mit einer NEK wurden im Durchschnitt erst zwei Stunden später geröntgt (5,6 h), Patienten mit einer FIP dagegen schon nach circa 1,3 Stunden. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Das Röntgenbild zeigte zu diesem Zeitpunkt in 92,1 % auffällige Ergebnisse.

Eine Ultraschalluntersuchung wurde dagegen nur bei 31,6 % der Patienten durchgeführt. Die mittlere Dauer in Stunden bis zur Durchführung nach Beginn der Symptomatik war dabei aufgrund weniger Daten und großer Varianz nicht aussagekräftig.

3.7 Begleiterkrankungen

Zusätzlich zu ihrer Darmerkrankung hatten 100 % der Patienten noch weitere Begleiterkrankungen. Die Begleiterkrankungen wurden in die Gruppen kardial, ZNS, pulmonal, Magen-Darm-Trakt und Sonstiges aufgeteilt. 89,5 % der Patienten hatten kardiale, 50 % ZNS, 98,7 % pulmonale, 68,4 % intestinale und 94,7 % sonstige Begleiterkrankungen. Tabelle 6 zeigt eine genaue Auflistung der häufigsten Begleiterkrankungen und ihrer signifikanten Unterschiede.

3.7.1 Kardial

89,5 % der Patienten hatten kardiale Begleiterkrankungen. Dabei hatten Patienten mit einer FIP mit 83,3 % signifikant häufiger einen persistierenden Ductus Botalli als Patienten mit einer perforierten NEK (70,3 %) oder NEK (44,4 %) ($p=0,031$). Zudem hatten Patienten mit einer Perforation (NEKp oder FIP) signifikant häufiger einen PDA als Patienten mit einer NEK ($p=0,015$). Vergleicht man konservative und operative Therapiestrategie miteinander, so zeigte sich außerdem, dass Patienten, welche konservativ behandelt wurden, signifikant seltener kardiale Begleiterkrankungen hatten ($p=0,044$).

3.7.2 ZNS

Begleiterkrankungen des zentralen Nervensystems traten bei 50 % der Patienten auf. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

3.7.3 Pulmonal

98,7 % der Patienten hatten Begleiterkrankungen der Lunge. Am häufigsten trat hierbei das Atemnotsyndrom auf, welches ausführlich in Kapitel 3.4.2.5. dargestellt ist. Weitere Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede.

3.7.4 Intestinal

Bei 68,4 % der Patienten traten neben der Studienerkrankung noch weitere intestinale Erkrankungen (z.B. Magen-Darm-Passagestörung, Gastroösophagealer Reflux) auf. Dabei waren Patienten mit einer FIP mit 91,7 % signifikant häufiger betroffen als Patienten mit NEK (51,9 %) oder NEKp (70,3 %) ($p=0,034$). Dieser signifikante Zusammenhang blieb auch im Vergleich Perforation vs. Keine Perforation positiv ($p=0,038$). Bei Patienten ohne Perforation (Studiengruppe NEK) trat eine Skrotalhernie signifikant häufiger auf als bei Patienten mit Perforation ($p=0,031$). Im Vergleich zwischen konservativer und operativer Therapie traten intestinale Begleiterkrankungen signifikant seltener bei konservativ behandelten Patienten auf ($p=0,013$).

3.7.5 Sonstiges

Bei 92,1 % der Patienten traten zudem Begleiterkrankungen auf, welche in keine der oben genannten Gruppen einsortiert werden konnten. Je jünger die Patienten bei Geburt, desto häufiger trat eine Retinopathia prätermorum (ROP) auf ($p=0,0001$). Sie korrelierte auch signifikant mit der Dauer der postnatalen Sauerstoffgabe ($p=0,0001$), je länger die Sauerstoffgabe, desto häufiger trat eine ROP auf. Zwischen den drei Studiengruppen gab es dabei keine signifikanten Unterschiede. Signifikante Unterschiede gab es dagegen in der Häufigkeit des Auftretens nosokomialer Infektionen. Am häufigsten betroffen waren dabei Patienten mit einer FIP (83,3 %), gefolgt von NEKp (70,3 %). Bei Patienten mit einer NEK traten mit 51,9 % nosokomiale Infektionen deutlich seltener auf. Signifikant war der Vergleich hierbei zwischen Patienten mit Perforation, bei denen eine nosokomiale Infektion deutlich häufiger auftrat als bei Patienten ohne Perforation ($p=0,044$). Die Infektion wurde im Mittelwert 15,8 Tage antibiotisch therapiert. Bei der Dauer der antibiotischen Therapie gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Studiengruppen.

Tabelle 6: Vergleich der Begleiterkrankungen bei Patienten mit nekrotisierender Enterokolitis (NEK), fokaler intestinaler Perforation (FIP) und nekrotisierender Enterokolitis mit Perforation (NEKp) an der Uniklinik Ulm (2004-2014) mit signifikanten Unterschieden ($p < 0,05$)

Parameter	NEK	FIP	NEKp	NEK vs. FIP vs. NEKp p-Wert	Perforation vs. keine Perforation p-Wert	NEK/NEKp vs. FIP p-Wert	Operativ vs. Konservativ p-Wert
Kardial	23	12	32	0,379	0,444	0,342	0,044
PDA	12	10	26	0,031	0,015	0,192	0,015
VSD	0	0	2	0,339	0,536	1,000	
ASD	8	1	5	0,160	0,072	0,447	
Pulmonale Hypertonie	4	3	12	0,275	0,170	1,000	
ZNS	9	6	23	0,075	0,054	1,000	0,082
IVH	6	4	13	0,523	0,305	1,000	
Epilepsie	1	0	2	0,703	1,000	1,000	
Zerebrale Krampfanfälle	1	3	7	0,123	0,085	0,365	
Mikrozephalie	1	1	4	0,580	0,413	1,000	
Hydrozephalus	1	0	4	0,319	0,650	1,000	
pulmonal	27	12	36	0,586	1,000	1,000	1,000
Bronchopulmonale Dysplasie	7	4	14	0,605	0,446	1,000	
Interstitielles Empysem	1	0	3	0,497	1,000	1,000	
Tracheomalazie	0	0	1	0,586	1,000	1,000	
Intestinal	14	11	27	0,034	0,038	0,090	0,013
Transportstörung	10	6	14	0,717	0,810	0,524	
Gastro-ösophagealer Reflux	0	1	1	0,324	0,536	0,293	
Gedeihstörung	4	3	7	0,746	0,759	0,685	
Leistenhernie	6	6	8	0,127	0,598	0,070	
Skrotalhernie	3	0	0	0,059	0,042	1,000	
Sonstiges	22	11	37	0,025	0,019	1,000	0,012
Retinopathia prämaturoorum	12	5	22	0,379	0,473	0,539	
Anämie	14	10	25	0,143	0,132	0,194	
Nosokomiale Infektion	14	10	27	0,088	0,044	0,317	
Milchzuckerunverträglichkeit	1	0	0	0,399	0,355	1,000	
Hypothyreose	2	0	1	0,473	0,286	1,000	
Konsanguinität	0	0	1	0,586	1,000	1,000	

3.8 Therapie

3.8.1 Symptomatisch

Unabhängig davon, ob im Verlauf der Erkrankung eine rein konservative oder operative Therapie erfolgte, wurden alle Patienten symptomatisch therapiert. 100 % der Patienten erhielten sofort nach Beginn der Symptomatik eine Magenablaufsonde und die enterale Nahrungszufuhr wurde gestoppt. 94,7 % der

Patienten waren zudem auf Schmerzmedikation angewiesen, am häufigsten verwendet wurde hierbei mit 84,5 % das Opioidanalgetikum Morphin. Bei Patienten mit Perforation kam es im Verlauf der Erkrankung signifikant häufiger zu hyperglykämischen Episoden, welche mit Insulin therapiert wurden ($p=0,023$). Weiterhin wurde in 98,7 % eine Volumengabe mit kristalloiden Lösungen notwendig. Bei 100 % der Patienten wurde eine mehrtägige antibiotische Therapie eingeleitet. Vergleicht man konservative und operative Therapie, so sieht man, dass Patienten, welche konservativ therapiert werden konnten, signifikant seltener auf eine Beatmung angewiesen waren (60 % konservativ vs. 100 % operativ). Wurde bei konservativer Therapie eine Beatmung nötig, dann war diese signifikant kürzer als bei Patienten mit Operation (8,17 Tage vs. 19,6 Tage, $p<0,0001$). Zudem waren Patienten, bei denen eine Operation notwendig wurde, signifikant häufiger auf Blutdruckunterstützung mittels Vasopressoren (85,2 % vs. 26,7 %, $p< ,0001$) sowie auf Schmerzmedikation mit Morphin angewiesen (100 % vs. 73,3 %, $p=0,01$). Abbildung 21 stellt den Vergleich zwischen konservativer und operativer symptomatischer Therapie dar.

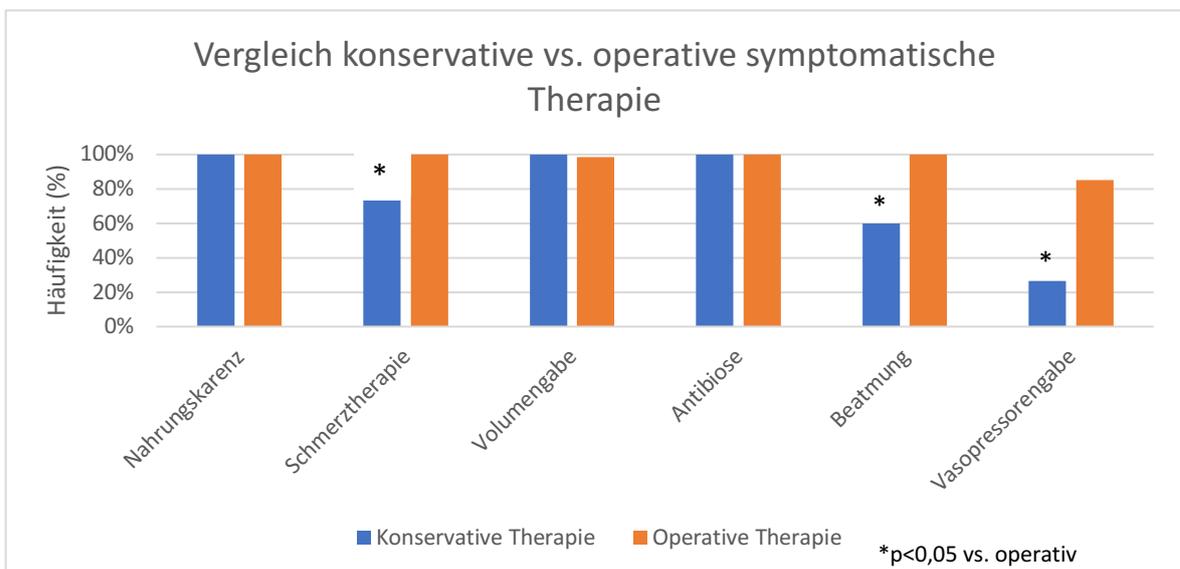


Abbildung 21: Darstellung der symptomatischen Therapie im Vergleich zwischen konservativer und operativer Therapie der nekrotisierenden Enterokolitis oder fokalen intestinalen Perforation an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.8.2 Operation

3.8.2.1 Operationsindikation und Zeitpunkt

Kinder mit einer NEK wurden in 44,4 % der Fälle operiert, die restlichen Kinder wurden rein konservativ behandelt. Kinder aus unserer Studie mit einer FIP oder perforierten NEK wurden zu 100 % operativ therapiert. In 54,8 % führte dabei die präoperativ diagnostizierte Perforation als absolute Indikation zur Operation. Als weitere relative Indikationen wurde in 55,9 % das klinische Fortschreiten der Erkrankung als Operationsgrund angegeben sowie in 29,4 % dilatierte Darmschlingen im Röntgenbild. Abbildung 22 zeigt einen Vergleich der Operationshäufigkeit in den drei Studiengruppen.

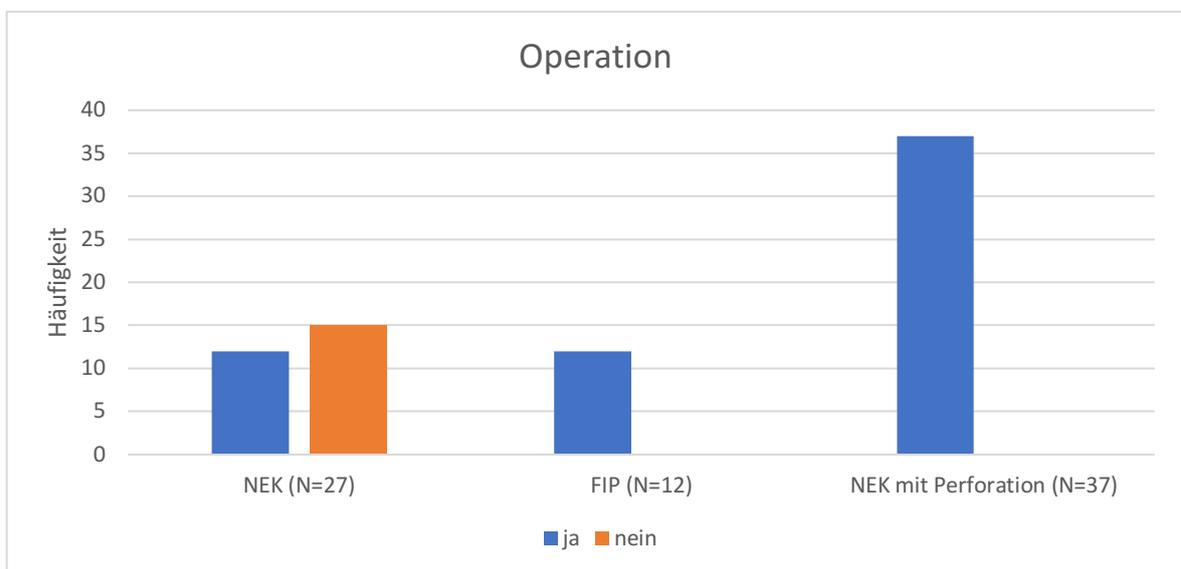


Abbildung 22: Vergleich der Operationshäufigkeit in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

Die Indikation zur Operation wurde dabei im Durchschnitt am 20. Lebenstag gestellt, im Mittel 105,7 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome. Abbildung 23 zeigt den Zeitpunkt der Indikationsstellung in Stunden nach dem ersten Symptom in den drei Studiengruppen.

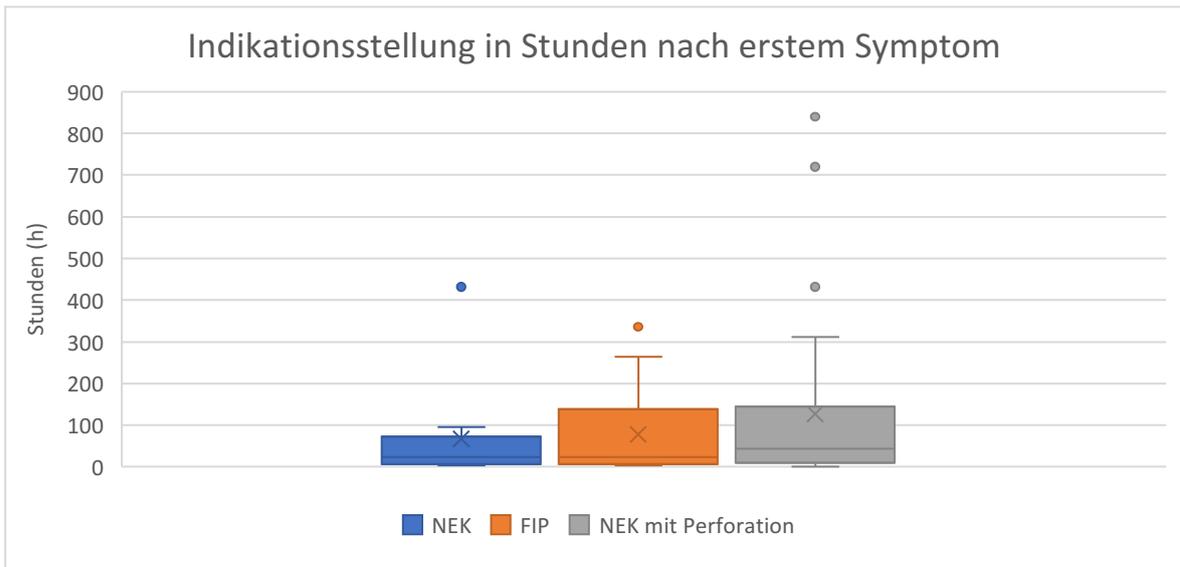


Abbildung 23: Vergleich des Zeitpunkts der Indikationsstellung in Stunden nach dem ersten Symptom in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

Nach Indikationsstellung durch die Chirurgie erfolgte die Freigabe zur Operation durch die Anästhesie. Erst danach konnte die Operation erfolgen. Abbildung 24 zeigt den Vergleich des Zeitpunktes der Operation in Stunden nach der Indikationsstellung. Die Operation erfolgte dabei bei Patienten mit einer FIP deutlich früher, im Durchschnitt am 12. Lebenstag (NEK 28. Lebenstag, NEKp 20. Lebenstag), was sich damit erklären lässt, dass diese Erkrankung im Durchschnitt früher auftritt als eine NEK oder perforierte NEK. Im Vergleich der Dauer zwischen Beginn der Symptome und Indikation sowie Indikation und Operation gab es keine signifikanten Unterschiede.

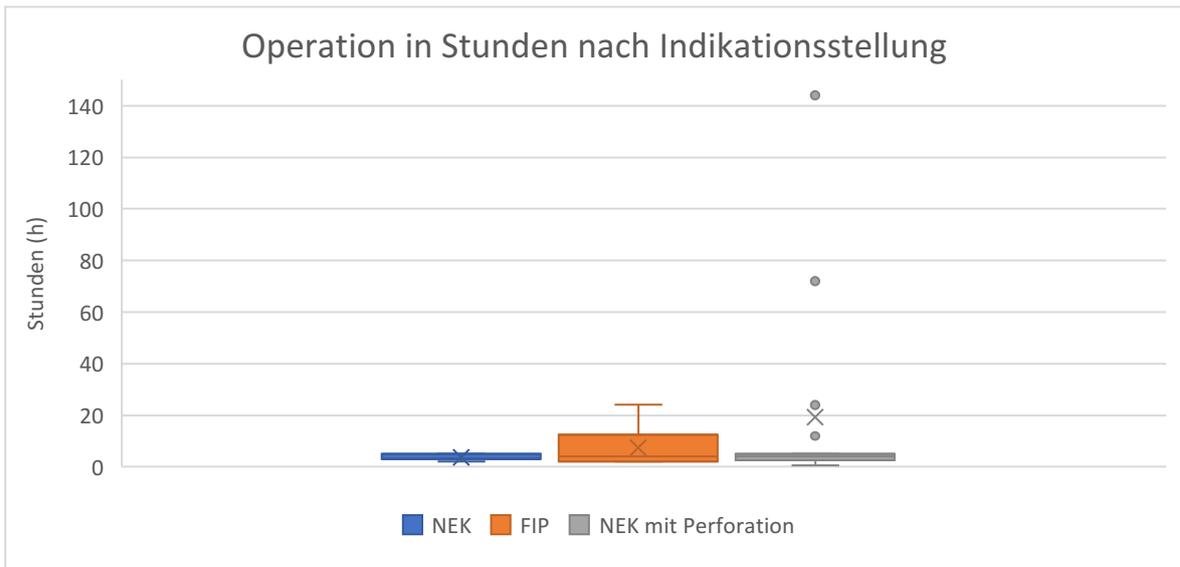


Abbildung 24: Vergleich des Zeitpunktes der Operation in Stunden nach Indikationsstellung in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.8.2.2 Operationsmethode

Zur operativen Therapie einer NEK oder einer FIP gibt es mehrere gängige Methoden, welche in der Praxis Anwendung finden. Diese Methoden sind die Laparotomie mit oder ohne Resektion von nekrotischen Darmanteilen sowie die Anlage eines protektiven Stomas, welches im Verlauf zurückverlagert werden kann. Auch die reine Peritonealdrainage stellt eine mögliche therapeutische Maßnahme dar. Fokale Perforationen können gegebenenfalls übernäht anstatt reseziert werden. In seltenen Fällen muss die Operation aufgrund einer Totalnekrose des Darms mit infauster Prognose abgebrochen werden. Die endgültige Entscheidung zur operativen Therapievariante wird nach intraoperativem Befund gestellt. Bei 18 % unserer operierten Patienten wurde eine Laparotomie mit Anlage eines Stomas ohne Resektion durchgeführt. Die Laparotomie mit Stomaanlage und zusätzlicher Resektion war mit 70,5 % die häufigste OP-Methode in unserem Studienkollektiv. Dabei wurde in 14,8 % die Perforation als Stoma ausgeleitet und in 8,2 % zusätzlich zu Resektion und Stomaanlage eine primäre Anastomose durchgeführt. Bei 3,3 % der Patienten kam eine alleinige Peritonealdrainage zum Einsatz. Beide Patienten mit Peritonealdrainage mussten jedoch im Verlauf auch noch mittels Laparotomie therapiert werden. Bei 9,8 % der Patienten wurde die Situation intraoperativ als infaust titulierte. Da die Therapieverfahren an unserer

Klinik regelmäßig reevaluiert werden hat sich an der Uniklinik Ulm in den letzten Jahren die primäre Anastomose als Therapieverfahren etabliert. Da unsere Studie jedoch nur Patienten der Jahre 2004 bis 2014 berücksichtigt, wurde dieses Verfahren in unserem Studienkollektiv nicht angewendet. Abbildung 25 zeigt eine genaue Auflistung der unterschiedlichen OP-Methoden in Bezug auf die drei Studiengruppen.

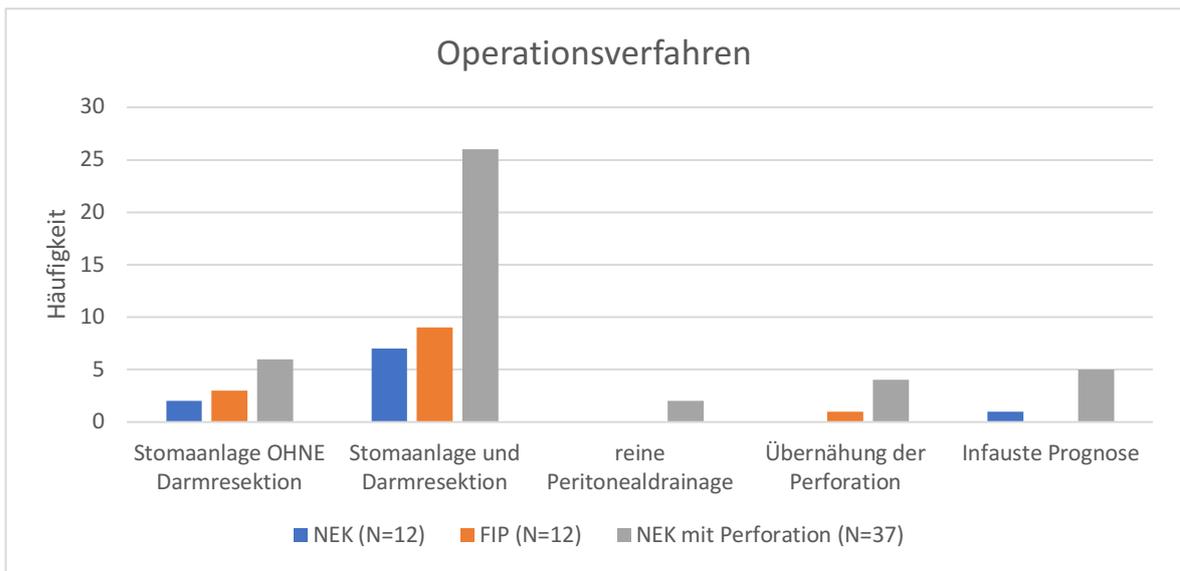


Abbildung 25: Vergleich der Operationsmethode in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

Vergleicht man die Operationsmethode mit der postnatalen Beatmungsdauer, so zeigt sich, dass Patienten nach Stomaanlage inklusive Resektion signifikant länger beatmet wurden als Patienten, welche eine andere OP-Methode erhalten haben (60,02 Tage vs. 33,79 Tage, $p=0,029$). Dabei waren zum Zeitpunkt der Operation 30,8 % der Patienten mit einer NEK noch beatmet. Bei Patienten mit einer FIP waren 58,3 % zum Zeitpunkt der Operation noch beatmet sowie 54,1 % der Patienten mit einer perforierten NEK. Weiterhin fällt auf, dass Patienten, die mit Stomaanlage und Resektion therapiert wurden, eine signifikant längere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus hatten als Patienten mit einer anderen Operationsmethode (128,91 Tage vs. 62,92 Tage) ($p=0,003$). Beim Vergleich der Operationsmethode mit dem postnatalen Ernährungsaufbau, dem Zeitpunkt der Indikationsstellung sowie dem Zeitpunkt der Operation nach Indikationsstellung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Zudem gab es keine signifikante

Korrelation zwischen OP-Methode und Auftreten einer Entwicklungsverzögerung im Langzeitoutcome.

3.8.2.3 Resektionslänge

In den meisten Fällen konnte anhand des Operationsberichtes die Resektionslänge in Zentimeter ermittelt werden. Bei Patienten mit einer NEK wurde dabei mit einem Durchschnittswert von 15,8 cm am meisten Darm entfernt, gefolgt von Patienten mit einer perforierten NEK (11,63 cm). Bei Patienten mit einer FIP musste im Durchschnitt deutlich weniger Darm entfernt werden (4,08 cm). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Bei 77,6 % der Patienten war der Dünndarm betroffen, in 84,9 % der Fälle war das Ileum beteiligt und in 47,5 % allein betroffen. Dies traf auf alle drei Studiengruppen gleichermaßen zu. Bei 25 % der Patienten war der Dickdarm betroffen, am häufigsten in Kombination mit dem Dünndarm (36,8 %). Der Dickdarm war dabei ausschließlich bei Patienten mit einer NEK oder perforierten NEK betroffen, nicht aber bei einer FIP ($p=0,033$).

Vergleicht man die Resektionslänge mit Gesamtaufenthaltsdauer, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation nach der ersten Operation, Dauer der postoperativen Beatmung und des Nahrungsaufbaus nach erster Operation, Auftreten von intra- oder postoperativen Komplikationen, Anzahl der Operationen am Darm insgesamt, Letalität, und dem späteren Auftreten einer Entwicklungsverzögerung, so zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

3.8.2.4 Intraoperative Befunde

Anhand der Operationsberichte konnten Daten zu intraoperativen Befunden erhoben werden. Häufige Befunde waren hierbei eine generalisierte Peritonitis sowie das Auftreten von Adhäsionen, Stenosen, eines Volvulus oder eines Konglomerattumors. Vergleicht man die intraoperativen Befunde mit weiteren Variablen, so zeigt sich, dass Patienten mit einem Konglomerattumor nach der ersten Operation signifikant länger auf der Intensivstation lagen (47,57 Tage vs. 26,73 Tage, $p=0,035$), signifikant länger komplett parenteral ernährt wurden (9,63 Tage vs. 6,23 Tage, $p=0,011$), sowie eine insgesamt längere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus hatten (178,2 Tage vs. 101,3 Tage, $p=0,017$). Keine Korrelationen

gab es beim Vergleich der intraoperativen Befunde mit dem Auftreten von intra- oder postoperativen Komplikationen, bei der postoperativen Beatmungsdauer, sowie beim Beginn des oralen Kostaufbaus postoperativ. Tabelle 7 zeigt eine Auflistung der häufigsten intraoperativen Befunde, keines der Ergebnisse zeigte signifikante Unterschiede zwischen den drei Studiengruppen. Weitere intraoperative Befunde wie Nonrotation, Malrotation, Auftreten eines Meckel-Divertikels, innere Hernie, Mekoniumpfropfsyndrom sowie Invagination traten nur vereinzelt auf und werden hier daher nicht genauer ausgeführt.

Tabelle 7: Vergleich der intraoperativen Auffälligkeiten zwischen den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

Parameter	NEK	FIP	NEKp	NEK vs. FIP vs. NEKp p-Wert	Perforation vs. keine Perforation p-Wert	NEK/NEKp vs. FIP p-Wert
Peritonitis	3	2	19	0,054	0,334	0,103
Adhäsion	4	2	17	0,180	1,000	0,111
Stenose	0	1	4	0,495	0,573	1,000
Volvulus	2	0	5	0,363	0,615	0,327
Konglomerat-tumor	0	1	7	0,207	0,337	1,000

3.8.2.5 Second Look Operation

Bei 26,2 % der Patienten wurde eine Second Look Operation durchgeführt. Mit 41,7 % war dies vor allem bei Patienten mit einer NEK der Fall. Deutlich seltener wurde diese Operation bei Patienten mit FIP (25 %) oder NEKp (21,6 %) durchgeführt. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Am häufigsten wurde im Rahmen der Second Look OP eine Laparotomie mit Resektion und Stomaanlage durchgeführt. Am zweithäufigsten musste die Prognose als infaust angegeben werden. Patienten mit einer NEK oder perforierten NEK waren dabei signifikant häufiger von einer Laparotomie mit Resektion und Stomanlage (46,2 %) oder infauster Prognose (38,5 %) betroffen als Patienten mit einer FIP (0 %) ($p=0,007$). Bei Patienten mit einer FIP wurde in einer Second Look OP in 66,7 % der Fälle die Perforationsstelle übernäht.

3.8.2.6 Rückverlagerung des Stomas

90 % aller operierten Patienten wurden intraoperativ mit einem Stoma versorgt. Bei 85,2 % der Patienten ist dieses nach mehreren Wochen zurückverlagert worden. Sechs Patienten waren in der Zwischenzeit verstorben. Bei zwei Patienten waren aufgrund Wohnwechsel keine weiteren Daten zu erheben. Die Rückverlagerung erfolgte bei Patienten mit einer NEK durchschnittlich 11,5 Wochen nach Anlage, bei Patienten mit einer FIP 14,17 Wochen nach Anlage und bei Patienten mit perforierter NEK 13,39 Wochen nach Anlage.

3.8.2.7 Anzahl der Darmoperationen

Bei einigen Patienten war aufgrund der unsicheren Situation des Darms eine Second Look Operation circa zwei Tage nach erster Operation nötig. Da zudem eine große Anzahl der Patienten in einer ersten Operation ein Stoma erhalten haben, musste dieses im Verlauf zurückverlagert werden. Bei einigen Patienten machten außerdem Komplikationen eine weitere Operation notwendig. Ein Vergleich der Mittelwerte der Anzahl der Darmoperationen zeigt Abbildung 26. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

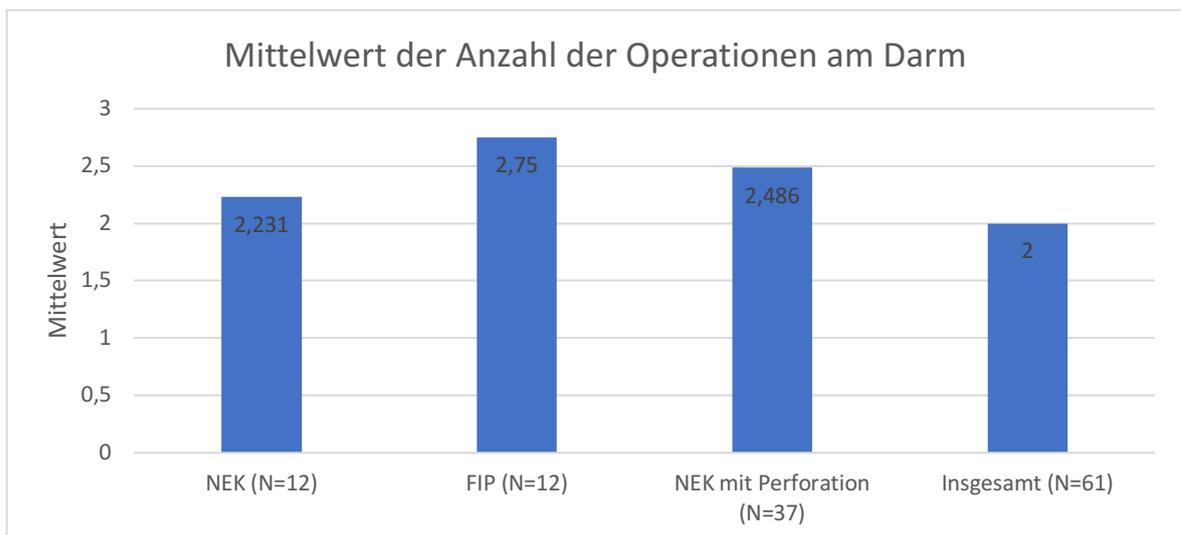


Abbildung 26: Vergleich der Mittelwerte der Anzahl der Darmoperationen in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.8.3 Konservative Therapie

Bei 55,6 % der Patienten mit einer NEK wurde auf die operative Therapie verzichtet und der Patient rein konservativ behandelt. Im Vergleich dazu wurden 100 % der Patienten mit einer FIP oder einer perforierten NEK operativ behandelt und damit signifikant seltener mittels konservativer Therapie ($p < 0,0001$). Bei zwei Patienten aus der Gruppe NEK mit Perforation wurde zu Beginn der Erkrankung eine konservative Therapie versucht, diese mussten aber einige Tage später doch noch operativ therapiert werden und wurden daher nicht zur Gruppe der konservativen Therapie gezählt.

Vergleicht man konservative und operative Therapie in Bezug auf Krankheitsdauer, intensivstationären Aufenthalt nach erster OP und Nahrungsaufbau nach Erkrankungsbeginn so zeigen sich signifikante Unterschiede. Patienten, welche rein konservativ behandelt werden konnten, konnten signifikant früher mit dem oralen Kostenaufbau beginnen ($p < 0,0001$). Zudem waren Patienten mit rein konservativer Therapie im Durchschnitt sieben Tage kürzer intensivpflichtig als Patienten nach einer ersten OP. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Vergleicht man konservative und operative Therapie in Bezug auf die Gesamtbeatmungsdauer, sowie Gesamtdauer des Intensivaufenthaltes aller Operationen, dann waren konservativ behandelte Patienten signifikant kürzer beatmet ($p < 0,0001$), sowie signifikant kürzer intensivpflichtig ($p = 0,001$). Die Gesamtdauer der komplett parenteralen Ernährung war signifikant kürzer bei konservativer Therapie als bei operativer Therapie (6,683 Tage vs. 11,467 Tage, $p < 0,0001$). Insgesamt hatten konservativ behandelte Patienten eine signifikant kürzere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus bis zur Entlassung ($p = 0,006$).

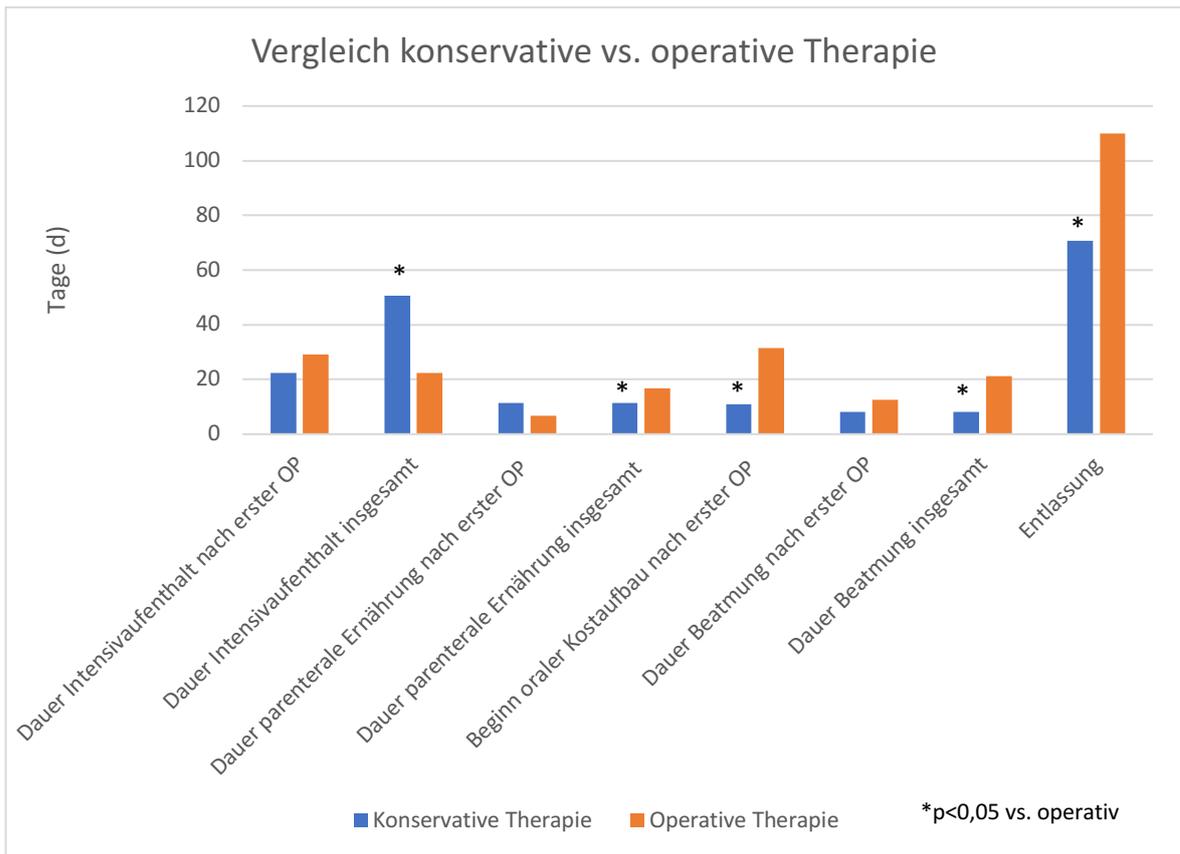


Abbildung 27: Vergleich der Outcome Parameter von konservativer und operativer Therapie bei nekrotisierender Enterokolitis und fokaler intestinaler Perforation an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.9 Intensivstationärer Aufenthalt nach Operation

3.9.1 Dauer des Intensivaufenthaltes

Da viele der Studienpatienten mehrfach operiert wurden, wurde für jede Operation die Dauer des Intensivaufenthaltes ermittelt, der Durchschnitt berechnet und in den drei Studiengruppen verglichen. Insgesamt verbrachten Frühgeborene mit einer NEK 42,58 Tage, Frühgeborene mit einer FIP 62,08 Tage und Frühgeborene mit einer perforierten NEK 49,5 Tage auf einer Intensivstation. Dabei waren Patienten nach der ersten OP durchschnittlich am längsten auf der Intensivstation, die Aufenthaltsdauer wurde bei nachfolgenden Operationen kürzer. Patienten, die nur einmal operiert worden sind, verbrachten mit 20 Tagen (NEK) bzw. 14,86 Tagen (NEKp) deutlich weniger Zeit auf einer Intensivstation. Alle Patienten mit einer FIP wurden mehr als einmal operiert. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren

nicht signifikant. Abbildung 28 veranschaulicht den Vergleich der Dauer des Intensivaufenthaltes.

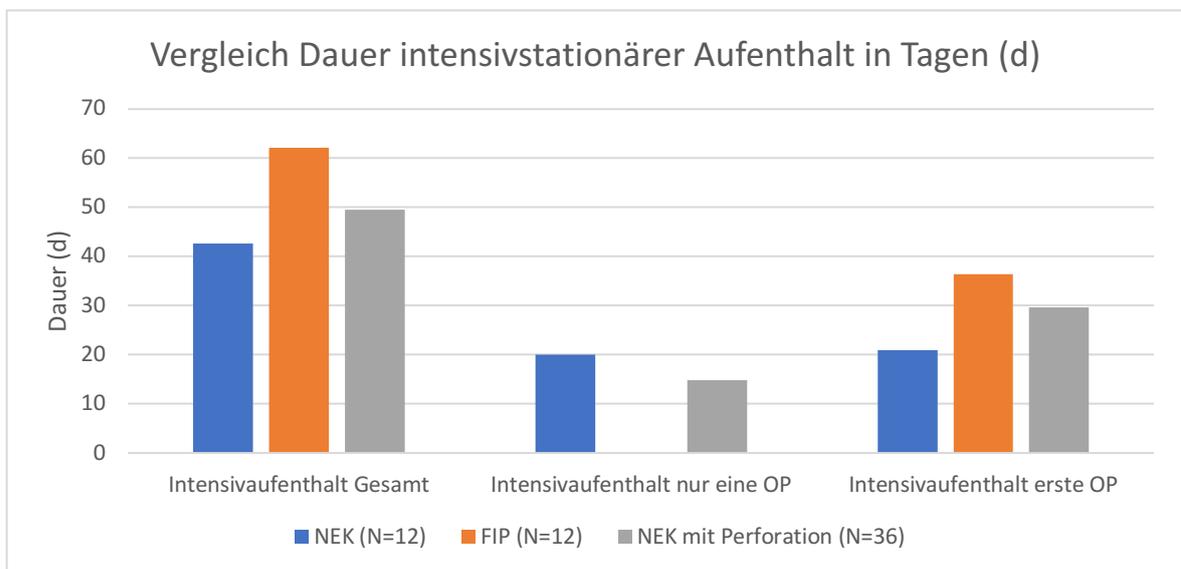


Abbildung 28: Vergleich der Dauer des intensivstationären Aufenthaltes insgesamt, bei nur einer Operation (OP) sowie nach erster OP zwischen den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.9.2 Dauer der postoperativen Beatmung

Vergleicht man die Dauer der Beatmung insgesamt, die Dauer der Beatmung bei einmaliger Operation, sowie die Dauer der Beatmung nach der ersten Operation so erhält man folgende Ergebnisse: Patienten mit einer NEK wurden postoperativ im Durchschnitt 15 Tage beatmet, bei Patienten mit einer FIP waren es 21,17 Tage und bei Patienten mit einer perforierten NEK 23,38 Tage. Patienten, welche nur einmal operiert wurden, wurden im Durchschnitt deutlich kürzer beatmet (NEK 6,5 Tage, NEK mit Perforation 4,4 Tage). Signifikante Unterschiede gab es beim Vergleich der postoperativen Beatmungsdauer nach der ersten Operation. Patienten mit einer Perforation (FIP und NEKp) waren mit einem Durchschnittswert von 14,245 Tagen signifikant länger beatmet als Patienten mit einer NEK (5,583 Tage) ($p < 0,0001$). Abbildung 29 stellt den Vergleich der postoperativen Beatmungsdauer zwischen den drei Studiengruppen dar.

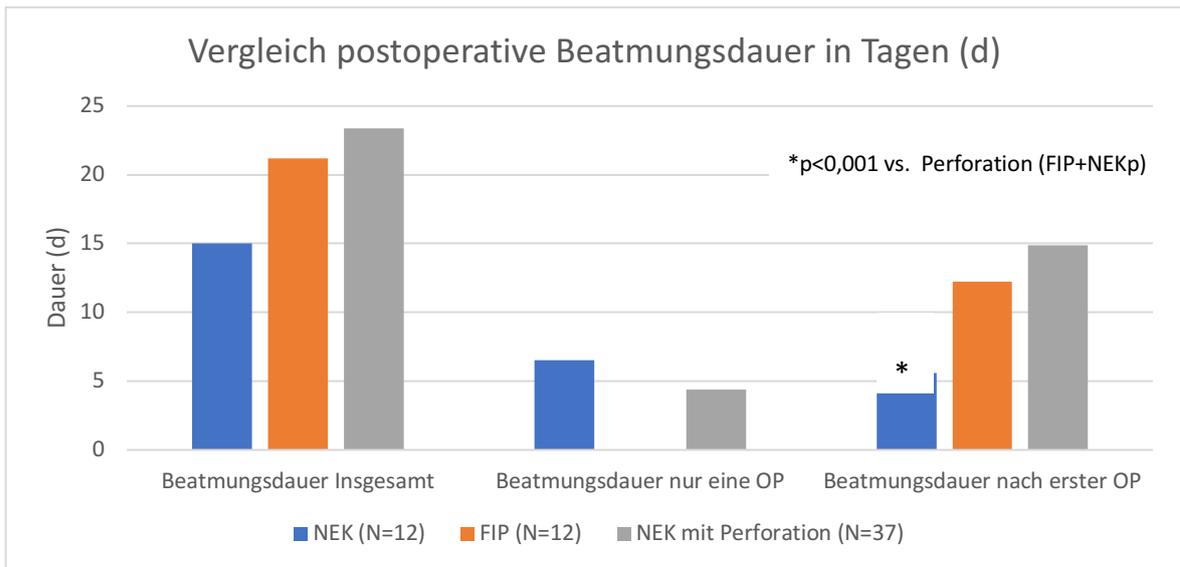


Abbildung 29: Vergleich der postoperativen Beatmungsdauer insgesamt, bei nur einer Operation (OP) sowie nach erster OP zwischen den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.10 Postoperativer Nahrungsaufbau

Patienten mit einer NEK wurden postoperativ im Durchschnitt 37,71 Tage, Patienten mit einer FIP 53,18 Tage und Patienten mit einer perforierten NEK 60,92 Tage parenteral ernährt. Insbesondere nach der ersten Operation war mit einem Gesamtdurchschnitt von 30,14 Tagen eine lange parenterale Ernährungsunterstützung notwendig. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Im Durchschnitt aller Operationen konnte nach 16,99 Tagen mit dem enteralen Nahrungsaufbau begonnen werden. Am frühesten war dies bei Patienten mit einer NEK nach 13,45 Tagen möglich. Bei einer FIP dauerte es mit 17,08 Tagen und bei einer NEK mit Perforation mit 18 Tagen deutlich länger. Vergleicht man nur den Beginn des enteralen Nahrungsaufbaus nach der ersten Operation zwischen den drei Studiengruppen so zeigt sich, dass Patienten mit einer perforierten NEK signifikant später enteral ernährt werden konnten als Patienten mit einer FIP (8,78 Tage vs. 6,5 Tage) oder NEK ohne Perforation (8,78 Tage vs. 5,8 Tage) ($p=0,018$). Auch der Vergleich zwischen Perforation und keiner Perforation zeigte hier einen signifikant späteren enteralen Nahrungsaufbau bei Perforation (8,05 Tage vs. 5,8 Tage, $p=0,048$). In Abbildung 30 ist dieser Vergleich bildlich dargestellt. Ein Vergleich des postoperativen Nahrungsaufbaus zwischen ein- oder mehrfach operierten Patienten war wegen unzureichender Datenlage nicht möglich.

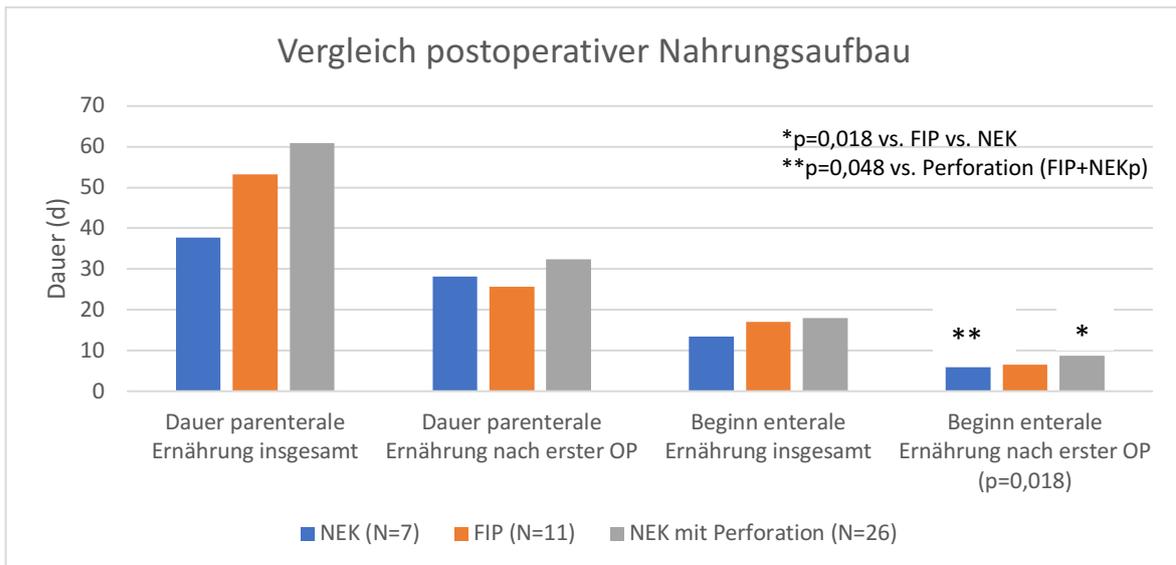


Abbildung 30: Vergleich der Dauer des postoperativen Nahrungsaufbaus in Tagen in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.11 Intraoperative Komplikationen

Die intraoperativen Komplikationen konnten aus dem Operationsbericht sowie dem postoperativen Verlauf entnommen werden. Mit 91,7 % traten diese am häufigsten bei Patienten mit einer FIP auf, gefolgt von Patienten mit einer perforierten NEK (89,2 %). Bei Patienten mit einer NEK kam es signifikant seltener zu intraoperativen Komplikationen (45,5 %, $p=0,003$). Als häufige Komplikationen waren hierbei der intraoperative Blutdruckabfall, Notwendigkeit der Erythrozytenkonzentrat und/oder FFP-Gabe, sowie Zeichen einer Darmischämie gewertet. Zu einem Blutdruckabfall kam es bei 45,5 % der Patienten aus der NEK Gruppe, bei 66,7 % der Patienten aus der FIP Gruppe und bei 73 % der Patienten aus der NEKp Gruppe. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Patienten mit einer perforierten NEK zeigten mit 81,1 % signifikant häufiger Zeichen einer Darmischämie als Patienten mit einer NEK ohne Perforation (54,5 %) und Patienten mit einer FIP (8,3 %) ($p<0,0001$). Signifikante Unterschiede zeigten sich außerdem bei der Gabe von Erythrozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma. Patienten mit einer FIP benötigten in 100 % der Fälle eine intraoperative Gabe von Erythrozytenkonzentrat. Im Vergleich dazu benötigten Patienten mit einer perforierten NEK nur in 83,8 % der Fälle eine Unterstützung mit Erythrozytenkonzentrat und Patienten mit einer NEK nur in 45,5 % der Fälle ($p=0,003$). Dies traf auch auf die Gabe von FFP zu. 83,3 %

der Patienten mit einer FIP, 70,3 % der Patienten mit einer perforierten NEK und 27,3 % der Patienten mit einer NEK erhielten intraoperativ Fresh Frozen Plasma (p=0,011).

3.12 Postoperative Komplikationen

Postoperative Komplikationen traten bei 100 % der Patienten mit einer NEK, 100 % der Patienten mit einer FIP und bei 97,3 % der Patienten mit einer perforierten NEK auf. Signifikante Unterschiede bei postoperativen Komplikationen gab es nur bei der Sepsis. 54,1 % der Patienten mit einer perforierten NEK und 41,7 % der Patienten mit einer NEK ohne Perforation haben postoperativ eine Sepsis entwickelt und damit signifikant häufiger als Patienten mit einer FIP (0 %) (p=0,004). Mit 24 % waren Enterokokken am häufigsten an der Sepsis beteiligt, gefolgt von E.coli mit 12 %. In 20 % der Fälle konnte kein Erreger identifiziert werden. Tabelle 8 zeigt eine Auflistung der häufigsten postoperativen Komplikationen mit ihren signifikanten Unterschieden. Weitere Komplikationen waren nur vereinzelt aufgetreten und werden daher in der Tabelle nicht extra dargestellt. Dazu gehören Komplikationen des Stomas wie Blutung, Perforation und Hernie, zudem weitere Komplikationen des Darmes wie Invagination, Aszites, Anastomosensversagen, Platzbauch und Bildung einer enterokutanen Fistel. In jeweils einem Fall kam es postoperativ zur Reanimation und nekrotisierenden Fasziitis.

Tabelle 8: Vergleich der postoperativen Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) an der Uniklinik Ulm (2004-2014) mit signifikanten Unterschieden (p<0,05)

Parameter	NEK	FIP	NEKp	NEK vs. FIP vs. NEKp p-Wert	Perforation vs. keine Perforation p-Wert	NEK/NEKp vs. FIP p- Wert
Kreislauf						
Blutdruckabfall	10	9	28	0,845	0,715	1,000
Blutung	3	2	17	0,125	0,509	0,182
Erythrozytenkonzentrat-Gabe	6	6	23	0,644	0,746	0,746
Fresh Frozen Plasma Gabe	4	2	15	0,317	1,000	0,190
Thrombozytenkonzentrat-Gabe	4	4	21	0,202	0,343	0,343
Vasopressorengabe	9	9	25	0,824	1,000	1,000
Verdauungstrakt						
Kurzdarmsyndrom	2	0	4	0,372	0,588	0,588
Ileus	1	1	4	0,951	1,000	1,000

Mangelernährung	2	0	2	0,232	0,170	0,576
Stenose/Striktur	0	0	5	0,171	0,573	0,573
Stomaprolaps	4	7	13	0,321	0,749	0,189
Gedeihstörung	1	3	2	0,138	1,000	0,084
Labor						
Cholestase	3	5	17	0,439	0,328	1,000
Azidose	2	0	3	0,330	0,252	0,573
Sonstiges						
Wundinfektion	3	1	11	0,327	1,000	0,262
Sepsis	5	0	20	0,004	1,000	0,001
Wunddehiszenz	2	0	4	0,372	0,588	0,588
Akutes Nierenversagen	1	0	2	0,625	0,488	1,000

3.13 Entlassung

3.13.1 Zeitpunkt der Entlassung/Verlegung

Zum Zeitpunkt der Entlassung waren 19,7 % der Patienten verstorben, ein Kind verstarb erst mehrere Jahre später. Die Todesursache ist uns aufgrund fehlender Daten nicht bekannt. 27,6 % der Patienten waren in ein anderes Krankenhaus verlegt worden und 52,6 % der Patienten konnten nach Hause entlassen werden. Von den überlebenden Patienten waren Patienten der NEKp Gruppe mit einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 154,19 Tagen am längsten im Krankenhaus, gefolgt von Patienten mit einer FIP mit 113,13 Tagen. Patienten mit einer NEK waren deutlich kürzer stationär (96,5 Tage), diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Eine Verlegung in ein anderes Krankenhaus erfolgte im Gesamtdurchschnitt nach 51,04 Tagen, wobei Patienten mit einer NEK am frühesten verlegt werden konnten (43,5 Tage). Abbildung 31 zeigt den Vergleich des Zeitpunktes der Entlassung bzw. der Verlegung zwischen den drei Studiengruppen.

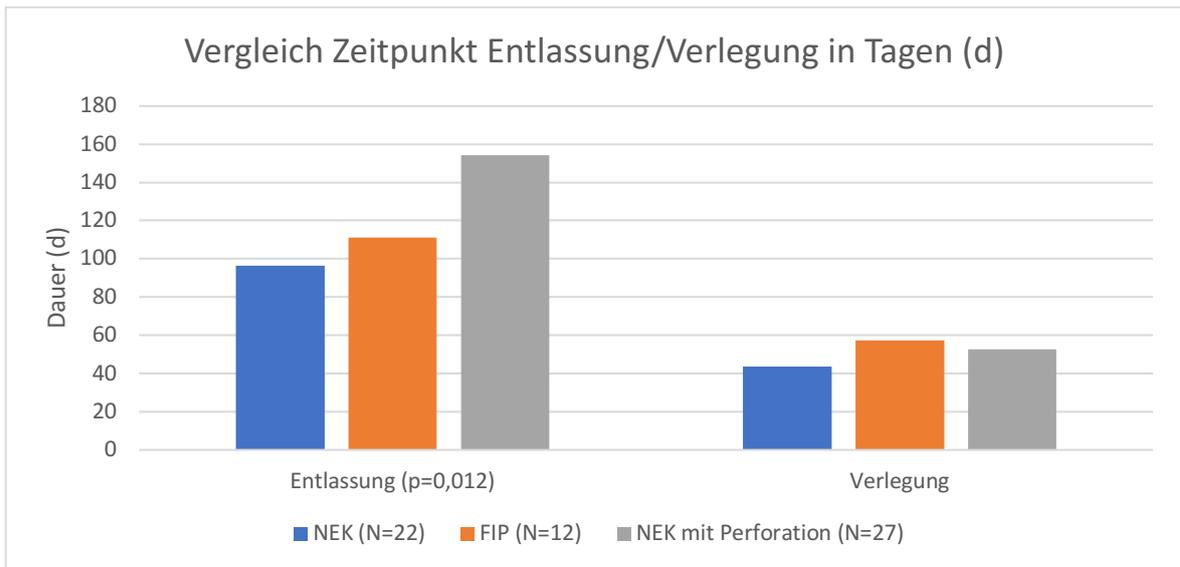


Abbildung 31: Vergleich des Zeitpunktes der Entlassung/Verlegung in Tagen in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.13.2 Größe und Gewicht bei Entlassung

Vergleicht man Größe und Gewicht bei Entlassung der drei Studiengruppen so zeigten sich signifikante Unterschiede. Kinder mit einer NEK waren bei Entlassung mit einer Durchschnittsgröße von 46,13 cm am kleinsten, gefolgt von Kindern mit einer FIP (47,36 cm) und NEK mit Perforation (52,7 cm) ($p < 0,0001$). Insgesamt waren Kinder mit einer Perforation (FIP und NEKp) bei Entlassung signifikant größer (51,07 cm) als Kinder ohne Perforation (46,133 cm) ($p = 0,002$). Kinder mit einer perforierten NEK waren dementsprechend bei Entlassung mit durchschnittlich 3569 g auch signifikant schwerer als Kinder mit einer FIP (2700 g) oder NEK (2706 g) ($p = 0,018$).

3.13.3 Ernährung bei Entlassung

97,6 % der Patienten waren bei Entlassung oral ernährt, bei 14,6 % wurde zusätzlich per Magensonde Nahrung zugeführt. Ein Kind aus der NEKp Gruppe war zum Zeitpunkt der Entlassung noch teilparenteral ernährt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.14 Fragebogen

Von den insgesamt 76 Studienteilnehmern konnten 48,7 % postalisch oder telefonisch kontaktiert werden, bei 30,3 % war aufgrund fehlender Kontaktdaten keine Kontaktierung möglich. 21,1 % der Patienten waren bereits verstorben. 59,9 % der kontaktierten Familien erklärten sich zur Teilnahme an der Befragung mittels Fragebogen bereit.

3.14.1 Schwangerschaftsanamnese

3.14.1.1 Gewicht und Alter der Mutter

Von einem Großteil der befragten Mütter konnte das Gewicht zu Beginn der Schwangerschaft erfasst werden und zusammen mit der Größe zur Berechnung des BMI herangezogen werden. Vergleicht man das Gewicht und den BMI der Mütter der drei Studiengruppen sowie der Kontrollgruppe vor der Schwangerschaft miteinander, so zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Da die Patienten aus den Studiengruppen frühgeborene Kinder waren, konnten hier keine Vergleiche des Gewichtes der Mutter nach der Schwangerschaft mit dem Gewicht der Mütter aus der Kontrollgruppe erhoben werden.

Das Alter der Mutter bei Geburt des Kindes lag bei fast allen befragten Personen vor. Bei einer Mutter aus der NEKp Gruppe fehlte die Angabe des Alters. Mütter von Kindern mit einer NEK waren mit 28,25 Jahren im Durchschnitt am jüngsten bei Geburt des Kindes. Im Vergleich dazu waren Mütter von Kindern mit einer FIP bei Geburt im Durchschnitt 31,667 Jahre alt, mit einer perforierten NEK 32,429 Jahre alt und aus der Kontrollgruppe 30,77 Jahre alt. Die Unterschiede waren nicht signifikant. Abbildung 32 zeigt einen Vergleich des Alters der Mütter bei Geburt des Kindes.

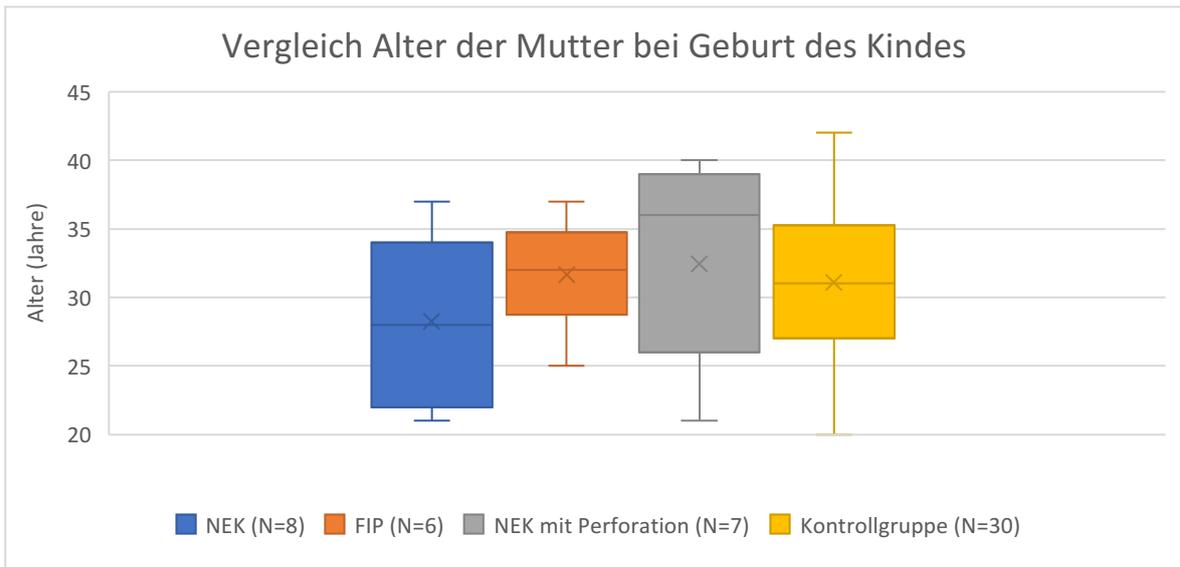


Abbildung 32: Vergleich des Alters der Mutter bei Geburt des Kindes in den vier Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP), nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) und der Kontrollgruppe an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.14.1.2 Anzahl der Schwangerschaften und Geburten

Im Durchschnitt waren Mütter aus den drei Studiengruppen NEK, FIP und NEKp bei Geburt des erkrankten Kindes 1,976 Mal schwanger und hatten 1,57 Kinder zur Welt gebracht. Im Vergleich dazu waren Mütter aus der Kontrollgruppe 1,967 Mal schwanger und hatten 1,5 Kinder zur Welt gebracht. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

3.14.1.3 Suchtmittelgebrauch

36,4 % der Mütter von erkrankten Kindern haben vor der Schwangerschaft geraucht, im Vergleich dazu haben 40 % der Mütter aus der gesunden Kontrollgruppe geraucht. Mit 62,5 % haben insbesondere Mütter von Kindern mit einer NEK geraucht. In der FIP und in der NEKp Gruppe waren es deutlich weniger (16,7 % und 25 %). Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Während der Schwangerschaft haben noch 23,8 % der Mütter von erkrankten Kindern geraucht und 16,7 % der Mütter aus der gesunden Kontrollgruppe. Auch hier rauchten am meisten Mütter aus der NEK Gruppe (42,9 %), die Unterschiede waren auch hier nicht signifikant. Gefragt wurde zudem nach dem Rauchverhalten des Partners während der Schwangerschaft. Hier gaben 45,5 % der Partner aus der

Gruppe erkrankter Kinder an während der Schwangerschaft geraucht zu haben. Aus der gesunden Kontrollgruppe waren es 40 %. Dabei haben Väter von Kindern mit NEK (NEK und NEKp) signifikant mehr Zigaretten geraucht als Väter von Kindern mit einer FIP ($p=0,049$).

Neben dem Rauchen wurde die Mutter zudem nach Drogenkonsum sowie Alkoholkonsum vor und während der Schwangerschaft befragt. Nur eine Mutter aus der Kontrollgruppe gab an vor der Schwangerschaft einmal Drogen genommen zu haben, keine Mutter eines erkrankten Kindes hat vor der Schwangerschaft Drogen konsumiert.

Vergleicht man den Alkoholkonsum vor der Schwangerschaft so zeigt sich, dass Mütter von Kindern mit einer FIP mit 100 % am häufigsten Alkohol konsumiert haben, gefolgt von der gesunden Kontrollgruppe mit 66,7 %, der NEK Gruppe mit 62,5 % und der NEKp Gruppe mit 25 %. Dieses Ergebnis war signifikant ($p=0,034$). Während der Schwangerschaft selber gab eine Mutter eines erkrankten Kindes an, weiterhin Alkohol konsumiert zu haben sowie acht Mütter aus der Kontrollgruppe. Diese Unterschiede waren nicht signifikant. Tabelle 9 zeigt einen Vergleich des Suchtmittelkonsums zwischen den vier Gruppen.

Tabelle 9: Vergleich des Suchtmittelgebrauches vor und während der Schwangerschaft (SS) in den vier Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP), nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) und der Kontrollgruppe an der Uniklinik Ulm (2004-2014) mit signifikanten Unterschieden ($p<0,05$)

Parameter:	NEK (N=8)	FIP (N=6)	NEKp (N=8)	Kontrolle (N=30)	p-Wert
Nikotinkonsum Mutter vor der SS	5 (62,5%)	1 (16,7%)	2 (25%)	12 (40%)	0,284
Nikotinkonsum Mutter während der SS	3 (42,9%)	0 (0%)	2 (25%)	5 (16,7%)	0,243
Nikotinkonsum Partner während der SS	4 (50%)	1 (16,7%)	5 (62,5%)	12 (40%)	0,360
Drogenkonsum Mutter vor der SS	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,3%)	0,862
Alkoholkonsum Mutter vor der SS	5 (62,5%)	6 (100%)	2 (25%)	20 (66,7%)	0,034
- Täglich	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,3%)	0,367
Alkoholkonsum Mutter während der Schwangerschaft	0 (0%)	0 (0%)	1 (12,5%)	8 (26,7%)	0,180
- Täglich	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
- gelegentlich	0 (0%)	0 (0%)	1 (12,5%)	4 (13,3%)	0,551

3.14.2 Vorerkrankungen der Mutter

Im Rahmen der Fragebogenstudie wurden die Mütter nach Vorerkrankungen befragt. Es waren Mehrfachantworten möglich. In Tabelle 10 sind die Vorerkrankungen der Mütter aufgelistet. Vergleicht man die Gruppen nicht nur untereinander, sondern fasst sie noch zu Untergruppen zusammen, so fällt auf, dass Mütter von Kindern mit einer Perforation (FIP und NEKp) signifikant häufiger an einer Hypertonie litten (15,4 %), als Mütter von Kindern mit einer NEK (0 %) oder Mütter aus der Kontrollgruppe (0 %) ($p=0,048$). Weitere signifikante Ergebnisse gab es nicht.

Tabelle 10: Vergleich der Vorerkrankungen der Mütter in den vier Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP), nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) und der Kontrollgruppe an der Uniklinik Ulm (2004-2014) mit signifikanten Unterschieden ($p<0,05$)

Parameter:	NEK (N=8)	FIP (N=6)	NEKp (N=8)	Kontrolle (N=30)	p-Wert
Hypertonie	0	1 (16,7%)	1 (14,3%)	0	0,105
Hypothyreose	2 (25%)	1 (16,7%)	1 (14,3%)	1 (3,3%)	0,263
Hausstaubmilbenallergie	0	0	0	2 (6,7%)	0,692
Heuschnupfen	0	0	0	2 (6,7%)	0,692
Schilddrüsenkarzinom	0	0	0	1 (3,3%)	0,870
Epilepsie	0	0	1 (14,3%)	0	0,093
Diabetes mellitus	0	0	0	1 (3,3%)	0,870
Gastritis	0	0	0	1 (3,3%)	0,870
Asthma bronchiale	0	0	0	1 (3,3%)	0,870

3.14.2.1 Medikamenteneinnahme vor der Schwangerschaft

Alle Mütter wurden befragt, ob sie vor oder während der Schwangerschaft regelmäßig Medikamente eingenommen haben und wenn ja, welche. Vergleicht man die vier Studiengruppen so zeigen sich folgende signifikanten Unterschiede. Mütter von erkrankten Kindern haben signifikant häufiger Kontrazeptiva eingenommen vor der Schwangerschaft ($p=0,001$), zudem haben Mütter von Kindern mit NEK oder perforierter NEK signifikant häufiger Paracetamol eingenommen ($p=0,004$). Weiterhin haben Mütter von Kindern mit einer FIP signifikant häufiger Jodid eingenommen als Mütter aus anderen Studiengruppen ($p=0,05$). Tabelle 11 zeigt eine Auflistung der Medikamenteneinnahme vor Eintreten der Schwangerschaft.

Tabelle 11: Vergleich der Medikamenteneinnahme vor der Schwangerschaft in den vier Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP), nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) und der Kontrollgruppe an der Uniklinik Ulm (2004-2014) mit signifikanten Unterschieden ($p < 0,05$)

Parameter:	NEK (N=8)	FIP (N=6)	NEKp (N=8)	Kontrolle (N=30)	p-Wert
L- Thyroxin	2 (25%)	1 (16,7%)	0	3 (10%)	0,442
Kontrazeptiva	4 (50%)	3 (50%)	2 (25%)	0	0,001
Paracetamol	3 (37,5%)	0	2 (25%)	0	0,004
Ibuprofen	1 (12,5%)	0	0	0	0,132
Antiepileptika	0	0	1 (12,5%)	0	0,132
Jodid	0	1 (16,7%)	0	0	0,05
Antihistaminika	0	0	0	1 (3,3%)	0,862
Asthmaspray	0	0	0	1 (3,3%)	0,862
Oxymetazolin	0	0	0	1 (3,3%)	0,862
Vitamin D+ Calcium	0	1 (16,7%)	1 (12,5%)	0	0,121

3.14.2.2 Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft

In Tabelle 12 sind die von den Müttern eingenommenen Medikamente während der Schwangerschaft aufgelistet. Betrachtet man die vier Studiengruppen genauer, fällt auf, dass Mütter von Kindern mit einer FIP signifikant häufiger Antibiotika während der Schwangerschaft erhalten haben, als Mütter von Kindern mit einer NEK, perforierten NEK oder aus der gesunden Kontrollgruppe ($p < 0,0001$). Fasst man die drei Erkrankungen in einer Gruppe zusammen, besteht auch weiterhin ein signifikanter Zusammenhang bei der Antibiotikagabe zwischen erkrankten und gesunden Kindern ($p < 0,0001$). Außerdem haben Mütter von Kindern mit einer NEK signifikant häufiger Jodid ($p = 0,010$) sowie Vitamin D und Calcium ($p = 0,040$) eingenommen. Weitere signifikante Unterschiede gab es nicht.

Tabelle 12: Vergleich der Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft in den vier Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP), nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) und der Kontrollgruppe an der Uniklinik Ulm (2004-2014) mit signifikanten Unterschieden ($p < 0,05$)

Parameter:	NEK (N=8)	FIP (N=6)	NEKp (N=8)	Kontrolle (N=30)	p-Wert
L- Thyroxin	2 (25%)	1 (16,7%)	0	5 (16,7%)	0,558
Antiepileptika	0	0	1 (12,5%)	0	0,132
Antibiotika	2 (25%)	4 (66,7%)	5 (62,5%)	0	<0,0001
Jodid	2 (25%)	0	0	0	0,010
Vitamin D+Calcium	2 (25%)	0	1 (12,5%)	0	0,040
Eisen	2 (25%)	0	0	5 (16,7%)	0,340
ASS	0	0	0	1 (3,3%)	0,862
Magnesium	1 (12,5%)	0	1 (12,5%)	2 (6,7%)	0,785
Paracetamol	1 (12,5%)	0	1 (12,5%)	0	0,197
Folsäure	4 (50%)	4 (66,7%)	3 (20%)	23 (76,7%)	0,247

Perikonzeptionelle Folsäureprophylaxe	2 (25%)	4 (66,7%)	2 (28,6%)	10 (33,3%)	0,370
Blutdrucksenker	1 (12,5%)	1 (16,7%)	2 (25%)	2 (6,7%)	0,516
Antihistaminika	0	0	0	1 (3,3%)	0,862
Antikoagulanzen	0	1 (16,7%)	0	2 (6,7%)	0,506

3.14.3 Sexualanamnese

Bei 26,5 % der Mütter aus den vier Studiengruppen war der Vater des Kindes auch gleichzeitig der erste Sexualpartner, 73,5 % hatten mehr als einen Sexualpartner vorher. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant. Auch in den Verhütungsmethoden unterschieden sich die Gruppen nicht untereinander.

3.14.4 Eintritt der Schwangerschaft

Die Mütter aus den drei erkrankten Studiengruppen bemerkten im Median in der 6. SSW, dass sie schwanger waren. Im Vergleich dazu merkten die Mütter aus der Kontrollgruppe die Schwangerschaft erst in der 7. SSW. Der Unterschied war nicht signifikant.

Bei Eintritt der Schwangerschaft hat eine Mutter aus der NEKp Gruppe sowie eine Mutter aus der Kontrollgruppe weiterhin hormonelle Kontrazeptiva eingenommen, da sie noch nichts von der Schwangerschaft wussten.

3.14.5 Ernährungsgewohnheiten

Im Rahmen der Risikoerhebung wurden die Mütter nach ihren Ernährungsgewohnheiten vor und während der Schwangerschaft befragt. Dabei wurden Daten zu folgenden Lebensmitteln erhoben: Obst/Gemüse, Vollkornprodukte, Fleisch/Wurst, Milch/Milchprodukte, Kaffee/schwarzer Tee und Multivitaminensäfte. Gefragt war nach der Häufigkeit des Konsums. Es gab folgende Antwortmöglichkeiten: täglich, 2-3x/Woche, <1x/Woche und nie. Zudem wurde danach gefragt, ob die Mütter ihre Ernährung während der Schwangerschaft umgestellt haben. Hier gab es die Möglichkeit die Items mehr oder weniger zu wählen.

3.14.5.1 Ernährung vor der Schwangerschaft

Tabelle 13 zeigt die Ernährung der Mütter vor der Schwangerschaft. Vergleicht man den Konsum von Vollkornprodukten, so zeigt sich, dass Mütter von erkrankten Kindern vor der Schwangerschaft signifikant seltener Vollkornprodukte konsumiert haben, als Müttern von Kindern aus der gesunden Kontrollgruppe ($p=0,006$). Weitere signifikante Unterschiede gab es nicht.

Tabelle 13: Vergleich der Ernährung der Mütter vor Eintreten der Schwangerschaft in den vier Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP), nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) und der Kontrollgruppe an der Uniklinik Ulm (2004-2014) mit signifikanten Unterschieden ($p<0,05$)

Parameter:	NEK (N=8)	FIP (N=6)	NEKp (N=8)	Kontrolle (N=30)	p-Wert
Obst/Gemüse					
Täglich	4 (50%)	1 (16,7%)	4 (50%)	15 (50%)	0,499
2-3x/Woche	2 (25%)	5 (83,3%)	3 (37,5%)	12 (40%)	0,154
<1x/Woche	2 (25%)	0	1 (12,5%)	2 (6,7%)	0,363
nie	0	0	0	1 (3,3%)	0,862
Vollkornprodukte					
Täglich	1 (12,5%)	1 (16,7%)	2 (25%)	8 (23,1%)	0,831
2-3x/Woche	4 (50%)	3 (50%)	3 (37,5%)	13 (43,3%)	0,951
<1x/Woche	1 (12,5%)	2 (33,3%)	3 (37,5%)	3 (10%)	0,203
nie	2 (25%)	0	0	16 (53,3%)	0,006
Fleisch/Wurst					
Täglich	4 (50%)	3 (50%)	3 (37,5%)	16 (53,3%)	0,889
2-3x/Woche	3 (37,5%)	3 (50%)	4 (50%)	12 (40%)	0,923
<1x/Woche	1 (12,5%)	0	1 (12,5%)	1 (3,3%)	0,567
nie	0	0	0	1 (3,3%)	0,862
Milch/Milchprodukte					
Täglich	5 (62,5%)	3 (50%)	4 (50%)	16 (53,3%)	0,955
2-3x/Woche	3 (37,5%)	2 (33,3%)	3 (37,5%)	7 (23,3%)	0,780
<1x/Woche	0	1 (16,7%)	1 (12,5%)	0	0,121
nie	0	0	0	7 (23,3%)	0,115
Kaffee/schwarzer Tee					
Täglich	5 (62,5%)	2 (33,3%)	4 (50%)	21 (70%)	0,337
2-3x/Woche	1 (12,5%)	1 (16,7%)	0	2 (6,7%)	0,648
<1x/Woche	0	1 (16,7%)	1 (12,5%)	2 (6,7%)	0,648
nie	2 (25%)	2 (33,3%)	3 (37,5%)	5 (16,7%)	0,572
Multivitaminsaft					
Täglich	0	1 (16,7%)	3 (37,5%)	3 (10%)	0,134
2-3x/Woche	1 (12,5%)	1 (16,7%)	2 (25%)	11 (36,7%)	0,489
<1x/Woche	1 (12,5%)	1 (16,7%)	1 (12,5%)	3 (10%)	0,971
nie	6 (75%)	3 (50%)	2 (25%)	13 (43,3%)	0,236

3.14.5.2 Ernährungsumstellung

Eine Mutter aus der NEK Gruppe, keine Mutter aus der NEKp und FIP Gruppe, sowie drei Mütter aus der Kontrollgruppe gaben an in den Wochen vor der

Schwangerschaft eine Diät mit dem Ziel der Gewichtsreduktion gemacht zu haben. Zudem gaben 50 % der Mütter aus der NEK Gruppe, 50 % der Mütter aus der FIP Gruppe, 50 % der Mütter aus der NEKp Gruppe und 43,3 % der Mütter aus der Kontrollgruppe an ihre Ernährung nach Kenntnis der Schwangerschaft umgestellt zu haben. Tabelle 14 stellt die Art der Ernährungsumstellung im Vergleich zwischen den vier Gruppen dar.

Tabelle 14: Vergleich der Ernährungsumstellung zu Beginn der Schwangerschaft in den vier Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP), nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) und der Kontrollgruppe an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

Parameter:	NEK (N=4)	FIP (N=3)	NEKp (N=4)	Kontrolle (N=13)	p-Wert
Mehr Obst	4	2	1	9	0,863
Mehr Gemüse	4	0	1	7	0,713
Mehr Milchprodukte	4	1	2	0	0,162
Weniger Fleisch/Wurst	2	0	1	4	0,477
Weniger Kaffee/schwarzer Tee	4	2	2	5	0,267
Mehr Multivitaminsaft	0	0	2	2	0,082

3.14.5.3 Ernährung während der Schwangerschaft

Tabelle 15 zeigt die Verteilung der Ernährung während der Schwangerschaft in den vier Studiengruppen. Dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 15: Vergleich der Ernährung der Mütter während der Schwangerschaft in den vier Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP), nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) und der Kontrollgruppe an der Uniklinik Um (2004-2014)

Parameter:	NEK (N=8)	FIP (N=6)	NEKp (N=8)	Kontrolle (N=30)	p-Wert
Obst/Gemüse					
Täglich	6 (75%)	3 (50%)	4 (50%)	21 (70%)	0,557
2-3x/Woche	1 (12,5%)	3 (50%)	3 (37,5%)	5 (16,7%)	0,205
<1x/Woche	1 (12,5%)	0	1 (12,5%)	3 (10%)	0,850
nie	0	0	0	1 (3,3%)	0,862
Vollkornprodukte					
Täglich	3 (37,5%)	1 (16,7%)	3 (37,5%)	11 (36,7%)	0,809
2-3x/Woche	4 (50%)	4 (66,7%)	3 (37,5%)	8 (26,7%)	0,237
<1x/Woche	0	0	2 (25%)	4 (13,3%)	0,342
nie	1 (12,5%)	1 (16,7%)	0	7 (23,3%)	0,463
Fleisch/Wurst					
Täglich	4 (50%)	2 (33,3%)	4 (50%)	14 (46,7%)	0,920
2-3x/Woche	3 (37,5%)	4 (66,7%)	3 (37,5%)	12 (40%)	0,642

<1x/Woche	0	0	1 (12,5%)	3 (10%)	0,648
nie	1 (12,5%)	0	0	1 (3,3%)	0,532
Milch/Milchprodukte					
Täglich	6 (75%)	4 (66,7%)	5 (62,5%)	16 (53,3%)	0,699
2-3x/Woche	2 (25%)	2 (33,3%)	3 (37,5%)	8 (26,7%)	0,924
<1x/Woche	0	0	0	0	
nie	0	0	0	6 (20%)	0,174
Kaffee/schwarzer Tee					
Täglich	2 (25%)	0	3 (37,5%)	14 (46,7%)	0,155
2-3x/Woche	1 (12,5%)	2 (33,3%)	0	4 (13,3%)	0,350
<1x/Woche	1 (12,5%)	1 (16,7%)	2 (25%)	3 (10%)	0,733
nie	4 (50%)	3 (50%)	3 (37,5%)	9 (30%)	0,648
Multivitaminensaft					
Täglich	0	1 (16,7%)	4 (50%)	5 (16,7%)	0,074
2-3x/Woche	1 (12,5%)	1 (16,7%)	0	9 (30%)	0,263
<1x/Woche	1 (12,5%)	0	2 (25%)	3 (10%)	0,516
nie	6 (75%)	4 (66,7%)	2 (25%)	13 (43,3%)	0,162

3.14.6 Sozial- und Familienanamnese

3.14.6.1 Herkunft der Eltern

90,5 % der Mütter sowie 70 % der Väter aus den drei erkrankten Studiengruppen sind deutscher Herkunft. Im Vergleich dazu stammten 76,7 % der Mütter und 60 % der Väter aus der gesunden Kontrollgruppe aus Deutschland. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

3.14.6.2 Beruf der Eltern

Beide Elternteile wurden nach ihrem ausgeübten Beruf während der Schwangerschaft befragt. Tabelle 16 zeigt einen Vergleich dieser Berufe der Mutter zwischen den vier Studiengruppen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 16: Vergleich des Berufs der Mutter in den vier Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP), nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) und der Kontrollgruppe an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

Beruf der Mutter	NEK (N=8)	FIP (N=6)	NEKp (N=8)	Kontrolle (N=30)	p-Wert
Hausfrau	2 (25%)	1 (16,7%)	3 (37,5%)	3 (10%)	0,292
In Ausbildung, Wehrdienst	1 (12,5%)	0	1 (12,5%)	1 (3,3%)	0,567
Un-/Angelernte Arbeiterin	0	0	1 (12,5%)	1 (3,3%)	0,532
Facharbeiter, Beamte, ausführende Angestellte, Kleingewerbebetreiber	2 (25%)	2 (33,3%)	0	13 (43,3%)	0,130

Mittlere/leitende Beamtin, Angestellte, Selbstständige ab mittlerem Betrieb	3 (37,5%)	3 (50%)	3 (37,5%)	12 (40%)	0,962
---	-----------	---------	-----------	----------	-------

Tabelle 17 zeigt einen Vergleich der Berufe der Väter zwischen den vier Studiengruppen. Es fiel auf, dass Väter von Kindern mit einer perforierten NEK signifikant häufiger un- bzw. angelernte Arbeiter waren als in den anderen drei Gruppen ($p=0,014$). Es fehlten die Angaben von jeweils einem Vater aus der NEK und einem Vater aus der NEKp Gruppe.

Tabelle 17: Vergleich des Berufs der Väter in den vier Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP), nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) und der Kontrollgruppe an der Uniklinik Ulm (2004-2014) mit signifikanten Unterschieden ($p<0,05$)

Beruf des Vaters	NEK (N=7)	FIP (N=6)	NEKp (N=7)	Kontrolle (N=30)	p-Wert
In Ausbildung, Wehrdienst	1 (14,3%)	0	0	0	0,099
Un-/angelernter Arbeiter	1 (14,3%)	0	3 (42,9%)	1 (3,3%)	0,014
Facharbeiter, Beatmer, ausführender Angestellter, Kleingewerbebetreiber	1 (14,3%)	3 (50%)	2 (28,6%)	18 (60%)	0,112
Mittlerer/leitender Beamter, Angestellter, Selbstständiger ab mittlerem Betrieb	4 (57,1%)	3 (50%)	2 (28,6%)	11 (36,7%)	0,653

3.14.6.3 Berufsrisiko vor und während der Schwangerschaft

Es wurden Daten erhoben, ob die Eltern vor oder während der Schwangerschaft einem Berufsrisiko ausgesetzt waren. Als Berufsrisiko wurden die Ausübung eines medizinischen Berufes, die Exposition gegenüber chemischen oder physikalischen Noxen, vermehrte Bildschirmarbeit, Ausübung eines pädagogischen Berufes, Ausübung eines landwirtschaftlichen Berufes sowie vermehrter Kontakt zu Tieren gewertet. Es waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen eruierbar.

3.14.6.4 Erkrankungen bei Geschwistern und Verwandten

Vergleicht man die vier Studiengruppen so traten keine signifikanten Häufungen von Erkrankungen oder Fehlbildungen bei Geschwistern oder nahen Verwandten auf.

3.14.7 Umweltanamnese

Im Rahmen der Umweltanamnese wurden die Eltern gefragt, ob sie vor oder während der Schwangerschaft im Umkreis von 25km zu intensiver Landwirtschaft mit Monokulturen, einer Müll-, Biomüll- oder Sondermülldeponie, einem Kernkraftwerk oder atomarem Endlager oder chemischer Industrie gelebt haben. Dabei stellte sich heraus, dass Eltern erkrankter Kinder signifikant seltener solchen Umweltrisiken ausgesetzt waren als Eltern von Kindern der gesunden Kontrollgruppe (13,6 % vs. 43,3 %) ($p=0,033$).

3.15 Langzeitverlauf

43,2 % der Kinder, deren Familien postalisch oder telefonisch erreicht werden konnten, nahmen an der klinischen Nachuntersuchung in der kinderchirurgischen Ambulanz teil. Dies waren sechs Kinder aus der NEK Gruppe, fünf Kinder aus der FIP Gruppe, sowie fünf Kinder aus der NEKp Gruppe. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die Kinder aus der NEK Gruppe im Durchschnitt 4,0 Jahre alt, aus der FIP Gruppe 6,4 Jahre alt und aus der NEKp Gruppe 5,6 Jahre alt.

3.15.1 Klinische Nachuntersuchung

3.15.1.1 Entwicklung

Im Rahmen der Nachuntersuchung wurde gefragt, in welchem Entwicklungsstadium sich das Kind aktuell befinde. Zur Auswahl standen hierbei Kleinkind/zu Hause, Kindergarten, Vorschule, Grundschule, höhere Schule oder Sonderschule. Abbildung 33 zeigt die Verteilung der Kinder.

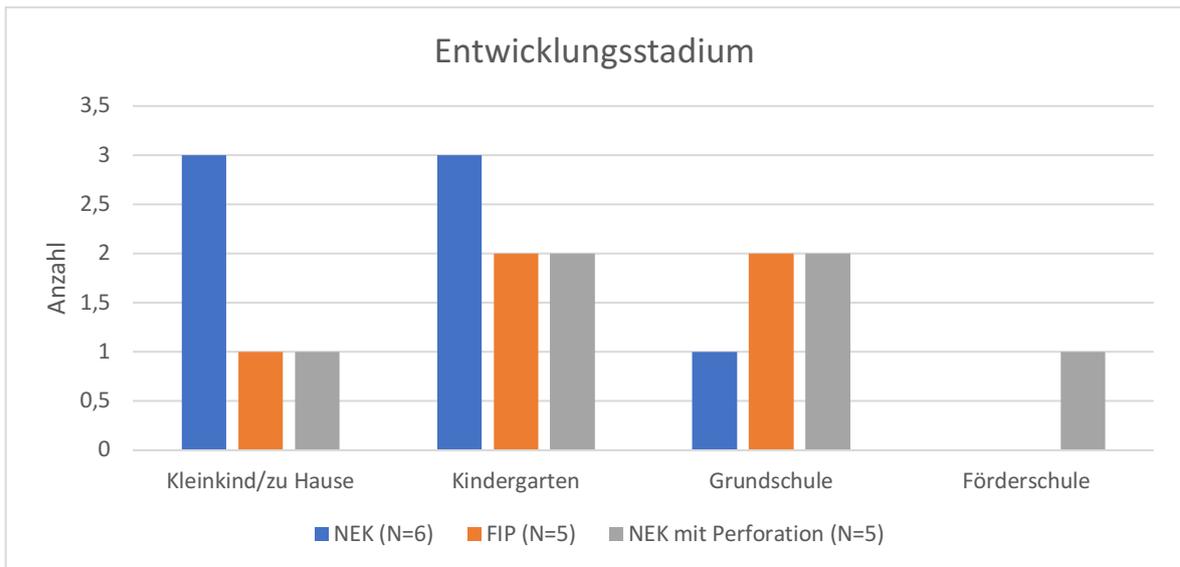


Abbildung 33: Vergleich des Entwicklungsstadiums der Kinder in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.15.1.2 Besondere Unterstützung/Förderung

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung waren 53,3 % der Patienten auf zusätzliche Unterstützung oder Förderung angewiesen. Dazu zählten Physio- und Ergotherapie, Logopädie, Betreuung durch einen Psychologen, sowie Betreuung durch das sozialpädiatrische Zentrum der Uniklinik Ulm. Abbildung 34 stellt die Verteilung dar, die Unterschiede waren nicht signifikant.

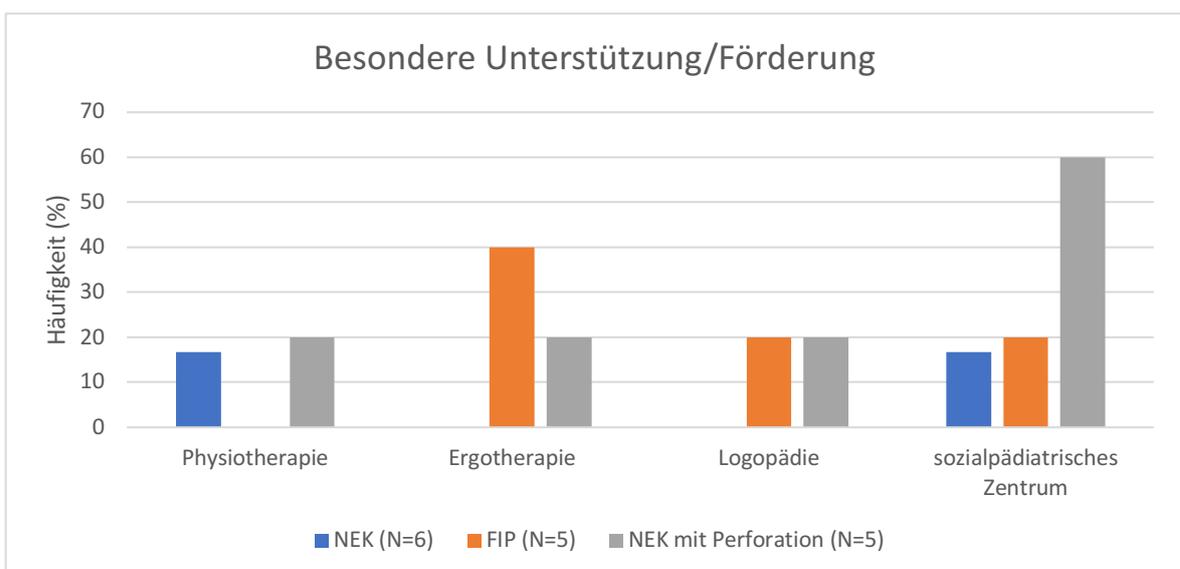


Abbildung 34: Vergleich der Art der besonderen Unterstützung bzw. Förderung der drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

Gründe für die zusätzliche Unterstützung waren Frühförderung bei Entwicklungsverzögerung, Störung der Grobmotorik, sowie Sprachförderung. In einem Fall war der Grund für die Physiotherapie ein habitueller Zehenspitzenengang bei Mikrozephalie.

3.15.1.3 Vorsorgeuntersuchungen

Anhand des Untersuchungsheftes konnten Anmerkungen des Kinderarztes zur Entwicklung in den letzten Jahren nachvollzogen werden. Hierbei zeigten sich Auffälligkeiten bei keinem Kind mit NEK, bei zwei Kindern mit FIP und bei vier Kindern mit perforierter NEK. Tabelle 18 zeigt eine Auflistung der Entwicklungsdefizite der Kinder in den Gruppen. Es waren Mehrfachnennungen möglich.

Tabelle 18: Entwicklungsdefizite nach Untersuchungsheft bei Kindern mit fokaler intestinaler Perforation (FIP) und nekrotisierender Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

Parameter:	FIP (N=2)	NEK mit Perforation (N=4)
Motorische Entwicklungsverzögerung	1	2
Geistige Entwicklungsverzögerung	1	1
Sonderernährung aufgrund Kurzdarm	1	1
Dystrophie	1	2
Sondenernährung mit PEG (perkutane endoskopische Gastrostomie)	0	1

3.15.1.4 Körperliche Entwicklung

Im Rahmen der Nachuntersuchung wurde von allen Kindern Größe und Gewicht erfasst. In 86,7 % der Fälle war die körperliche Entwicklung altersgerecht. Die körperliche Leistungsfähigkeit wurde von Kindern und Eltern in 86,7 % der Fälle als normal angegeben. In 73,3 % der Fälle war die Größe des Kindes altersgerecht (zwischen 10. und 90. Perzentile). In 20 % der Fälle lag die Größe unter der 10. Perzentile, in einem Fall über der 90. Perzentile. Anhand der Perzentilenkurve des Untersuchungsheftes lag bei 87,5 % der Kinder ein normaler Wachstumsverlauf vor. Abbildung 35 zeigt die Verteilung der aktuellen Größe nach Perzentilen.

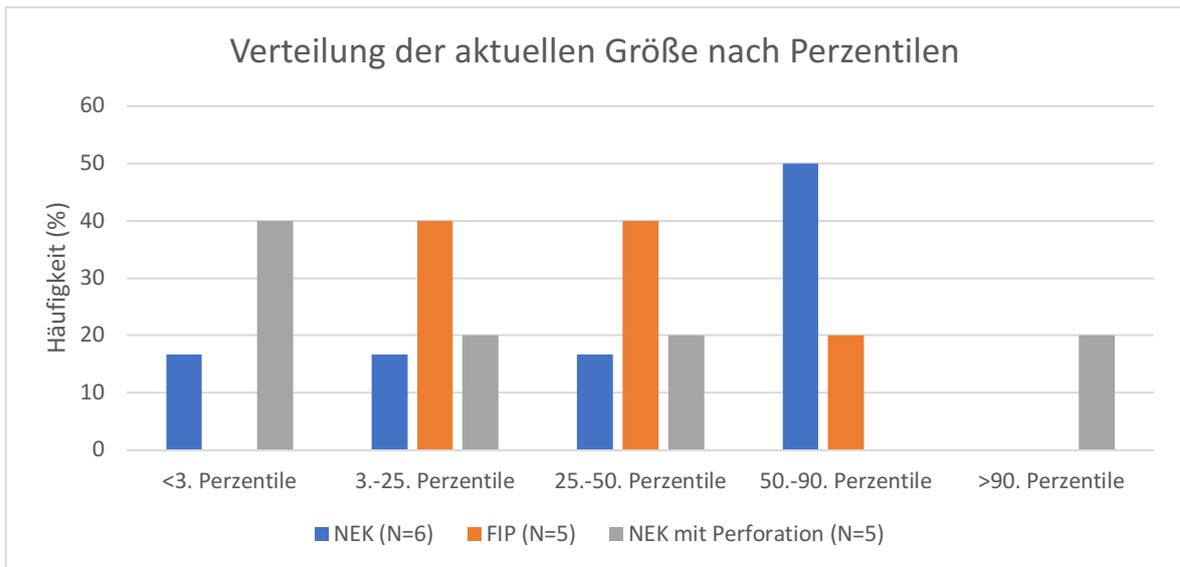


Abbildung 35: Größenverteilung bei der Nachuntersuchung nach Perzentilen in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

Auch bei der Gewichtsverteilung waren 73,3 % der Kinder zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung altersgerecht entwickelt (zwischen 10. und 90. Perzentile). Abbildung 36 zeigt die Verteilung des Gewichtes in den drei Studiengruppen nach Perzentilen.

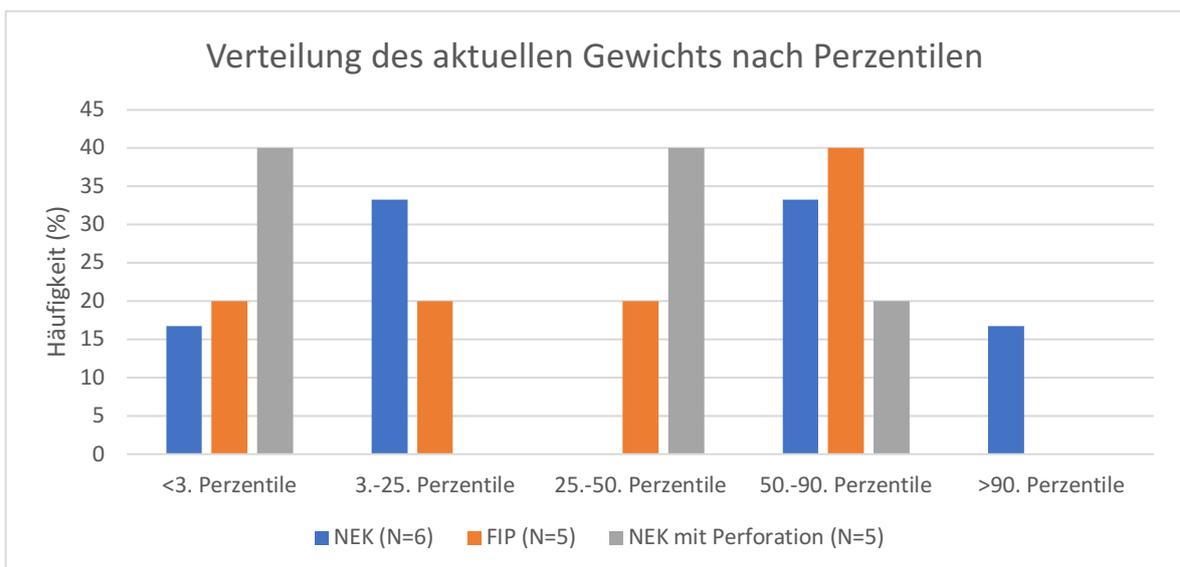


Abbildung 36: Gewichtsverteilung bei der Nachuntersuchung nach Perzentilen in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

Vergleicht man die körperliche Entwicklung, Größe und Gewicht, sowie die körperliche Leistungsfähigkeit mit der Resektionslänge bei OP und der Ernährung bei Entlassung, so zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Studiengruppen.

3.15.1.5 Subjektive Zufriedenheit der Eltern

100 % der Eltern waren mit der körperlichen Entwicklung ihres Kindes zufrieden. Mit der Kosmetik der Narbe waren dagegen nur 33,3 % der Eltern zufrieden. Die Eltern wurden nach einer Benotung für die Kosmetik gefragt, hierbei gab sich eine Durchschnittsnote von 3,5. Im Vergleich dazu war die ärztliche Note mit einem Durchschnitt von 2,67 deutlich besser. Trotzdem wünschten 100 % der Eltern keine Korrektur- OP der Narbe.

3.15.1.6 Folgen der Erkrankung

31,5 % der Patienten gaben an noch heute unter den Folgen der Erkrankung zu leiden. Dabei waren nur Patienten mit einer NEK (50 %) oder NEKp (40 %) betroffen. Patienten mit einer FIP gaben zwar gelegentlich leichte Beschwerden an, diese würden aber nicht zu einem Leidensdruck führen. Abbildung 37 zeigt eine Auflistung der aktuellen Probleme der Patienten.

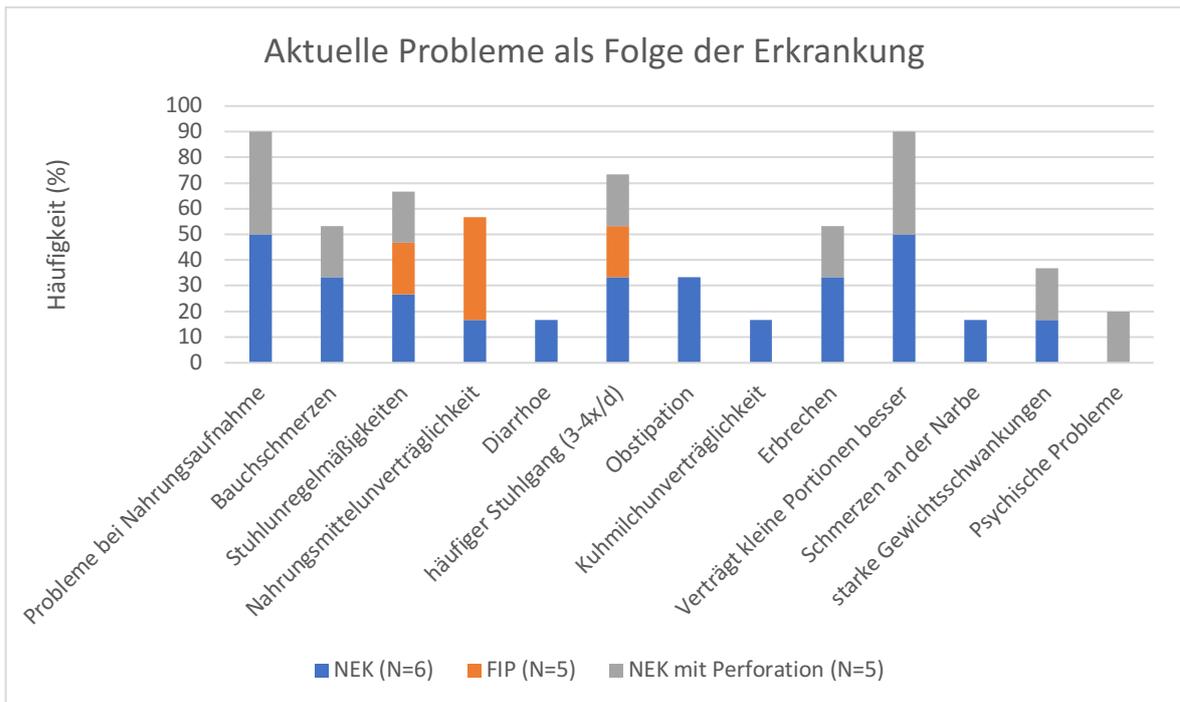


Abbildung 37: Vergleich aktueller Probleme als Folge der Grunderkrankung in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.15.1.7 Entwicklungsverzögerung

Bei 43,8 % der Kinder lag zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung eine relevante Behinderung oder Entwicklungsverzögerung vor. Davon waren insbesondere Kinder aus einer Gruppe mit Perforation betroffen (FIP 60 %, NEKp 60 %), Patienten aus der NEK Gruppe waren mit 16,7 % deutlich seltener betroffen. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Vergleicht man das Vorliegen einer Behinderung oder Entwicklungsverzögerung mit dem BELL- Stadium sowie der Resektionslänge bei Operation, so zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

3.15.2 Sonographie des Abdomens

Im Rahmen der Sonographie wurde der Darm der Kinder nach folgenden Gesichtspunkten beurteilt:

- Lage (Malrotation, Nonrotation, normale Rotation, nicht beurteilbar)
- Peristaltik (gut, mäßig, schlecht, nicht beurteilbar)
- Vorliegen von adhärennten Darmschlingen im Narbenbereich

- Vorliegen von Faszienlücken mit ihrer Breite
- Lage der Appendix (normal, Fehllage, Appendektomie, nicht beurteilbar)

3.15.2.1 Lage des Darms

In 87,5 % der Fälle war die Lage des Darmes unauffällig, in 12,5 % der Fälle war sie nicht darstellbar. Es konnten keine Fehllagen festgestellt werden.

3.15.2.2 Peristaltik

Bei 43,8 % der Patienten lag eine gute Peristaltik vor, bei 50 % eine mäßige Peristaltik. Bei keinem Kind war die Peristaltik schlecht. Bei einem Kind war die Peristaltik nicht beurteilbar, da das Kind sich gegen die Untersuchung wehrte. Abbildung 38 zeigt die Unterschiede der Darmperistaltik bei der Nachuntersuchung zwischen den drei Gruppen.

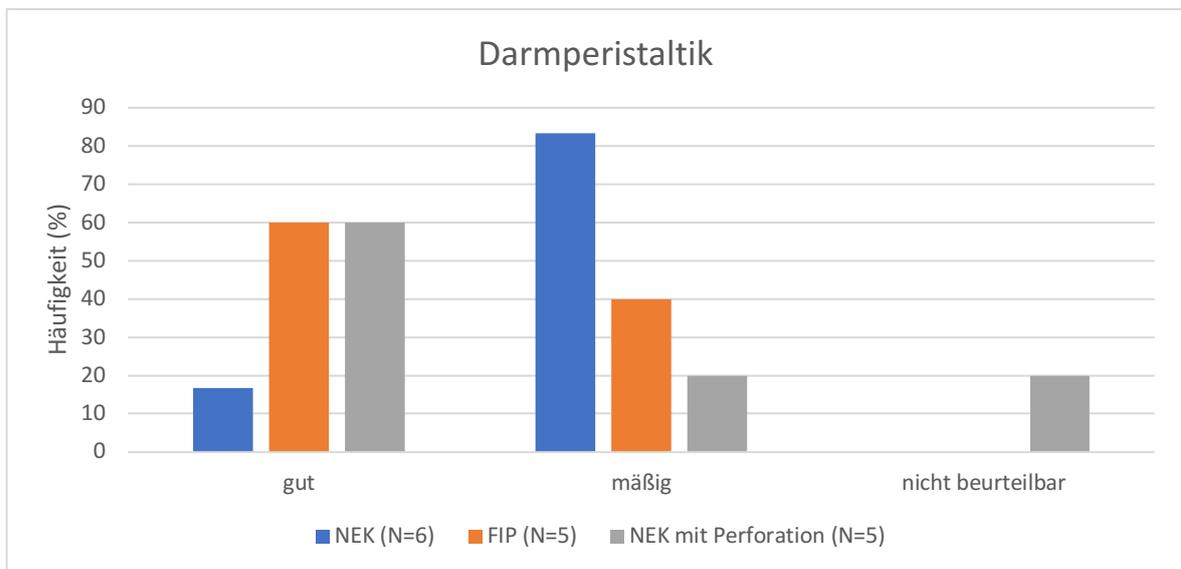


Abbildung 38: Vergleich der Darmperistaltik bei der Nachuntersuchung in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.15.2.3 Adhärenente Darmschlingen

In 18,8 % der Fälle lag im Narbenbereich eine adhärenente Darmschlinge vor. Dies betraf ein Kind aus der NEK Gruppe und zwei Kinder aus der NEKp Gruppe. Bei

einem Kind war der Darm nicht beurteilbar, da es sich bei der Untersuchung wehrte. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

3.15.2.4 Faszienlücke

Bei 60 % der Kinder aus der NEKp Gruppe lag eine Faszienlücke vor. Dies war signifikant häufiger als bei Kindern mit einer NEK oder FIP, bei denen keine Faszienlücke nachweisbar war ($p=0,017$). Die Faszienlücke hatte im Durchschnitt einen Durchmesser von 1,33 cm.

3.15.2.5 Gefüllte Darmschlingen

Bei 50 % der Kinder mit einer NEK, sowie bei 40 % der Kinder mit einer FIP lagen bei der sonographischen Nachuntersuchung stark stuhlgefüllte Darmschlingen vor. Dies ließ sich bei keinem Kind aus der NEKp Gruppe finden. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

3.15.2.6 Lage der Appendix

Abbildung 39 zeigt die unterschiedliche Lage der Appendix bei den untersuchten Kindern. Dabei waren die Unterschiede nicht signifikant.

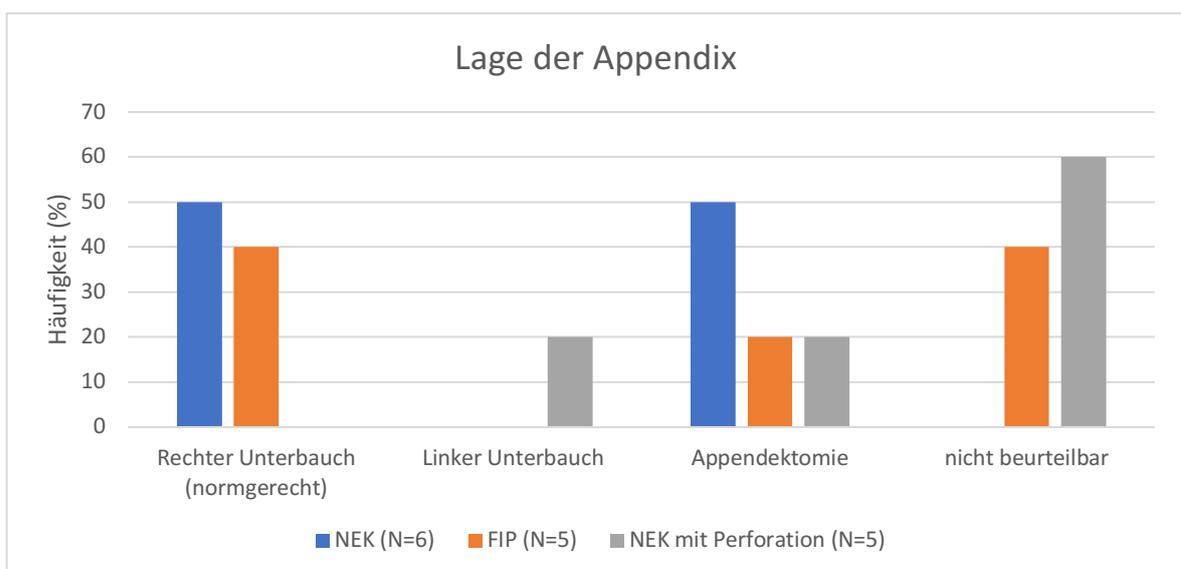


Abbildung 39: Vergleich der Lage der Appendix in der Ultraschalluntersuchung bei der Nachuntersuchung in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.16 Lebensqualitätsbefragung

Der KINDL® Fragebogen ist ein krankheitsübergreifendes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen. Der Fragebogen liegt in zwei Fremdbeurteilungsversionen für Eltern von Kindern im Alter von 3-6 Jahren und von 7-17 Jahren vor, sowie in drei Selbstbeurteilungsversionen für Kinder im Alter von 4-6 Jahren, 7-13 Jahren und 14-17 Jahren. Die Fragebögen für Eltern, sowie für Kinder im Alter von 7-17 Jahren bestehen aus 24 Items, die sechs Dimensionen zugeordnet sind. Dazu gehören „körperliches Wohlbefinden“, „psychisches Wohlbefinden“, „Selbstwert“, „Familie“, „Freunde“ und „Schule/Kindergarten“. Zur Auswahl stehen die Antwortmöglichkeiten „nie“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“. Für jüngere Kinder wurde der Fragebogen an das Alter angepasst und besteht daher nur aus 12 Items in den gleichen sechs Dimensionen. Hier kann zwischen den Antwortmöglichkeiten „nie“, „manchmal“ und „ganz oft“ gewählt werden. Pro Dimension können maximal 100 Punkte erreicht werden.

In unserer Studie wurden die KINDL Fragebögen von fünf Kindern mit einer NEK, fünf Kindern mit einer FIP, sowie sieben Kindern mit einer perforierten NEK und deren Eltern ausgefüllt. Fünf der an der Fragebogenstudie teilnehmenden Kinder waren zu diesem Zeitpunkt unter 4 Jahre alt und mussten deshalb aus der KINDL Datenerhebung ausgeschlossen werden. Insgesamt konnten 45 der postalisch oder telefonisch erreichten Familien in die Lebensqualitätsbefragung einbezogen werden. Das waren 29,4 % der Patienten mit NEK, 55,6 % der Patienten mit FIP, sowie 63,6 % der Patienten mit perforierter NEK. Sieben Kinder waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung zwischen 4-6 Jahre alt, zehn Kinder waren zwischen 7-11 Jahre alt. Als gesunde Kontrollgruppe dienten 3875 Eltern mit Kindern im Alter von 3-6 Jahren, sowie 4148 Eltern mit Kindern im Alter von 7-10 Jahren. Eine gesunde Kontrollgruppe für die Fragebögen der Kinder ist nicht vorhanden.

3.16.1 Fremdbeurteilung durch Eltern 3-6 Jahre

In der Altersgruppe 3-6 Jahre gab es nur ein Kind aus der Gruppe NEKp, dessen Eltern aus unbekanntem Gründen den Fragebogen nicht ausgefüllt haben, sodass

hier nur ein Vergleich zwischen den Gruppen NEK, FIP und der gesunden Kontrollgruppe erfolgen konnte. Vergleicht man die errechneten Werte der NEK Gruppe mit der gesunden Kontrollgruppe so ergaben sich signifikant schlechtere Werte für die Kategorien Selbstwert ($p=0,008$) und Familie ($p=0,002$). Vergleicht man die errechneten Werte der FIP Gruppe mit der gesunden Kontrollgruppe so ergaben sich signifikant schlechtere Werte für die Kategorien Lebensqualität gesamt ($p<0,001$), körperliches Wohlbefinden ($p=0,01$), psychisches Wohlbefinden ($p=0,02$), Familie ($p=0,02$) und Freunde ($p=0,002$). Auch beim Vergleich der zwei Gruppen FIP und NEK zeigte sich, dass Patienten mit FIP signifikant schlechtere Werte für die Gesamtlebensqualität ($p=0,005$), das körperliche Wohlbefinden ($p=0,04$), das psychische Wohlbefinden ($p=0,019$) sowie Freunde ($p=0,002$) angegeben hat. Abbildung 40 vergleicht die errechneten Werte der drei Gruppen.

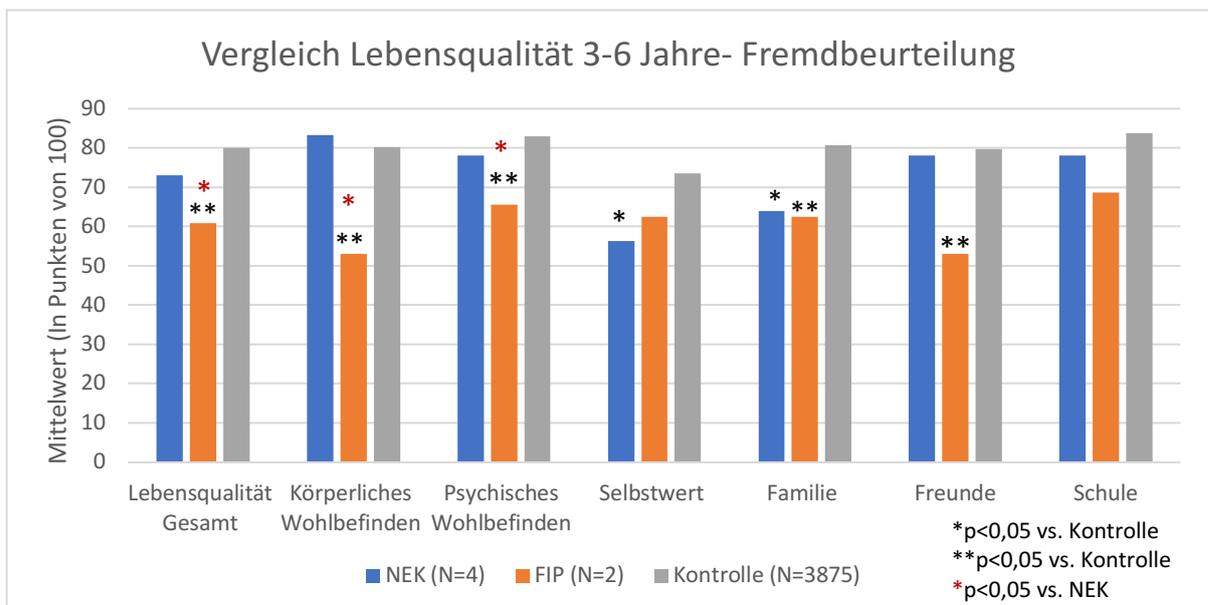


Abbildung 40: Vergleich der Lebensqualität von Kindern der Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK) und fokale intestinale Perforation (FIP) im Alter von 3-6 Jahren mit der gesunden Kontrollgruppe in der Fremdbeurteilung durch die Eltern an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.16.2 Selbstbeurteilung durch Kindern 4-6 Jahre

Den Fragebogen zur Selbstbeurteilung haben von vier zwischen 4-6 Jahren aus der NEK Gruppe nur zwei ausgefüllt. Abbildung 41 zeigt den Vergleich zwischen den drei Studiengruppen in Bezug auf die Lebensqualität. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

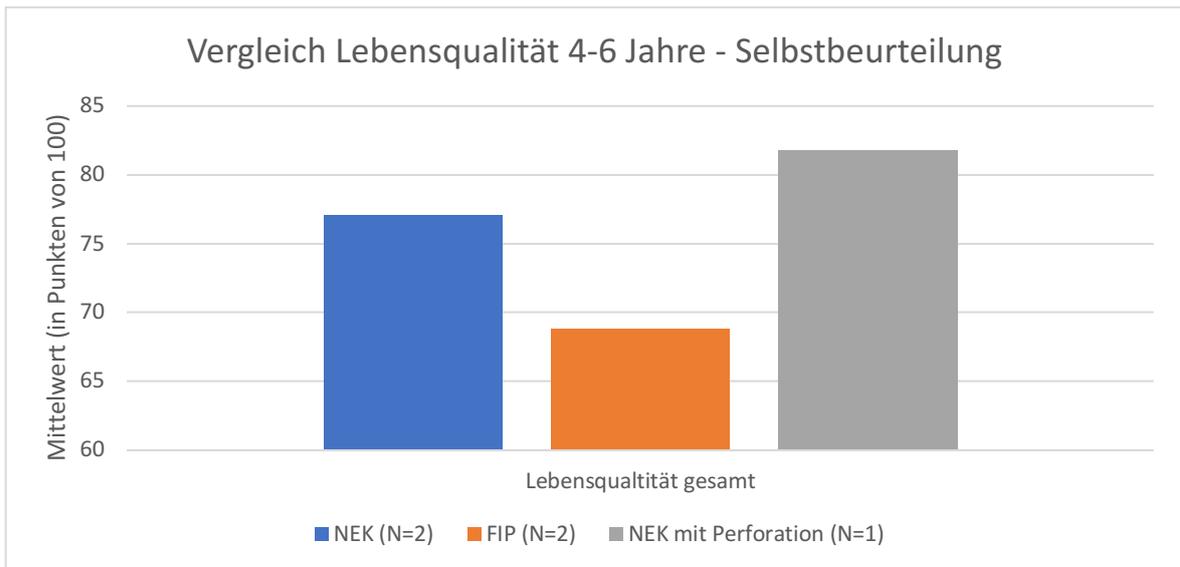


Abbildung 41: Vergleich der Lebensqualität von Kindern im Alter von 4-6 Jahren der drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) in der Selbstbeurteilung an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.16.3 Fremdbeurteilung durch Eltern 7-11 Jahre

Vergleicht man die Einschätzung der Eltern der Kinder zwischen 7-11 Jahren in den vier Gruppen untereinander, so zeigten sich signifikante Unterschiede nur in der Kategorie „körperliches Befinden“. Kinder aus der Gruppe NEKp haben dabei ein signifikant schlechteres Befinden als Kinder aus der gesunden Kontrollgruppe ($p=0,006$) sowie aus der FIP Gruppe ($p=0,049$). Zudem haben auch Kinder aus der NEK Gruppe hier einen signifikant schlechteren Wert angegeben als Kinder aus der FIP Gruppe ($p=0,006$). Abbildung 42 stellt die Ergebnisse dar.

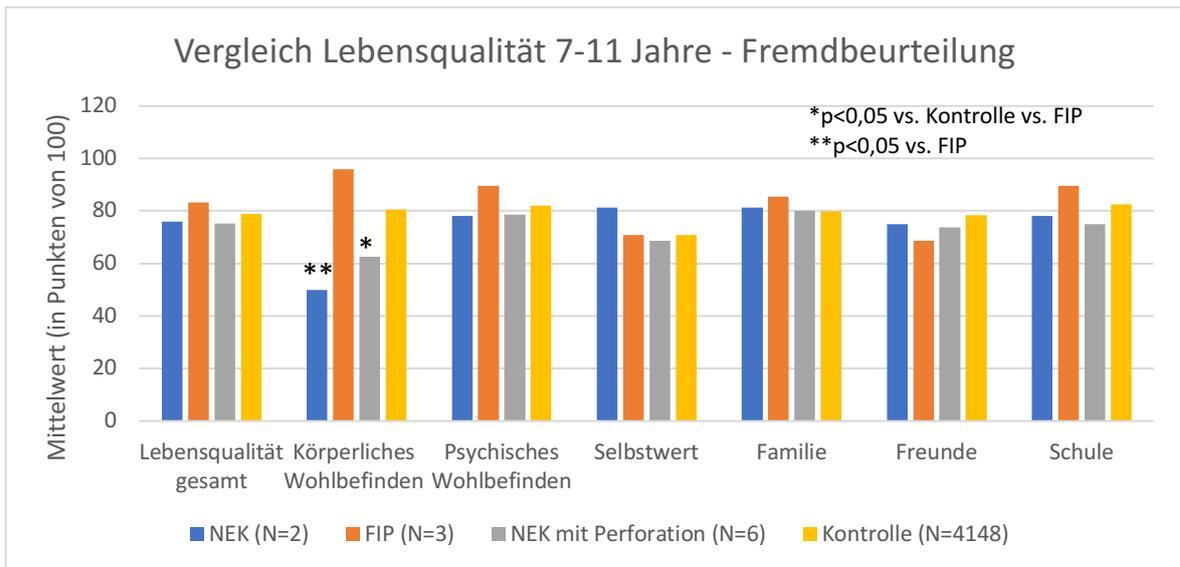


Abbildung 42: Vergleich der Lebensqualität von Kindern im Alter von 7-11 Jahren der drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) mit der gesunden Kontrollgruppe in der Fremdbeurteilung durch die Eltern an der Uniklinik Ulm (2004-2014)

3.16.4 Selbstbeurteilung durch Kinder 7-11 Jahre

Abbildung 43 stellt die Ergebnisse dar. Es gab keine signifikanten Unterschiede.

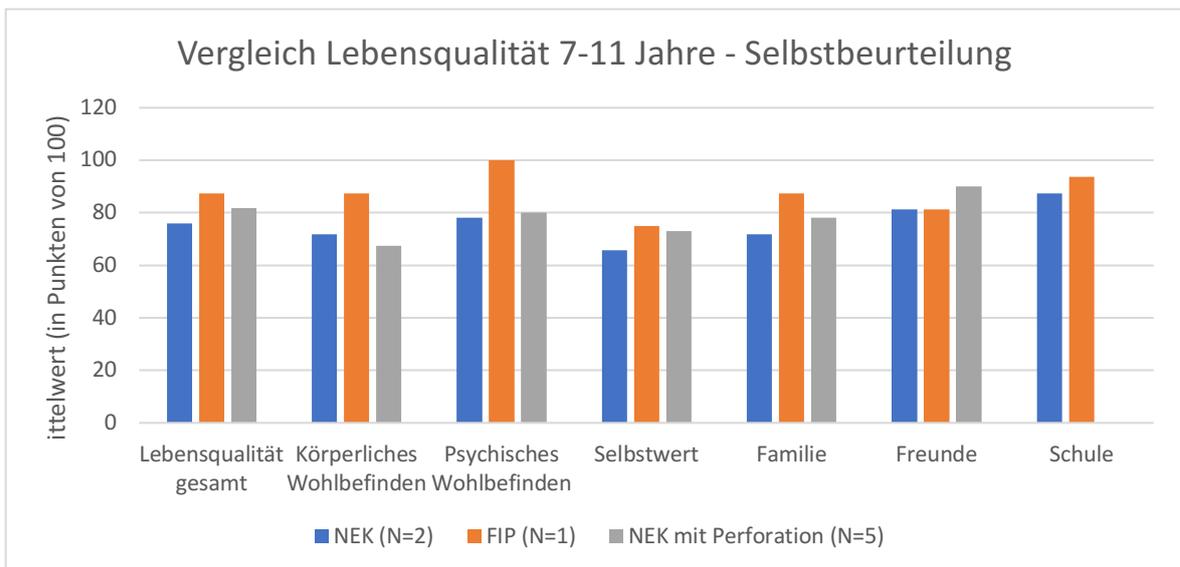


Abbildung 43: Vergleich der Lebensqualität von Kindern im Alter von 7-11 Jahren der drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) in der Selbstbeurteilung an der Uniklinik Ulm (200-2014)

4 Diskussion

4.1 Inzidenz

Beobachtet man den Verlauf der letzten Jahre, so zeigt sich eine Zunahme der Inzidenz der NEK und der FIP, welche sich insbesondere dadurch erklärt, dass die Überlebenschance von Frühgeborenen und schwer kranken Neugeborenen durch bessere medizinische Versorgung steigt (Stanford A, et al., 2002). Viele internationale Studien bestätigen diesen Trend (Hyginus EO, et al., 2013) (Guthrie SO, et al., 2003) (Zani A, et al., 2015) (Feldens L, et al., 2018). Insbesondere die Einführung des Einsatzes von Surfactant in der Therapie von Frühgeborenen hat zu einer Zunahme der Überlebenschance und damit auch der Inzidenz der NEK geführt (Guthrie SO, et al., 2003).

Im Gegensatz zu den Daten aus der Literatur verzeichnet die Uniklinik Ulm einen leichten Rückgang der Erkrankungen in den letzten Jahren, insbesondere bei Kindern mit einer perforierten NEK. Insgesamt erkrankten an unserer Klinik in den Jahren 2004-2014 von 27414 Neugeborenen 76 Frühgeborene an einer NEK, NEKp oder FIP. Dies könnte auf gute intensivmedizinische Arbeit sowie Fortschritte in der frühzeitigen Diagnostik zurückzuführen sein, welche eine Therapie der NEK vor Auftreten einer Perforation ermöglicht. Die Inzidenz der NEK steigt mit sinkendem Geburtsgewicht (Böhler T, et al., 2014) und variiert je nach Studie zwischen 7-11 % (Sharma R, et al., 2013) oder 11-15 % (Markel TA, et al., 2014) bei Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht. Die Gesamtinzidenz beträgt je nach Quelle 0,1 -3 % aller Neugeborenen (Burjonrappa SC, et al., 2014) (Genzel-Boroviczény O, et al., 2010) (Ginglen JG, et al., 2019), wobei nur 7-15 Prozent aller NEK Fälle reifgeborene Kinder betrifft (Markel TA, et al., 2014). Dabei scheint die Inzidenz auch von der geographischen Lage abhängig zu sein (Sharma R, et al., 2013) (Zani A, et al., 2015). Die FIP ist als eigene Entität von der NEK und der NEK mit Perforation abzugrenzen. Zur Inzidenz der FIP lassen sich in der Literatur nur wenige Angaben finden, sie scheint aber im Vergleich zur NEK eine deutlich niedrigere Inzidenz zu haben, welche noch stärker vom Geburtsgewicht des Frühgeborenen beeinflusst ist. Beträgt das Geburtsgewicht <1500 g liegt die

Inzidenz bei circa 1,1 %. Bei einem Geburtsgewicht von < 1000 g zeigt sich eine deutliche Zunahme der Inzidenz auf 3-8 % je nach Studie (Tiwari C, et al., 2015) (Wadhawan R, et al., 2014). Diese Zahlen lassen sich in unserer Studie bestätigen. Kinder mit einer FIP waren bei Geburt jünger und hatten ein niedrigeres Geburtsgewicht als Kinder mit einer NEK, das Geburtsgewicht lag insgesamt im Durchschnitt <1000 g. Die Häufigkeit der Erkrankung verhielt sich dabei umgekehrt proportional zum Geburtsalter und stieg deutlich mit sinkender Schwangerschaftswoche bei Geburt.

Zur Geschlechterverteilung der Erkrankung gibt es in der Literatur bisher keine einheitlichen Ergebnisse. Die Studienlage zum Einfluss des Geschlechtes auf die Entwicklung der Erkrankung ist unklar. In einigen Studien waren männliche und weibliche Neugeborene gleich häufig betroffen (Lee JS, et al., 2003), in anderen Studien waren männliche Neugeborene häufiger betroffen (Pandey A, et al., 2016), diese Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant (Carter BM, et al., 2008). In einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2014 zeigte sich eine signifikante Häufung von männlichen Neugeborenen mit einer FIP gegenüber männlichen Neugeborenen mit einer NEK (Fisher JG, et al., 2014). In einer Studie aus dem Jahr 2018 wird eine signifikante Häufung von männlichen Neugeborenen mit perforierter NEK im Vergleich zu nicht perforierter NEK beschrieben (Irles C, et al., 2018). Auch an der Uniklinik Ulm waren männliche Neugeborene häufiger betroffen. Von einer NEK oder perforierten NEK waren männliche Neugeborene doppelt so häufig betroffen, bei einer FIP sogar dreimal so häufig betroffen wie weibliche Neugeborene. Diese Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant.

4.2 Mortalität

Trotz stetiger Verbesserung des intensivmedizinischen Managements hat die Mortalität der NEK in den letzten Jahren nicht abgenommen und beträgt je nach Studie zwischen 15 und 50 % (Stanford A, et al., 2002) (Shah TA, et al., 2012). Müssen die Frühgeborenen operiert werden, steigt die Mortalität deutlich an (Shah TA, et al., 2012) (Blakely ML, et al., 2005). Patienten mit einer isolierten fokalen Perforation haben gegenüber der NEK ein geringeres Mortalitätsrisiko (Blakely ML, et al., 2005). Dieses Ergebnis ist unabhängig davon, ob die Patienten operiert

werden mussten (Fisher JG, et al., 2014). Eine mögliche Ursache hierfür könnte sein, dass Patienten mit einer FIP häufig weniger kritisch krank sind im Vergleich zu Patienten mit einer NEK. Allgemein haben männliche Neugeborene ein höheres Mortalitätsrisiko als weibliche Neugeborene (Sharma R, et al., 2013). Die häufigsten Todesursachen im Rahmen einer NEK oder FIP sind die Totalnekrose des Darms, die Entwicklung einer Sepsis und Multiorganversagen (Ladd AP, et al., 1998). Die Mortalität der FIP ist deutlich niedriger als die der NEK und schwankt je nach Studie zwischen 19-26 % (Fisher JG, et al., 2014) (Holland AJA, et al., 2003). An der Uniklinik Ulm sind in den Jahren 2004-2014 18,5 % der Kinder mit einer NEK, sowie 29,7 % der Kinder mit einer perforierten NEK verstorben, was den allgemeinen Konsens der Literatur bestätigt. Dagegen ist in diesen Jahren kein Kind mit einer FIP verstorben. Dies spricht für eine gute intensivmedizinische sowie perioperative Arbeit. Allerdings war mit einer Anzahl von 12 an FIP erkrankten Kindern der Jahre 2004-2014 die Stichprobenzahl relativ klein.

4.3 Schwangerschaft

Bei Erhebung der Daten bezüglich der Schwangerschaft zeigte sich eine deutliche Häufung von Schwangerschaftsinfektionen, insbesondere der Chorionamnionitis bei Müttern aus den drei Studiengruppen, was den Verdacht nahelegt, dass dies ein Risikofaktor für die Entstehung einer NEK sein könnte. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant. Überraschenderweise konnte in einer aktuellen Studie aus Schweden jedoch eine signifikant negative Korrelation zwischen Entstehung einer NEK und mütterlicher Infektion des Urogenitaltraktes sowie eines häufig durch Chorionamnionitis verursachten vorzeitigen Blasensprunges gefunden werden (Ahle M, et al., 2017). Möglicherweise lässt sich dies durch einen Trainingseffekt auf die Darmflora des Fetus erklären, welcher bei leichter mütterlicher Infektion, die nur kurzzeitiger antibiotischer Therapie bedarf, zu einer Bildung von Immunglobulinen in der Darmwand und damit zur Stabilisation der Darmflora führt (Ahle M, et al., 2017). Schwere mütterliche Infektionen mit langandauernder Antibiotikatherapie könnten dagegen zu einer Überreaktion des fetalen Immunsystems führen und damit die Entstehung einer NEK begünstigen. Weitere Veröffentlichungen haben einen signifikanten Zusammenhang zwischen Chorionamnionitis sowie einer Insuffizienz der Plazenta als Risikofaktor für die

Entstehung einer NEK detektiert (Moore SW, et al., 2012). Die Ätiologie der NEK konnte bisher nicht vollständig geklärt werden, jedoch geht man davon aus, dass eine Reihe von ungünstigen Faktoren wie Infektionen und Vorschädigung der Darmwand durch Minderperfusion, Hypoxie und toxische Schadstoffe zu einer lokalen Ischämie mit Störung der natürlichen Integrität des Darms führen, welche dann wiederum die Invasion von potentiell pathogenen Keimen begünstigt (Kerbl R, et al., 2016). Nach dieser Theorie könnte eine mütterliche Antibiotikatherapie zusätzlich die Entwicklung einer normalen Darmflora beim Kind stören und zur Begünstigung pathogener Keime führen.

Eine weitere Dissertation unserer Klinik prüft das Triple-Risk-Model in Bezug auf die Entstehung einer NEK. Deren Ergebnisse wurden uns in einer persönlichen Kommunikation zur Verfügung gestellt. Als die drei auslösenden Faktoren werden exogene Stressoren, die Unreife des Kindes und eine vulnerable Periode in der postnatalen Entwicklung gesehen. Exogene Stressoren wie künstliche Säuglingsnahrung, Dysbalance der Darmflora z.B. durch prä-/postnatale Antibiotikatherapie und virale und bakterielle Erreger führen über Aktivierung von bestimmten Signalwegen zu einer vermehrten Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, vermehrter Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und zur Hemmung der Stickstoffmonoxid Bildung. Dies hat sowohl eine Entzündung des Darmes als auch eine durch vermehrte Vasokonstriktion bedingte Ischämie und Nekrose zur Folge. Diese Mechanismen werden bei Unreife des Kindes durch unreifen Gastrointestinaltrakt, unreife Mikrozirkulationsregulation und unreife Immunantwort verstärkt. Da die NEK insbesondere in der zweiten bis vierten Lebenswoche auftritt, wird in dieser Studie zudem die Vermutung geäußert, dass es eine vulnerable postnatale Phase gibt, in welcher es zu einer verminderten Expression von für die Darmflora protektiven Faktoren, z.B. zum Schutz vor hypoxischen Schäden der Zelle kommt und somit die Entstehung einer NEK in dieser Zeit begünstigt (Tarnowietzki, 2019).

In unserer Studie findet sich außerdem ein signifikant höherer Anteil an Zervixinsuffizienz in der Schwangerschaft bei Kindern mit einer NEK oder perforierten NEK im Gegensatz zu Kindern mit einer FIP. Eine Zervixinsuffizienz erhöht das Risiko für eine Frühgeburt deutlich und hat damit Einfluss auf die Entstehung einer NEK oder FIP. Eine Zervixinsuffizienz ist häufig Folge eines

Entzündungsprozesses, durch fortschreitende Entzündung kommt es zur endgültigen Dilatation der Zervix und damit zur Frühgeburt. Gleichzeitig erleichtert eine Zervixinsuffizienz die Aszension von Keimen und verstärkt dadurch das Risiko für Infektionen (Dawes L, et al., 2015). Eine mütterliche Antibiotikatherapie gilt jedoch ebenfalls als Risikofaktor für die Entstehung einer NEK (Markel TA, et al., 2014). Eine frühzeitige Therapie der Zervixinsuffizienz zum Beispiel mittels Zerclage wäre hier wichtig. Je nach Schwangerschaftswoche könnte auch die Einleitung der Geburt angestrebt werden, um das Auftreten von Infektionen mit der Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie abzuwenden. Hier gilt es eine sinnvolle Risikoabwägung von den Folgen der Frühgeburtlichkeit und antibiotischer Therapie durchzuführen.

4.4 Geburt

4.4.1 Geburtsmodus

Aktueller Gegenstand vieler Studien ist die Frage, ob eine Geburt per Sectio einen Risikofaktor für die Entwicklung einer NEK oder FIP darstellt. Eine Studie aus dem Jahr 2017 mit einer Fallzahl von 720 an NEK erkrankten Kindern sowie einer gesunden Kontrollgruppe von 3656 Kindern belegt einen signifikanten Zusammenhang zwischen Sectio und Entwicklung einer NEK (Ahle M, et al., 2017). Allerdings gibt es auch Studien, die einen protektiven Effekt der Sectio in Bezug auf die Entwicklung einer NEK vermuten. Ein systematisches Review ergab eine verminderte Inzidenz der NEK bei Patienten, welche per Sectio geboren worden waren (Samuels N, et al., 2017). Eine Zwillingsstudie aus dem Jahr 2014 zeigt eine erhöhte Inzidenz von NEK bei Einzelkindern im Gegensatz zu Zwillingsgeborenen, obwohl diese deutlich häufiger per Sectio auf die Welt gekommen waren (Burjonrappa SC, et al., 2014). In der Datenerhebung der Uniklinik Ulm waren Kinder mit einer NEK oder perforierten NEK mehr als dreimal so häufig per Sectio auf die Welt gekommen als durch vaginale Geburt. Auch bei der FIP wurden mehr als die Hälfte der Kinder per Sectio geboren, der Unterschied ist jedoch nicht so auffällig wie bei der NEK. Die Ergebnisse waren nicht signifikant, lassen jedoch die Vermutung zu, dass eine Geburt per Sectio das Auftreten einer NEK wahrscheinlicher machen könnte. Eine mögliche Erklärung dafür liefern Ahle et al.

mit der Vermutung, dass die Passage durch die mütterliche Vagina bei normaler Geburt die Entwicklung einer korrekten Darmflora fördert und eine Fehlbesiedelung verhindern kann (Ahle M, et al., 2017).

4.4.2 Geburtskomplikationen

Es gibt eine Vielzahl von möglichen Geburtskomplikationen, die als Risikofaktoren für die Entwicklung einer NEK oder FIP gelten. Dazu zählt eine vorzeitige Plazentalösung, ausgelöst durch Plazentafehlbildungen oder -störungen (Markel TA, et al., 2014), sowie Nabelschnurkomplikationen zum Beispiel ein Nabelschnurprolaps (Gephart SM, et al., 2012). Beides führt zu einer Minderversorgung des Fetus über die Plazenta und fördert eine Ischämie des Darms. An der Uniklinik Ulm wurden Geburtskomplikationen von Patienten mit einer NEK, einer FIP oder einer perforierten NEK verglichen. Dabei zeigte sich eine signifikante Häufung von Müttern mit Prolaps der Fruchtblase bei Patienten mit einer Perforation (FIP und perforierte NEK) im Vergleich zu Patienten mit einer NEK. Dies könnte zum Beispiel als externer Stressor im Rahmen des oben genannten Triple-Risk-Models (siehe Kapitel 3.3) gewertet werden. Zudem trat bei knapp der Hälfte der Patientinnen ein vorzeitiger Blasensprung auf, was als Risikofaktor für eine FIP gilt (Tiwari C, et al., 2015). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren in diesem Fall jedoch nicht signifikant. Interessant wäre es herauszufinden, inwieweit Störungen der Fruchtblase die Ausbildung einer Perforation begünstigen können. Eine mögliche Erklärung ist die Gefahr der extremen Frühgeburtlichkeit, welche als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer NEK oder FIP gilt. Dies erklärt jedoch nicht das vermehrte Auftreten von Perforationen im Vergleich zur NEK ohne Perforation. Plazentastörungen und Nabelschnurkomplikationen kamen nur vereinzelt vor, so dass hier keine Aussage darüber getroffen werden kann, ob dies einen möglichen Risikofaktor für die Entwicklung einer NEK oder FIP darstellt.

4.5 Postnataler Status des Neugeborenen

4.5.1 Geburtsalter und -gewicht

Vergleicht man Studien in der Literatur so findet man übereinstimmende Ergebnisse, dass das Risiko für die Entstehung einer NEK oder FIP mit Abnahme des Gestationsalters steigt (Loh M, et al., 2001) (Markel TA, et al., 2014). Zudem sind Patienten, die eine FIP entwickeln, im Durchschnitt früher zur Welt gekommen als Patienten mit einer NEK (Genzel-Boroviczény O, et al., 2010) (Nakajima Y, et al., 2011)(Fisher JG, et al., 2014). Diese Ergebnisse können durch unsere Studie bestätigt werden. Die in den Jahren 2004-2014 geborenen Frühgeborenen mit FIP kamen im Durchschnitt in der 25,58 SSW zur Welt, Frühgeborenen mit einer NEK in der 26,85 SSW.

Der gleiche Zusammenhang besteht auch zwischen dem Geburtsgewicht und der Entstehung einer NEK oder FIP. 85 % der Patienten, die eine NEK entwickeln, wiegen bei Geburt weniger als 1500 g (Markel TA, et al., 2014). Dabei liegt das Geburtsgewicht bei Patienten mit einer FIP unter dem von Patienten mit einer NEK (Fisher JG, et al., 2014). Das durchschnittliche Geburtsgewicht in unserer Studie lag bei 862,95 g, wobei das Geburtsgewicht von Patienten mit einer FIP circa 150 g unter dem Geburtsgewicht von Patienten mit einer NEK lag.

Geburtsgewicht und Geburtsalter spielen auch in Bezug auf die Mortalität eine wichtige Rolle. Ladd et al. fanden eine signifikante Abnahme der Mortalität mit Zunahme von Geburtsalter und Geburtsgewicht (Ladd AP, et al., 1998). Das lässt sich in unserer Studie nicht bestätigen. Die verstorbenen Kinder sind im Durchschnitt in der 26,8 SSW mit einem Geburtsgewicht von 961,33 g zur Welt gekommen, im Gegensatz dazu kamen der Durchschnitt der nicht verstorbenen Kinder in der 26,23 SSW mit 840 g zur Welt. Allerdings ist die Stichprobe an der Uniklinik Ulm mit nur 76 Patienten relativ klein, so dass die Aussagekraft dieser Ergebnisse limitiert ist.

4.5.2 APGAR Werte

Der APGAR Score wird nach 1, 5 und 10 Minuten bestimmt, wobei insbesondere dem 5 und 10 Minuten APGAR eine wichtige Bedeutung zukommt. Ein normaler 5 und 10 Minuten APGAR liegt bei 7- 10 Punkten (Kerbl R, et al., 2015). Der 1 Minuten APGAR kann stark schwanken und spielt daher nur eine untergeordnete Rolle. In der Studienpopulation der Uniklinik Ulm lag der durchschnittliche 5 Minuten APGAR Wert bei Patienten mit einer NEK bei 7,52, mit einer FIP bei 7,75 und mit einer perforierten NEK bei 8,08 und damit im Normalbereich. Die Unterschiede zwischen den drei Gruppen waren nicht signifikant. Der 10 Minuten APGAR Wert lag bei allen drei Gruppen über 8. Trotz teilweise extremer Frühgeburtlichkeit zeigten die Neugeborenen aus der Studienpopulation also eine normale postnatale Adaptation, was für eine sehr gute postnatale Versorgung an der Uniklinik Ulm spricht. Mehrere Studien kommen dagegen zu dem Schluss, dass ein niedriger 5 Minuten APGAR Score als Risikofaktor für eine NEK anzusehen ist (Gephart SM, et al., 2012) (Markel TA, et al., 2014). Zudem haben Fisher et al. in einer Studie einen signifikant niedrigeren 5 Minuten APGAR bei Patienten mit einer FIP im Vergleich zu Patienten mit einer NEK nachgewiesen. Allerdings waren in dieser Studie nur Patienten einbezogen, welche operativ therapiert werden mussten (Fisher JG, et al., 2014).

4.5.3 Postnatale Komplikationen und Begleiterkrankungen

Die Frühgeburtlichkeit gilt als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung einer NEK oder FIP. Zudem gibt es mehrere Erkrankungen, die im Verdacht stehen die Entstehung einer NEK oder FIP zu begünstigen. Insbesondere ein hämodynamisch relevanter persistierender Ductus arteriosus spielt hier eine wichtige Rolle (Gephart SM, et al., 2012). Shah et al. fanden heraus, dass Patienten mit einer FIP eine höhere Inzidenz für einen PDA hatten als Patienten mit einer operierten NEK. Zudem trat ein PDA bei Patienten mit einer FIP signifikant häufiger auf als bei Patienten, die weder an einer NEK noch an einer FIP erkrankt waren (Shah TA, et al., 2012). Die Häufigkeit des persistierenden Ductus arteriosus korreliert mit der Abnahme des Geburtsalters (Ladd AP, et al., 1998). Da Patienten mit einer FIP im Durchschnitt bei Geburt noch unreifer sind als Patienten mit einer NEK, kann dies

den von Shah et al gefundenen Zusammenhang erklären. Die Persistenz des Ductus arteriosus führt zu Minderdurchblutung des Darms, was wiederum zur Störung der mukosalen Barriere führt und ursächlich für die Entstehung einer NEK oder FIP sein kann (Hörmann M, et al., 2000). An der Uniklinik Ulm hatten 83,3 % der Patienten mit einer FIP einen PDA und damit signifikant häufiger als Patienten mit einer NEK (44,4 %) oder perforierten NEK (70,3 %). Zudem hatten auch Patienten mit einer Perforation signifikant häufiger einen PDA als Patienten ohne Perforation. Diese Ergebnisse stützen die Thesen der Literatur und sprechen eindeutig für die Erhöhung des Risikos durch einen PDA. Eine wichtige Rolle spielt zudem auch die Therapie des PDA. Mehrere Studien nennen eine Therapie mit Indomethacin zum Verschluss des PDA als Risikofaktor für die Entstehung einer NEK (Gephart SM, et al., 2012) (Markel TA, et al., 2014). In einer weiteren Studie zeigte sich zudem ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer FIP (Wadhawan R, et al., 2013). Als Alternative zum Indomethacin steht zum Verschluss des PDA Ibuprofen zur Verfügung. Es gibt mehrere Studien, die das Outcome von Patienten zwischen Indomethacin und Ibuprofen in Bezug auf das Risiko für die Entstehung einer NEK oder FIP vergleichen. Die Ergebnisse sind jedoch sehr unterschiedlich. Gulack et al. fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Medikamenten (Gulack BC, et al., 2015). Bei Chan et al. fand sich dagegen eine signifikante Häufung von intestinalen Perforationen in der Ibuprofen-Gruppe (Chan NM, et al., 2014). In einer Arbeit von Gephart et al. finden sich Daten zu einer Meta- Analyse aus 15 Studien, welche ein signifikant reduziertes NEK Risiko bei der Therapie des PDA mit Ibuprofen beschreiben (Gephart SM, et al., 2012). Auch ein systematisches Review aus dem Jahr 2018 zeigt im Vergleich von 18 Studien ein reduziertes NEK Risiko mit Ibuprofen als Therapie des PDA bei gleicher Wirksamkeit (Ohlsson A, et al., 2018). Durch Indomethacin wird die Blutflussgeschwindigkeit von Niere, Darm und Gehirn reduziert. Ibuprofen dagegen hat keinen Einfluss auf die Flussgeschwindigkeit (Pacifci, 2016). Da eine Perfusionsstörung des Darmes als eine der Ursachen für die Entstehung einer NEK gilt, kann dies erklären, warum das Risiko einer NEK bei Indomethacingabe höher als bei Ibuprofengabe sein könnte. Außerdem greifen sowohl Ibuprofen als auch Indomethacin durch ihren Wirkmechanismus in den Cyclooxygenase Stoffwechsel ein, was zur vermehrten Bildung von freien Sauerstoffradikalen führen kann, welche die Darmwand schädigen und das Risiko für NEK und FIP damit erhöhen (Nawroth

PP, et al., 2001). Aufgrund der Häufigkeit des PDA, insbesondere im Rahmen der Frühgeburtlichkeit, sollte die Indikation zur medikamentösen Therapie streng gestellt werden. Ist eine medikamentöse Therapie notwendig, so sollte nach aktueller Studienlage Ibuprofen dem Indomethacin vorgezogen werden. Weitere Studien zum Vergleich des Risikoprofils von Indomethacin und Ibuprofen in Bezug auf NEK oder FIP wären wichtig, um eine optimale Therapie garantieren zu können und das Risiko zu minimieren. Im Rahmen der Studie an der Uniklinik Ulm wurden 56,6 % der Patienten mit Indomethacin therapiert und nur 7,9 % mit Ibuprofen. Sollte sich herausstellen, dass die Gabe von Ibuprofen zur Therapie des PDA das Risiko für die Entstehung einer NEK oder FIP minimieren kann, könnte dies einen großen Einfluss auf zukünftige Therapieschemata haben.

Als weiterer Risikofaktor wird in der Literatur das Auftreten einer intraventrikulären Hämorrhagie genannt. Laut einer Studie von Fisher et al., welche Patienten mit einer operierten NEK und operierten FIP verglichen, gibt es auch hier eine signifikante Häufung des Auftretens einer IVH bei Patienten mit einer FIP (Fisher JG, et al., 2014). Sonntag et al. fanden dagegen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer NEK und einer IVH (Sonntag J, et al., 2000). In den drei Studiengruppen an der Uniklinik Ulm fanden sich hierzu keine signifikanten Unterschiede. Um das Risiko einer IVH zu reduzieren wird an der Uniklinik Ulm versucht die Operation bei NEK oder FIP so spät wie möglich durchzuführen, da mit zunehmendem Alter das IVH Risiko sinkt.

Als weitere Risikofaktoren finden sich in der Literatur die postnatale Notwendigkeit einer CPR (Gephart SM, et al., 2012) (Tiwari C, et al., 2015), postnatale Hypothermie (Gephart SM, et al., 2012)(Sharma R, et al., 2013), postnatale Hypotonie (Gephart SM, et al., 2012) (Sharma R, et al., 2013), Polyzythämie, postnatale Hypoglykämie (Gephart SM, et al., 2012), sowie das Auftreten eines Apnoe-Bradykardie-Syndroms (Sharma R, et al., 2013). Zu keinem dieser möglichen Risikofaktoren ließen sich in unserer Studie signifikante Ergebnisse finden. Dies kann auf eine gute intensivmedizinische Betreuung an unserer Klinik hinweisen. Zur genaueren Differenzierung wäre hier eventuell eine erneute Datenerhebung mit einer größeren Kohorte zielführend.

Vergleicht man weitere mögliche Risikofaktoren zwischen den drei Studiengruppen an der Uniklinik Ulm, so findet sich ein signifikanter Unterschied bei der Dauer der

Antibiotikagabe bei konnataler Infektion. Die Infektion selber trat bei 87,5 % der Patienten auf und zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Sharma und Hudak berichten von einem Zusammenhang zwischen der Dauer der Antibiotikatherapie und dem Auftreten einer NEK auf das dreifache bei einer Dauer von über 10 Tagen postnataler Antibiose (Sharma R, et al., 2013). Auch weitere Studien fanden die frühzeitige Antibiotikagabe postnatal als Risikofaktor für die Entstehung einer NEK (Cotten CM, et al., 2009) (Gephart SM, et al., 2012). Insbesondere die Dauer der Antibiotikagabe erhöht das Risiko der Entwicklung einer NEK signifikant (Alexander VN, et al., 2011). Auch Alexander et al. fanden in einer Fallkontroll- Studie mit 124 NEK Patienten eine signifikant längere Dauer an neonataler Antibiotikagabe bei Patienten mit einer NEK. Daraus lässt sich schließen, dass dies einen Risikofaktor für die Entstehung einer NEK darstellt. Ursächlich dafür könnte sein, dass die Therapie mit Antibiotika die protektive Darmflora zerstört und zu einer Überwucherung mit potenziell pathogenen Keimen führt (Alexander VN, et al., 2011). Untermauert wird diese Theorie dadurch, dass mehrere Studien und Meta-Analysen eine Abnahme des NEK Risikos bei Gabe von Probiotika nach Geburt bei frühgeborenen Kindern ergeben haben (Jin YT, et al., 2019). Die Unterstützung der Darmflora scheint also protektiv zu wirken (Underwood, 2017). Trotzdem gehört die Therapie mittels Probiotika bisher nicht zur standardmäßigen Prävention bei Frühgeborenen, auch da bisher nicht ausreichend evaluiert wurde, welche Probiotika den positivsten Effekt haben (Patel RM, et al., 2018). Dies sollte auf jeden Fall Gegenstand weiterer Studien sein, da die Gabe von Probiotika bei Frühgeburtlichkeit eventuell das Risiko für die Entstehung einer NEK minimieren könnte (Millar M, et al., 2003). Mehrere Keime werden mit der Entstehung einer NEK assoziiert, dazu zählen unter anderem E.coli, Klebsiellen, Enterobacter, Pseudomonas, koagulasenegative Staphylokokken sowie einige Viren (Lee JS, et al., 2003). Zudem gab es auch Fälle mit Pilzinfektionen wie Candida als auslösendem Erreger (Sharma R, et al., 2013). In einer weiteren Dissertation unserer Klinik, deren Ergebnisse uns in einer persönlichen Kommunikation zur Verfügung gestellt wurden, wird zudem der Zusammenhang zwischen einer CMV Infektion und NEK untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass eine NEK mit einer signifikant erhöhten CMV Expression im Darm einhergeht. Daraus lässt sich schließen, dass eine CMV Infektion in der Perinatalperiode das Risiko für eine NEK erhöht (Schöpp, 2019). In unseren

Studiengruppen konnte in 85,9 % der Fälle kein Erreger im Blut kultiviert werden. In den wenigen Fällen, in denen Erreger angezüchtet werden konnten, wurden ebenfalls oben genannte Erreger gefunden, die Unterschiede zwischen den Gruppen war jedoch nicht signifikant. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass die Dauer der postnatalen Antibiotikagabe so kurz wie möglich gehalten werden sollte. Hierbei ist eine genaue Nutzen- Risiko- Abwägung wichtig, um eine antibiotische Therapie nur bei begründetem Verdacht einzuleiten und frühstmöglich wieder zu beenden. Von der konnatalen Infektion muss die nosokomiale Infektion abgegrenzt werden. Vergleicht man die drei Studiengruppen an der Uniklinik Ulm, so sieht man, dass eine nosokomiale Infektion signifikant häufiger bei Patienten mit einer FIP auftrat. Am zweithäufigsten waren Patienten mit einer perforierten NEK betroffen, bei einer NEK ohne Perforation trat sie deutlich seltener auf. Dies lässt darauf schließen, dass eine nosokomiale Infektion insbesondere auf die Perforationswahrscheinlichkeit Auswirkungen hat. Einen Zusammenhang zwischen nosokomialer Infektion bzw. nosokomialer Sepsis und dem Auftreten einer NEK bestätigen auch mehrere Studien (Carter BM, et al., 2008) (Sharma R, et al., 2013). Zum Vergleich zwischen NEK und FIP findet man jedoch keine genauen Daten. Markel et al. nennen eine Häufung an postnatalen Infektionen mit Notwendigkeit der antibiotischen Therapie als Risikofaktor für die Entstehung einer NEK (Markel TA, et al., 2014). Interessant ist, dass in der Studienpopulation an der Uniklinik Ulm aufgrund einer postnatalen Glukoseverwertungsstörung Patienten mit einer FIP und einer perforierten NEK signifikant häufiger Insulin zur Therapie erhalten haben als Patienten mit einer NEK. Möglicherweise könnte also das Insulin einen Risikofaktor für die Entstehung einer FIP oder einer Perforation allgemein sein. Eine mögliche Erklärung ist, dass es bei Hyperglykämie zu Entstehung von oxidativem Stress kommt. Während Glukose unter physiologischen Bedingungen leicht oxidiert werden kann, kommt es bei Hyperglykämie zur Bildung von freien Sauerstoffradikalen, welche dann zum Beispiel die Darmwand angreifen können und so die Entstehung einer NEK oder FIP begünstigen (Nawroth PP, et al., 2001). Dies spiegelt sich auch in dem bereits vorher genannten Triple-Risk-Model wieder (siehe Kapitel 3.3). Eine Studie aus dem Jahr 2016 konnte einen positiven Zusammenhang zwischen der Insulintherapie bei Müttern vor der Schwangerschaft mit der Entstehung einer NEK in Verbindung bringen. Hierbei trat eine NEK häufiger bei Müttern auf, welche vor der Schwangerschaft Insulin benötigt haben

(Boghossian NS, et al., 2016). Maternale Hyperglykämie mit Hyperinsulinismus führt zu Polyzythämie des Kindes und damit zu einer verminderten Sauerstoffversorgung des Darmes, was als eines der Hauptursachen für die Entstehung einer NEK gilt.

4.5.4 Beatmung und Sauerstoffgabe

Da unsere Kohorte ausschließlich aus Frühgeborenen bestand, zeigte sich postnatal eine hohe Rate an therapiebedürftigen Atemnotsyndromen. 97,3 % der Patienten waren auf postnatale Atemunterstützung angewiesen, davon 75 % mittels endotrachealer Intubation. Der Bedarf an Atemunterstützung war zwischen den drei Studiengruppen nicht signifikant. Allerdings zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Dauer der Beatmung. Patienten mit einer perforierten NEK waren im Durchschnitt 56,38 Tage auf postnatale Atemunterstützung angewiesen und damit deutlich länger als Patienten mit einer FIP (48,55 Tage). Patienten mit einer NEK benötigten sogar nur durchschnittlich 30,19 Tage Beatmung und damit nochmal deutlich weniger als Patienten mit einer Perforation (perforierte NEK und FIP). Dies lässt darauf schließen, dass die Dauer der Beatmung nicht nur einen Risikofaktor für Entstehung einer der drei Erkrankungen darstellt, sondern auch einen entscheidenden Einfluss auf die Schwere der Erkrankung hat. Andererseits bedingt eine schwere Erkrankung auch eine längere Beatmungsdauer. Ersteres lässt sich auch in der Literatur bestätigen. Gephart et al. nennen mechanische Beatmung, insbesondere mittels endotrachealer Intubation sowie Beutel- Maske- Beatmung in der Neonatalperiode als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer NEK (Gephart SM, et al., 2012). Markel et al. definieren explizit die Dauer der Beatmung als Risikofaktor und nennen die Kolonisation des Respirationstraktes mit Bakterien als mögliche Ursache (Markel TA, et al., 2014). Zudem führt die Beatmung zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, welche wiederum im Sinne des Triple-Risk-Models die Entstehung einer NEK begünstigen (siehe Kapitel 3.3). Daten darüber, ob die Dauer der Beatmung einen Einfluss auf die Perforationswahrscheinlichkeit im Rahmen einer NEK hat, finden sich keine in der Literatur und wären somit Ansatzpunkt für weitere Datenerhebungen. Attridge et al. fanden einen Zusammenhang zwischen Beatmung und Entstehung einer FIP. Er teilte seine Studienpopulation von frühgeborenen Patienten mit FIP in eine Gruppe,

welche die FIP in den Tagen 0-3 entwickelt hat und eine Gruppe, welche die FIP erst in den Lebenstagen 4-14 entwickelt hat. In der späten Gruppe waren signifikant mehr Patienten betroffen als in der ersten Gruppe. Dabei war die zweite Gruppe signifikant häufiger auf assistierte Beatmung angewiesen als die erste Gruppe (Attridge JT, et al., 2006). Dies legt den Verdacht nahe, dass die Dauer der Beatmung auch einen Einfluss auf die Entstehung einer FIP hat.

Derselbe Zusammenhang lässt sich auch zwischen Sauerstoffgabe und Entstehung einer NEK oder FIP finden. Unabhängig von der Beatmungssituation war bei 93,4 % der Patienten der drei Studienpopulationen an der Uniklinik Ulm die postnatale Therapie mit Sauerstoff notwendig. Auch hier gab es zwar keine signifikanten Unterschiede bei Notwendigkeit der Sauerstoffgabe an sich, jedoch fanden sich signifikante Unterschiede bei der Dauer der Applikation. Patienten mit einer perforierten NEK waren am längsten auf eine Therapie mit Sauerstoff angewiesen, gefolgt von Patienten mit einer FIP. Am kürzesten war die Therapie erneut bei Patienten mit einer NEK ohne Perforation nötig. Markel et al. kommen zum gleichen Ergebnis, dass die Sauerstoffapplikation einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung einer NEK darstellt (Markel TA, et al., 2014). Erklären lässt sich das damit, dass die Notwendigkeit von Sauerstoff auf eine hypoxische Stoffwechsellage schließen lässt. Die Hypoxie gilt dabei als eine der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer NEK, da diese zu einer Ischämie des Darmes und zur Entzündungsreaktion führt (Sharma R, et al., 2013). Auch für die Entstehung der FIP gilt die Ischämie des Darmes als eindeutiger Risikofaktor (Nakajima Y, et al., 2011). Die Hypoxie führt zu lokaler Hypoperfusion des Darmes und begünstigt dadurch die Entstehung einer FIP (Tiwari C, et al., 2015). Auch hier greift erneut das bereits oben genannte Triple-Risk-Model. Durch verminderte Expression von protektiven Faktoren in der vulnerablen Phase ist das Neugeborene anfälliger für oxidativen Stress im Rahmen der Hypoxie. Über die Dauer der Sauerstoffgabe, sowie die Differenzierung zwischen NEK und FIP in Bezug auf die Sauerstoffgabe finden sich in der Literatur keine Angaben.

4.6 Bildgebung

Im Rahmen der Diagnostik der NEK und FIP wurde an der Uniklinik Ulm bei 98,7 % der Patienten eine Röntgenuntersuchung durchgeführt, dagegen nur in 31,6 % der Fälle eine Ultraschalluntersuchung. Die Ultraschalluntersuchung stellt eine nicht invasive Maßnahme zur Untersuchung des Abdomens dar. Im Gegensatz zum Röntgen werden die Kinder dabei keiner Strahlung ausgesetzt. Dies wirft die Frage nach der Aussagekraft der Sonographie im Rahmen der NEK oder FIP auf. Lok et al. untersuchten in einer Meta-Analyse aus 15 Studien den Wert des Ultraschalls im Management der NEK und FIP Diagnostik. Sie fanden eine Sensitivität von unter 70 % und eine Spezifität von >80 % in der Diagnostik der NEK. Daraus schlossen sie, dass die alleinige Ultraschalldiagnostik nicht geeignet ist, um eine NEK auszuschließen, sie aber eine definitive NEK bestätigen könnte (Janssen LM, et al., 2018). Staryszak et al. fanden heraus, dass die Ultraschalldiagnostik bei unauffälligem Röntgenbild helfen kann die Ursache der Symptome genauer zu spezifizieren. Die genauere Untersuchung des Darmes und der Gewebe kann den Chirurgen bei der therapeutischen Entscheidung helfen (Staryszak J, et al., 2015). Ahle et al. befragten anhand einer Internetfragebogenstudie 200 Neonatologen, Kinderchirurgen und Radiologen zu den bildgebenden Techniken ihrer Kliniken zur Diagnostik der NEK. Mit 92 % Übereinstimmung wird in dieser Studie das Röntgen Abdomen als Diagnostik der ersten Wahl angegeben, welches immer durchgeführt werden sollte. 85 % der befragten Personen gaben zudem an, dass auch die Diagnostik mit Ultraschall in ihrer Klinik durchgeführt wird. 93 % sind der Meinung, dass die Kombination aus beidem die sicherste Methode zur Diagnostik der NEK und FIP sei. Nur 52 % gaben an die Sonographie gelegentlich als Mittel der ersten Wahl einzusetzen. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Sonographie sinnvoll zur Evaluation weiterer Faktoren ist, aber die Röntgenuntersuchung zur Primärdiagnostik nicht ersetzen kann (Ahle M, et al., 2018).

Insgesamt lässt sich daraus schließen, dass der Ultraschall zur Diagnostik der NEK geeignet ist, diese jedoch nicht ausschließen kann. Allerdings ist er stark von den individuellen Fähigkeiten des jeweiligen Sonographen abhängig. Er kann zur genaueren Spezifizierung der Erkrankung beitragen und bei den therapeutischen Entscheidungen helfen, jedoch nicht die Röntgenuntersuchung zur primären Diagnostik der NEK oder FIP ersetzen.

4.7 Therapie

4.7.1 Konservative versus operative Therapie, Kurzzeitoutcome

Eines der Hauptziele dieser Studie war es herauszufinden, ob es einen Unterschied im Kurz- und Langzeitoutcome zwischen operierten und nicht operierten Patienten gibt. In unseren drei Studiengruppen wurden 100 % der Kinder mit einer FIP sowie 100 % der Kinder mit einer perforierten NEK operiert. Lediglich in der NEK Gruppe konnten 55,6 % der Kinder rein konservativ behandelt werden. Betrachtet man das Kurzzeitoutcome des Patientenkollektivs an der Uniklinik Ulm der Jahre 2004-2014, so zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen „Konservativ“ und „Operiert“. Dabei wurde unterschieden zwischen Daten „nach erster OP“ und Daten „Operationen insgesamt“. Bei primär konservativ behandelten Patienten konnte im Vergleich zu Patienten nach erster OP signifikant früher mit dem oralen Kostenaufbau begonnen werden. In Bezug auf Beatmungsdauer und Dauer des Intensivaufenthaltes gab es nach Ersttherapie (erste OP vs. konservativ) keine signifikanten Unterschiede. Zudem war die Gesamtaufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie die Gesamtbeatmungsdauer aller Operationen bei konservativ behandelten Patienten signifikant kürzer. Allerdings ist die Aussagekraft von Gesamtbeatmungsdauer und Gesamtaufenthaltsdauer auf der Intensivstation limitiert, da Patienten, welche mehrmals operiert werden mussten, operationsbedingt häufiger beatmet waren und häufiger auf der Intensivstation lagen als konservativ behandelte Patienten, die nur einem einzigen Therapiezyklus ausgesetzt waren. Konservativ behandelte Patienten hatten zudem signifikant seltener kardiale sowie intestinale Begleiterkrankungen und waren signifikant kürzer im Krankenhaus (70,7 Tage vs. 109,84 Tage, $p=0,006$). Die Mortalität war bei konservativ behandelten Patienten mit 6,7 % insgesamt geringer als bei operativ behandelten Patienten (24,6 %). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,17$). Nach Loh et al. liegt der durchschnittliche Anteil an Patienten mit einer NEK, welche eine Operation benötigen, bei 30-60 Prozent (Loh M, et al., 2001). Weitere Studien bestätigen eine Inzidenz für Operation bei NEK zwischen 20-60 Prozent (Lee JS, et al., 2003) (Berman L, et al., 2011). In einer Datenerhebung von Guthrie et al. mussten insgesamt 37 % der Patienten mit einer NEK operiert werden. Die Mortalität von operierten Patienten lag deutlich höher als die Mortalität von konservativ behandelten Patienten ($p<0,05$) (Guthrie SO, et al., 2003) Dies lässt

sich dadurch erklären, dass Patienten, welche eine Operation benötigten, deutlich kränker waren als Patienten, die konservativ behandelt werden konnten. Auch Berman und Moss berichten in einer Studie zur NEK über eine deutlich höhere Mortalität bei Patienten mit einer operierten NEK im Vergleich zu Patienten mit einer konservativ behandelten NEK (Berman L, et al., 2011). Das bestätigt die Ergebnisse aus unserer Studie. Shah et al. verglichen in einer Studie das Outcome von Patienten mit einer NEK oder FIP, welche entweder konservativ oder operativ behandelt wurden. Sie fanden eine signifikant höhere Gesamtbeatmungszeit von Patienten mit einer operierten NEK im Vergleich zu Patienten mit einer konservativ behandelten NEK ($p=0,009$). Im Unterschied zu unserer Studie war die Gesamtbeatmungsdauer in dieser Studie bei Patienten mit operierter NEK signifikant kürzer als bei Patienten mit einer FIP. Zudem fand sich eine signifikant längere Dauer der parenteralen Ernährung von operierter im Vergleich zu konservativ behandelter NEK ($p=0,009$). Vergleicht man die Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus waren Patienten mit operierter NEK signifikant länger im Krankenhaus als Patienten mit konservativ behandelter NEK ($p<0,0001$). Die Mortalität lag bei operierten Patienten mit NEK signifikant höher als bei konservativ behandelten Patienten ($p=0,005$) (Shah TA, et al., 2012). Da die Autoren zwar zwischen operierter und konservativ behandelter NEK differenzieren, nicht aber zwischen operierter FIP und konservativ behandelter FIP, kann dies eventuell die Unterschiede dieser Studie in Bezug auf die Gesamtbeatmungsdauer und Gesamtaufenthaltsdauer erklären. Da in unserer Studie alle Patienten mit einer FIP operiert wurden, wird nicht explizit zwischen NEK und FIP unterschieden, sondern nur zwischen konservativem und operativem Behandlungsschema. Die Aufenthaltsdauer von Patienten mit einer FIP ist in unserer Studie signifikant kürzer als bei Patienten mit einer NEK, obwohl Patienten mit einer FIP bei Geburt im Durchschnitt jünger und kleiner waren als Patienten mit einer NEK. Dies spricht zum einen für einen milderen Verlauf einer FIP gegenüber einer NEK und macht deutlich wie wichtig eine Differenzierung zwischen beiden Erkrankungen ist. Zudem spricht es auch für ein gutes postoperatives Management an der Uniklinik Ulm.

Insgesamt bestätigt die Literatur unsere Vermutung, dass das Kurzzeitoutcome von konservativ behandelten Patienten besser ist als bei operierten Patienten. Die Ursache dafür ist vermutlich, dass Patienten, welche konservativ behandelt werden können, eine weniger ausgeprägte Verlaufsform der Erkrankung haben als

Patienten, welche operiert werden müssen. Die Mortalität steigt mit Notwendigkeit einer operativen Therapie deutlich an. Da aber nicht nur die Schwere der Erkrankung, sondern auch die Operation an sich ein hohes Risiko für die kleinen Patienten darstellt, sollte die Operationsindikation restriktiv gestellt werden und die Möglichkeit anderer Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Ein Beispiel dafür nennen Pandey et al. In dieser Studie wurde das Outcome von Patienten mit NEK mit „peritoneal tapping“ – eine weniger invasive Form der Peritonealdrainage – als Therapie getestet. Hierbei wird mit einer Kanüle unter aseptischen Bedingungen die Peritonealhöhle punktiert und diese dort für zwei Stunden zur Entlastung belassen. Diese Therapie war bei 83 % der NEK Patienten erfolgreich und führte zur Ausheilung der NEK. Allerdings ist die Aussagekraft dieser Studie begrenzt, da insgesamt nur 12 Patienten inkludiert waren (Pandey A, et al., 2016). Zudem gibt es Ansätze der experimentellen Medizin, dass es einen positiven Einfluss des Heparin-bindenden EGF-Wachstumsfaktor sowie von mesenchymalen Stammzellen auf die Entstehung einer NEK gibt. Dies wird durch einen protektiven Effekt auf den Darm erklärt (Guner YS, et al., 2008) (Yang J, et al., 2013) (McCulloh CJ, et al., 2018). Man kann also in der Zukunft auf weitere Fortschritte in der konservativen Therapie der NEK hoffen.

Im Langzeitoutcome zeigen sich zwischen den drei Studiengruppen an der Uniklinik Ulm keine signifikanten Unterschiede zwischen operativer und konservativer Therapie. Dieses Thema wird in einem späteren Abschnitt noch ausführlicher behandelt.

4.7.2 Operative Therapieoptionen

Je nach Zustand des Patienten und Ausmaß der Entzündung gibt es mehrere Möglichkeiten der operativen Therapie der NEK und FIP. In vielen Fällen wird eine Laparotomie mit Resektion des nekrotischen Darmanteils nötig. Je nach Ausmaß der Nekrose lässt sich der Darm anschließend primär anastomosieren oder die Perforation wird als Stoma ausgeleitet. Wenn nötig wird zum Schutz der Anastomose ein protektives Ileostoma angelegt, welches eine Rückverlagerungs-Operation nach mehreren Wochen bis Monaten nach sich zieht. Bei einer singulären Perforation ohne Entzündung des Darmes im Rahmen einer FIP kann

die Perforation intraoperativ übernäht werden. Neben der Laparatomie ist die primäre Peritonealdrainage als alleinige Therapieoption Gegenstand aktueller Studien. Vorteil der Peritonealdrainage ist, dass sie bettseitig in Lokalanästhesie durchgeführt werden kann, ohne dass eine Operation am offenen Bauch notwendig ist. Der Nachteil besteht darin, dass die Gangrän im Abdomen verbleibt und zum Fortschreiten der Erkrankung mit anschließend schwieriger operativer Situation führen kann (Genzel-Boroviczeny, 2011). In der Literatur gibt es viele Studien, die sich mit dem Vergleich zwischen Peritonealdrainage und Laparatomie befassen. Sola et al. fanden in einer Meta-Analyse aus 5 Studien der Jahre 2005-2008 einen signifikanten Anstieg der Gesamtmortalität von NEK und FIP im Rahmen der alleinigen Peritonealdrainage im Vergleich zur Laparatomie (Sola JE, et al., 2009). Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2018 bestätigt diese Vermutung (Geng Q, et al., 2018). Ursächlich dafür könnte sein, dass die Peritonealdrainage insbesondere bei Patienten mit einem hohen Operationsrisiko angewandt wurde. Diese Patienten sind oft jünger und kleiner als Patienten, die mittels Laparatomie behandelt werden, und haben daher an sich schon ein höheres Mortalitätsrisiko. Rees et al. nennen die Peritonealdrainage ineffektiv als definitive Behandlungsstrategie der NEK oder FIP. In einer randomisiert kontrollierten Studie fanden die Autoren heraus, dass 74 % der Patienten, welche einer primären Peritonealdrainage zugeführt worden waren, nach im Durchschnitt 2,5 Tagen trotzdem mittels Laparatomie therapiert werden mussten. Die alleinige Peritonealdrainage war nur in 11 % der Fälle erfolgreich. Im Vergleich zur Studie von Sola et al. war in diesem Fall die Mortalität der beiden Therapieformen nicht signifikant unterschiedlich. Zudem gab es keinen signifikanten Unterschied bei Beatmungsdauer, Dauer der parenteralen Ernährung, sowie Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus (Rees CM, et al., 2008). Eine aktuelle Studie von Brokaert et al. kommt auf dieselben Ergebnisse (Broekaert I, et al., 2018). An der Uniklinik Ulm wurde in den drei Studiengruppen in 88,5 % der Fälle eine Laparatomie durchgeführt. Bei zwei Patienten mit perforierter NEK wurde initial eine Peritonealdrainage durchgeführt, beide Patienten mussten aber im Verlauf trotzdem noch mittels Laparatomie operiert werden. Ein Vergleich des Outcomes konnte aus diesem Grund nicht erfolgen. Unsere Daten bestätigen die Angaben aus der Literatur. Fasst man diese Ergebnisse zusammen, so kann man sagen, dass die primäre Peritonealdrainage als Übergangslösung zur Stabilisierung bei schwer kranken Patienten geeignet ist, bis diese einer Operation zugeführt

werden können. Als alleinige Therapie führt die Peritonealdrainage nur selten zum Erfolg und zeigt zudem Tendenzen zu einer höheren Mortalität. Daher sollte bei operationsfähigen Patienten die Laparatomie der alleinigen Peritonealdrainage vorgezogen werden.

4.7.3 Postoperativer stationärer Verlauf, Kurzzeitoutcome

Zum Vergleich des Kurzzeitoutcomes nach Operation zwischen den drei Studiengruppen NEK (operiert), FIP und NEK mit Perforation an der Uniklinik Ulm wurden Daten über Beatmungsdauer, Dauer der parenteralen Ernährung, Beginn der enteralen Ernährung, Dauer des Intensivaufenthaltes, Anzahl der notwendigen Operationen, intra- und postoperative Komplikationen, sowie Aufenthaltsdauer im Krankenhaus erhoben. Patienten mit einer NEK hatten dabei in allen Kategorien das beste postoperative Kurzzeitoutcome. Sie waren insgesamt kürzer auf Beatmung angewiesen, waren kürzer parenteral ernährt, konnten früher mit dem enteralen Nahrungsaufbau beginnen und waren am kürzesten intensivpflichtig. Vergleicht man nur die Daten nach der ersten Operation, so waren Patienten mit einer Perforation (FIP und NEKp) signifikant länger beatmet als Patienten mit einer NEK ($p < 0,0001$). Zudem waren Patienten mit einer NEK signifikant kürzer parenteral ernährt ($p = 0,018$) als Patienten mit einer FIP oder perforierten NEK.

Desweiteren mussten Patienten mit einer NEK im Durchschnitt am wenigsten operiert werden und hatten signifikant seltener intraoperative Komplikationen ($p = 0,003$). Bei den postoperativen Komplikationen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Studiengruppen.

Shah et al. verglichen in einer Studie das Outcome von Patienten mit operierter NEK und FIP. Dabei zeigte sich eine signifikant längere Gesamtbeatmungsdauer ($p = 0,008$). Gesamtaufenthaltsdauer und Dauer der parenteralen Ernährung zeigten dabei keine signifikanten Unterschiede, sondern waren fast gleich lang (Shah TA, et al., 2012). Wadhawan et al. fanden eine signifikant kürzere Dauer der parenteralen Ernährung bei Patienten mit einer FIP im Vergleich zu einer operierten NEK (Wadhawan R, et al., 2014). Dies bestätigt unsere Ergebnisse. Allerdings wird in diesen Studien nicht zwischen einfacher NEK und NEK mit Perforation

unterschieden, zudem ist nicht ersichtlich, wie die Patienten mit einer FIP therapiert wurden. Wenn man davon ausgeht, dass Patienten mit einer perforierten NEK schwerer krank sind als Patienten mit einer NEK ohne Perforation, so würde sich das Verhältnis von Gesamtaufenthaltsdauer, parenteraler Ernährung und Beatmungsdauer gegebenenfalls Richtung NEK verkürzen und wie in unserer Studie zu einem deutlicheren Unterschied führen. Vergleicht man nur Patienten mit einer operationsbedürftigen NEK untereinander, so hängt das Outcome auch hier von einigen unterschiedlichen Risikofaktoren ab. Mit Zunahme der resezierten Darmlänge sowie mit Abnahme des Geburtsgewichts steigt das Risiko für postoperative Komplikationen, welche zum Versagen der Darmfunktion führen (Wang H, et al., 2019). In der Literatur finden sich keine weiteren Studien, die das postoperative Outcome von NEK ohne Perforation, NEK mit Perforation und FIP vergleichen. Unsere Studie ist ein erster Ansatzpunkt zu diesem Thema und zeigt aufgrund der deutlichen Unterschiede im Outcome zwischen NEK ohne Perforation und NEK mit Perforation, dass es wichtig ist diese zwei Gruppen zu unterscheiden.

Li et al. verglichen in einer Studie die postoperativen Komplikationen zwischen Patienten mit Early-onset NEK und Late-Onset NEK. Die Altersgrenze lag bei 10 Tagen. Es zeigte sich eine signifikante Häufung von postoperativen Wundinfekten, Pneumonien und Wunddehiszenz bei Patienten mit Late-Onset NEK (Li X, et al., 2017). Auch Papillon et al. berichten von einem gehäuften Auftreten von Wundinfekten und Wunddehiszenz bei operativ therapierter NEK (Papillon S, et al., 2013). Blakely et al. verglichen in einer Studie das Auftreten von postoperativen Komplikationen bei Therapie mittels Laparotomie im Vergleich zur Peritonealdrainage. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von intestinalen Strukturen, Wunddehiszenz und abdominalen Abszessen (Blakely ML, et al., 2005). Hyginus et al. nennen Wundinfektionen, das Auftreten von Sepsis, Anastomosenversagen sowie Malnutrition als häufige postoperative Komplikationen einer NEK (Hyginus EO, et al., 2013). Zum Vergleich zwischen den Krankheitsbildern NEK, FIP und NEK mit Perforation in Bezug auf intra- und postoperative Komplikationen finden sich in der Literatur kaum Studien. Zu den intraoperativen Komplikationen wurden Blutdruckabfall, Blutungen mit Notwendigkeit der Substitution von Blutprodukten und Auftreten einer Darmischämie gezählt. Patienten mit einer FIP und perforierten NEK waren intraoperativ signifikant häufiger auf die Gabe von Blutprodukten wie

Erythrozytenkonzentrate ($p=0,003$) und Fresh Frozen Plasma ($p=0,011$) angewiesen als Patienten mit einer NEK. Ursache hierfür könnte sein, dass bei einer Perforation eine komplexere operative Therapie notwendig war. Interessant wäre es herauszufinden, inwieweit die Gabe von Erythrozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma aufgrund des starken Blutverlustes Einfluss auf das Outcome der Patienten hatte. Eine Minderversorgung des Gehirns mit Sauerstoff durch Erythrozytenmangel könnte das Langzeitoutcome maßgeblich beeinflussen. In einer Studie von Patel et al. wird die postnatale Applikation von Erythrozytenkonzentraten als Risikofaktor für die Entstehung einer NEK diskutiert. Diese Studie kommt zu dem Schluss, dass weniger die Transfusion an sich, sondern eher die Anämie als Ursache für die Transfusion als Risikofaktor für die NEK angesehen werden kann (Patel RM, et al., 2016). Andere Studien zeigen eine signifikante Zunahme der NEK nach Transfusion von Erythrozytenkonzentraten postnatal, wobei auch in diesen Studien diskutiert wird, ob die Transfusion an sich oder die zugrundeliegende Anämie den Hauptrisikofaktor darstellt (Teiserskas J, et al., 2019). Da eine Anämie zu Hypoxie führt, könnte dies das erhöhte Risiko für eine NEK erklären. Auch in unserer Studie haben viele Patienten schon postnatal (vor Auftreten der Erkrankung) Erythrozytenkonzentrate erhalten. Dabei gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Postoperativ trat lediglich das Krankheitsbild der Sepsis signifikant häufiger bei Patienten mit einer NEK oder perforierten NEK auf als bei Patienten mit einer FIP ($p=0,004$). Das lässt Rückschlüsse auf die unterschiedliche Entstehungsweise der beiden Krankheitsbilder zu. Während bei der NEK eine akute nekrotisierende Entzündung des Darmes im Vordergrund steht, wird eine FIP eher durch eine lokale Minderperfusion zum Beispiel durch arterielle Embolien ausgelöst (Sharma R, et al., 2013).

4.8 Risikofaktoren vor und während der Schwangerschaft

Vergleicht man die aktuelle Studienlage, so kristallisieren sich mehrere mütterliche Risikofaktoren heraus, welche die Entstehung einer NEK oder FIP begünstigen können.

Im Rahmen der Datenerhebung zeigte sich in mehreren Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen mütterlichem Rauchen während der Schwangerschaft und Entstehung einer NEK oder FIP (Markel TA, et al., 2014) (Ahle M, et al., 2017) (Ding G, et al., 2017). An der Uniklinik Ulm zeigte sich, dass insbesondere Mütter von Kindern mit einer NEK oder perforierten NEK häufiger geraucht haben als Mütter von Kindern mit einer FIP. Mütter von Patienten mit einer FIP haben dagegen weniger geraucht als Mütter aus der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant. Zum Vergleich wurden in unserer Studiengruppe auch die Daten zum Thema Rauchen bei den Vätern der Kinder erhoben. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag zwischen den Gruppen. Väter von Kindern aus dem Erkrankungskreis der NEK (NEK+ NEKp) haben signifikant mehr Zigaretten geraucht als Väter von Kindern mit einer FIP ($p=0,049$). Aufgrund dieser Ergebnisse lässt sich das Rauchen als vermuteter Risikofaktor einer NEK bestätigen, nicht jedoch als Risikofaktor für eine FIP. Einen weiteren häufig Zusammenhang stellte die Literatur zwischen mütterlicher Hypertonie und Entstehung der Erkrankungen fest (Markel TA, et al., 2014) (March MI, et al., 2016). Dieser Zusammenhang ließ sich an der Uniklinik Ulm bei Müttern von Patienten mit einer Perforation (FIP und NEK mit Perforation) im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Müttern von NEK Kindern bestätigen ($p=0,048$). Ursächlich hierfür könnte sein, dass ein Bluthochdruck der Mutter zu Störungen der plazentären Blutversorgung im Rahmen von Gefäßpathologien führen könnte. Dies begünstigt eine intestinale Ischämie und kann insbesondere das Risiko für Darmperforationen erhöhen. Allerdings konnten Wadhawan et al. in einer Studie diesen Zusammenhang nicht bestätigen. Hier wurde ein geringerer Anteil an Bluthochdruck bei Müttern mit einer FIP im Vergleich zu Müttern von Patienten mit einer operierten NEK festgestellt ($p<0,0001$) (Wadhawan R, et al., 2014). Eine genaue Erklärung für diese Ergebnisse lässt sich also nicht finden und könnte Gegenstand weiterer Studien sein. Die Annahme, dass junges mütterliches Alter im Rahmen der Entstehung eine Rolle spielt ließ sich in unserer Studie nicht bestätigen. In einer Studie von Carter et al. waren Mütter von Kindern mit einer NEK im Durchschnitt jünger als Mütter von Kindern ohne NEK, das Ergebnis war jedoch nicht signifikant (Carter BM, et al., 2008). Eine weitere Studie zeigt ein signifikant häufigeres Auftreten einer NEK bei Müttern, die bei Geburt jünger als 19 Jahre alt waren (Seeman SM, et al., 2016). Das Durchschnittsalter der Mütter in unserer

Studie lag bei 30,56 Jahren. Dabei waren Mütter aus der NEK Gruppe minimal jünger als Mütter als der Kontrollgruppe. Mütter aus der FIP und NEK mit Perforation Gruppe waren jedoch älter als Mütter aus der Kontrollgruppe. Ob mütterliches Gewicht vor der Schwangerschaft einen Einfluss auf die Entstehung einer NEK hat wird kontrovers diskutiert und es waren keine signifikanten Ergebnisse zu finden. Auch in der Studienpopulation an der Uniklinik Ulm gab es keine Tendenz. Während Mütter aus der NEK Gruppe in etwa gleiches Gewicht hatten wie Mütter aus der Kontrollgruppe, so wogen Mütter aus der FIP Gruppe etwas mehr, Mütter aus der NEK mit Perforation Gruppe dagegen etwas weniger.

Alkohol- und Drogenkonsum gelten als weitere Risikofaktoren für die Entstehung einer NEK oder FIP. Gephart et al. nennen insbesondere Kokain als Risikofaktor (Gephart SM, et al., 2012). Dieser Zusammenhang lässt sich an der Uniklinik Ulm nicht genauer beurteilen, da keine einzige Mutter aus einer der drei Studiengruppen zum Zeitpunkt der Schwangerschaft Drogen konsumiert hat. Auch Alkohol wurde während der Schwangerschaft nur von einer Mutter gelegentlich konsumiert, im Vergleich zur Kontrollgruppe waren das deutlich weniger Mütter.

Vergleicht man die Daten zum sozioökonomischen Status der Mutter lassen sich die Ergebnisse aus der Literatur ebenfalls nicht bestätigen. Ahle et al fand einen signifikanten Zusammenhang zwischen Einkommen der Mutter und Entstehung einer NEK (Ahle M, et al., 2017). Dies ließ sich in unserer Studie nicht bestätigen. Mütter aus allen drei Studiengruppen waren häufiger ohne Arbeit als Mütter aus der Kontrollgruppe. Allerdings könnte dies damit zusammenhängen, dass einige der Kinder vermehrte häusliche Hilfe benötigen, da sie aufgrund der Frühgeburtlichkeit häufig noch weitere schwerwiegende Erkrankungen haben. Die Arbeitslosigkeit lässt sich also in diesem Fall nicht unbedingt mit niedrigem sozioökonomischem Status gleichsetzen. Außerdem war die Gruppe der befragten Eltern relativ klein, was die Aussagekraft der Daten limitiert.

Bisher gibt es in der Literatur keine Daten zum Einfluss der mütterlichen Ernährung vor und während der Schwangerschaft auf die Entstehung einer NEK oder FIP. Daher wurden die Mütter an der Uniklinik Ulm zu ihrem Essverhalten befragt, um mögliche Zusammenhänge zu identifizieren. Dabei zeigte sich, dass Mütter von erkrankten Kindern vor der Schwangerschaft signifikant seltener Vollkornprodukte zu sich genommen haben, als Mütter der gesunden Kontrollgruppe ($p=0,006$).

Während der Schwangerschaft gab es diesen Unterschied jedoch nicht mehr. Auch ansonsten gab es keine signifikanten Unterschiede der Ernährungsweisen vor und während der Schwangerschaft zwischen den drei Studiengruppen und der gesunden Kontrollgruppe. Das lässt den Rückschluss zu, dass die Ernährung keine wesentliche Rolle bei der Entstehung einer NEK oder FIP spielt.

4.8.1 Medikamenteneinnahme

Es stehen mehrere Medikamente im Verdacht bei Einnahme während der Schwangerschaft die Entstehung einer NEK oder FIP zu begünstigen. Am häufigsten wird dabei die mütterliche Antibiotikaeinnahme als Risikofaktor genannt. Ragouilliaux et al. fanden in einer Studie heraus, dass Mütter von Patienten mit einer FIP signifikant häufiger vor oder während der Geburt Antibiotika erhalten hatten als Mütter aus der Kontrollgruppe (93 % vs. 57 %) (Ragouilliaux CJ, et al., 2007). Auch im Rahmen der NEK gilt mütterlicher Antibiotikabedarf als Risikofaktor. Durch die Einnahme von Antibiotika kommt es zu einer Verschiebung des mütterlichen Mikrobioms, welches starken Einfluss auf die Entstehung der kindlichen Darmflora hat. Nach demselben Prinzip gelten auch H₂-Blocker und Protonenpumpenhemmer als Risikofaktor für die Entstehung einer NEK. Hier ist die Unterdrückung der Säureproduktion die Ursache für die Verschiebung (Neu, 2015). Markel et al. unterstützen diese Theorie und nennen insbesondere Studien, die einen Zusammenhang vor allem mit Amoxicillin/Clavulansäure sehen (Markel TA, et al., 2014). Wadhawan et al. verglichen im Jahr 2014 in einer Studie Patienten mit einer FIP und Patienten mit einer operierten NEK. Dabei fanden sie heraus, dass Mütter von Patienten mit einer FIP signifikant häufiger Antibiotika erhalten hatten als Mütter mit einer NEK und Mütter der Kontrollgruppe (75,4 % vs. 67,2 % vs. 63,7 %, p= 0,001) (Wadhawan R, et al., 2014). Die an der Uniklinik Ulm erhobenen Daten bestätigen die Ergebnisse aus der Literatur. Mütter aus der FIP Gruppe haben mit 66,7 % signifikant am häufigsten pränatal antibiotische Therapie erhalten, gefolgt von der Gruppe NEK mit Perforation (62,5 %) und NEK (25 %). Dagegen hat keine Mutter aus der Kontrollgruppe Antibiose erhalten (p<0,0001).

Der Einfluss von antenataler Steroidgabe auf die Entstehung einer NEK oder FIP wird kontrovers diskutiert. Da diese Patienten in den meisten Fällen Frühgeborene

sind, werden antenatale Steroide sehr häufig zur Lungenreifungsinduktion eingesetzt. Bartholomew et al. berichtet von mehreren großen Studien, die einen protektiven Effekt von pränataler Kortikosteroidgabe belegen sollen. Begründet wird dieser Effekt durch eine beschleunigte Reifung der Darmmukosa mit Verminderung der aeroben Darmflora (Bartholomew J, et al., 2014). Clark und Mitchell erklären den protektiven Effekt der antenatalen Kortikoidgabe durch einen positiven Effekt auf die Darmmotilität (Clark DA, et al., 2004). Der Verlust der gastrointestinalen Motilität gilt zusammen mit Störung der mukosalen Barriere und mukosaler Entzündung als eine der Hauptursachen für die Entwicklung einer NEK. Die Einschränkung der Motilität führt zu Überwucherung des Darmes mit Bakterien und zu Verletzungen der Darmwand durch Stase (Schnabl KL, et al., 2008). Auch Wong et al. fanden eine signifikant niedrigere Inzidenz von NEK bei Gabe von antenatalen Steroiden (Wong D, et al., 2014). Jedoch findet sich in der Literatur auch die Annahme, dass eine pränatale Kortikosteroidgabe einen Risikofaktor für die Entwicklung einer NEK darstellt. Steroide können durch Einfluss auf bestimmte Signalwege zu vermehrter Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies führen, welche wiederum einen Effekt auf die Entstehung einer NEK haben. Guthrie et al. fanden in einer Stichprobe aus 15072 Neugeborenen, von denen 390 eine NEK hatten, einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Gabe von antenatalen Steroiden und der Entwicklung einer NEK. Allerdings blieb unklar, wie häufig die Mütter mit Kortikosteroiden behandelt wurden, so dass auch die Dosis eine Rolle spielen könnte (Guthrie SO, et al., 2003). Da heutzutage sehr häufig Kortikosteroide zur Lungenreifungsinduktion gegeben werden, wäre es wichtig in einer weiteren Studie den Einfluss von einmaliger oder mehrmaliger Kortikosteroidgabe auf die Inzidenz der NEK zu prüfen.

In unserer Kohorte haben 88,5 % der Mütter pränatale Steroide erhalten. Da weiterhin unklar ist, ob dies einen Risikofaktor für eine NEK oder FIP darstellt, sollte in jedem Fall vor Gabe eine Nutzen Risiko Abwägung erfolgen und die Gabe nur bei drohender Frühgeburtlichkeit vor der 34. SSW erfolgen. Bis zu diesem Zeitpunkt ist ein eindeutiger Benefit der Kortikosteroidgabe auf die Mortalität bei Frühgeborenen nachgewiesen (Romejko-Wolniewicz E, et al., 2014).

Interessanterweise fand sich in der Studienpopulation an der Uniklinik Ulm zudem ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin D und Calcium Gabe und der

Entstehung einer NEK. Mütter aus der Gruppe NEK oder perforierte NEK haben mit 25 % bzw. 12,5 % signifikant häufiger Vitamin D und Calcium erhalten als Patienten mit einer FIP (0 %) oder aus der Kontrollgruppe (0 %) ($p=0,04$). Cetinkaya et al. fanden heraus, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Entstehung einer NEK und niedrigem Vitamin D Spiegel der Mutter gibt ($p=0,001$) (Cetinkaya M, et al., 2017). Shi et al. erklären diesen Zusammenhang über die Wirkung des Vitamin D auf den Toll-like-4-Rezeptor. Vitamin D führt über eine Suppression des Rezeptors zu einem protektiven Effekt auf den Darm. Fällt die Suppression durch das Vitamin D aufgrund niedriger Spiegel weg, fehlt auch der protektive Effekt auf die Darmflora (Shi Y, et al., 2018). Diese recht neue Erkenntnis bietet einen wichtigen Angriffspunkt für die Prävention der NEK. Eine kontinuierliche Vitamin D Substitution während der Schwangerschaft könnte das Risiko minimieren.

4.9 Langzeitverlauf und Lebensqualität

4.9.1 Entwicklung

Zur Erfassung der Entwicklung der Kinder wurden an der Uniklinik Ulm Daten zu zusätzlicher Förderung bei etwaigen Entwicklungsdefiziten erhoben. Auch wenn das Ergebnis nicht signifikant war, zeigen die Zahlen dennoch einen deutlich höheren Bedarf an zusätzlicher Förderung bei Patienten mit einer Perforation (FIP 80 %, NEKp 60 %) im Vergleich zu Patienten mit einer reinen NEK (16,7 %). Zusätzlich zu der jeweiligen Erkrankung beeinflusst auch die Frühgeburtlichkeit die Entwicklung der Kinder maßgeblich. Am häufigsten werden die Dienste des Sozialpädiatrischen Zentrums in Anspruch genommen, gefolgt von Ergo- und Physiotherapie sowie Logopädie. Zudem lag bei jeweils 60 % der Patienten mit einer FIP oder perforierten NEK zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung eine Entwicklungsverzögerung oder sonstige Behinderung vor, jedoch nur bei 16,7 % der Kinder mit einer NEK. Auch dieses Ergebnis war nicht signifikant, bestätigt jedoch die Tendenz, dass das Langzeitoutcome mit der Schwere der Erkrankung korreliert. Die Schwierigkeit der Interpretation liegt darin zu differenzieren, ob die Krankheit an sich oder die Frühgeburtlichkeit der ausschlaggebende Faktor für dieses Outcome ist. Sonntag et al. verglichen in einer Studie 20 Patienten mit einer

NEK mit 40 Patienten gleichen Gestationsalters ohne NEK. Hier zeigte sich eine deutliche Entwicklungsverzögerung von Patienten mit NEK im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe im Alter von 12 und 20 Monaten (Sonntag J, et al., 2000). War eine operative Therapie der NEK notwendig, zeigt sich zudem ebenfalls ein schlechteres Outcome im Vergleich zu konservativ behandelten Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe (Hintz SR, 2005). Es liegt also die Schlussfolgerung nahe, dass die Schwere der Erkrankung das Langzeitoutcome maßgeblich beeinflusst.

Betrachtet man den Verlauf der körperlichen Entwicklung anhand der Größe und des Gewichtes entsprechend zu den jeweiligen Perzentilen, lässt sich feststellen, dass Kinder mit einer perforierten NEK in 40 % der Fälle unterhalb der 10. Perzentile lagen und somit hypotroph waren. Vergleicht man dieses Ergebnis mit der Resektionslänge des Darmes bei OP, ist das Ergebnis nicht signifikant, so dass die Resektionslänge alleine nicht ausschlaggebend für eine körperliche Entwicklungsverzögerung ist, sondern die Schwere der Erkrankung insgesamt. Im Vergleich dazu zeigten Kinder mit einer NEK oder FIP lediglich in 20 % der Fälle ein Wachstum unterhalb der 10. Perzentile. Dieses Ergebnis bestätigt erfreulicherweise, dass sich die körperliche Entwicklung der meisten Kinder trotz Frühgeburtlichkeit, niedrigem Geburtsgewicht und ausgeprägter postnataler Probleme kaum von gesunden Kindern unterscheidet.

Vergleicht man zudem operierte mit nicht operierten Kindern, so zeigten sich im Studienkollektiv der Uniklinik Ulm keine signifikanten Unterschiede im Langzeitoutcome. Auch Shah et al. fanden keinen signifikanten Unterschied im Langzeitoutcome zwischen operierten und nicht operierten Kindern sowie zwischen Patienten mit NEK und FIP. Sie verglichen dabei das Outcome der Kinder nach 18-22 Monaten mittels neurologischer Assessment Tests sowie Tests zur Evaluation der motorischen Funktion (Shah TA, et al., 2012). Auch Wadhawan et al. verglichen das entwicklungsneurologische Outcome von Kindern mit einer NEK oder FIP. Sie fanden ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Entwicklungsverzögerung im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen den Erkrankungsgruppen selber. Auch in diesem Fall wurden die Daten nach 18-22 Monaten erhoben (Wadhawan R, et al., 2014). In einer älteren Studie aus dem Jahr 2005 konnte jedoch ein signifikant schlechteres entwicklungsneurologisches Outcome von Patienten mit einer NEK im Vergleich zu

einer FIP nachgewiesen werden (Adesanya OA, et al., 2005). Zudem fanden Fullerton et al. in einer weiteren Datenerhebung bei Patienten im Alter von 18-24 Monaten ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Entwicklungsverzögerung von Patienten mit einer konservativ behandelten NEK im Vergleich zu Patienten mit einer operierten NEK (Fullerton BS, et al., 2018). Vergleicht man all diese Studien, so zeigt sich stets ein signifikant schlechteres entwicklungsneurologisches Outcome bei Kindern nach NEK oder FIP im Alter von 1-2 Jahren. Im Unterschied zu diesen Studien erfolgte die Datenerhebung unserer Studie deutlich später und kann daher die Entwicklung über einen längeren Zeitraum beurteilen. Zum Zeitpunkt der klinischen Nachuntersuchung waren die Kinder im Durchschnitt 5 Jahre alt, also circa 3 Jahre älter als bei den meisten bisher erhobenen Studien. In diesen Jahren kann sich durch zunehmende Reifung sowie frühe Förderung der Kinder das Outcome verändert haben und so zu einem besseren Ergebnis führen als nach 18-24 Monaten. Aufgrund der relativ kleinen Kohorte kann unser Ergebnis daher als Tendenz gesehen werden, für ein repräsentatives Ergebnis wäre jedoch ein größeres Patientenkollektiv nötig.

4.9.2 Aktuelle Probleme

Arnold et al. verglichen das Langzeitoutcome von 128 operativ behandelten Neugeborenen mit einer NEK in Südafrika. Dabei zeigten 39 % der Patienten im durchschnittlichen Alter von 36 Monaten gastrointestinale Probleme. Die häufigsten Probleme waren dabei Obstipation, Enkopresis und gastroösophagealer Reflux (Arnold M, et al., 2010). Im Vergleich zur Studienpopulation an der Uniklinik Ulm sind dies deutlich mehr betroffene Kinder. Nur ein Kind mit einer NEK berichtete hier von Obstipationsproblematik. Dieses Kind war allerdings nicht operiert worden. Keines der operierten Kinder berichtete von Obstipationsproblemen. Zwei weitere Kinder, aus der FIP und der NEK mit Perforation Gruppe, gaben Stuhlunregelmäßigkeiten an. Beide Kinder waren operiert worden. Da Südafrika als Schwellenland ein weniger hoch entwickeltes Gesundheitssystem hat als Deutschland, könnte dies den Unterschied dieser Daten erklären. Die bessere postnatale, operative und postoperative Versorgung in Deutschland kann zu einem besseren Langzeitoutcome der Kinder beitragen. Auch in einer Metaanalyse mehrerer Studien von Hau et al. wurden Obstipation, Enkopresis,

gastroösophagealer Reflux sowie subakuter Ileus als häufigste gastrointestinale Langzeitfolgen genannt. Zahlen zur Häufigkeit fanden sich hier nicht (Hau EM, et al., 2017). Stanford et al. verglichen 108 Kinder mit einer NEK nach 5 bis 10 Jahren. 10,3 % der Kinder hatten häufiger als dreimal pro Tag Stuhlgang, 93,3 % aller Kinder waren kontinent. Von Fällen mit Obstipation wurde in dieser Studie nicht berichtet (Stanford A, et al., 2002). In einer historischen Studie der Jahre 1974 bis 1988 verglichen Kurscheid et al. das Langzeitoutcome von 32 Patienten mit NEK an der Uniklinik Köln. 28 % der Kinder klagten über mehr als 4 Stühle am Tag, 25 % entwickelten eine Nahrungsmittelunverträglichkeit und 16 % litten unter chronischer Diarrhoe (Kurscheid T, et al., 1993). Durch Verbesserung der medizinischen Betreuung und Optimierung der Therapie der NEK in den letzten Jahren lässt sich erklären, warum in unserer Kohorte deutlich weniger Patienten mit solchen Komplikationen zu kämpfen haben. Auch in unserer Studie wurden in wenigen Fällen als weitere Probleme in Folge der Erkrankung Bauchschmerzen, Nahrungsmittelunverträglichkeiten und Probleme bei der Nahrungsaufnahme angegeben. Signifikante Unterschiede zwischen den drei Studiengruppen gab es nicht. Auch in der sonographischen Nachuntersuchung zeigten sich durchweg gute Ergebnisse. Lage des Darms und Peristaltik waren unauffällig, lediglich bei drei Kindern zeigte sich eine adhärente Darmschlinge, welche aber bisher keine weiteren Probleme verursacht habe. Als Fazit dieser Ergebnisse lässt sich vermuten, dass insbesondere die Behandlung in spezialisierten Zentren mit ausreichender Erfahrung und optimaler medizinischer Versorgung in der Neonatologie und Neugeborenenchirurgie, wie zum Beispiel an der Universitätsklinik Ulm, für das Langzeitoutcome entscheidend ist und dieses maßgeblich verbessern kann.

4.10 Lebensqualität

Um ein Gesamtbild des Langzeitoutcomes von Kindern mit Erkrankungen in der frühen Entwicklung zu bekommen, ist es wichtig neben objektiv erhobenen Parametern – z.B. gastrointestinale Symptome als Folge der Erkrankung - auch die subjektive Bewertung der Lebensqualität zu erheben. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen als Outcome Parameter hat in der Medizin in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung

gewonnen und ist ein wichtiger Faktor hinsichtlich Krankheitsprävention und Gesundheitsförderung (Ravens-Sieberer U, et al., 2007). Leider gibt es kaum Studien, welche Daten zur Lebensqualität von Kindern mit nekrotisierender Enterokolitis oder fokaler intestinaler Perforation erhoben haben. Amin et al. sammelten Daten von 241 Patienten mit operativ behandelten gastrointestinalen Erkrankungen in der Neonatalperiode, unter anderen der NEK, in Bezug auf physische und psychosoziale Faktoren. Diese Daten verglichen sie mit gesunden etwa gleichaltrigen Kindern. In dieser Studie zeigten Kinder mit einer NEK eine deutlich beeinträchtigte Lebensqualität im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Kindern (Amin R, et al., 2018). Eine ältere Studie aus dem Jahr 1998 vom Patel et al. fand dagegen in 75 % der Fälle eine normale Lebensqualität von Kindern mit einer NEK nach einem Zeitraum von 10 Jahren (Patel JC, et al., 1998).

Zur Erfassung des Outcomes an der Uniklinik Ulm wurden die KINDL®-Fragebögen verwendet, welche in verschiedenen Versionen für Eltern und Kinder sowie für unterschiedliche Altersgruppen vorliegen. In der Altersgruppe der 4-6-Jährigen zeigten sich bei der Befragung der Eltern deutliche Unterschiede im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe. Die Eltern gaben sowohl in der Kategorie Gesamtlebensqualität als auch in verschiedenen Untergruppen schlechtere Ergebnisse im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe an. Im Gegensatz dazu zeigte die Befragung der Kinder der Altersgruppe 4-6 Jahre keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der Befragung der Altersgruppe 7-11 Jahre zeigten sich dagegen sowohl bei Befragung der Eltern als auch bei Befragung der Kinder nur noch geringe Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe. Lediglich in der Kategorie Körperwahrnehmung gaben Eltern von erkrankten Kindern schlechtere Ergebnisse an. Insgesamt zeigt dies die unterschiedliche Wahrnehmung der Erkrankung von Kindern und Eltern. Ein möglicher Erklärungsansatz könnte sein, dass die Eltern der jüngeren Altersgruppe weiterhin unter der traumatischen Erfahrung nach Geburt ihres Kindes leiden und dies auf die Lebensqualität projizieren. Je älter die Kinder werden, desto eher haben die Eltern gelernt, die Erkrankung und die Folgen zu akzeptieren, so dass sich die Einstellung zur Lebensqualität geändert hat und nunmehr erfreulicherweise der von Eltern gesunder Kinder gleicht. Die Kinder dagegen gaben von Anfang an eine vergleichbare Lebensqualität zur gesunden Kontrollgruppe an. Dies könnte daran liegen, dass sie aufgrund des frühen Zeitpunktes der Erkrankung keine andere

Situation kennen und daher trotz gegebenenfalls geringer Einschränkungen zufrieden mit ihrem Leben sind. Hierbei kann auch der Einfluss der Eltern auf den Umgang mit der Erkrankung eine Rolle spielen. Ein selbstbewusster unkomplizierter Umgang mit der Erkrankung stärkt wiederum das Selbstbewusstsein und Selbstwertgefühl der Kinder und hilft deren Lebensqualität zu steigern.

Da einige Kinder zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung unter 4 Jahre alt waren, war eine Befragung aufgrund mangelnder Existenz von Fragebögen nicht möglich.

Trotz ausführlicher Literaturrecherche konnten keine Studien gefunden werden, welche die Lebensqualität von Kindern mit einer NEK oder FIP systematisch mit Hilfe von speziell konzipierten Fragebögen erfassen. Bei zukünftigen Outcome-Studien wäre es also sinnvoll, solche zu nutzen, um ein für die Allgemeinheit vergleichbares und repräsentatives Ergebnis zu ermöglichen.

4.11 Schlussfolgerung

Initiale Hypothese: Durch eine optimale klinische und chirurgische Behandlung haben Frühgeborene mit einer Darmperforation ein gleichwertiges Langzeitoutcome und eine vergleichbare Lebensqualität wie nicht operierte, nicht darmerkrankte Kinder gleichen Alters.

Diese Hypothese lässt sich nicht komplett bestätigen. Vergleicht man das Kurzzeitoutcome der drei Studiengruppen untereinander, so zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Schwere der Erkrankung korreliert dabei direkt mit dem Outcome, wobei die perforierte NEK die schwerste Krankheitsform ist, gefolgt von FIP und NEK. Auch beim Langzeitoutcome lassen sich Unterschiede innerhalb der Gruppen und im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe feststellen. Im Hinblick auf die psychomotorische Entwicklung zeigt sich in allen Studiengruppen ein schlechteres Outcome im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, wobei Patienten mit Darmperforation (insbesondere perforierte NEK) am schlechtesten abschneiden. Im Hinblick auf die körperliche Entwicklung inklusive der Entwicklung des Darms zeigen dagegen alle drei Patientengruppen ein vergleichbares Outcome wie die gesunde Kontrollgruppe.

Vergleicht man die Lebensqualität der drei Studiengruppen mit der gesunden Kontrollgruppe, so gleicht sich das Ergebnis mit zunehmendem Alter der Patienten an die gesunde Kontrollgruppe an. Während die Patienten und deren Eltern in den ersten Jahren nach Erkrankung noch ein schlechteres Ergebnis der Lebensqualität angaben, waren die Ergebnisse mit zunehmendem Alter der Patienten mit denen der gesunden Kontrollgruppe vergleichbar.

In Bezug auf das Langzeitoutcome ist es also notwendig, zwischen den einzelnen Formen der Darmperforation sowie operierten und nicht operierten Patienten zu differenzieren. Betrachtet man nur die langfristige Lebensqualität der Patienten so ist unsere Hypothese erfreulicherweise zutreffend.

Fragestellungen:

1. *Können die in der Literatur angegebenen Risikofaktoren, die zur Entstehung der NEK oder FIP führen, am Patientenkollektiv der Uniklinik Ulm bestätigt werden?*

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten Risikofaktoren wie die Unreife des Kindes, prä- und postnatale Antibiotikatherapie und postnatale Sauerstofftherapie bestätigt werden. Auch mütterliche Risikofaktoren wie eine bestehende Hypertonie ließen sich bestätigen. Ob die antenatale Glukokortikoidgabe einen Risikofaktor oder einen protektiven Faktor darstellt, muss weiterhin diskutiert werden und konnte auch in dieser Studie nicht eindeutig geklärt werden.

2. *Besteht ein Zusammenhang zwischen prä-/perinataler Medikamenteneinnahme?*

Ein Zusammenhang zwischen prä-/perinataler Antibiotikatherapie und Entstehung einer NEK/FIP konnte gezeigt werden.

3. *Können die in der Literatur angegebenen Inzidenzen, die Letalität und Mortalität am Patientenkollektiv der Universitätsklinik Ulm bestätigt werden?*

Während die Inzidenz in der Literatur in den letzten Jahren als stetig zunehmend angegeben wird, lässt sich an der Uniklinik Ulm in den letzten Jahren ein leichter Rückgang insbesondere der perforierten NEK verzeichnen. In Bezug auf Mortalität und Letalität lassen sich die Angaben aus der Literatur jedoch bestätigen.

4. Wie ist das Kurz-/Langzeitoutcome der in der Universitätsklinik Ulm behandelten NEK- und FIP-Kinder?

Je schwerer die Erkrankung, desto schlechter ist das Kurz- und Langzeitoutcome. Kinder mit einer NEK haben im Vergleich zu Kindern mit einer FIP oder perforierten NEK das beste Outcome.

5. Ist das Kurz-/Langzeitoutcome der NEK/FIP-Kinder durch verbesserte Therapien in den letzten Jahren im Vergleich zu früheren Studien verändert?

Es ist anzunehmen, dass sich das Kurz- und Langzeitoutcome durch zunehmende Verbesserung, insbesondere der intensivmedizinischen Versorgung von Frühgeborenen, in den letzten Jahren verbessert hat. So sind eine frühzeitige Diagnostik, gutes intensivmedizinisches Management, allgemein geltende Behandlungsleitlinien und die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Kinderchirurgen und Pädiatern ausschlaggebend für eine bestmögliche Therapie der kleinen Patienten.

4.12 Limitation

Um die Ergebnisse unserer Studie zu bestätigen, wären weitere Studien mit größeren Kohorten wünschenswert. Zudem würde eine gesunde Kontrollgruppe zur Bestätigung der prä-/intra- und postnatalen Risikofaktoren die Aussagekraft unserer Studie noch zusätzlich verbessern. Dies ist aber aufgrund der Komplexität und Seltenheit der Erkrankung schwer umsetzbar und wurde daher in dieser Studie nicht durchgeführt. Darüber hinaus führt die konstante Besserung der intensivmedizinischen Betreuung von Frühgeborenen erfreulicherweise dazu, dass nur wenige Patienten von diesen schwerwiegenden Erkrankungen betroffen sind und sich daher keine großen Studienkohorten bilden lassen.

5 Zusammenfassung

Die nekrotisierende Enterokolitis (NEK) ist die häufigste gastrointestinale Erkrankung bei Frühgeborenen und zeigt im Gegensatz zur fokalen intestinalen Perforation (FIP) häufig letale Verläufe. Die steigende Anzahl an überlebenden Frühgeborenen durch sich stetig verbessernde intensivmedizinische Betreuung verstärkt die Bedeutung von prädiktiven Risikofaktoren und Langzeitergebnissen der beiden Erkrankungen. Insbesondere im Hinblick auf das Langzeitoutcome und die Lebensqualität von überlebenden Patienten existieren bisher nur wenige Studien. Auch Lebensqualitätsuntersuchungen mit speziell für Kinder standardisierten Fragebögen fehlen bislang.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 76 Frühgeborenen mit NEK oder FIP ausgewertet, welche in den Jahren 2004 bis 2014 an der Uniklinik Ulm behandelt wurden. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv durch Akteneinsicht sowie prospektiv im Rahmen einer klinischen Nachuntersuchung. Zudem wurden pränatale Risikofaktoren im Rahmen eines Fragebogens zur Schwangerschaftsanamnese eruiert. Die Lebensqualität der Kinder wurde mit speziell für Kinder konzipierten Fragebögen (KINDL®-Fragebögen) erhoben. Die klinische Kontrollgruppe für das Langzeitoutcome bildeten 30 Patienten der Sektion Kinderchirurgie unter Ausschluss von Patienten mit vorangegangenen Bauchoperationen oder schwerwiegenden Fehlbildungen. Bei der Auswertung der Ergebnisse wurden p-Werte $<0,05$ bei einem Konfidenzintervall von 95 % als signifikant eingestuft.

Gegenstand vieler Studien ist es mögliche Risikofaktoren für die Entstehung einer NEK oder FIP zu detektieren und gegebenenfalls protektive Maßnahmen zu eruiieren. Die Ätiologie der NEK und FIP ist weitestgehend unbekannt, was die Bedeutung von Risikofaktoren verstärkt. Das in der Diskussion erläuterte Triple-Risk-Model bietet eine mögliche Erklärung. Die in Studien am häufigsten genannten postnatalen Risikofaktoren wie Unreife des Kindes, Antibiotikatherapie und die Notwendigkeit von Sauerstoffapplikation konnten in unserer Studie bestätigt werden. Keine signifikanten Hinweise zeigten sich beim Alter der Mutter bei Geburt und im Hinblick auf besondere Ernährungs- und Lebensweisen (z.B. sozioökonomischer Status). Auch die mütterliche Medikamenteneinnahme während

der Schwangerschaft ist Gegenstand vieler Studien. Insbesondere die pränatale Steroidgabe hat zu kontroversen Diskussionen geführt. Während sich in den meisten Studien ein protektiver Effekt von Steroiden auf die Entstehung einer NEK zeigt, findet sich in wenigen Studien auch das gegenteilige Ergebnis. In unserer Kohorte haben 88,5 % der Mütter pränatal Steroide zur Lungenreifungsinduktion erhalten. Ein negativer Effekt lässt sich daher nicht ausschließen und die Erhebung weiterer Studien mit größeren Kohorten ist essentiell.

Im Kurzzeitoutcome zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen. Patienten mit perforierter NEK hatten häufiger postoperative Komplikationen, waren postoperativ länger intensiv- und beatmungspflichtig und blieben längere Zeit stationär. Es ist daher unbedingt notwendig das Krankheitsbild der NEK vor Eintritt einer Perforation frühzeitig zu erkennen, da diese direkt mit dem Kurzzeitoutcome korreliert. Auch das Langzeitoutcome korreliert direkt mit der Schwere der Erkrankung. Patienten mit einer perforierten NEK benötigten in den Jahren nach Geburt am häufigsten entwicklungsneurologische Förderung. In Bezug auf die körperliche Entwicklung zeigten sich in unserer Studie dagegen erfreulicherweise kaum Unterschiede zu gesunden Kindern. Je älter die Kinder desto mehr glichen sie sich ihrer gesunden Altersgruppe an.

Zur Erfassung der Lebensqualität sind die KINDL®-Fragebögen gut geeignet, da sie sich aufgrund ihrer speziell auf Kinder zugeschnittenen Fragen einfach beantworten lassen. Aufgrund der Standardisierung der Fragen lassen sich die Gruppen sowohl untereinander als auch mit einer gesunden Kontrollgruppe vergleichen und können so bei ausreichender Fallzahl zu repräsentativen Ergebnissen führen. Sowohl zwischen den Gruppen als auch im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zeigten sich an der Uniklinik Ulm aus Sicht der Kinder in allen Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität. Betrachtet man die Lebensqualität aus Sicht der Eltern gleicht sich das Ergebnis mit zunehmendem Alter der Kinder an die gesunde Kontrollgruppe an. Insgesamt ist sowohl das Langzeitoutcome als auch die Lebensqualität von Kindern nach NEK oder FIP an der Uniklinik Ulm sehr gut. Das zeigt, dass die ärztliche Betreuung solcher Patienten durch spezialisierte Zentren mit erfahrener Kinderchirurgie erfolgen sollte.

6 Literaturverzeichnis

- (1) **Adesanya OA, O`Shea TM, Turner CS, Amoroso RM, Morgan TM, Aschner JL** Intestinal perforation in very low birth weight infants: growth and neurodevelopment at 1 year of age. *J Perinatol*, 9, 583-589, 2005.
- (2) **Ahle M, Drott P, Elfvin A, Andersson RE** Maternal, fetal and perinatal factors associated with necrotizing enterocolitis in Sweden. A national case-control study. *PLoS one*, 13, e0194352, 2017.
- (3) **Ahle M, Ringertz HG, Rubesova E** The role of imaging in the management of necrotizing enterocolitis: a multispecialist survey and a review of the literature. *European Radiology*, 28, 3621-3631, 2018.
- (4) **Alexander VN, Northruo V, Bizzarro MJ** Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*, 159, 392-397, 2011.
- (5) **Amin R, Knezevich M, Lingongo M, Aniko S, Yin Z, Oldham K, Calkins C, Sato T, Arca M** Long-Term Quality of Life in Neonatal Surgical Disease. *Annals of Surgery*, 268, 497-505, 2018.
- (6) **Arnold M, Moore SW, Sidler D, Kirsten GF** Long-term outcome of surgically managed necrotizing enterocolitis in a developing country. *Pediatr Surg Int*, 26, 355-360, 2010.
- (7) **Attridge JT, Clark R, Walker MW, Gordon PV** New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set: two populations with perforations. *Journal of Perinatology*, 26, 185-188, 2006.
- (8) **Böhler T, Bruder I, Ruef P, Arand J, Teufel M, Mohrmann M, Hentschel R** Necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation in neonatal intensive care units in the state of Baden-Württemberg, Germany. *Pediatr Rep*, 6, 5194, 2014.
- (9) **Bartholomew J, Kovacs L, Papageorgiou A** Review of the Antenatal and Postnatal Use of Steroids. *Indian J Pediatr*, 81, 466-472, 2014.
- (10) **Berman L, Moss RL** Necrotizing enterocolitis: An update. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 16, 145-150, 2011.
- (11) **Blakely ML, Lally KP, McDonald S, Brown RL, Barnhart DC, Ricketts RR, Thompson WR, Scherer LR, Klein MD, Letton RW, Chawls WJ, Touloukian RJ, Skinner MA** Postoperative Outcomes of Extremely low birth- weight infants with Necrotizing Enterocolitis or isolated Intestinal Perforation. *Annals of Surgery*, 241, 984-994, 2005.

- (12) **Boghossian NS, Hansen NI, Bell EF, Bumbaugh JE, Stoll BJ, Laptook AR, Shankaran S, Wyckoff MH, Colaizy TT, Das A, Higgins RD** Outcome of extremely preterm infants born to insulin-dependent diabetic mothers. *Pediatrics*, 137, 6, 2016.
- (13) **Broekaert I, Keller T, Schulten D, Hünseler C, Kribs A, Dübbbers M** peritoneal drainage in pneumoperitoneum in extremely low birth weight infants. *European Journal of Pediatrics*, 177, 853-858, 2018.
- (14) **Burjonrappa SC, Shea B, Goorah D** NEC in Twin Pregnancies. Incidence and Outcomes. *Journal of Neonatal Surgery*, 3, 45, 2014.
- (15) **Carter BM, Holditch-Davis D** Risk Factors For NEC In Preterm Infants: How race, Gender and Health Status Contribute. *Adv Neonatal Care*, 8, 285-290, 2008.
- (16) **Cetinkaya M, Erener-Ercan T, Kalayci-Oral T, Babayigit A, Cebeci B, Semerci SY, Buyukkale G** Maternal/neonatal vitamin D deficiency: a new risk factor for necrotizing enterocolitis in preterm infants? *Journal of Perinatology*, 37, 673-678, 2017.
- (17) **Chan NM, Law CW, Kwan KF** Ibuprofen versus indomethacin treatment of patent ductus arteriosus: comparative effectiveness and complications. *Hong Kong Med J*, 20, 205-212, 2014.
- (18) **Clark DA, Mitchell AL** Development of Gastrointestinal Function: Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis, *Pediatr Pharmacol Ther*, 9, 96-103, 2004.
- (19) **Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sanchez PJ, Ambalavanan N, Benjamin DK jr** Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 123, 58-66, 2009.
- (20) **Dawes L, Groom KM** Cervical cerclage. *Obstetrics, Gynaecology and reproductive Medicine. Obstetrics- gynaecology- journal*, 25, 333-335, 2015.
- (21) **Ding G, Yu J, Chen Y, Vinturache A, Pang Y, Zhang J** Maternal Smoking during Pregnancy and Necrotizing Enterocolitis- associated Infant Mortality in Preterm Babies. *Scientific Reports*, 7, 45784, 2017.
- (22) **Eicher C, Seitz G, Bevot A, Moll M, Goelz R, Arand J, Poets C, Fuchs J** Surgical Management of Extremely Low Birth Weight Infants with Neonatal Bowel Perforation: A Single-Center Experience and a Review of the Literature. *Neonatology*, 101, 285-292, 2012.

- (23) **Feldens L, de Souza JCK, Fraga JC** There is an association between disease location and gestational age at birth in newborns submitted to surgery due to necrotizing enterocolitis. *J Pediatr (Rio J)*, 94, 320-324, 2018.
- (24) **Fisher JG, Jones BA, Gutierrez IM, Hull MA, Kang KH, Kenny M, Zurakowski D, Modi BP, Horbar JD, Jaksic T** Mortality associated with laparotomy-confirmed neonatal spontaneous intestinal perforation: A prospective 5-year multicenter analysis. *Journal of Pediatric Surgery*, 49, 1215-1219, 2014.
- (25) **Fullerton BS, Hong CR, Velazco CS, Mercier CE, Morrow KA, Edwards EM, Ferrelli KR, Soll RF, Modi BP, Horbar JD, Jaksic T** Severe neurodevelopmental disability and healthcare needs among survivors of medical and surgical necrotizing enterocolitis: A prospective cohort study. *Journal of Pediatric Surgery*, 53, 101-107, 2018.
- (26) **Geng Q, Wang Y, Li L, Guo C** Early postoperative outcomes of surgery for intestinal perforation in NEC based in intestinal location of disease. *Medicine (Baltimore)*, 97, 39, 2018.
- (27) **Genzel-Boroviczeny O, Jenke A, Mihatsch W, Schmittenbecher P** Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin. AWMF online 2010, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-009l_S2k_Nekrotisierende_Enterokolitis_2018-02.pdf.
- (28) **Gephart SM, McGrath JM, Effken JA, Halpern MD** Necrotizing Enterocolitis Risk: State of the Science. *Adv Neonatal Care*, 12, 77-89, 2012.
- (29) **Ginglen JG, Butki N** Necrotizing Enterocolitis. StatPearls Publishing, 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513357/>.
- (30) **Gulack BC, Laughon MM, Clark RH, Sankar MN, Hornik CP, Smith PB** Comparative effectiveness and safety of indomethacin versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus. *Early Hum Dev*, 91, 725-729, 2015.
- (31) **Guner YS, Chokshi N, Petrosyan M, Upperman JS, Ford HR, Grikscheit TC** Necrotizing enterocolitis- bench to bedside: novel and emerging strategies. *Seminars in Pediatric Surgery*, 17, 255-265, 2008.
- (32) **Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH** Necrotizing Enterocolitis Among Neonates in the United States. *Journal of Perinatology*, 23, 278-285, 2003.

- (33) **Hörmann M, Pumberger W, Puig S, Kreuzer S, Metz VM** Bildgebung in der Neonatologie. Hrsg. Verlag Springer, Der Radiologe, 40, 58-62, 2000.
- (34) **Hau EM, Meyer SC, Berger S, Goutaki M, Kordasz M, Kessler U** Gastrointestinal sequelae after surgery for necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 104, 265-273, 2017.
- (35) **Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Voehr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, Poole WK, Blakely ML, Wright L, Higgins R** Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. Pediatrics, 115, 696-703, 2005.
- (36) **Holland AJA, Shun A, Martin HCO, Cooke-Yarborough C, Holland J** Small bowel perforation in the premature neonate: congenital or acquired? Pediatr Surg Int, 19, 489-494, 2003.
- (37) **Hyginus EO, Jideoffor U, Victor M, N OA** Gastrointestinal Perforation in Neonates: Aetiology and Risk Factors. Journal of Neonatal Surgery, 2, 30, 2013.
- (38) **Irls C, Gonzales-Perez G, Carrera Muinos S, Michel Macias C, Sanchez Gomez C, Martinez-Zepeda A, Cordero Gonzales G, Laresgoiti Servitje E** Estimation of neonatal intestinal perforation associated with necrotizing enterocolitis by machine learning reveals new key factors. Int J Environ Res Public Health, 15, E2509, 2018.
- (39) **Neu J** Preterm infant nutrition, gut bacteria, and necrotizing enterocolitis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 18, 285-288, 2015.
- (40) **Janssen LM, Miyake H, Hock A, Daneman A, Pierro A, Offringa M** Value of abdominal ultrasound in management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. Pediatric Surgery International, 34, 589-612, 2018.
- (41) **Jin YT, Duan Y, Lin J** Prevention of necrotizing enterocolitis in premature infants- an updated review. World J Clin Pediatr, 8, 23-32, 2019.
- (42) **Kerbl R, Kurz R, Reiter K, Roos R, Wessel L** Checkliste Pädiatrie, Nekrotisierende Enterokolitis/Fokale intestinale Perforation. Hrsg. Verlag Thieme, 5, 299, 2016.
- (43) **Kurscheid T, Holschneider AM** Necrotizing Enterocolitis (NEC)- Mortality and Long-Term Results. Eur J Pediatr Surg, 3, 139-143, 1993.
- (44) **Ladd AP, Rescorla FJ, West K, Scherer LJ, Engum SA, Grosfeld JA** Long-Term Follow-Up after Bowel Resection for Necrotizing Enterocolitis: Factors affecting Outcome. Journal of Pediatric Surgery, 33, 967-972, 1998.

- (45) **Lee JS, Polin RA** Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Seminars in Neonatology*, 8, 449-459, 2003.
- (46) **Li X, Li L, Wang Y, Deng C, Guo C** Postoperative characteristics of infants who developed necrotizing enterocolitis with different postnatal ages. *Medicine (Baltimore)*, 96, e7774, 2017.
- (47) **Loh M, Osborn Da, Lui K** Outcome of very premature infants with necrotizing enterocolitis cared for in centres with or without on site surgical facilities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 85, 114-118, 2001.
- (48) **March MI, Gupta M, Modest AM, Wu L, Hacker MR, Martin CR, Rana S** Maternal Risk Factors for Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 28, 1285-1290, 2016.
- (49) **Markel TA, Engelstad H, Poindexter BB** Predicting Disease Severity of Necrotizing Enterocolitis: How to Identify Infants for Future Novel Therapies. *Journal of Clinical Neonatology*, 3, 1-9, 2014.
- (50) **McCulloh CJ, Olson JK, Wang Y, Zhou Y, Tengberg NH, Deshpande S, Besner GE** Treatment of experimental necrotizing enterocolitis with stem cell-derived exosomes. *Journal of Pediatric Surgery*, 53, 1215-1220, 2018.
- (51) **Millar M, Wilks M, Costeloe K** Probiotics for preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 88, 354-358, 2003.
- (52) **Moore SW, Arnold M, Wright C** Necrotizing enterocolitis and the placenta- A key etiological link. *Journal of Pediatric Surgery*, 48, 359-362, 2012.
- (53) **Nakajima Y, Masaoka N, Yamamoto T** Obstetrical risk factors for focal intestinal perforation in very low birth weight infants. *J. Perinat. Med*, 39, 179-184, 2011.
- (54) **Nawroth PP, Ziegler R** *Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. Hrsg. Verlag Springer, 1, 615, 2001
- (55) **Genzel-Boroviczeny O** Leitlinie zur nekrotisierenden Enterokolitis. *Monatsschrift Kinderheilkunde, Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI)*, unter Beteiligung der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKiC), 159, 968-976, 2011.
- (56) **Ohlsson A, Walia R, Shah SS** Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 9, CD003481, 2018.

- (57) **Pacifici GM** Ibuprofen and indomethacin for the closure of the patent ductus arteriosus. A review. *MedicalExpress (Sao Paulo)*, 3, M160301, 2016.
- (58) **Pandey A, Singh S, Gupta V, Verma R** Conservative Management of Pneumoperitoneum in Necrotising Enterocolitis - Is it possible? *Journal of Neonatal Surgery*, 5,12, 2016.
- (59) **Papillon S, Castle SL, Gayer CP, Ford HR** Necrotizing Enterocolitis: Contemporary Management and Outcomes. *Advances in Pediatrics*, 60, 263-279, 2013.
- (60) **Patel JC, Tepas JJ 3rd, Huffman SD, Evans JS** Neonatal necrotizing enterocolitis: the long-term perspective. *Am Surg*, 64, 575-579, 1998.
- (61) **Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes M, Keene S, Roback JD, Easley KA** Association of Red Blood Cell Transfusion, Anemia, and Necrotizing Enterocolitis in Very Low-Birth-Weight Infants. *JAMA*, 315, 889-897, 2016.
- (62) **Patel RM, Underwood MA** Probiotics and Necrotizing Enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*, 27, 39-46, 2018.
- (63) **Ragouilliaux CJ, Kenney SE, Hawkins HK, Rowen JL** Maternal Factors in Extremely Low Birth Weight Infants who develop Spontaneous Intestinal Perforation. *Pediatrics*, 120, 1458-1464, 2007.
- (64) **Ravens-Sieberer, U. & Bullinger, M. (1998a)**. Assessing health related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content-analytical results. *Quality of Life Research*, 7 (5), 399-407, 1998.
- (65) **Rees CM, Eaton S, Kiely EM, Wade AM, McHugh K, Pierro A** Peritoneal Drainage or Laparotomy for neonatal bowel Perforation? A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*, 248, 44-51, 2008.
- (66) **Romejko-Wolniewicz E, Teliga-Czajkowska J, Czajkowski K** Antenatal steroids: can we optimize the dose? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 26, 77-82, 2014.
- (67) **Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ, Samuels N** Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatrics*, 17, 105, 2017.
- (68) **Schöpp K** Expression des CMV-Antigens pp65 bei Frühgeborenen mit nekrotisierender Enterokolitis und fokaler intestinaler Perforation. Persönliche Kommunikation, Uniklinik Ulm, 2019.

- (69) **Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson ABR, Clandinin MT** Necrotizing enterocolitis: A multifactorial disease with no cure. *World Journal of Gastroenterology*, 14, 2142-2161, 2008.
- (70) **Seeman SM, Mehal JM, Haberling DL, Holman RC, Stoll BJ** Infant and maternal risk factors related to necrotizing enterocolitis- associated infant death in the United States. *Acta Paediatrica*, 105, 240-246, 2016.
- (71) **Shah TA, Meinzen-Derr J, Gratton T, Steichen J, Donovan EF, Yolton K, Alexander B, Narendran V, Schibler KR** Hospital and neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants with necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation. *Journal of Perinatology*, 32, 552-558, 2012.
- (72) **Sharma R, Hudak ML** A Clinical Perspective of Necrotizing Enterocolitis: Past, Present, and Future. *Journal of clinical Perinatology*, 40, 27-51, 2013.
- (73) **Shi Y, Liu T, Zhao X, Yao L, Hou A, Fu J, Xue X** Vitamin D ameliorates neonatal necrotizing enterocolitis via suppressing TLR4 in a murine model. *Pediatric Research*, 83, 1024-1030, 2018.
- (74) **Sola JE, Tepas JJ, Koniaris LG** Peritoneal Drainage versus Laparotomy for Necrotizing Enterocolitis and Intestinal Perforation: A Meta- Analysis. *Journal of Surgical Research*, 161, 95-100, 2009.
- (75) **Sonntag J, Grimmer I, Scholz T, Metze B, Wit J, Obladen M** Growth and neurodevelopmental outcome of very low birthweight infants with necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr*, 89, 528-532, 2000.
- (76) **Sparks EA, Khan FA, Fisher JG, Fullerton BS, Hall A, Raphael BP, Duggan C, Modi BP, Jaksic T** Necrotizing enterocolitis is associated with earlier achievement of enteral autonomy in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg*, 51, 92-95, 2016.
- (77) **Stanford A, Upperman JS, Boyle P, Schall L, Ojimba JJ, Ford HR** Long-Term Follow Up of Patients with Necrotizing Enterocolitis. *Journal of Pediatric Surgery*, 37, 1048-1050, 2002.
- (78) **Staryszak J, Stopa J, Kucharska-Miasik I, Osuchowska M, Guz W, Blaz W** Usefulness of Ultrasound Examinations in the Diagnostics of Necrotizing Enterocolitis. *Polish Journal of Radiology*, 80, 1-9, 2015.

- (79) **Tarnowietzki E** Die Rolle von Hypoxie in der Pathogenese der nekrotisierenden Enterokolitis und fokaler intestinaler Perforation bei Frühgeborenen. Persönliche Kommunikation, Uniklinik Ulm, 2019.
- (80) **Teiserskas J ,Bartasiene R, Tameliene R** Associations between Red Blood Cell Transfusions and Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants: Ten-Year Data of a Tertiary Neonatal Unit. *Medicina (Kaunas)*, 55, E16, 2019.
- (81) **Tiwari C, Sandlas G, Jayaswal S, Shah H** Spontaneous Intestinal Perforation in Neonates. *Journal of Neonatal Surgery*, 4, 14, 2015.
- (82) **Underwood MA** Impact of Probiotics on Necrotizing Enterocolitis. *Semin Perinatol*, 41, 41-51, 2017.
- (83) **Wadhawan R Oh W, Hintz SR, Blakely ML, Das A, Bell EF, Saha S, Luptook AR, Shankaran S, Stoll BJ, Walsh MC, Higgins RD** Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants with spontaneous intestinal perforation or surgical necrotizing enterocolitis. *Journal of Perinatology*, 34, 64-70, 2014.
- (84) **Wadhawan R Oh W, Vohr BR, Saha S, Das A, Bell EF, Luptook A, Shankaran S, Stoll BJ, Walsh MC, Higgins R** Spontaneous intestinal perforation in extremely low birth weight infants: Association with Indometacin therapy and effects on neurodevelopmental outcomes at 18-22 months corrected age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 98, 127-132, 2013.
- (85) **Wang H, Wang Y, Deng C, Li L, Guo C** Prediction of intestinal failure from necrotizing enterocolitis following surgery: A multiventer retrospective review. *Medicine (Baltimore)*, 98, e15568, 2019.
- (86) **Wong D, Abdel-Latif ME, Kent AL** Antenatal steroid exposure and outcomes of very premature infants: a regional cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 99, 12-20, 2014.
- (87) **Yang J, Watkins D, Chen CL, Bhushan B, Zhou Y, Besner GE** Heparin- binding EGF-like Growth Factor and Mesenchymal Stem Cells act synergistically to prevent experimental necrotizing Enterocolitis. *J Am Coll Surg*, 215, 534-545, 2013.
- (88) **Zani A, Eaton S** International survey on the management of necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg*, 25, 27-33, 2015.
- (89) **Zani A, Pierro A** Necrotizing enterocolitis: controversies and challenges. *F1000Research*, 4, 1373, 2015.

(90) **Zhang H, Wang F, Feng J** Intestinal microcirculatory dysfunction and neonatal necrotizing enterocolitis. *Chinese Medical Journal*, 126, 1771-1778, 2013.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verdacht auf NEK mit geröteter und gespannter Bauchwand in Vergleich zu totaler NEK mit Beteiligung des gesamten Darmes (Foto: Serra, Alexandre. Mit freundlicher Genehmigung durch die Eltern)	3
Abbildung 2: Fluxogramm des Studiendesigns	8
Abbildung 3: Anzahl der an einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEK), fokalen intestinalen Perforation (FIP) oder nekrotisierenden Enterokolitis mit Perforation (NEKp) erkrankten Frühgeborenen in den Jahren 2004-2014 an der Uniklinik Ulm.....	15
Abbildung 4: Prozentuale Geschlechtsverteilung der an einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEK), fokalen intestinalen Perforation (FIP) oder nekrotisierenden Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm erkrankten Kinder im Vergleich zur Geburtenrate in Ulm (2004-2014)	16
Abbildung 5: Prozentualer Anteil der im Rahmen der Studie an einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEK), fokalen intestinalen Perforation (FIP) oder nekrotisierenden Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) verstorbenen Kinder an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	17
Abbildung 6: Verteilung der Geburtsmodi innerhalb der drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)	20
Abbildung 7: Verteilung der Geburtsmodi insgesamt an der Uniklinik Ulm (2004-2014) ..	20
Abbildung 8: Vergleich der Häufigkeiten des Geburtsalters in Schwangerschaftswochen (SSW) in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	21
Abbildung 9: Verteilung des Geburtsalters in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) nach Schwangerschaftswoche (SSW) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)	22

Abbildung 10: Geburtsgewicht in Gramm (g) im Vergleich zwischen den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	23
Abbildung 11: Größe bei Geburt in Zentimeter (cm) in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)	24
Abbildung 12: Vergleich der Farbe des Fruchtwassers bei Geburt zwischen den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	25
Abbildung 13: Vergleich der Mittelwerte des APGAR Scores bei 1, 5, und 10 Minuten zwischen den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) sowie insgesamt an der Uniklinik Ulm (2004-2014)	26
Abbildung 14: Vergleich der Mittelwerte der Dauer der Antibiotikagabe in Tagen zwischen den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) bei Patienten mit konnataler Infektion an der Uniklinik Ulm (2004-2014)	28
Abbildung 15: Vergleich der medikamentösen Behandlung der Hypotonie bei den betroffenen Patienten in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)	30
Abbildung 16: Vergleich der Anzahl an Surfactantapplikationen in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)	31
Abbildung 17: Vergleich der postnatalen Beatmungsdauer in Tagen in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	33
Abbildung 18: Vergleich der Dauer der postnatalen Sauerstoffgabe in Tagen zwischen den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation	

(FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	34
Abbildung 19: Vergleich des Krankheitsbeginns nach Lebenstag in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) in Lebenstagen an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	36
Abbildung 20: Einteilung des Schweregrads der Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK) bzw. nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) nach den Bell Kriterien an der Uniklinik Um (2004-2014)	38
Abbildung 21: Darstellung der symptomatischen Therapie im Vergleich zwischen konservativer und operativer Therapie der nekrotisierenden Enterokolitis oder fokalen intestinalen Perforation an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	43
Abbildung 22: Vergleich der Operationshäufigkeit in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)	44
Abbildung 23: Vergleich des Zeitpunkts der Indikationsstellung in Stunden nach dem ersten Symptom in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	45
Abbildung 24: Vergleich des Zeitpunktes der Operation in Stunden nach Indikationsstellung in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	46
Abbildung 25: Vergleich der Operationsmethode in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)	47
Abbildung 26: Vergleich der Mittelwerte der Anzahl der Darmoperationen in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	50

Abbildung 27: Vergleich der Outcome Parameter von konservativer und operativer Therapie bei nekrotisierender Enterokolitis und fokaler intestinaler Perforation an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	52
Abbildung 28: Vergleich der Dauer des intensivstationären Aufenthaltes insgesamt, bei nur einer Operation (OP) sowie nach erster OP zwischen den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)	53
Abbildung 29: Vergleich der postoperativen Beatmungsdauer insgesamt, bei nur einer Operation (OP) sowie nach erster OP zwischen den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)	54
Abbildung 30: Vergleich der Dauer des postoperativen Nahrungsaufbaus in Tagen in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)	55
Abbildung 31: Vergleich des Zeitpunktes der Entlassung/Verlegung in Tagen in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	58
Abbildung 32: Vergleich des Alters der Mutter bei Geburt des Kindes in den vier Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP), nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) und der Kontrollgruppe an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	60
Abbildung 33: Vergleich des Entwicklungsstadiums der Kinder in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	70
Abbildung 34: Vergleich der Art der besonderen Unterstützung bzw. Förderung der drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	70

Abbildung 35: Größenverteilung bei der Nachuntersuchung nach Perzentilen in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	72
Abbildung 36: Gewichtsverteilung bei der Nachuntersuchung nach Perzentilen in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	72
Abbildung 37: Vergleich aktueller Probleme als Folge der Grunderkrankung in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	74
Abbildung 38: Vergleich der Darmperistaltik bei der Nachuntersuchung in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	75
Abbildung 39: Vergleich der Lage der Appendix in der Ultraschalluntersuchung bei der Nachuntersuchung in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	76
Abbildung 40: Vergleich der Lebensqualität von Kindern der Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK) und fokale intestinale Perforation (FIP) im Alter von 3-6 Jahren mit der gesunden Kontrollgruppe in der Fremdbeurteilung durch die Eltern an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	78
Abbildung 41: Vergleich der Lebensqualität von Kindern im Alter von 4-6 Jahren der drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) in der Selbstbeurteilung an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	79
Abbildung 42: Vergleich der Lebensqualität von Kindern im Alter von 7-11 Jahren der drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) mit der gesunden Kontrollgruppe in der Fremdbeurteilung durch die Eltern an der Uniklinik Ulm (2004-2014)	80

Abbildung 43: Vergleich der Lebensqualität von Kindern im Alter von 7-11 Jahren der drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) in der Selbstbeurteilung an der Uniklinik Ulm (200-2014)..... 80

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der Auffälligkeiten während der Schwangerschaft (SS) in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) an der Uniklinik Ulm (2004-2014) mit signifikanten Unterschieden ($p < 0,05$).....	18
Tabelle 2: Vergleich der Komplikationen während der Geburt in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) an der Uniklinik Ulm (2004-2014) mit signifikanten Unterschieden ($p < 0,05$).....	24
Tabelle 3: Auflistung der postnatalen Komplikationen in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) im Vergleich an der Uniklinik Ulm (2004-2014) mit signifikanten Unterschieden ($p < 0,05$).....	27
Tabelle 4: Postnatale Medikamentenliste bis zum Auftreten der jeweiligen Erkrankung in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)	35
Tabelle 5: Einteilung der nekrotisierenden Enterokolitis (NEK) anhand der Kriterien nach BELL und Mitarbeitern aus der Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin	37
Tabelle 6: Vergleich der Begleiterkrankungen bei Patienten mit nekrotisierender Enterokolitis (NEK), fokaler intestinaler Perforation (FIP) und nekrotisierender Enterokolitis mit Perforation (NEKp) an der Uniklinik Ulm (2004-2014) mit signifikanten Unterschieden ($p < 0,05$).....	42
Tabelle 7: Vergleich der intraoperativen Auffälligkeiten zwischen den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	49
Tabelle 8: Vergleich der postoperativen Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes in den drei Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP) und nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) an der Uniklinik Ulm (2004-2014) mit signifikanten Unterschieden ($p < 0,05$)	56

Tabelle 9: Vergleich des Suchtmittelgebrauches vor und während der Schwangerschaft (SS) in den vier Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP), nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) und der Kontrollgruppe an der Uniklinik Ulm (2004-2014) mit signifikanten Unterschieden ($p < 0,05$)	61
Tabelle 10: Vergleich der Vorerkrankungen der Mütter in den vier Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP), nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) und der Kontrollgruppe an der Uniklinik Ulm (2004-2014) mit signifikanten Unterschieden ($p < 0,05$).....	62
Tabelle 11: Vergleich der Medikamenteneinnahme vor der Schwangerschaft in den vier Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP), nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) und der Kontrollgruppe an der Uniklinik Ulm (2004-2014) mit signifikanten Unterschieden ($p < 0,05$).....	63
Tabelle 12: Vergleich der Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft in den vier Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP), nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) und der Kontrollgruppe an der Uniklinik Ulm (2004-2014) mit signifikanten Unterschieden ($p < 0,05$)	63
Tabelle 13: Vergleich der Ernährung der Mütter vor Eintreten der Schwangerschaft in den vier Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP), nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) und der Kontrollgruppe an der Uniklinik Ulm (2004-2014) mit signifikanten Unterschieden ($p < 0,05$)	65
Tabelle 14: Vergleich der Ernährungsumstellung zu Beginn der Schwangerschaft in den vier Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP), nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) und der Kontrollgruppe an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	66
Tabelle 15: Vergleich der Ernährung der Mütter während der Schwangerschaft in den vier Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP), nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) und der Kontrollgruppe an der Uniklinik Um (2004-2014)	66
Tabelle 16: Vergleich des Berufs der Mutter in den vier Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP), nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) und der Kontrollgruppe an der Uniklinik Ulm (2004-2014).....	67

Tabelle 17: Vergleich des Berufs der Väter in den vier Studiengruppen nekrotisierende Enterokolitis (NEK), fokale intestinale Perforation (FIP), nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation (NEKp) und der Kontrollgruppe an der Uniklinik Ulm (2004-2014) mit signifikanten Unterschieden ($p < 0,05$)..... 68

Tabelle 18: Entwicklungsdefizite nach Untersuchungsheft bei Kindern mit fokaler intestinaler Perforation (FIP) und nekrotisierender Enterokolitis mit Perforation (NEK mit Perforation) an der Uniklinik Ulm (2004-2014)..... 71

7.3 Modifizierter Schwangerschafts-Fragebogen

Mit freundlicher Genehmigung von unserem Studienpartner „Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt“ der Universität Magdeburg.



Einige Hinweise zum Ausfüllen des Fragebogens:

Bei manchen Fragen...

➔ brauchen Sie nur eine der vorgegebenen Antwortmöglichkeiten ankreuzen

Beispiel: ja nein

Oder: Zahlen in vorgesehene Kästchen einzutragen

Beispiel:

➔ haben Sie die Möglichkeit, eine eigene Antwort zu formulieren. Bitte schreiben Sie **deutlich** oder in **BLOCKSCHRIFT!**

➔ finden Sie zusätzliche Hinweise zum Beantworten der Frage

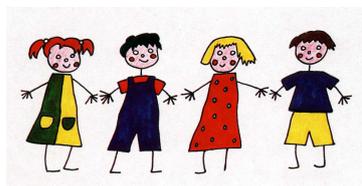
Beispiel: (Mehrfachnennungen sind möglich)

und noch etwas...

✦ Lassen Sie sich bitte nicht von der Länge des Fragebogens abschrecken. Ihre Antworten sind für uns umso interessanter, je ausführlicher sie sind.

Sollten Sie auf eine Frage nicht antworten wollen, so überspringen Sie diese einfach.

✦ Natürlich unterliegen Ihre Angaben dem Datenschutz, werden vertraulich behandelt und anonymisiert ausgewertet.



Vielen Dank für Ihre Mithilfe!

Liebe Eltern!

Um ggf. bei Rückfragen mit Ihnen Kontakt aufnehmen zu können, bitten wir Sie um Angabe einiger persönlichen Daten, welche für keinen anderen Zweck als die Auswertung des NEK/FIP- Fragebogens genutzt werden!

Sollten Sie zu einem späteren Zeitpunkt der Auswertung Ihrer Daten nicht mehr zustimmen wollen, so können Sie uns dies jederzeit ohne Angabe von Gründen formlos mitteilen.

Falls Sie Ihre Kontaktdaten nicht übermitteln möchten, so bitten wir zumindest um Angabe der PLZ Ihres Wohnortes, des Geb.-datums Ihres Kindes sowie des Geschlechtes!

Die Angabe der Mailadresse, so vorhanden, wäre ebenfalls hilfreich für eventuelle Rückfragen.

Vielen Dank!

Name/Vorname Ihres Kindes: _____

Geb.-datum Ihres Kindes: _____

Name Mutter/ Vater: _____

Straße: _____

PLZ und Wohnort _____

Mail: _____

Telefon: _____

Fax: _____

Allgemeine Angaben

Fragebogen Nr.: _____

Darmerkrankung nein ja: Operiert Nicht operiert

Postleitzahl des Wohnortes: _____ oder Landkreis/Bundesland: _____

dort wohnhaft: gesamte Schwangerschaft

seit der _____ Schwangerschaftswoche

bzw. seit (Datum) ____ / ____ / _____

vorheriger Wohnort bzw. Herkunftsland (wenn Wohnortwechsel während Schwangerschaft):

Postleitzahl des Wohnortes: _____ oder Landkreis/Bundesland:

Mutter

Vater

Geburtsjahr: _____

Alter zur Geburt des Kindes: _____

Angaben zum Kind

Geschlecht:

1 = männlich
 2 = weiblich

Geburstyp:

1 = Lebendgeborenes
 2 = Totgeborenes
3 = Spontanabort
4 = Abortinduktion nach
medizinischer Indikation

Gestationsalter:

____ vollendete SSW

errechneter Geburtstermin:

___/___/_____

Mehrling:

ja

Anzahl: _____

Nummer: _____

nein

Geburtsrisiken z.B. pathologisches CTG, Gestose (hoher Blutdruck, Eiweiß im Urin, „Wasser in den Beinen“), Diabetes in der SS etc.):

Pränatale Diagnostik der NEK/FIP

Diagnosestellung während der Schwangerschaft

ja

nein

In welcher Schwangerschaftswoche? _____ SSW.

Regelmäßige Ultraschalluntersuchungen:

nein

ja

Anzahl: _____

Bemerkungen: _____

Wurde eine weitere Analyse durchgeführt? (z.B. Chorionzottenbiopsie, Amniozentese, Bestimmung Schwangerschaftshormone)

Ja

Nein

Probleme Ihres Kindes NACH der Geburt

Kopf:

Niere und harnableitendes System:

Herz/große Gefäße:

Muskeln:

Knochen:

Sonstige _____

Angaben der Mutter zur Schwangerschaft

regelmäßige Kontrolluntersuchungen: ja nein

Körperlänge: _____ cm BMI: _____

Gewicht zu Beginn der Schwangerschaft: _____ kg

Gewicht am Ende der Schwangerschaft: _____ kg

Erkrankungen während der Schwangerschaft und Schwangerschaftsrisiken (z.B. häufiges Erbrechen am Anfang der Schwangerschaft, Infektionen usw.):

(Angabe der Schwangerschaftswoche)

Eintritt der Schwangerschaft in direkter Folge einer Sterilitätsbehandlung (z.B. künstliche Befruchtung):

ja: Hormonbehandlung IVF ICSI

sonstige (welche): _____

nein

Wissen Sie noch den Tag der letzten Regel vor Schwangerschaftseintritt?

____ / ____ / ____

vorausgegangene Schwangerschaften:

	Anzahl gesamt	
	Anzahl	Jahr
Lebendgeburten		
Totgeburten		
Abortinduktionen bei medizinischer Indikation (*Erklärung siehe oben S.1)		
Spontanaborte		
Abbrüche		
Eileiter-Schwangerschaft		

Medikamente vor und während der Schwangerschaft

Haben Sie VOR Eintritt der Schwangerschaft explizit folgende Medikamente eingenommen?

- | | | |
|--|----|------|
| • ASS (Aspirin) | ja | nein |
| • Paracetamol | ja | nein |
| • Blutverdünnende Medikamente (z.B. Heparin, Marcumar) | ja | nein |
| • Blutdrucksenkende Medikamente | ja | nein |
| • Insulin | ja | nein |
| • Orale Antidiabetika | ja | nein |
| • Antiepileptika | ja | nein |
| • Sonstige | ja | nein |

Bitte geben Sie den Namen sowie die Dosierung der von Ihnen eingenommenen Medikamente an. Wann haben Sie diese vor der Schwangerschaft regelmäßig eingenommen?

Bestand eine Dauermedikation bei Eintritt der Schwangerschaft: ja nein

Präparat auch Vitamine, Eisen, Folsäure, Mineral- u. Naturpräparate)	Dosis (pro Tag)	Einnahme- zeitraum		Einnahmegrund (Erkrankung / Vorsorge)	Ä / S*
		Beginn	Ende		
				*) Ä = ärztlich verordnet S = Selbstmedikation	

**Haben Sie IN DEN ERSTEN WOCHEN der Schwangerschaft explizit folgende
Medikamente eingenommen?**

- | | | |
|--|----|------|
| • ASS (Aspirin) | ja | nein |
| • Paracetamol | ja | nein |
| • Blutverdünnende Medikamente (z.B. Heparin, Marcumar) | ja | nein |
| • Blutdrucksenkende Medikamente | ja | nein |
| • Insulin | ja | nein |
| • Orale Antidiabetika | ja | nein |
| • Antiepileptika | ja | nein |
| • Sonstige | ja | nein |

**Bitte geben Sie den Namen sowie die Dosierung der von Ihnen eingenommenen
Medikamente an. Wann haben Sie diese während der Schwangerschaft regelmäßig
eingenommen?**

Sonstige Medikamente während der Schwangerschaft? ja nein

Präparat (auch Vitamine, Eisen, Folsäure, Mineral- u. Naturpräparate)	Dosis (pro Tag)	Einnahme- zeitraum		Einnahmegrund (Erkrankung / Vorsorge)	Ä / S*
		Beginn	Ende		

Perikonzeptionelle Folsäureprophylaxe #: ja nein

Präparat	Dosis (pro Tag)	Einnahmezeitraum		Ä / S *
		Beginn	Ende	

*) Ä = ärztlich verordnet
S = Selbstmedikation

#) Haben Sie ein Folsäurepräparat mindestens 4-6 Wochen vor Eintritt der Schwangerschaft und in den ersten Wochen der Schwangerschaft eingenommen?

Fragen zur Ernährung VOR der Schwangerschaft

- **Haben Sie regelmäßig frisches Obst/ Gemüse gegessen?** ja nein
- Wie oft durchschnittlich? täglich 2-3x/Woche weniger als 1x/Woche
- **Haben Sie regelmäßig Vollkornprodukte gegessen?** ja nein
- Wie oft durchschnittlich? täglich 2-3x/Woche weniger als 1x/Woche
- **Haben Sie regelmäßig Fleisch/ Wurst gegessen?** ja nein
- Wie oft durchschnittlich? täglich 2-3x/Woche weniger als 1x/Woche
- **Haben Sie regelmäßig Milch bzw. Milchprodukte konsumiert?**
- ja nein
- Wie oft durchschnittlich? täglich 2-3x/Woche weniger als 1x/Woche
- **Haben Sie regelmäßig Kaffee/ schwarzen Tee getrunken?** ja nein
- Wie oft durchschnittlich? täglich 2-3x/Woche weniger als 1x/Woche
- **Haben Sie regelmäßig Multivitaminsäfte getrunken?** ja nein
- Wie oft durchschnittlich? täglich 2-3x/Woche weniger als 1x/Woche
- Haben Sie in den letzten 6 Monaten VOR Eintritt der Schwangerschaft eine Diät gemacht?
- ja nein
- Haben sich Ihre Ernährungsgewohnheiten geändert ab Beginn der Schwangerschaft?
- ja nein
- mehr / weniger Obst
- mehr / weniger Gemüse
- mehr / weniger Milch- und Milchprodukte
- mehr / weniger Fleisch und Wurst
- mehr / weniger Kaffee und Schwarztee

mehr / weniger Multivitaminsäfte

Gab es sonstige Veränderungen?

Fragen zur Ernährung WÄHREND der Schwangerschaft (erste 3 Monate)

- **Haben Sie regelmäßig frisches Obst/ Gemüse gegessen?** ja nein

Wie oft durchschnittlich? täglich 2-3x/Woche weniger als 1x/Woche

- **Haben Sie regelmäßig Vollkornprodukte gegessen?** ja nein

Wie oft durchschnittlich? täglich 2-3x/Woche weniger als 1x/Woche

- **Haben Sie regelmäßig Fleisch/ Wurst gegessen?** ja nein

Wie oft durchschnittlich? täglich 2-3x/Woche weniger als 1x/Woche

- **Haben Sie regelmäßig Milch bzw. Milchprodukte konsumiert?**

ja nein

Wie oft durchschnittlich? täglich 2-3x/Woche weniger als 1x/Woche

- **Haben Sie regelmäßig Kaffee/ schwarzen Tee getrunken?** ja nein

Wie oft durchschnittlich? täglich 2-3x/Woche weniger als 1x/Woche

- **Haben Sie regelmäßig Multivitaminsäfte getrunken?** ja nein

Wie oft durchschnittlich? täglich 2-3x/Woche weniger als 1x/Woche

Haben Sie VOR Eintritt der Schwangerschaft geraucht?

ja nein

- Wie alt waren Sie, als Sie das erste Mal geraucht haben? _____ J.
- Haben Sie seitdem regelmäßig geraucht? ja nein
- Wie viel Zigaretten haben Sie im Durchschnitt **VOR** der Schwangerschaft
geraucht? ___/Tag
- Hat jemand in Ihrem Haushalt regelmäßig geraucht? ja nein
- Wie viel Zigaretten im Durchschnitt? ___/Tag

Sonstige Bemerkungen oder Erläuterungen (Zigarettenmarke, z.B. Light):

Haben Sie IN DEN ERSTEN WOCHEN der Schwangerschaft geraucht?

ja nein

- Wie viel Zigaretten haben Sie im Durchschnitt geraucht? ___/Tag
- Bis zu welcher SSW habe Sie geraucht? _____

Sonstige Bemerkungen oder Erläuterungen (Zigarettenmarke, z.B. Light):

Hat ihr Partner IN DEN ERSTEN WOCHEN der Schwangerschaft geraucht?

ja nein

- Wie viel Zigaretten hat Ihr Partner im Durchschnitt geraucht?
 ___/Tag

Sonstige Bemerkungen oder Erläuterungen (Zigarettenmarke, z.B. Light):

Sonstige Risikofaktoren bei der Mutter I

Haben Sie jemals Drogen konsumiert?
--

ja nein

- Wie alt waren Sie, als Sie das erste Mal Drogen nahmen? _____ J.
- Haben Sie regelmäßig Drogen genommen? ja nein
- Um welche Drogen handelte es sich?

- Haben Sie WÄHREND der Schwangerschaft Drogen genommen? ja nein
- Zu welchem Zeitpunkt? _____

Sonstige Bemerkungen oder Erläuterungen:

Fragen zum Alkoholkonsum

- Haben Sie VOR der Schwangerschaft Alkohol konsumiert? ja nein
- Wie oft? Täglich? ja nein
- 1-2x/Woche ja nein
- 1-2x/Monat ja nein
- _____

- Haben Sie WÄHREND der Schwangerschaft Alkohol konsumiert? ja nein
- Alkohol im 1. Trimenon (ankreuzen) nein selten gelegentlich öfter
- Alkohol im 2./3. Trimenon (ankreuzen) nein selten gelegentlich öfter

Sonstige Bemerkungen oder Erläuterungen:

Sonstige Risikofaktoren bei der Mutter II

Zusätzlich möchten wir genauere Risikofaktoren untersuchen, die auslösende Faktoren für eine NEK/FIP sein könnten. Hierzu zählen unter anderem sexuelle Gewohnheiten der Mutter, inklusive angewendete Verhütungsmittel. Hier gilt insbesondere, dass Sie Fragen nicht beantworten müssen, wenn Sie nicht möchten oder können.

Im Folgenden sind deshalb einige Fragen zu o.g. Hypothese aufgeführt:

Bei dem Vater meines Kindes mit NEK/FIP handelt es sich um:

- | | | |
|---|----|------|
| meinen ersten Sexualpartner | ja | nein |
| meinen zweiten Sexualpartner | ja | nein |
| Ich hatte bereits mehr als 2 Sexualpartner vorher | ja | nein |

Zur Verhütung vor Eintritt der Schwangerschaft habe ich Folgendes angewandt:

- | | | |
|--------|----|------|
| Kondom | ja | nein |
| Pille | ja | nein |

Spirale	ja	nein
Basaltemperaturmethode	ja	nein
Keine	ja	nein
Sonstige	ja	nein

Wann haben Sie bemerkt, dass Sie schwanger sind? SSW.

Wurde die hormonelle Verhütung (z.B. „Pille“) während der ersten SSW weiter eingenommen? ja nein

Falls ja, wie lange SSW.

Wie lange hatten Sie ca. vor Eintritt der Schwangerschaft regelmäßigen Sexualkontakt mit dem Kindesvater?

Angaben zu den Eltern und Familien

Blutsverwandtschaft: ja (Verwandtschaftsgrad) _____ nein

Herkunftsland: Mutter Vater

Deutschland

Mittel- und Nordeuropa, Nordamerika

Mittelmeerländer

Osteuropa

Mittlerer Osten

Asien

Sonstige Staaten (Welche?)

Berufliche Tätigkeit lt. Schlüssel: (unmittelbar vor bzw. am Anfang der Schwangerschaft)

Hausfrau / -mann

In Ausbildung, Wehrdienst

Ohne Berufsausübung, mind. 3 Monate

Un- / angelernte Arbeiter

Facharbeiter, einf. Beamte, ausführende
Angestellte, Kleingewerbetreibende

Mittlere, leitende Beamte, Angestellte,
Selbstständige ab mittleren Betrieb

Berufsrisiko lt. Schlüssel (Mehrfachantworten möglich): (unmittelbar vor bzw. am Anfang der Schwangerschaft)

Medizinische Berufe

Chemische Noxen/ Gifte (Welche?)

Physikalische Noxen/ Gifte (Welche?)

Pädagogische Berufe

Bildschirmarbeit

Landwirtschaftliche Arbeit

Vermehrter Tierkontakt (Welcher?)

Sonstige (Welche?)

eigene chronische Erkrankungen: ja

(Welche?) _____

nein

eigene Fehlbildungen: ja

(Welche?) _____

nein

Erkrankungen und Fehlbildungen bei Geschwistern des Kindes:

ja (Welche?) nein

1.Kind:

2.Kind:

3.Kind:

Erkrankungen und Fehlbildungen bei sonstigen Familienmitgliedern:

ja (mütterlicherseits bzw. väterlicherseits)
(Welche?)

nein

Wohnten Sie während der Schwangerschaft bzw. längere Zeit vorher in der Nähe (Umkreis 10km) von:

- einer Mülldeponie
- einer Sondermülldeponie
- Von chemischer Industrie (z.B. Gummi, Farben- und Lacke, Medikamente usw.)
- einem Kernkraftwerk
- einem atomaren Endlager/ Zwischenlager
- sonstiges_____

Für Kommentare und ausführliche Beantwortungen

.....

.....

.....

.....

.....

.....



Vielen Dank für Ihre Mithilfe!

7.4 Fragebogen Nachuntersuchung

Patient/in:

Geburtsdatum:

Alter:

Größe:

Gewicht:

Mutterpass:

Sono regelmäßig:

Auffälligkeiten?

Vorsorge vollständig:

Anzahl:

Auffälligkeiten?

Besonderheiten der Schwangerschaft: z.B. Hypertonie, Ödeme, Hyperemesis

Untersuchung:

Kleinkind:

Kindergarten:

Vorschule:

Schule:

Gymnasium

Realschule

Hauptschule

Förder/Sonderschule

Gesamtschule

Altersgerechter Besuch Schule/Kindergarten?

Schulische Leistung Note 1-6:

Besondere Unterstützung:

SPZ Physiotherapie Ergotherapie Logopädie Psychologe

Warum?

Regelmäßige Vorsorgeuntersuchung Kind:

Auffälligkeiten?

Körperliche Entwicklung: altersgerecht nicht altersgerecht

Wachstumsverlauf: altersgerecht nicht altersgerecht

Körperliche Leistungsfähigkeit Note 1-6:

Mit Entwicklung zufrieden?

Wenn nein, warum?

Erkrankung:

Operiert: ja nein

Zufrieden mit Kosmetik? Ja nein

Korrektur-OP? Ja nein

Gehänselt? Ja nein

Psychische Probleme? Ja nein

Wenn ja, inwiefern

Folgen der Erkrankung?

Häufige Kopfschmerzen ja nein

Probleme bei der Nahrungsaufnahme ja nein

Welche? Z.b. Erbrechen, Sodbrennen, Bauchkrämpfe, nur kleine Portionen

Isst normal? Ja nein

Wenn nein, was?

Häufige Bauchschmerzen ja nein

Dauerhaft nach Nahrungsaufnahme

Mangelnder Appetit ja nein

Nahrungsmittelunverträglichkeiten ja nein

Welche?

Milchunverträglichkeit ja nein

Häufiger Stuhlgang (3-4x tgl.) ja nein

Diarrhoe ja nein

Obstipation ja nein

Erbrechen ja nein

Starke Gewichtsschwankungen ja nein

Bandbreite?

Schmerzen an der Narbe (siehe Bild): ja nein

Wundheilungsstörungen/ Reinfektion der Narbe ja nein

Pigmentstörung an der Narbe ja nein

Ultraschall

Lage des Darms:

Malrotation Nonrotation unauffällig nicht darstellbar

Sonstiges

Peristaltik (siehe Bild):

Gut mäßig schlecht/vermindert nicht darstellbar

Sonstiges

Adhärente Darmschlinge ja nein

Wo?

Lage Appendix

Re.U li. U re. O li. O re. M mittl. U

Zentral nicht darstellbar Appendektomie

M. rectus Diastase ja nein

Faszienlücke ja nein

Hernien: ja nein

Welche?

Besonderheiten beim Ultraschall:

Sonstige Auffälligkeiten am Kind:

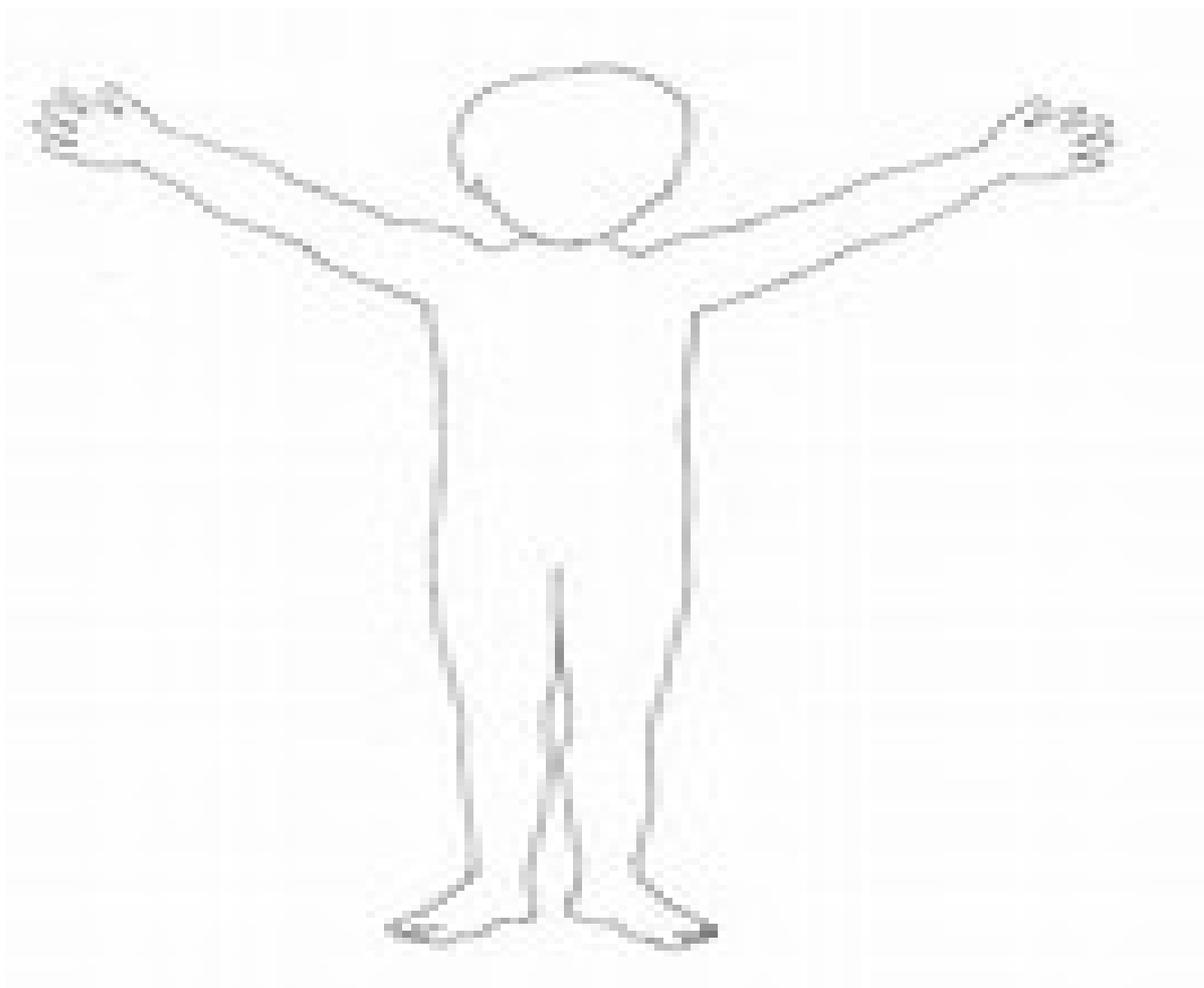
Sonstige Anmerkungen Mutter:

Info über Ergebnisse erwünscht?

Ja

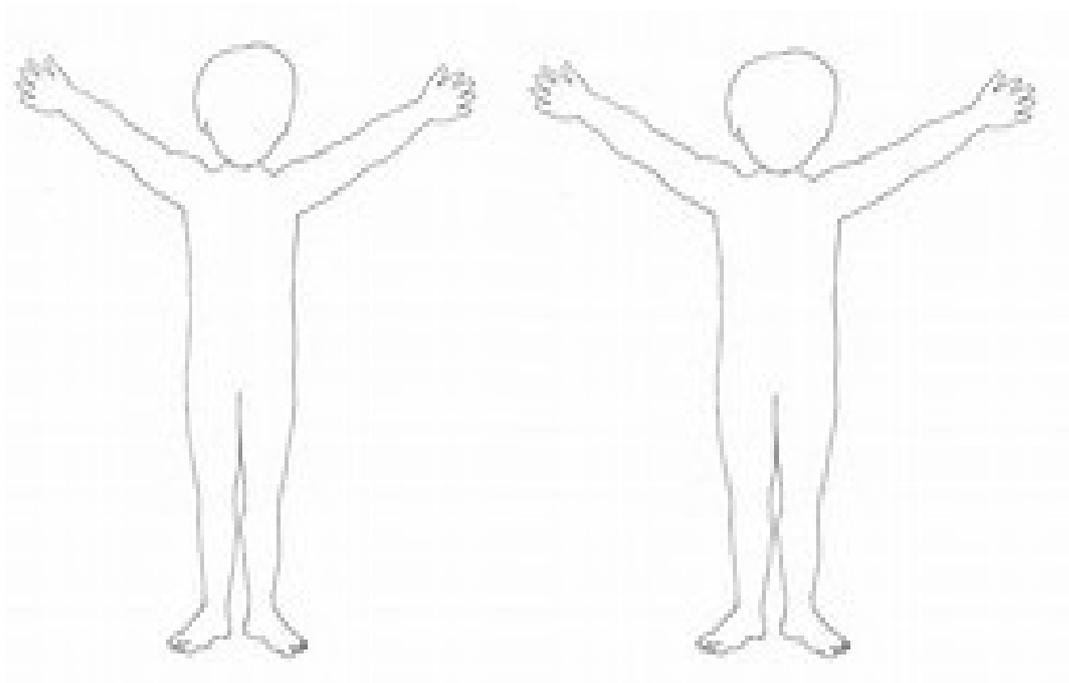
nein

Narben:



Peristaltik:

Schmerzen:



7.5 Fragebogen zur Lebensqualität

Mit freundlicher Genehmigung von Ravens-Sieberer et al..

ID: _____



Sehr geehrte Mutter, sehr geehrter Vater,

vielen Dank, dass Sie sich bereit erklärt haben, diesen Bogen zum Wohlbefinden und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität Ihres Kindes auszufüllen.

Bei den nun folgenden Fragen möchten wir Sie bitten, folgende

Instruktionen zu beachten.

- ⇒ Lesen Sie bitte jede Frage genau durch,
- ⇒ überlegen Sie, wie Ihr Kind sich in der letzten Woche gefühlt hat,
- ⇒ kreuzen Sie die Antwort an, die für Ihr Kind am besten zutrifft.

Ein Beispiel:

In der letzten Woche ...



nie selten manch-
mal oft

... hat mein Kind sich wohl gefühlt.

Mein Kind ist ein: Mädchen Junge

Alter des Kindes:

Jahre Sie sind: Mutter Vater

Sonstiges _____?

Ausfülldatum: _/_/_(Tag / Monat / Jahr)

1. Körperliches Wohlbefinden

<i>In der letzten Woche ...</i>	nie	selten	manchmal	oft	immer
1 ... hat mein Kind sich krank gefühlt .	<input type="checkbox"/>				
2 ... hatte mein Kind Kopfschmerzen oder Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/>				
3 ... war mein Kind müde und schlapp	<input type="checkbox"/>				
4 ... hatte mein Kind viel Kraft und Ausdauer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

2. Seelisches Wohlbefinden

<i>In der letzten Woche ...</i>	nie	selten	manchmal	oft	immer
1 ... hat mein Kind viel gelacht und Spaß gehabt	<input type="checkbox"/>				
2 ... hatte mein Kind zu nichts Lust	<input type="checkbox"/>				
3 ... hat mein Kind sich allein gefühlt	<input type="checkbox"/>				
4 ... hat mein Kind sich ängstlich oder unsicher gefühlt	<input type="checkbox"/>				

3. Selbstwert

<i>In der letzten Woche ...</i>	nie	selten	manchmal	oft	immer
1. ... war mein Kind stolz auf sich	<input type="checkbox"/>				
2. ... fühlte mein Kind sich wohl in seiner Haut	<input type="checkbox"/>				
3. ... mochte mein Kind sich selbst leiden	<input type="checkbox"/>				
4. ... hatte mein Kind viele gute Ideen	<input type="checkbox"/>				

4. Familie

	nie	selten	manch- mal	oft	immer
1. ... hat mein Kind sich gut mit uns als Eltern verstanden	<input type="checkbox"/>				
2. ... hat mein Kind sich zu Hause wohl gefühlt	<input type="checkbox"/>				
3. ... hatten wir schlimmen Streit zu Hause	<input type="checkbox"/>				
4. ... fühlte mein Kind sich durch mich bevormundet	<input type="checkbox"/>				

5. Freunde

<i>In der letzten Woche ...</i>	nie	selten	manch- mal	oft	immer
1. ... hat mein Kind mit Freunden gespielt	<input type="checkbox"/>				
2. ... ist mein Kind bei anderen „gut angekommen“	<input type="checkbox"/>				
3. ... hat mein Kind sich gut mit seinen Freunden verstanden	<input type="checkbox"/>				
4. ... hatte mein Kind das Gefühl, daß es anders ist als die anderen	<input type="checkbox"/>				

6. Vorschule / Kindergarten

<i>In der letzten Woche ...</i>	nie	selten	manch- mal	oft	immer
1. ... hat mein Kind die Aufgaben in der Vorschule/ im Kindergarten gut geschafft	<input type="checkbox"/>				
2. ... hat meinem Kind die Vorschule/ der Kindergarten Spaß gemacht	<input type="checkbox"/>				
3. ... hat mein Kind sich auf die Vorschule/ den Kindergarten gefreut	<input type="checkbox"/>				
4. ... hat mein Kind bei kleineren Aufgaben oder Hausaufgaben viele Fehler gemacht	<input type="checkbox"/>				

Fragebogen für Kinder

Kiddy-



Hallo,

wir möchten gerne wissen, wie es dir zur Zeit geht und wie du dich fühlst. Dazu haben wir uns einige Fragen ausgedacht und bitten dich um deine Antwort.

- ⇒ Ich lese dir jede Frage vor,
- ⇒ Du überlegst, wie es letzte Woche war und
- ⇒ sage mir dann die Antwort, die für dich am besten passt.

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Wichtig ist uns deine Meinung.

Bogen ausgefüllt am:

Tag/Monat/Jahr

Bitte sage mir zunächst etwas zu dir

Bist du ein	<input type="checkbox"/> Mädchen oder ein	<input type="checkbox"/>
	Junge?	
Wie alt bist	_____	Jahre
Wie viele Geschwister hast du?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
	<input type="checkbox"/> über 5	
Gehst du in den Kindergarten oder in die Vorschule?	<input type="checkbox"/> Kindergarten	
	<input type="checkbox"/> Vorschule	

Ich lese dir jetzt ein Beispiel vor:

Wenn du den Satz hörst: „In der letzten Woche habe ich Lust auf Eisessen gehabt“, kannst du mir sagen, wie häufig das bei dir war?

Es gibt 3 Möglichkeiten zu antworten: **nie, manchmal und ganz oft**. Also: wie war das bei **dir**?

Würdest du sagen: In der letzten Woche habe ich...

nie Lust auf Eisessen gehabt,
habe ich manchmal Lust auf Eisessen gehabt
oder habe ich ganz oft Lust auf Eisessen gehabt

Antwort des Kindes! Wenn der Eindruck besteht, dass das Kind das Antwortschema verstanden hat weiter mit Frage 1, ansonsten Beispiel wiederholen.

Das machst du sehr gut. Jetzt geht es los.

1. Zuerst möchten wir etwas über deinen Körper wissen, ...

<i>In der letzten Woche ...</i>	nie	Manchmal	ganz oft
1. ... habe ich mich krank gefühlt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ... hatte ich Kopfweh oder Bauchweh	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. ... dann etwas darüber, wie du dich fühlst ...

<i>In der letzten Woche ...</i>	nie	Manchmal	ganz oft
1 ... habe ich viel gelacht und Spaß gehabt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 ... war mir langweilig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. ... und was du selbst von dir hältst.

<i>In der letzten Woche ...</i>	nie	manchmal	ganz oft
1. ... war ich stolz auf mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ... mochte ich mich selbst leiden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. In den nächsten Fragen geht es um deine Familie ...

<i>In der letzten Woche ...</i>	nie	manchmal	ganz oft
1. ... habe ich mich gut mit meinen Eltern verstanden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ... habe ich mich zu Hause wohl gefühlt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. ... und danach um Freunde.

<i>In der letzten Woche ...</i>	nie	manchmal	ganz oft
1. ... habe ich mit Freunden gespielt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ... habe ich mich mit meinen Freunden gut verstanden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

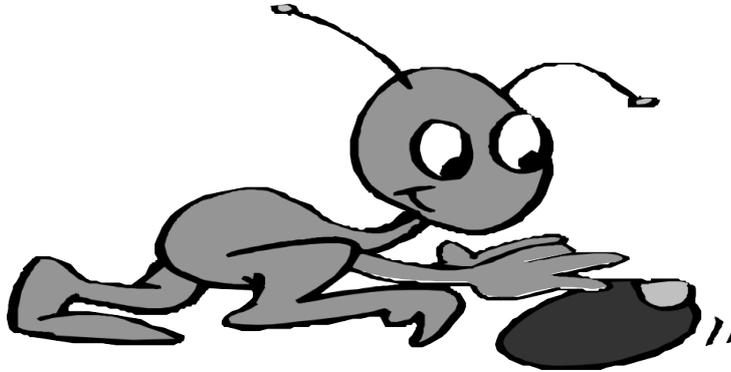
6. Nun möchte ich noch etwas über die Vorschule/den Kindergarten wissen.

<i>In der letzten Woche, in der ich in der Vorschule/im Kindergarten war, ...</i>	nie	manchmal	ganz oft
1. ... habe ich die Aufgaben in der Vorschule/im Kindergarten gut geschafft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ... hat mir die Vorschule/der Kindergarten Spaß gemacht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ID: _____

Fragebogen für Kinder

Elternversion 7-17J



Sehr geehrte Mutter, sehr geehrter Vater,

vielen Dank, dass Sie sich bereit erklärt haben, diesen Bogen zum Wohlbefinden und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität Ihres Kindes auszufüllen.

Bitte beachten Sie beim Beantworten der Fragen folgende Hinweise.

- ⇒ Lesen Sie bitte jede Frage genau durch,
- ⇒ überlegen Sie, wie Ihr Kind sich in der letzten Woche gefühlt hat,
- ⇒ kreuzen Sie in jeder Zeile die Antwort an, die für Ihr Kind am besten zutrifft.

Ein Beispiel: 					
In der letzten Woche ...	nie	selten	manch -mal	oft	immer
... hat mein Kind gut geschlafen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Mein Kind ist ein: Mädchen Junge

Alter des Kindes: _____Jahre

Sie sind: Mutter Vater Sonstiges:

Ausfülldatum: ____/____/____(Tag / Monat / Jahr)

1. Körperliches Wohlbefinden

<i>In der letzten Woche ...</i>	nie	selten	manchmal	oft	immer
1 ... hat mein Kind sich krank gefühlt	<input type="checkbox"/>				
2 ... hatte mein Kind Kopfschmerzen oder Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/>				
3 ... war mein Kind müde und schlapp	<input type="checkbox"/>				
4 ... hatte mein Kind viel Kraft und Ausdauer	<input type="checkbox"/>				

2. Seelisches Wohlbefinden

<i>In der letzten Woche ...</i>	nie	selten	manchmal	oft	immer
1. ... hat mein Kind viel gelacht und Spaß gehabt	<input type="checkbox"/>				
2 ... hatte mein Kind zu nichts Lust	<input type="checkbox"/>				
3 ... hat mein Kind sich allein gefühlt	<input type="checkbox"/>				
4 ... hat mein Kind sich ängstlich oder unsicher gefühlt	<input type="checkbox"/>				

3. Selbstwert

<i>In der letzten Woche ...</i>	nie	selten	manchmal	oft	imer
1. ... war mein Kind stolz auf sich	<input type="checkbox"/>				
2. ... fühlte mein Kind sich wohl in seiner Haut	<input type="checkbox"/>				
3. ... mochte mein Kind sich selbst leiden	<input type="checkbox"/>				
4. ... hatte mein Kind viele gute Ideen	<input type="checkbox"/>				

4. Familie

<i>In der letzten Woche ...</i>	nie	selten	manch- mal	oft	immer
1. ... hat mein Kind sich gut mit uns als Eltern verstanden	<input type="checkbox"/>				
2. ... hat mein Kind sich zu Hause wohl gefühlt	<input type="checkbox"/>				
3. ... hatten wir schlimmen Streit zu Hause	<input type="checkbox"/>				
4. ... fühlte mein Kind sich durch mich bevormundet	<input type="checkbox"/>				

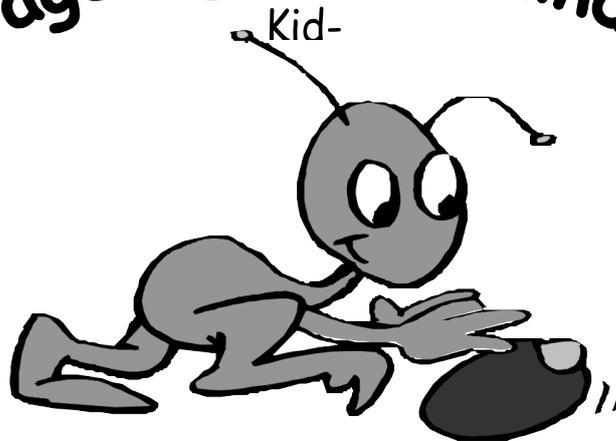
5. Freunde

<i>In der letzten Woche ...</i>	nie	selten	manch- mal	oft	immer
1. ... hat mein Kind etwas mit Freunden zusammen gemacht	<input type="checkbox"/>				
2. ... ist mein Kind bei anderen „gut angekommen“	<input type="checkbox"/>				
3. ... hat mein Kind sich gut mit seinen Freunden verstanden	<input type="checkbox"/>				
4. ... hatte mein Kind das Gefühl, dass es anders ist als die anderen	<input type="checkbox"/>				

6. Schule/Ausbildung

<i>In der letzten Woche, in der mein Kind in der Schule/Ausbildung war, ...</i>	nie	selten	manch- mal	oft	immer
1. ... hat mein Kind die Aufgaben in der Schule/Ausbildung gut geschafft	<input type="checkbox"/>				
2. ... hat meinem Kind der Unterricht Spaß gemacht	<input type="checkbox"/>				
3. ... hat mein Kind sich Sorgen um seine Zukunft gemacht	<input type="checkbox"/>				
4. ... hatte mein Kind Angst vor schlechten Noten	<input type="checkbox"/>				

Fragebogen für Kinder



Hallo,

wir möchten gerne wissen, wie es dir zur Zeit geht. Dazu haben wir uns einige Fragen ausgedacht und bitten dich um deine Antwort.

- ⇒ Lies bitte jede Frage durch,
- ⇒ überlege, wie es in der letzten Woche war,
- ⇒ kreuze in jeder Zeile die Antwort an, die am besten zu dir passt.

Es gibt keine richtigen oder falschen
Antworten.

Wichtig ist uns deine Meinung.

Ein Beispiel: 	nie	selten	manch- mal	oft	Immer
In der letzten Woche habe ich gerne Musik gehört	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bogen ausgefüllt am:

Tag/Monat/Jahr

Bitte sage uns zunächst etwas zu dir.

Kreuze an oder trage ein !



- Ich bin ein Mädchen Junge
- Ich bin _____ Jahre alt
- Wieviele Geschwister hast du? 0 1 2 3 4 5
- über 5 Welche Schule besuchst du? Grundschule Hauptschule
- Realschule Gesamtschule Gymnasium
- Sonderschule privater Unterricht

1. Zuerst möchten wir etwas über deinen Körper wissen, ...

<i>In der letzten Woche ...</i>	nie	selten	manchmal	oft	immer
1. ... habe ich mich krank gefühlt	<input type="checkbox"/>				
2. ... hatte ich Kopfschmerzen oder Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/>				
3. ... war ich müde und schlapp	<input type="checkbox"/>				
4. ... hatte ich viel Kraft und Ausdauer	<input type="checkbox"/>				

2. ... dann etwas darüber, wie du dich fühlst ...

<i>In der letzten Woche ...</i>	nie	selten	manchmal	oft	immer
1. ... habe ich viel gelacht und Spaß gehabt	<input type="checkbox"/>				
2. ... war mir langweilig	<input type="checkbox"/>				
3. ... habe ich mich allein gefühlt	<input type="checkbox"/>				
4. ... habe ich Angst gehabt	<input type="checkbox"/>				

3. ... und was du selbst von dir hältst.

<i>In der letzten Woche ...</i>	nie	selten	manchmal	oft	immer
1. ... war ich stolz auf mich	<input type="checkbox"/>				
2. ... fand ich mich gut	<input type="checkbox"/>				
3. ... mochte ich mich selbst leiden	<input type="checkbox"/>				
4. ... hatte ich viele gute Ideen	<input type="checkbox"/>				

4. In den nächsten Fragen geht es um deine Familie ...

<i>In der letzten Woche ...</i>	nie	selten	manchmal	oft	immer
1. ... habe ich mich gut mit meinen Eltern verstanden	<input type="checkbox"/>				
2. ... habe ich mich zu Hause wohl gefühlt	<input type="checkbox"/>				
3. ... hatten wir schlimmen Streit zu Hause	<input type="checkbox"/>				
4. ... haben mir meine Eltern Sachen verboten	<input type="checkbox"/>				

5. ... und danach um Freunde.

<i>In der letzten Woche ...</i>	nie	selten	manchmal	oft	immer
1. ... habe ich mit Freunden gespielt	<input type="checkbox"/>				
2. ... mochten mich die anderen Kinder	<input type="checkbox"/>				
3. ... habe ich mich mit meinen Freunden gut verstanden	<input type="checkbox"/>				
4. ... hatte ich das Gefühl, dass ich anders bin als die anderen	<input type="checkbox"/>				

6. Nun möchten wir noch etwas über die Schule wissen.

<i>In der letzten Woche, in der ich in der Schule war ...</i>	nie	selten	manchmal	oft	immer
1. ... habe ich die Schulaufgaben gut geschafft	<input type="checkbox"/>				
2. ... hat mir der Unterricht Spaß gemacht	<input type="checkbox"/>				
3. ... habe ich mir Sorgen um meine Zukunft gemacht	<input type="checkbox"/>				
4. ... habe ich Angst vor schlechten Noten gehabt	<input type="checkbox"/>				

Danksagung

Als Erstes möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. Alexandre Serra und meiner Betreuerin Frau Dr. Melanie Kapapa bedanken, die mir ermöglicht haben, diese Doktorarbeit zu schreiben. Sie hatten stets Zeit und Geduld, um meine Fragen zu beantworten und hatten immer ein offenes Ohr für Probleme. Durch ihre konstruktive Kritik und hilfreiche Anmerkungen haben sie unser Projekt mit Freude vorangetrieben. Vielen Dank für eure Unterstützung!

Vielen Dank auch an Frau Vogel vom Sekretariat der Kinderchirurgie für die Organisation der Nachuntersuchung, insbesondere das Annehmen von Anrufen und Briefen sowie Vereinbarung von Terminen.

Desweiteren möchte ich dem Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt, insbesondere dessen Leiterin Frau Dr.med. Anke Reißmann für die Möglichkeit danken, ihren Fragebogen zu den Risikofaktoren benutzen und modifizieren zu dürfen.

Ein besonderer Dank gebührt auch den betroffenen Familien ohne deren Mithilfe das ganze Projekt nicht möglich gewesen wäre. Es war mir eine Freude zu sehen, wie gut es den Kindern dank einer guten ärztlichen Versorgung heute geht.

Zuletzt möchte ich noch meiner Familie und meinem Freund danken, die immer ein offenes Ohr für mich hatten und mich motiviert haben weiterzumachen und an mich zu glauben. Ein besonderer Dank gilt hierbei meinen Eltern für die tatkräftige Unterstützung und die Korrektur dieser Arbeit, sowie meinem Bruder, der sehr viel Geduld bewiesen hat und mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Janina Laura Hahne
Geburtsjahr: 1991
Geburtsort: Würzburg

Schulische Ausbildung

1997-2001 Grundschule Lengfeld, Würzburg
2001-2010 Riemenschneider- Gymnasium, Würzburg (Note:1,6)

Beruflicher Werdegang

November 2010-April 2011 Ausbildung zur staatlich geprüften Rettungssanitäterin am Lehrinstitut für Präklinische Rettungsmedizin, München (Abschluss April 2011)

April-August 2011 Studium der Psychologie, Uni Würzburg

Oktober 2011-Mai 2018 Studium der Humanmedizin, Universität Ulm

- 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung: August/September 2013
- 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung: April 2017
- 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung: Mai 2018
- Juni 2018: Approbation als Ärztin

Mai 2017-April 2018 Praktisches Jahr

1. Terial: Chirurgie, Uniklinik Ulm
2. Terial: Innere Medizin, Uniklinik Ulm
3. Terial: Pädiatrie, Uniklinik Ulm

Seit August 2018: Assistenzärztin an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Uniklinik Ulm

2015-2020 Promotion am Lehrstuhl für Chirurgie, Sektion Kinderchirurgie, an der Uniklinik Ulm bei PD Dr. med. Alexandre Serra

Publikationsliste:

1. Kapapa M, Hahne J, Serra A. Risk factors for focal intestinal perforation and necrotizing enterocolitis. *Congenital Anomalies*. In review (2020)
2. Kapapa M, Hahne J, Serra A. Risk factors in premature newborns for focal intestinal perforation and necrotizing enterocolitis. *Neonatology*. In review (2020)