

Aus der Universitätsklinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Kinderheilkunde IV

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. F. Poets

**Gewichtssprung und Interleukin-8: Prädiktive
Kombination zur Diagnose der Nekrotisierenden
Enterokolitis?**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Helena Jansen

aus

Omsk/Russland

2012

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. C. F. Poets
2. Berichterstatter:	Professor Dr. J. Fuchs

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	4
1. EINLEITUNG	7
1.1 Epidemiologische Daten	8
1.2 Ätiologie und Pathogenese	8
1.3 Klinik.....	8
1.4 Diagnostik.....	10
1.4.1 Interleukin-8.....	10
1.4.2 C-reaktives Protein (CRP)	11
1.4.3 Leukozyten und Thrombozyten	12
1.4.4 Kreatinin	12
1.5 Differentialdiagnose	12
1.6 Therapie	13
1.7 Postoperative Komplikationen	13
1.8 Prognose.....	14
1.9 Relevante Studien.....	14
2. ZIELSETZUNG	17
3. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN.....	18
3.1 Patientenkollektiv	18
3.2 Dokumentation	19
3.3 Interleukin-8 Immunoassaysystem IMMULITE®	21
3.4. Bestimmung des CRP	21
3.5 Bestimmung der Leukozyten und Thrombozyten	21
3.6 Bestimmung von Lactat und pH.....	22
3.7 Bildgebung.....	22
3.8 Erfassung der Gewichte	22
3.9 Erfassung der Flüssigkeitszufuhr	22
3.10 Berechnung und Dokumentation der relativen Flüssigkeitsbilanz	23
3.11 Statistische Auswertung	23
4. ERGEBNISSE.....	24
4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs.....	24
4.1.1 Gestationsalter und Diagnosezeitpunkt.....	24
4.1.2 Geburtsgewicht und Gewicht zum Diagnosezeitpunkt.....	24
4.1.3 Therapie und Outcome.....	25
4.1.4 Komorbiditäten	26
4.1.5 Pränatale Komplikationen.....	26
4.2 Klinische Auffälligkeiten zum Zeitpunkt des Verdachtes auf eine NEC.....	27
4.2.1 Abnormalitäten der Herzfrequenz.....	27
4.2.2 Geblähtes Abdomen.....	27
4.2.3 Abwehrspannung des Abdomens.....	27
4.2.4 Erbrechen	28
4.2.5 Magenrest.....	28
4.2.6 Blut im Stuhl	28

4.3 Labor zum Zeitpunkt des Verdachtes auf eine NEC	29
4.3.1 Thrombozyten und Leukozyten	29
4.3.2 Kreatinin	30
4.3.3 IL-8 und CRP	30
4.3.3.1 IL-8 im Gruppenvergleich zum Zeitpunkt des Verdachtes auf NEC .	30
4.3.3.2 Kinetik des IL-8	31
4.3.3.3 CRP im Gruppenvergleich zum Zeitpunkt des Verdachtes auf NEC .	33
4.3.3.4 Kinetik des CRP	34
4.4 Bildgebung	36
4.4.1 Pneumatosis intestinalis	36
4.4.2 Luft im Pfortadersystem	37
4.4.3 Pneumoperitoneum	37
4.5 Gewichtsentwicklung	37
4.6 Flüssigkeitszufuhr	40
4.7 Relative Flüssigkeitsbilanz	42
5. DISKUSSION	45
5.1 Patientenkollektiv	45
5.2 Klinische Auffälligkeiten	45
5.3 IL-8	46
5.4 CRP	49
5.5 Gewicht	51
5.6 Korrelation zwischen IL-8, CRP, Gewichtsentwicklung und Letalität	55
6. SCHLUSSFOLGERUNG	56
7. ZUSAMMENFASSUNG	57
8. LITERATURVERZEICHNIS	59
DANKSAGUNG	66
LEBENS LAUF	

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BGA	Blutgasanalyse
bzw.	beziehungsweise
CRP	C-reaktives Protein
d	Tag/e
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
DG	Darmgeräusche
EPH-Gestose	Ödem/Proteinuri/Hypertension-Gestose
g	Gramm
h	Stunde/n
hsCRP	hoch sensibles CRP
Ig	Immunglobulin
IL-	Interleukin
KG	Körpergewicht
LBP	Lipopolysaccharid bindendes Protein
ml	Milliliter
mmol	Millimol
n	Gruppenstärke
NA-pH	Nabelarterien-pH
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
TNF	Tumornekrosefaktor
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
V.a.	Verdacht auf
VSD	Ventrikelseptumdefekt
z.B.	zum Beispiel

1. EINLEITUNG

Die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist eine progressive, entzündliche gastrointestinale Erkrankung, die zu einem septischen Krankheitsbild mit disseminierten Darmnekrosen führen kann. Sie ist einer der häufigsten Gründe für Mortalität und Morbidität bei Neu- und insbesondere Frühgeborenen [54].

Die ersten Fälle wurden bereits 1828 in Paris von Billard in seinem Buch „Traité des maladies des enfants nouveau-nés et à la mamelle.“ beschrieben und als „gangränöse Enterokolitis“ bezeichnet. 1850 veröffentlichte Alois Bednar seine Arbeit „Die Krankheiten der Neugeborenen und Säuglinge vom klinischen und pathologisch-anatomischen Standpunkte bearbeitet“, in der er 25 an Enterokolitis erkrankte Kinder beschreibt, ohne jedoch einen Anhaltspunkt für Ursachen oder Auslöser zu finden.

Im weiteren historischen Verlauf häuften sich derartige Fälle mit dem Ausbau von Intensivstationen und der Möglichkeit zur Versorgung Frühgeborener. So wurden diese Häufungen sowohl 1931 in Berlin von Ylppö [61], als auch 1944 in Zürich von Willi [60] als nosokomiale Infektionen interpretiert, wobei Präventionsmaßnahmen keine Wirkung zeigten.

Seither wurden zahlreiche Studien zur NEC, den Auslösern, den Ursachen und den möglichen Präventionsmaßnahmen durchgeführt. Dadurch konnten wichtige Erkenntnisse zur Diagnostik und Behandlung gesammelt werden, doch fehlt bis heute das tiefe Verständnis der Entstehung und der Auslöser der NEC und daher auch die Möglichkeiten der Prävention und gezielten Bekämpfung [43].

1.1 Epidemiologische Daten

Die Inzidenz der NEC wird auf bis zu 5% beziffert, die Mortalität liegt je nach Studie zwischen 20% und 62% [13; 39; 59]. Einige Studien berichten zudem vom Überwiegen des männlichen Geschlechtes von bis zu 80% [6; 9; 26].

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Auch nach vielen Jahrzehnten Forschung auf dem Gebiet der NEC gibt es keine klaren Erkenntnisse in der Pathogenese. Der wissenschaftliche Konsens besteht jedoch darin, dass es sich bei der Erkrankung um ein multifaktorielles Geschehen handelt und es überwiegend unreife Frühgeborene betrifft [7; 11; 31]. Der ätiologische Unterschied zwischen Frühgeborenen mit geringem Geburtsgewicht und den reifen Neugeborenen liegt im Zeitpunkt der Erkrankung. Während sich die NEC bei Frühgeborenen eher spät manifestiert (14.-21. Lebensstag), bricht sie bei reifen Kindern meistens bereits in den ersten Lebensstagen aus [17; 52].

Bei den pathogenetischen Überlegungen werden zahlreiche Faktoren diskutiert, im Wesentlichen: ischämisch oder osmotisch bedingte Schädigung der intestinalen Mukosa, bakterielle Besiedelung des Darmes, Art und Zeitpunkt der ersten oralen Ernährung, Unreife des Darmes des Frühgeborenen und mangelnder natürlicher Immunschutz durch Fehlen der Immunglobuline (v.a. IgA). Jedoch konnte bisher keine davon als Ursache nachgewiesen werden.

1.3 Klinik

Die Klinik der NEC ist vielfältig und besonders im Anfangsstadium unspezifisch. Zu den anfänglichen Symptomen gehören Unruhe, Schreien, Nahrungsverweigerung, Blässe, Apnoen, Lethargie, Tachykardie und Temperaturlabilität. Diesen folgen oft abdominelle Symptome wie Obstipation, Diarrhoe, geblähtes,

meist druckschmerzhaftes Abdomen, Magenrückfluss, Blut im Stuhl und galliges Erbrechen. Im weiteren Verlauf kann es zur Ileussyptomatik, Sepsiszeichen, instabilen Vitalparametern und einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) kommen [2; 54].

Die heute gültige Stadieneinteilung der NEC wurde bereits 1978 von Bell et al. [8] veröffentlicht und von Walsh et al. [58] 1986 modifiziert.

Stadium	Symptome	Röntgen
1a	Temperaturinstabilität, Apnoen, Bradykardie, Lethargie, Magenreste, leichte abdominelle Distension, Erbrechen, okkultes Blut	Normal oder intestinale Dilatation, leichter Ileus
1b	Wie 1a, helles rotes Blut aus dem Rektum	Wie 1a
2a	Wie 1, keine Darmgeräusche ± abdominelle Empfindlichkeit, Ileus	Wie 1, Pneumatosis intestinalis
2b	Wie 2a, leichte metabolische Azidose, leichte Thrombozytopenie, definitive abdominale Empfindlichkeit ± Masse im rechten Darm	Wie 2a, Portalvenengas, ± Aszites
3a	Wie 2, Hypotension, geblähtes Abdomen, respiratorische und metabolische Azidose, DIC, Neutropenie, generalisierte Peritonitis	Wie 2, definitiver Aszites
3b	Wie 3a Verschlechterung der Vitalzeichen, Schock, Zeichen der Perforation	Pneumoperitoneum

Tab.1: Stadieneinteilung der NEC

Bell 1978; modifiziert von Walsh MC (1986)

1.4 Diagnostik

Laborbefunde:

Bei Verdacht auf NEC können die Laborwerte eine Leukopenie, Leukozytose oder normale Leukozytenwerte aufweisen. Es kommt zur Erhöhung des C-reaktiven Proteins und zum Anstieg präinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-6 (IL-6) oder IL-8. Außerdem kann gelegentlich eine Thrombozytopenie als Hinweis auf eine beginnende Verbrauchskoagulopathie beobachtet werden, ebenso wie erhöhtes Lactat oder ein sinkender pH-Wert bei Sepsis.

Bildgebung:

Das typische Symptom einer NEC ist die Pneumatosis intestinalis, die sich durch eine perlschnurartige Ansammlung von Gasblasen in der Darmwand sonographisch erkennen lässt. Im Verlauf ist auch intrahepatisch Luft nachweisbar, wenn sich die Gasansammlung über die Mesenterialvenen in die Leber ausbreitet.

Kommt es zu einer Perforation des Darmes führt das zum massiven Pneumoperitoneum im Bauchraum und kann als sogenanntes „football-sign“ im Röntgen nachgewiesen werden. Das Pneumoperitoneum kann auch den Umriss des Ligamentum falciforme zum Vorschein bringen, welches sich dann als schmale Linie senkrecht im rechten oberen Abdomen abzeichnet [32; 46].

1.4.1 Interleukin-8

Interleukin-8 (IL-8) gilt als ein proinflammatorisches Zytokin, es ist ein nicht glykosiliertes Protein mit einem Molekulargewicht von 8,3 kDa [35]. Als Aktivierungsfaktor und Chemoattractant für neutrophile Granulozyten übt es seine wichtigste biochemische Eigenschaft aus. Es scheint jedoch auch bei der Rekrutierung von Lymphozyten, der Regulierung der IgE-Synthese, dem Wachstum epidermaler Zellen und der Angiogenese eine Rolle zu spielen [38].

IL-8 wird hauptsächlich von Monozyten sezerniert, die durch Bakterienfragmente, insbesondere Lipopolysaccharide, oder durch Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) aktiviert wurden [3; 51]. Bei entsprechenden Reizfaktoren wird IL-8 auch von Endothelzellen und in geringeren Mengen auch von T-Lymphozyten sezerniert [40].

Experimente am Menschen zeigten nach einmaliger Gabe eines Endotoxin-Bolus einen gleichartigen Verlauf des IL-8- und IL-6-Anstieges. Das IL-8 wird in weniger als 4 Stunden abgebaut, daher kann für dieses Interleukin von einer biologischen Halbwertszeit von ca. 1 Stunde ausgegangen werden [47; 48]. Aus diesem Grund ist dieser Parameter als früher Indikator einer systemischen Entzündung, Gewebeschädigung, Hypoxie und Infektion einsetzbar. Durch sein schnelles An- und Abfluten bei Entzündungsreaktionen (innerhalb von ca. 3 h) stellt er einen dynamischen Marker zum Monitoring oben genannter Zustände diverser Ursachen dar.

Dank seiner spezifischen Kinetik hat das IL-8 gegenüber etablierten laborchemischen Parametern einen Vorteil, da es bei Krankheitsverläufen 24 Stunden vor dem C-reaktiven Protein (CRP) und dem Lipopolysaccharid bindenden Protein (LBP) nachweisbar ist. Zudem konnten mittels IL-8 septische Komplikationen eindeutig von einem operativen Trauma/Stress abgegrenzt werden, was durch CRP und LBP nicht differenzierbar ist [56].

Im Plasma gemessenes IL-8 wird mit hoher Sensitivität zur Diagnostik der neonatalen bakteriellen Infektion eingesetzt [18; 19; 20].

1.4.2 C-reaktives Protein (CRP)

Das CRP ist ein anerkannter Entzündungsparameter mit einem Normwert bei Neugeborenen von $<1\text{mg/dl}$. Ein Anstieg im Plasma ist erst 12-24 Stunden nach Beginn einer Infektion zu beobachten, deshalb hat das CRP initial nur eine niedrige Sensitivität bei hoher Spezifität. Dies führt dazu, dass zum einen ein erhöhtes CRP bei der ersten Untersuchung eines Neugeborenen mit klinischen Zeichen einer Infektion einen hohen positiven prädiktiven Wert für das Vorliegen

einer Infektion hat, zum anderen aber schließt ein negatives CRP bei der ersten Untersuchung eine Infektion nicht aus [2].

1.4.3 Leukozyten und Thrombozyten

Die Leukozyten sind die Zellen der spezifischen und allgemeinen Immunabwehr und sind im Normalfall mit 10000-26000/ μ l im Blut eines Neugeborenen vertreten. Eine örtlich begrenzte Infektion kann zu einer Leukozytose führen, eine globalisierte Sepsis hingegen zu einer Leukozytopenie [42].

Der Normwert für Thrombozyten bei einem gesunden Neugeborenen beträgt 85000-480000/ μ l. Es kann im Krankheitsverlauf zu Thrombozytopenien oder Thrombozytosen kommen, was auf zahlreiche Faktoren zurückgeführt werden kann, u.a. Entzündungen, vermehrten Verbrauch oder gestörte Produktion [33].

1.4.4 Kreatinin

Kreatinin ist ein harnpflichtiges Stoffwechselprodukt, wird also über den Urin ausgeschieden und dient zur Abschätzung der Nierenfunktion. Der Normwert für ein Neugeborenes liegt bei 4-25 mg/dl [33].

1.5 Differentialdiagnose

Zu den Differentialdiagnosen der NEC gehören Nahrungsmittelintoleranz, iatrogene Darmperforation, Mekoniumpfropfsyndrom, Mekoniumileus, intestinale Atresien, Volvulus bei Malrotation, paralytischer Ileus bei Sepsis und Morbus Hirschsprung mit Enterokolitis.

1.6 Therapie

Die Therapie kann in Abhängigkeit der Krankheitsausprägung konservativ oder operativ erfolgen. Bei einer Darmperforation im Stadium III ist ein invasiver Eingriff unvermeidlich. Zumeist kommt jedoch der konservative Behandlungsplan zum Einsatz, der bereits bei Verdacht auf NEC eine Nahrungskarenz mit Magenablaufsonde vorsieht. Bei gesicherter Diagnose wird die parenterale Ernährung für etwa 10 Tage fortgesetzt und anschließend ein vorsichtiger Nahrungsaufbau angestrebt [28; 32; 58]. Parallel wird eine systemische Breitband-Antibiotikatherapie eingeleitet und über 14 Tage fortgeführt. Die regelmäßige Kontrolle der Laborparameter und der Atmung sollte zur Verlaufskontrolle und aufgrund einer potenziellen Beatmungspflicht erfolgen.

Die operative Behandlung ist weniger eindeutig beschrieben, sie wird vielmehr kontrovers in der Literatur diskutiert. Dabei ist das Pneumoperitoneum das gängigste Zeichen zur Indikation eines operativen Eingriffes [32].

Während einige Studien zu dem Schluss kommen, dass eine primäre Anastomose nach einer Resektion der betroffenen Darmabschnitte prognostisch günstiger ist als das Anlegen eines Enterostomas [16; 29], bevorzugen andere die peritoneale Drainage als ersten Schritt der Behandlung bei einer fortgeschrittenen NEC [14; 45].

Eine primäre Resektion des Darmes mit Clip-Verschluss wird von Vaughan et al. [57] empfohlen, eine „second look“- Operation nach 48 bis 72 Stunden wird zur Reanastomosierung durchgeführt. Das Belassen der betroffenen Darmabschnitte bei foudroyanten Verläufen kann eventuell sinnvoll sein, um eine „second look“- Operation [24; 30] oder eine kontinuierliche Peritoneallavage als therapeutische Alternative anzuschließen [10; 34; 40].

1.7 Postoperative Komplikationen

Zu den postoperativen Komplikationen einer NEC gehören persistierende Sepsis, Wundheilungsstörungen, Darmnahtinsuffizienzen, rezidivierende NEC-

Verläufe, Ileus und Stomakomplikationen [22; 50]. Darmstrikturen, Stenosen, ein Kurzdarmsyndrom oder ein Adhäsionsbauch können als Spät komplikationen auftreten [21; 49].

1.8 Prognose

Der Allgemeinzustand des Kindes ist für die Prognose von großer Bedeutung. Die mit der NEC häufig einhergehende Sepsis muss bestmöglich vorgebeugt oder beherrscht werden.

Aufgrund von bedeutenden Komplikationen, wie z.B. der disseminierten intravasalen Gerinnung oder dem multiplen Organversagen, ist die Mortalität immer noch sehr hoch (20-62%, s. 1.1).

1.9 Relevante Studien

Die Relevanz der hier aufgeführten Studien resultiert aus dem engen thematischen Zusammenhang zur vorliegenden Studie, sie liefern den nötigen wissenschaftlichen Hintergrund für unsere Annahmen. Die Arbeit von Morag et al. dient als Vorlage für unser Studiendesign. Die hausinterne Studie von Franz et al. beschreibt die aktuellen wissenschaftlichen Ergebnisse zu den auch von uns benutzten und als valide vorausgesetzten Diagnostikmarkern (IL-8 und CRP) zur Früherkennung der NEC. Mary B. Edelson et al. und Mary Catherin Harris et al. beschäftigten sich als einige der ersten Arbeitsgruppen mit der Interleukinforschung und brachten wichtige Ergebnisse in Bezug auf IL-8, NEC und die entsprechenden NEC-Stadien, auf die auch wir uns in unserer Studie stützen.

Die Studie von Iris Morag et al. [39] untersucht den möglichen Zusammenhang zwischen einem plötzlichen Gewichtssprung bei sehr unreifen Frühgeborenen und einer NEC. Dabei wurde bei einem Studienkollektiv von 17 Kindern im NEC-Stadium III retrospektiv ein durchschnittlicher Gewichtssprung von 5,1% vom Tag

-1 auf Tag 0 (Diagnosetag) festgestellt, während die Kontrollgruppe eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 1,2% aufwies. Keines der Kinder mit nachgewiesener NEC verlor in diesem Zeitraum an Körpergewicht. Daher zeigen sich die Autoren optimistisch, diese Erkenntnisse zur Früheinstufung der Kinder als „high risk“ nutzen und mit weiteren etablierten klinischen Zeichen eine frühe Diagnose der NEC stellen zu können. Allerdings führen die Autoren bereits einige Gründe auf, wie z.B. die renale Insuffizienz, die ebenfalls für den Gewichtssprung verantwortlich sein könnten.

Die Studie von Franz et al. [19] untersuchte IL-8 und CRP als Diagnostikmarker bei bakteriellen Infektionen. Die Studienergebnisse zeigen, dass die höchste Sensitivität (96%) für eine nosokomiale bakterielle Neugeboreneninfektion bei einer Kombination von IL-8 \geq 53 pg/ml und CRP $>$ 10mg/l erreicht wird und somit auch ein verlässliches frühdiagnostisches Kriterium darstellt, das einer unnötigen antibiotischen Therapie vorbeugen kann. Bezogen auf die NEC lassen sich damit bakteriell induzierte und entzündliche Krankheitsverläufe früh erkennen und konservativ behandeln.

Mit zirkulierenden pro- und antiinflammatorischen Zytokinen in Abhängigkeit vom NEC-Stadium befasst sich die Studie von Mary B. Edelson et al. [15] und kommt zu dem Ergebnis, dass beim Vergleich der drei Stadien der NEC, die signifikant höchsten Plasmaspiegel von IL-8 und IL-10 beim NEC-Stadium III 24 Stunden nach dem klinischen Ausbruch auftreten. Allerdings findet sich im Stadium III zu jedem Zeitpunkt eine deutlich höhere IL-8-Konzentration als im Stadium II oder I. Die höchste Sensitivität (100%) für die Diagnose einer NEC im Stadium III zu Beginn der ersten klinischen Zeichen bietet das IL-1ra bei einer Konzentration über 130 000 pg/ml mit einer Spezifität von 92%. Nach 8 Stunden hat das IL-10 bei über 250 pg/ml (Stadium III) die beste Sensitivität (100%) und Spezifität (90%).

Da IL-8 sein Maximum nach 24 Stunden erreicht, eignet es sich gut, um Stunden nach Einsetzen der Symptomatik eine Prognose über den Schweregrad der NEC treffen zu können.

Mary Catherine Harris et al. befassten sich in ihrer Studie [27] mit der Frage, inwiefern man Kinder mit einer bakteriellen Sepsis oder NEC anhand von Zytokin-Werten von solchen mit einem Sepsis-Syndrom (SIRS) unterscheiden kann. Sie kamen zu dem Schluss, dass sowohl IL-8 als auch IL-10 (im Plasma und zellassoziiert) bei bakteriellen Infektionen im Vergleich zu einer SIRS deutlich erhöht sind. Außerdem konnte eine Korrelation zwischen den Zytokin-Werten und den entzündlichen Blutparametern nachgewiesen werden.

Wie bereits in der Studie von Edelson et al. wurde auch hier ein Zusammenhang zwischen hohen Zytokin-Werten und dem Schweregrad der Erkrankung festgestellt. Demnach hatten die Kinder die höchsten Spiegel, die an der Krankheit im Verlauf starben.

2. ZIELSETZUNG

Zahlreiche Studien des letzten Jahrzehnts haben zu der Erkenntnis beigetragen, dass IL-8 eine zentrale Rolle in der Früherkennung und Einschätzung der nekrotisierenden Enterokolitis spielt. Zusammen mit CRP stellt es ab einer bestimmten Konzentration ein zuverlässiges diagnostisches Kriterium für eine bakterielle Infektion dar. Die Höhe des Spiegels lässt Rückschlüsse auf den Krankheitsverlauf und das Stadium zu und erlaubt die Unterscheidung zwischen SIRS und bakterieller Sepsis oder NEC. Es wird jedoch auch klar, dass anhand der IL-8-Werte allein keine sichere Abgrenzung zu einer bakteriellen Infektion stattfinden kann.

Ein neues und noch weiter zu untersuchendes Kriterium zur Früherkennung einer NEC könnte der von Morag et al. [39] beschriebene Gewichtssprung einen Tag vor Diagnosestellung sein. Dies muss jedoch anhand weiterer Daten im Kontext mit CRP, IL-8 und der relativen Flüssigkeitsbilanzierung überprüft werden, da die Autoren selbst bereits wesentliche Bedenken bezüglich ihrer Ergebnisse äußern.

Somit setzt sich diese Studie, auf der Suche nach einem wirksamen Früherkennungsmarker der NEC, das Ziel, angesichts eines umfangreichen Studienkollektives von 96 Kindern die Kinetik von IL-8, CRP und der Gewichtsentwicklung bei an NEC erkrankten Kindern unter Einbezug von Flüssigkeitszufuhr und relativer Flüssigkeitsbilanz zu untersuchen.

3. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

3.1 Patientenkollektiv

In diese retrospektive Fall-Kontroll-Studie wurden insgesamt 96 Kinder eingeschlossen. Darunter waren 48 Kinder, die zwischen 2002 und 2009 unter anderem aufgrund einer NEC in der Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen behandelt wurden. 8 weitere Kinder konnten wegen Unvollständigkeit der Akten nicht in die Studie aufgenommen werden. Bei den 48 Kindern war die Diagnose durch Labor, Bildgebung und Klinik gesichert. 17 Patienten mussten chirurgisch therapiert werden, 5 verstarben.

Als Beobachtungszeitraum für Gewichtsverlauf, Bilanz und Flüssigkeitszufuhr wurde der Diagnosetag +/- 7 Tage definiert. Diese 15 Tage werden als ausreichend erachtet, um die Gewichtsentwicklung vor und während der NEC beobachten und beurteilen zu können. Für die Kinetik von IL-8 und CRP wurde der verkürzte Beobachtungszeitraum von Tag -3 bis +8 ausgewertet. Dies erklärt sich dadurch, dass an der Universitätsklinik Tübingen das IL-8 nur bei Verdacht auf eine Infektion erhoben wird, welcher zumeist erst am Tag -1 mit dem Auftreten erster klinischer Zeichen vorliegt.

Die Gruppeneinteilung nach Stadium der Erkrankung erfolgte nach den Kriterien von Bell und Walsh [8; 58].

Für die Kontrollgruppe wurden 48 vergleichbare Kinder aus dem gleichen Zeitraum ohne NEC gesucht und „matches“ (deutsch: Gegenstücke) hierarchisch nach Gestationsalter, Geburtsgewicht, Lebensalter und Geschlecht gebildet. Bei dieser Gruppe wurde eine Blutuntersuchung bei letztendlich nicht bestätigtem Verdacht auf eine nosokomiale Infektion durchgeführt.

3.2 Dokumentation

Für die Dokumentation wurde eine Tabelle zur Erfassung folgender Parameter entwickelt:

Allgemeine Parameter

- Geschlecht
- Gestationsalter
- Alter
- Mehrlingsschwangerschaft
- Geburtsgewicht
- Gewicht bei Diagnosestellung
- Gewichtsverlauf ab 7 Tage vor bis 7 Tage nach Erkrankung
- Absolute Flüssigkeitszufuhr ab 7 Tage vor bis 7 Tage nach Erkrankung
- Relative Flüssigkeitsbilanz ab 7 Tage vor bis 7 Tage nach Erkrankung
- APGAR-Werte 1/5/10
- Nabelarterien-pH (NA-pH)
- Pränatale Komplikationen
- Stadieneinteilung nach Bell/Walsh

Laborbefunde

- IL-8 im Verlauf von 10 Tagen
- CRP im Verlauf von 13 Tagen
- Leukozyten
- Thrombozyten
- Laktat
- pH
- Kreatinin

Klinische Zeichen

- Rekapillarierungszeit
- Lethargie
- Temperaturinstabilität
- Hautkolorit
- Dyspnoe/Apnoe
- Herzfrequenz
- Geblähtes Abdomen
- Abwehrspannung
- Äußeres Erscheinungsbild der Bauchdecke
- Darmgeräusche
- Erbrechen
- Blut im Stuhl
- Blut im Mageninhalt
- Magenrest

Auffälligkeiten in der Bildgebung

- Pneumatosis intestinalis
- Luft im Pfortadersystem
- Pneumoperitoneum
- Stehende Darmschlingen

Co-Morbiditäten

- Atemnotsyndrom
- Persistierender Ductus arteriosus (PDA)
- Ventrikelseptumdefekt (VSD)
- Offenes Foramen Ovale
- Volvulus
- Morbus Hirschsprung
- Niereninsuffizienz

Mikrobiologische Befunde

Therapie und outcome

3.3 Interleukin-8 Immunoassaysystem IMMULITE®

Zur Bestimmung von IL-8 wurde das IMMULITE®-System (I8 DPC Biermann®) eingesetzt, ein vollautomatisches Festphasen-Chemilumineszenz-Enzymimmunoassay zur quantitativen Bestimmung von IL-8. Diese Methode beruht auf der Chemilumineszenztechnik. Als feste Phase werden Polystyren-Kugeln verwendet, die mit murinen monoklonalen Antikörpern besetzt sind. Enzym-behaftete polyklonale Antiseren (von Hasen) dienen als Erkennungs-Antikörper. Entsprechend dem internationalen Standard (IL-8: NIBSC 89/520), festgesetzt vom National Institute for Biological Standards and Controls (NIBSC), Potters Bar, UK, wurden alle Assays geeicht. Präzisionskontrollen wurden bei jeder Messung mitgeführt (DPC Zytokine-Kontrollen, Art.-Nr. LILCM).

3.4. Bestimmung des CRP

Das CRP wurde mittels eines immunologischen kinetischen Tests der Firma Ortho (Clinical Diagnostics, Neckargmünd) bestimmt. Bei dem verwendeten Gerät handelte es sich um den Vitros 250 der Firma Ortho.

3.5 Bestimmung der Leukozyten und Thrombozyten

Die Leukozyten- bzw. Thrombozytenenzahl aus EDTA-Blut wird mittels eines Zellcounters erfasst (Coulter Counter T660, Krefeld, Germany). Parallel dazu werden die Leukozyten und Thrombozyten im Differentialblutbild von erfahrenen medizinisch-technischen Assistentinnen ausgezählt.

3.6 Bestimmung von Lactat und pH

Die Blutgasanalyse (ABL 800 Radiometer Copenhagen) gibt Aufschluss über die Lactatkonzentration und den pH-Wert der Blutprobe.

3.7 Bildgebung

Zur Erstellung diagnostischen Bildmaterials wurde zur Suche nach Luft in der Pfortader oder in der Darmwand ein Sonographiegerät benutzt. Zur Suche nach freier Luft im Abdomen wurde eine röntgenologische Abdomenübersichtsaufnahme angefertigt.

3.8 Erfassung der Gewichte

Die Kinder wurden, insofern der Allgemeinzustand es zuließ, täglich morgens gewogen. Für alle Messungen wurden nach gleichem Standard geeichte Waagen benutzt. Der Beobachtungszeitraum betrug 15 Tage mit Tag 0 als Tag der Verdachtsäußerung.

3.9 Erfassung der Flüssigkeitszufuhr

Die Flüssigkeitszufuhr wurde pro Kilogramm Körpergewicht und 24 Stunden für den jeweiligen Tag erfasst. Der Beobachtungszeitraum betrug 15 Tage mit Tag 0 als Tag der Verdachtsäußerung.

3.10 Berechnung und Dokumentation der relativen Flüssigkeitsbilanz

Die Bilanz wurde am Ende eines 24-Stunden-Zeitraums dokumentiert und entsprechend der Studie von Iris Morag et al. [39] pro Stunde und Kilogramm Körpergewicht umgerechnet, um die Werte zu standardisieren. Der Beobachtungszeitraum betrug 15 Tage mit Tag 0 als Tag der Verdachtsäußerung.

3.11 Statistische Auswertung

Zum Erstellen der in 3.2 beschriebenen Tabelle wurde Microsoft Excel 2000 benutzt. Zur Auswertung der Daten wurde der t-Test angewendet, wobei eine Wahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als statistisch signifikant definiert wurde. Alle Schaubilder wurden mit Hilfe des Programms SigmaPlot scientific software (SPSS, Chicago, IL, USA) erstellt.

Die Ergebnisse wurden als Boxplots oder Kinetikverläufe dargestellt.

Die durch den Kasten des Boxplots vorgegebenen Grenzen entsprechen den 25. und 75. Perzentilen, der Strich im Kasten (Box) stellt den Median dar. Somit beinhaltet der Kasten 50% aller Werte. Entsprechend liegen zwischen dem Median und der oberen bzw. unteren Kastengrenze genau 25%. Die maximalen bzw. minimalen Werte werden durch die "Whiskers" (deutsch: Katzenhaare) definiert und somit auch der Bereich, in dem die Werte liegen. Zwischen oberem bzw. unterem "Whisker" und oberer bzw. unterer Kastengrenze liegen wiederum genau 25% aller Werte. Die Punkte außerhalb der „Whiskers“ bilden die Ausreißer ab.

Bei den im Ergebnisteil aufgeführten Werten handelt es sich um den Mittelwert mit Absolutwertangaben (range) in Klammern.

4. ERGEBNISSE

4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs (vgl. Tab.2)

In die vorliegende Studie wurden 48 an NEC erkrankte Kinder eingeschlossen, dabei handelt es sich um 23 Jungen und 25 Mädchen, von denen 10 ein Mehrling sind. Nur 4 der 48 Kinder wurden nach der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche geboren, somit gelten 44 als Frühgeborene.

Die Daten wurden in Gruppen zusammengefasst: Patienten im NEC-Stadium II wurden Kindern im NEC-Stadium III nach Bell (s. 1.3, Tab. 1) gegenübergestellt und mit einer Kontrollgruppe verglichen.

Die Kontrollgruppe besteht aus ebenfalls 48 Kindern, 24 Jungen und 24 Mädchen, 44 Kinder konnten als Frühgeborene eingestuft werden. Bei allen Kindern der Kontrollgruppe wurde der klinische Verdacht auf eine nosokomiale Infektion geäußert, der jedoch diagnostisch nicht bestätigt werden konnte.

4.1.1 Gestationsalter und Diagnosezeitpunkt

Das mittlere Gestationsalter der erkrankten Kinder betrug in dieser Studie 216 Tage, das unreifste Frühgeborene wurde mit 169 Tagen geboren, das reifste Kind nach genau 280. Im Schnitt wurde die NEC 19 Tage nach Geburt diagnostiziert, der längste Zeitraum betrug 109 Tage, der kürzeste 2.

Das durchschnittliche Gestationsalter der Kontrollgruppe belief sich auf 219 Tage. Die einzelnen Werte lagen zwischen 167 und 273 Tagen.

4.1.2 Geburtsgewicht und Gewicht zum Diagnosezeitpunkt

Bei Geburt lag das mittlere Gewicht der im Verlauf an NEC erkrankten Kinder bei 1666 g, wobei die Spanne beachtlich groß war: 390-2926 g. Dieses betrug zum Diagnosezeitpunkt 410-3200 g, der Mittelwert beläuft sich auf 1757 g.

Nach Gruppen aufgeteilt ergeben sich folgende Werte: Im Durchschnitt kamen die Kinder der Gruppe des NEC-Stadiums II mit 1878 g (670-2926 g) auf die Welt, bei Verdachtsäußerung lag das Durchschnittsgewicht um 1920 g (555-3200 g). Kinder, bei denen später eine NEC Stadium III diagnostiziert wurde, wiesen bei der Geburt ein deutlich geringeres medianes Geburtsgewicht auf: 1122 g (390-2230 g), holten jedoch bis Tag 0 leicht auf: 1435 g (410-3080 g). Mit 1521 g durchschnittlichem Geburtsgewicht lag die Kontrollgruppe 145 g unter dem Mittelwert der Geburtsgewichte der erkrankten Vergleichsgruppe. Das leichteste Kind wog 450 g, das Schwerste 3100 g. 7 Tage später, zum vergleichbaren Tag 0, lag das mittlere Gewicht dieser Gruppe bei 1618 g (480-3100 g).

4.1.3 Therapie und Outcome

Insgesamt wurden 17 Kinder chirurgisch versorgt, die anderen 31 wurden konservativ behandelt. 4 von den operierten Patienten verstarben. Im konservativ behandelten Kollektiv endete für ein Kind die Erkrankung u.a. wegen extremer Unreife, Co-Morbidität und daher nicht beherrschbarer Komplikationen tödlich. Somit beläuft sich die Überlebensrate auf 89,6%.

		NEC (n=48)	Kontrolle (n=48)
Geschlecht	m	23	24
	w	25	24
Mehrlingsgeburt		10	
Gestationsalter in Tagen		216 (169-280)	219 (167-273)
Frühgeburten		44	44
Alter in Tagen bei Erkrankung inkl. SS		235 (184-308)	
Tage ab Geburt bis Ausbruch		19 (2-109)	
Geburtsgewicht in g		1666 (390-2926)	1521 (450-3100)
Gewicht bei Erkrankung in g		1757 (410-3200)	
Überlebensrate		89,6%	100%

Tab. 2: Patientenkollektiv mit Gruppenstärke (n) von jeweils 48 Kindern
Mittelwerte mit minimalen und maximalen Werten in Klammern

4.1.4 Komorbiditäten

20 der beobachteten 48 Kinder kamen mit einem Atemnotsyndrom auf die Welt. 5 davon hatten ein radiologisch nachgewiesenes Atemnotsyndrom-Stadium I, 9 Kinder waren im Stadium II und weitere 6 im Stadium III.

19 Kinder wiesen einen persistierenden Duktus arteriosus auf, 4 der Fälle wurden medikamentös erfolgreich behandelt.

4 NEC-Patienten hatten einen Ventrikelseptumdefekt.

In 6 Fällen wurde eine Niereninsuffizienz diagnostiziert. Bei einem Kind war diese akut, bei zwei weiteren transient.

Bei 8% konnten weitere gastrointestinale Erkrankungen festgestellt werden. So wurde jeweils in einem Fall eine Gastroschisis, eine intrauterine Darmperforation, ein Morbus Hirschsprung und ein Volvulus erkannt.

In einem Fall wurde eine neonatale bakterielle Infektion mikrobiologisch nachgewiesen.

4.1.5 Pränatale Komplikationen

In 16 von 48 Fällen bestand perinatal ein Amnioninfektionssyndrom. Plazentainsuffizienz trat bei sieben der Geburten auf, Zervixinsuffizienz bei fünf. Vier Mal kam es zum vorzeitigen Blasensprung, zwei Mal zur vorzeitigen Plazentaablösung.

Vier der 48 Mütter litten an einer EPH-Gestose, drei an Gestationsdiabetes.

4.2 Klinische Auffälligkeiten zum Zeitpunkt des Verdachtes auf eine NEC (vgl. Tab. 3)

4.2.1 Abnormalitäten der Herzfrequenz

27 der insgesamt 48 erkrankten Kinder dieser Studie wurden zum Zeitpunkt des Verdachtes auf eine NEC mit Abnormalitäten der Herzfrequenz auffällig. Der prozentual deutlich höhere Anteil der Kinder gehörte in die Gruppe des NEC-Stadiums III. Hier wurde bei 70,6% der Erkrankten eine abnorme Herzfrequenz beobachtet, im Stadium II lediglich bei 48,4%.

In beiden Gruppen kam es exakt doppelt so oft zu Bradykardien wie zu Tachykardien. Im NEC-Stadium II wiesen 10 der 31 Kinder (32,3%) eine oder rezidivierende Bradykardie auf, Tachykardien entsprechend nur halb so viele (16,1%). Ähnlich sah es auch beim NEC-Stadium III aus, hier litten 8 der 17 Kinder (47,1%) an einer Bradykardie und 4 (23,5%) an Tachykardie.

4.2.2 Geblähtes Abdomen

Insgesamt konnte bei 46 von 48 Kindern ein geblähtes Abdomen festgestellt werden. Während 29 der 31 Kinder (93,6%) im NEC-Stadium II dieses Zeichen aufwiesen, war es im III. Stadium bei allen 17 Kindern diagnostizierbar.

4.2.3 Abwehrspannung des Abdomens

Bei der Abwehrspannung des Abdomens zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Nur ein knappes Drittel der Kinder mit einer NEC im Stadium II (10 von 31) fielen damit auf, hingegen wurden im III. Stadium fast alle Kinder wegen der Abwehrspannung des Abdomens auffällig (16 von 17 Kindern; 94,1%).

4.2.4 Erbrechen

17 der 31 Patienten (54,8%) im NEC-Stadium II haben am Tag der Verdachts-
äußerung auf eine NEC (teilweise mehrfach) erbrochen. 13 der 17 Kinder
(76,5%), bei denen im späteren Verlauf die NEC im Stadium III diagnostiziert
wurde, erbrachen am Verdachtstag ebenfalls.

4.2.5 Magenrest

Die bei Verdacht auf NEC üblicherweise gelegte Magensonde förderte bei 20
von 31 Kindern (64,5%) im NEC-Stadium II einen Magenrest. Bei 82,4% der 17
Kinder aus der Gruppe „NEC-Stadium III“ wurde ebenfalls ein Magenrest
festgestellt.

4.2.6 Blut im Stuhl

Als häufiges erstes Symptom der NEC wurden bei 20 der 31 Kinder (64,5%) im
NEC-Stadium II Blutauflagerungen im Stuhl entdeckt. In der Vergleichsgruppe
des Stadiums III waren es mit 9 von 17 Kindern und somit 52,9% etwas weniger
Fälle.

	NEC-Stadium II (n=31)		NEC-Stadium III (n=17)	
	absolut	in %	absolut	in %
Herzfrequenz				
Bradykardie	10	32,3	8	47,1
Tachykardie	5	16,1	4	23,5
total	15	48,4	12	70,6
Gebülhtes Abdomen	29	93,6	17	100,0
Abwehrspannung des Abdomens	10	32,3	16	94,1
Erbrechen	17	54,8	13	76,5
Magenrest	20	64,5	14	82,4
Blut im Stuhl	20	64,5	9	52,9

Tab. 3 klinische Auffälligkeiten nach Stadien unterteilt
n: Gruppenstärke

4.3 Labor zum Zeitpunkt des Verdachtes auf eine NEC

	NEC (n=48)	
Thrombozyten Tsd/ μ l	272,1	(37-616)
Leukozyten Tsd/ μ l	9,9	(1,6-29,8)
Nabel pH	7,29	(7,07-7,42)
Lactat mmol/l	2,9	(0,8-10,17)
Kreatinin	0,79	(0,3-2,6)
IL-8 pg/ml	3044	(11-25400)
CRP mg/dl	5,9	(0,3-102)

Tab. 4 Labor und Blutgasanalyse

Tsd: Tausend

4.3.1 Thrombozyten und Leukozyten

In der vorliegenden Studie ergeben die Messwerte der Thrombozyten (37000/ μ l – 616000/ μ l) den Mittelwert von 272100/ μ l, somit wurden in allen Gruppen sowohl Thrombozytopenien als auch Thrombozytose beobachtet. Dabei haben die Kinder im NEC-Stadium II mit durchschnittlich 297600/ μ l (37000/ μ l - 616000/ μ l) mehr Thrombozyten und die größere Wertespanne, als die schwerer erkrankten Kinder im NEC-Stadium III mit 224200/ μ l im Mittel (59/ μ l -590000/ μ l). Der t-Test ergibt ein $p = 0,114$ und schließt somit einen signifikanten Unterschied aus.

Die Leukozyten belaufen sich durchschnittlich auf 9900/ μ l, bei Werten zwischen 1600/ μ l und 29800/ μ l. Hier weisen die Kinder im fortgeschrittenen NEC-Stadium III die höheren Werte mit durchschnittlich 11700/ μ l auf (1600/ μ l-29800/ μ l). Die Messwerte der Leukozyten im NEC-Stadium II belaufen sich im Mittel auf 8900/ μ l mit einer Spanne von 1600/ μ l bis 26200/ μ l. Mit einem $p = 0,156$ lässt sich hier keine Signifikanz nachweisen.

4.3.2 Kreatinin

Die Kreatinin-Werte bleiben mit 0,79 mg/dl im Mittelwert unauffällig, auch wenn der maximale gemessene Wert bei 2,6 mg/dl liegt, der minimale bei 0,3 mg/dl. Hier bleibt auch der Gruppenvergleich mit $p = 0,2$ ohne signifikante Unterschiede. Im NEC-Stadium II errechnet sich ein Durchschnitt von 0,69 mg/dl (0,3-1,2 mg/dl) und im NEC-Stadium III von 0,88 mg/dl (0,3-2,6 mg/dl).

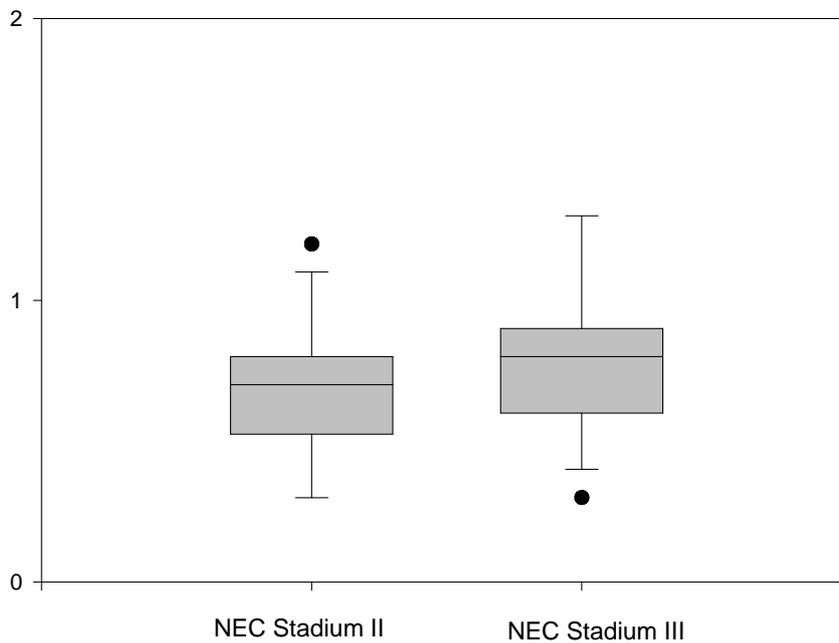


Abb. 3: Kreatinin zum Zeitpunkt des Verdachtes auf NEC nach Gruppen unterteilt

4.3.3 IL-8 und CRP

4.3.3.1 IL-8 im Gruppenvergleich zum Zeitpunkt des Verdachtes auf NEC

Aufgrund unvollständiger Datenerfassung bzw. -erhebung konnten lediglich bei 29 von 31 Patienten im NEC-Stadium II die IL-8-Werte vom Zeitpunkt des Verdachtes auf NEC ausgewertet werden. In der Gruppe des NEC-Stadium III war die Auswertung bei 15 von 17 Patienten möglich. In der Kontrollgruppe befinden sich 48 Kinder.

Der Durchschnittswert des IL-8 im Blutplasma der Kontrollgruppe liegt bei 26,6 pg/ml mit einem Maximum von 60 pg/ml und einem Minimum bei 10 pg/ml. Die Gruppe des II. Stadiums kommt durchschnittlich auf 854,6 pg/ml mit den Absolutwerten zwischen 11 pg/ml und 5890 pg/ml. Im Stadium III geht das IL-8 im Mittel auf 9484,3 pg/ml hoch, die einzelnen Werte reichen von 184 pg/ml bis 25400 pg/ml. Der t-Test der Gruppe des III. Stadiums ergab mit der Gruppe des NEC-Stadiums II und der Kontrollgruppe höchstsignifikante Unterschiede mit jeweils einem $p < 0,0001$.

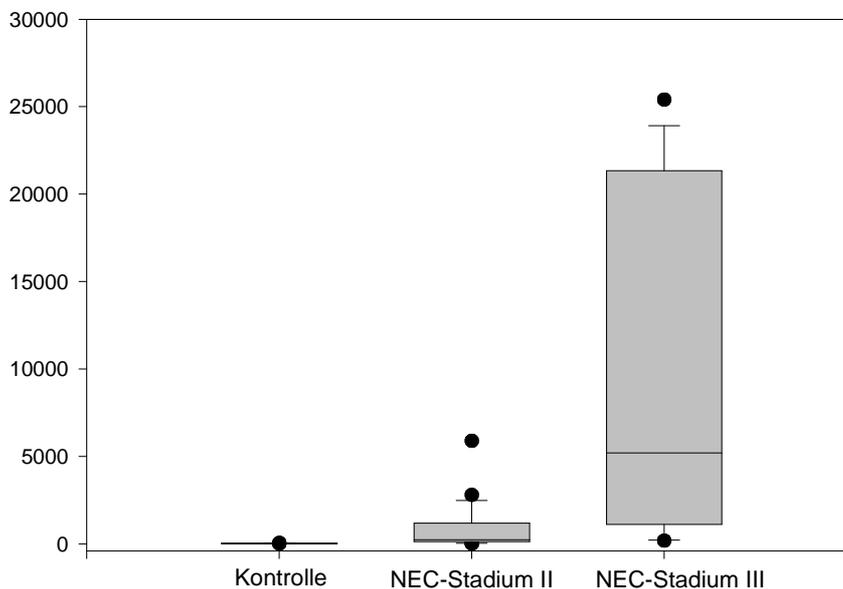


Abb. 4: Vergleich der IL-8-Werte im Blutplasma der einzelnen Gruppen zum Zeitpunkt des Verdachtes auf NEC

4.3.3.2 Kinetik des IL-8

Der kinetische Verlauf des IL-8 in der Kontrollgruppe weist keine bedeutsamen Schwankungen auf. Die Werte liegen zwischen 26,6 pg/ml und 57,9 pg/ml. Dabei ist weder ein konstantes Wachstum, noch eine konstante Rückläufigkeit in den IL-8 Messwerten erkennbar. Sie bleiben mit geringen Schwankungen von maximal 12,28 pg/ml zwischen zwei Messtagen unauffällig.

Die IL-8-Werte im NEC-Stadium II zeigen am Messtag -3 und -2 keine Auffälligkeiten; mit 64,7 pg/ml (19-151 pg/ml) bzw. 49,5 pg/ml (22-103 pg/ml) liegen sie zwar höher als 98,8% der Werte der Kontrollgruppe, allerdings noch im Normbereich. Zum Vortag der Verdachtsäußerung (Tag -1) auf eine NEC lässt sich jedoch ein deutlicher Sprung auf 326,7 pg/ml (40-1447 pg/ml) und ein darauffolgender Anstieg auf 755,6 pg/ml (10-5890 pg/ml) am Tag 0 beobachten. Am ersten und zweiten Tag der Erkrankung fallen die Messwerte auf 526,4 pg/ml (19-2562 pg/ml) bzw. 540,7 pg/ml (24-1929 pg/ml) ab, um am dritten Tag plötzlich auf 3417,8 pg/ml (24-16768 pg/ml) hochzuschleunigen und danach konstant über die nächsten Tage abzufallen. Am 6. Tag nach dem Verdacht auf eine NEC erreichen die Kinder mit einer diagnostizierten NEC im Stadium II wieder vergleichbare Werte zu den Ausgangswerten (s. Abb. 5). Der t-Test mit der Gruppe NEC-Stadium II und der Kontrollgruppe ergab ein $p=0,047$, somit ist ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen.

In der Gruppe NEC-Stadium III liegen die gemessenen Werte bis zum Tag 4 nach Verdacht auf eine NEC durchgehend deutlich höher als die der anderen Gruppen. Bereits am Tag -1 (Tag vor Verdacht auf NEC) wird IL-8 im Schnitt mit 6561,4 pg/ml Blut (109-31546 pg/ml) gemessen und steigt dann stetig auf ein mittleres Maximum von 11873,2 pg/ml (159-36195 pg/ml) am Tag nach der Verdachtsäußerung an. Schon am nächsten Tag liegt das IL-8 nur noch bei 1787,0 pg/ml (34-5051 pg/ml), steigt dann jedoch, ähnlich den Werten der Kinder im NEC-Stadium II, am dritten Tag nochmal deutlich auf 6408,2 pg/ml (46-30400 pg/ml) an, um dann konsequent abzufallen. Am vierten Tag nach Verdacht auf eine NEC liegt der gemessene Wert im Stadium III unter dem der Vergleichsgruppe des Stadiums II. Am 7. Tag steigt das IL-8 im III. Stadium erneut an und erreicht 1435 pg/ml (148-2723 pg/ml), sinkt allerdings bereits am nächsten Tag wieder auf 182,5 pg/ml (76-289 pg/ml) ab (s. Abb. 5). Der durchgeführte t-Test mit der Kontrollgruppe und der Gruppe „NEC-Stadium III“ ergab ein $p=0,01$. Der t-Test mit den Vergleichsgruppen „NEC-Stadium II“ und

„NEC-Stadium III“ zeigte ein $p=0,03$. Daher stellt sich hier ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen dar.

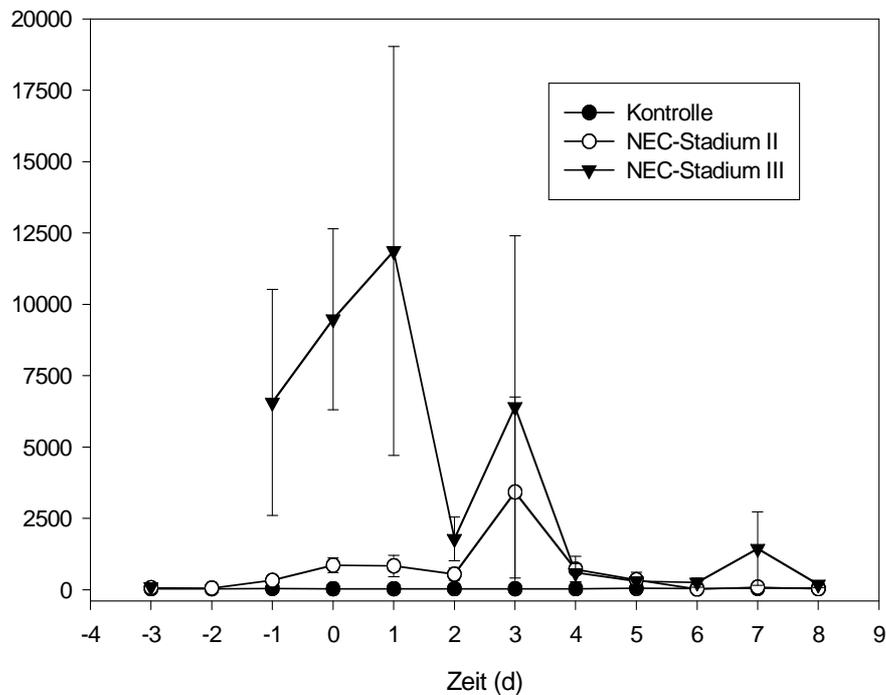


Abb.5 Die Entwicklung des IL-8 im zeitlichen Verlauf nach Stadien und Kontrollgruppe unterteilt

Tag 0 bezieht den Zeitpunkt des Verdachtes auf NEC
d: Tage

4.3.3.3 CRP im Gruppenvergleich zum Zeitpunkt des Verdachtes auf NEC

Bei allen 48 Kindern konnten die CRP-Werte vom Zeitpunkt des Verdachtes auf NEC ausgewertet werden. In der Kontrollgruppe befinden sich 48 Kinder.

Der Durchschnittswert des CRP im Blut der Kontrollgruppe beträgt 0,25 mg/dl, dabei liegen die Werte zwischen 0,0 mg/dl und 1,1 mg/dl.

In der Gruppe des NEC-Stadiums II findet sich ein Mittelwert von 3,75 mg/dl, die einzelnen Messungen reichen von 0,3 mg/dl bis 25,0 mg/dl.

Das gemessene CRP im NEC-Stadium III zeichnet sich durch einen höchstsignifikanten Unterschied ($p \leq 0,0001$) zur Kontrollgruppe aus, zur NEC-Vergleichsgruppe war dieser jedoch mit $p=0,3$ nicht signifikant. Im Schnitt lag der Wert bei 5,5 mg/dl und der Streubereich zwischen 0,7 mg/dl und 16,4 mg/dl (s. Abb. 6).

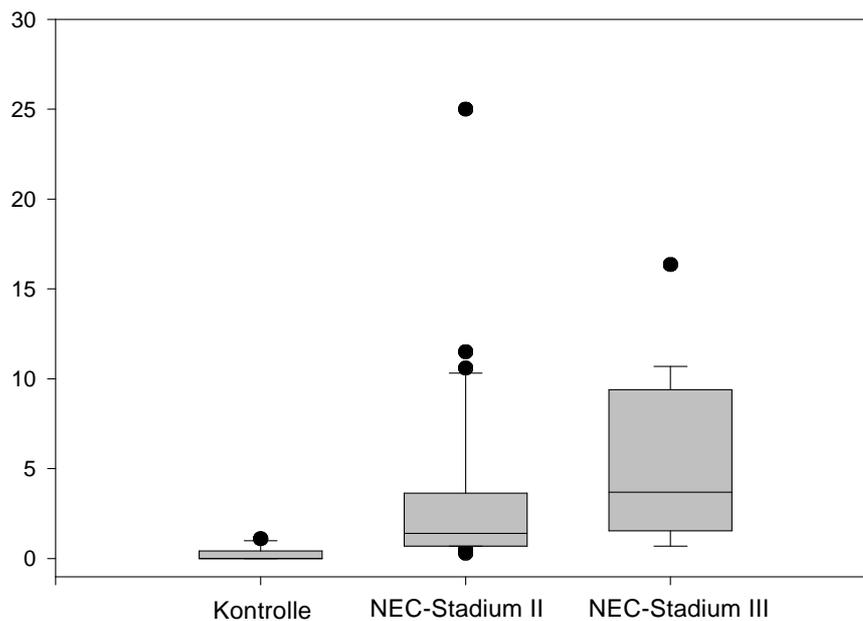


Abb. 6: Vergleich der CRP-Werte im Blut der einzelnen Gruppen zum Zeitpunkt des Verdachtes auf NEC

4.3.3.4 Kinetik des CRP

In der Kontrollgruppe finden sich keine bedeutsamen Schwankungen. Alle Werte bleiben unter 0,5 mg/dl (0,07-0,47mg/dl) und weisen im Verlauf weder konstanten Zuwachs, noch eine deutliche Abnahme auf.

Bei der Stadieneinteilung fällt auf, dass die CRP-Werte des NEC-Stadiums II durchgehend höher sind als die der Kontrollgruppe. Die Werte im Stadium III liegen konstant über denen der Vergleichsgruppe im NEC-Stadium II. Die Werte sind bereits 3 Tage vor der Verdachtsäußerung einer NEC in allen Stadien erhöht und steigen kontinuierlich bis zum Maximum am zweiten Tag nach Verdacht auf eine NEC an. Am Tag -1 wurde bei 25 Kindern die

Laboruntersuchung des CRP durchgeführt, 12 Ergebnisse waren bereits erhöht (0,8-13,3 mg/dl). Am Tag davor (-2) wurde bei 11 Kindern der CRP-Wert erhoben, 5 davon waren erhöht (0,9-4,0 mg/dl). Hingegen war am Tag 0 bei 14 der 48 Kinder der CRP-Wert noch negativ (<0,7 mg/dl).

Die kinetische Entwicklung von Stadium II und Stadium III erfolgt bis zum ersten Tag fast parallel mit nur einem geringen Abstand zwischen den Werten (0,56–2,62 mg/dl). Erst ab dem zweiten Tag ergibt sich ein klarer Unterschied mit einer Differenz von 5,14 mg/dl, der im weiteren Verlauf, am zweiten Tag nach dem Verdacht auf eine NEC, auf maximal 6,2 mg/dl Unterschied zwischen den beiden Gruppen ansteigt und bis zum Tag 4 anhält (s. Abb. 7). Der t-Test mit den beiden Gruppen ergibt einen signifikanten Unterschied mit $p = 0,04$.

In der Gruppe NEC-Stadium II liegt der Ausgangswert am Tag –3 bei 0,61 mg/dl (0,05-1,4 mg/dl) und wächst konstant über fünf Tage auf ein Maximum von 8,5 mg/dl (0,7-57,2 mg/dl) an, wobei bereits am vorherigen Tag mit 8,1 mg/dl (0,7-25,5 mg/dl) ein vergleichbarer Wert erzielt wird. Danach fallen die Werte langsam wieder ab, nach weiteren 5 Tagen liegt das CRP immer noch im Schnitt bei 2,7 mg/dl (0,1-9,8 mg/dl). Die Ausgangswerte werden im Beobachtungszeitraum nicht wieder erreicht.

Der Ausgangswert im Stadium III, 3 Tage vor Verdachtsäußerung auf eine NEC, liegt bereits bei erhöhten 1,6 mg/dl (0,9-3 mg/dl) und steigt stetig bis auf 13,6 mg/dl (1,6-27 mg/dl) am zweiten Tag nach Verdachtsäußerung an, um dann über 2 Tage langsam und am fünften Tag plötzlich auf 6,6 mg/dl (1,4-17,1 mg/dl) abzufallen. Somit näherten sich die Werte der beiden NEC-Gruppen am fünften Tag wieder deutlich an. Jedoch nimmt das CRP im Stadium III ab dem sechsten Tag wieder zu und beträgt am siebten und letzten Beobachtungstag immer noch 7,7 mg/dl (1,5-17,6 mg/dl).

Insgesamt wurden am Tag -3 die CRP-Werte von nur 7 Kindern erhoben. Die Werte der Kinder im NEC Stadium III lauteten 0,9 mg/dl, 0,9 mg/dl und 3,0 mg/dl.

Im NEC Stadium II zeigten die verdächtigen Kinder folgende Werte: 0,05 mg/dl, 0,7 mg/dl, 0,8 mg/dl und 1,4 mg/dl.

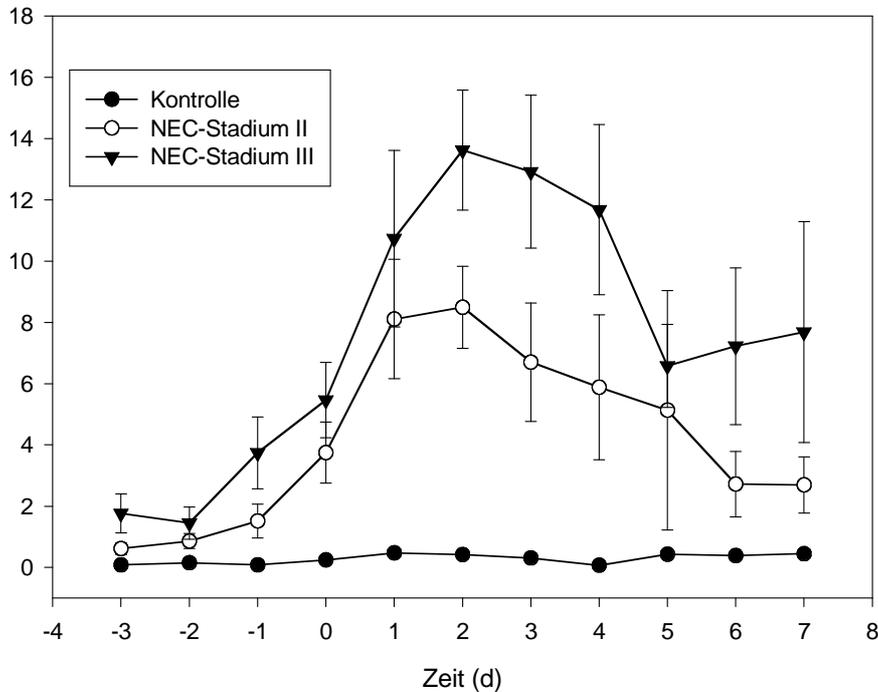


Abb.7 Die Entwicklung des CRP im zeitlichen Verlauf nach Stadien und Kontrollgruppe unterteilt
Tag 0: Zeitpunkt des Verdachtes auf NEC

4.4 Bildgebung

Bei klinischem Verdacht auf eine NEC wurde in der Regel eine Bildgebung durchgeführt, um die Diagnose zu sichern.

4.4.1 Pneumatosis intestinalis

22 von 31 Kindern in der Gruppe des NEC-Stadiums II entwickelten nachweislich eine Pneumatosis intestinalis, 11 Patienten zeigten keine Zeichen. Dies entspricht 71%, bei denen der Nachweis positiv war.

Im NEC-Stadium III weisen 14 von 17 Kindern das Zeichen auf, entsprechend drei nicht. Somit konnte bei 82,4% der Kinder in diesem Stadium eine Pneumatosis intestinalis bildlich dargestellt werden.

4.4.2 Luft im Pfortadersystem

Bei 24 von 31 erkrankten Kindern im NEC-Stadium II konnte der Nachweis von Luft im Pfortadersystem erbracht werden. Dies entspricht 77,4%. Im NEC-Stadium III gibt es jedoch nur 9 positive Nachweise, was lediglich 53% ausmacht.

4.4.3 Pneumoperitoneum

Entsprechend der Stadieneinteilung nach Bell, modifiziert nach Walsh (s. Tab.1), wurden keine Fälle des Pneumoperitoneums im Stadium II der NEC nachgewiesen. Im Stadium III hingegen waren 11 der 17 Kinder betroffen, was 64,7% entspricht.

	NEC-Stadium II (n=31)		NEC-Stadium III (n=17)	
	absolut	in %	absolut	in %
Pneumotosis intestinalis	22	71	14	82,4
Luft im Pfortadersystem	24	77,4	9	53
Pneumoperitoneum	0	0	11	64,7

Tab. 4: Auffälligkeiten in der Bildgebung nach Gruppen aufgeführt

n: Gruppenstärke

4.5 Gewichtsentwicklung

Das Gewicht der Kontrollgruppe wuchs im Beobachtungszeitraum von 15 Tagen konstant von durchschnittlich 1521 g (450-3100 g) auf 1749 g (530-4000 g) im Mittel an. Das entspricht einem Gewichtszuwachs von 15,2 g pro Tag. Es ließen

sich keine Sprünge oder plötzliche Abfälle beobachten (s. Abb. 8). Die maximale Gewichtszunahme pro Tag beträgt 2,3%.

Die Vergleichsgruppe der Erkrankten im NEC-Stadium II startet mit einem höheren Ausgangsgewicht von 1877,6 g (670-2926 g) in den Beobachtungszeitraum. Zunächst fällt das Gewicht bis zum Tag -4 (4 Tage vor Verdacht auf NEC) auf 1793,3 g (615-2960 g) ab, um jedoch am Tag -3 wieder 1867 g (600-3070 g) zu erreichen, was mit dem Ausgangsgewicht vergleichbar ist. Vom Tag -1 bis Tag +1 zeichnet sich ein Plateau ab mit Werten von 1918 g (565-3200 g), 1919,7 g (555-3200 g) und 1918,4 g (745-3230 g). Das Maximum mit 2083,8 g (810-3360 g) wird am dritten Tag nach Verdachtsäußerung erreicht. Am darauffolgenden Tag fällt das Gewicht auf 2008,1 g (710-3486 g) leicht ab und steigt danach ungleichmäßig, mit leichten Schwankungen bis auf 2075,8 g (790-3740 g) am Ende des Beobachtungszeitraums, an (s. Abb.8). Der maximale Gewichtszuwachs pro Tag beträgt 4,4% (von Tag 1 auf Tag 2), die maximale Gewichtsreduktion zum Vortag 3,8% (am Tag -3).

Am Tag 0 verloren 12 der 31 Kinder (38,7%) an Gewicht.

Das Ausgangsgewicht 7 Tage vor der Erkrankung beläuft sich in der Gruppe des NEC-Stadiums III auf durchschnittliche 1122,1 g (405-2230 g). Bereits einen Tag später wiegen die Kinder im Mittel mit 1241,1 g (450-2280 g) über 120 g (10,6%) mehr, was auch gleichzeitig den maximalen prozentualen Gewichtszuwachs im Beobachtungszeitraum darstellt. In den folgenden 3 Tagen wird ein Plateau aufrecht erhalten bei Werten von 1241 g (450-2280 g), 1234 g (420-2230 g) und 1241 g (410-2200 g), um dann stetig und konstant über die nächsten 5 Tage einen Anstieg bis zum Maximum von 1565 g (600-3080 g) am Tag 1 nach Verdachtsäußerung auf eine NEC zu erreichen. Nach einem Abfall des Durchschnittswertes um 7,7% auf 1445,4 g (395-2245 g) am Tag 2, kann ein erneuter Gewichtsanstieg bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes auf 1583,5 g (385-2300 g) verzeichnet werden.

Insgesamt konnte bei 2 der 17 Kinder im NEC-Stadium III ein Gewichtsverlust am Tag 0 beobachtet werden, was 11,8% entspricht.

Von Tag -1 auf Tag 0 zeigt sich im NEC-Stadium III eine mediane Gewichtsabweichung von 4,2% (-5,2 bis +21,2%), diese beträgt im NEC-Stadium II +0,1% (-5,8 bis +4,1%). Die Gewichtsabweichung in der Kontrollgruppe beträgt +0,1% (-0,7 bis +4,3%). Im Stadium III zeigen 36%, im Stadium II 0% und in der Kontrollgruppe 4% der Kinder eine Gewichtszunahme von über 5%.

In den zahlreichen p-Wert-Berechnungen (s. Tab 5) kristallisierten sich keine Signifikanzen unter den Messwerten heraus.

Tag	Kontrollgruppe (n=48)			NEC-Stadium II (n=31)			NEC-Stadium III (n=17)		
	TG in g	¹⁾	p	TG in g	¹⁾	p	TG in g	¹⁾	p
-3	1555,8 (440-3190)			1867 (600-3070)			1340,4 (410-3150)		
-2	1580,3 (440-3190)	1,6%	0,1	1855,3 (585-3120)	-0,7%	0,5	1401,5 (440-3100)	4,6%	0,1
-1	1616,8 (470-3160)	2,3%	0,52	1918,1 (565-3200)	3,4%	0,1	1435 (410-3080)	2,4%	0,09
0	1618,6 (480-3100)	0,1%	0,25	1919,7 (555-3200)	0,1%	0,65	1495 (450-3080)	4,2%	0,29
1	1648,8 (550-3050)	1,9%	0,18	1918,4 (745-3230)	4,4%	0,12	1565 (600-3080)	4,7%	0,08
2	1665,8 (550-3160)	1,0%	0,15	2002,5 (740-3280)	4%	0,32	1445,4 (395-2245)	-7,7%	0,28
3	1666,8 (500-3130)	0,1%	0,57	2083,8 (810-3360)	4%	0,06	1478,8 (425-2200)	2,3%	0,35

Tab. 5: durchschnittliche Gewichtsentwicklung in Gramm (g) nach Gruppen

TG: Tagesgewicht

¹⁾ prozentuelle Veränderung des Gewichtes zum Vortag

p: statistischer p-Wert

n: Gruppenstärke

Tag 0: Tag bei Verdacht auf NEC

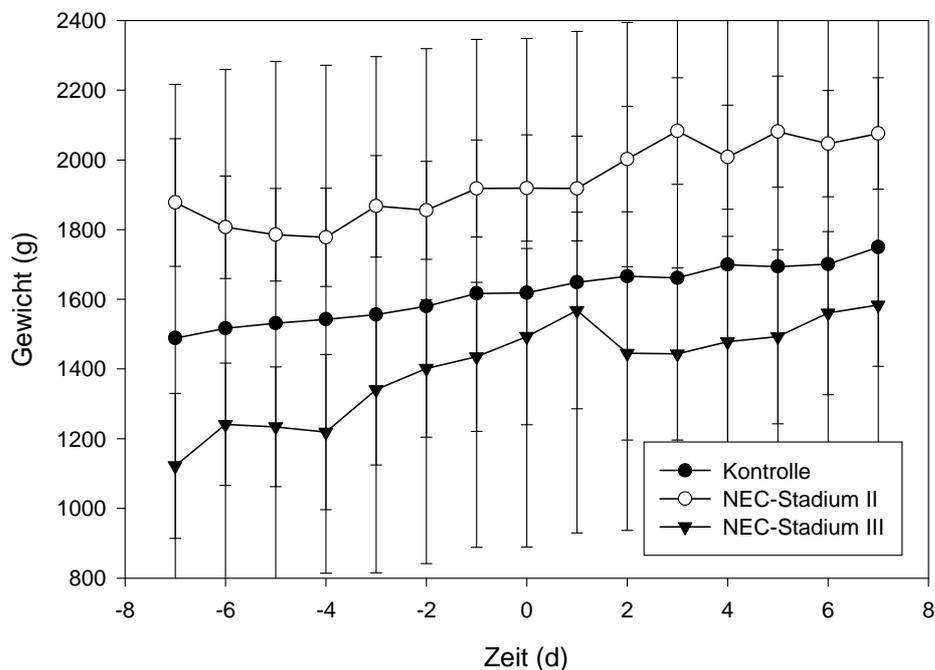


Abb. 8: Gewichtsentwicklung in Gramm (g) pro Tag (d)

4.6 Flüssigkeitszufuhr

Der Ausgangswert am Anfang des Beobachtungszeitraumes der Gruppe mit NEC-Stadium II liegt im Mittel bei 133,2 ml/kg Körpergewicht (KG) in 24 Stunden (72-211 ml/kg KG/24h). Über die darauffolgenden 2 Tage bleibt dieser nahezu konstant mit durchschnittlichen 129,2 ml/kg KG/24 Stunden (h) (80-153 ml/kg KG/24h) 5 Tage vor der Verdachtsäußerung. Vom Tag -5 bis zum Tag -2 gibt es einen konstanten Zuwachs in der Flüssigkeitsversorgung mit einem mittleren Maximum von 174,7 ml/kg KG/24h (84-235,8 ml/kg KG/24h) zwei Tage vor Auffälligwerden der Kinder. Am Tag -1 ist die Zufuhr mit durchschnittlichen 171,8 ml/kg KG/24h (105-207 ml/kg KG/24h) noch vergleichbar hoch, fällt dann deutlich bis auf ein Minimum von 74,1 ml/kg KG/24h (40-151 ml/kg KG/24h) am 1. Tag nach der Verdachtsäußerung ab. Im Verlauf der darauffolgenden 6 Tage des Beobachtungszeitraumes wird die Flüssigkeitszufuhr kontinuierlich bis auf mittlere 112 ml/kg KG/24h (50-161 ml/kg KG/24h) wieder gesteigert.

Die Entwicklung der Flüssigkeitsversorgung im Stadium III der NEC ist ähnlich. Bei einem Ausgangswert von durchschnittlich 164,8 ml/kg KG/24h (75,6-258 ml/kg KG/24h) liegt dieser zwar höher als in der Vergleichsgruppe, bleibt jedoch bis zum Tag -2 weitgehend konstant. 2 Tage vor der Verdachtsäußerung beläuft sich die Flüssigkeitszufuhr im Mittel auf 158,6 ml/kg KG/24h (100-267 ml/kg KG/24h) und liegt somit leicht unter dem Wert der Gruppe NEC-Stadium II am gleichen Tag.

Bereits einen Tag vor dem Verdacht auf eine NEC wird die Flüssigkeitszufuhr in dieser Gruppe deutlich reduziert und liegt am Tag 0 nur noch bei durchschnittlichen 48,1 ml/kg KG/24h (30-88 ml/kg KG/24h). Das Minimum wird am darauffolgenden Tag erreicht und beträgt im Mittel 42,4 ml/kg KG/24h (33-78 ml/kg KG/24h). Von leichten Schwankungen abgesehen wird dieses Volumen relativ konstant über die nächsten 3 Tage gehalten. Am 4. Tag liegt der Durchschnitt in der Flüssigkeitsversorgung bei vergleichbaren 42,7 ml/kg KG/24h (31-81 ml/kg KG/24h). Ab diesem Zeitpunkt ist eine konstante Erhöhung in der Flüssigkeitszufuhr bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes zu verzeichnen, die bis auf mittlere 83,5 ml/kg KG/24h (68-134 ml/kg KG/24h) am 7. Tag ansteigt. Bei einem berechneten Wert für $p=0,2$ besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

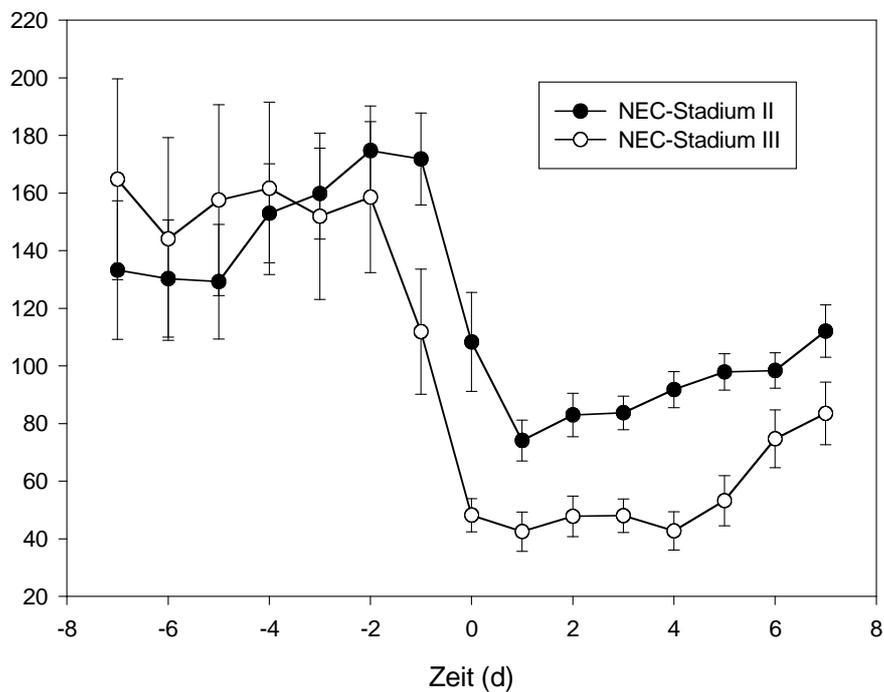


Abb. 9: Flüssigkeitszufuhr pro Tag (d)

KG: Körpergewicht

4.7 Relative Flüssigkeitsbilanz

Die relative Bilanz des Flüssigkeitshaushaltes im NEC-Stadium II wird 7 Tage vor der Verdachtsäußerung auf eine NEC mit durchschnittlichen 2,5 ml/kg KG pro Stunde (2-3 ml/kg KG/h) festgehalten. In den darauffolgenden Tagen schwankt die relative Flüssigkeitsbilanz zwischen 2-3 ml/kg KG/h und erreicht das Maximum am Tag -2 mit 3,4 ml/kg KG/h (1,3-4,6 ml/kg KG/h).

Bereits einen Tag vor dem Verdacht auf eine NEC nimmt die durchschnittliche relative Flüssigkeitsbilanz deutlich ab und liegt am Tag 0 bei 2 ml/kg KG/h (0,2-3,8 ml/kg KG/h), was an den darauffolgenden Tagen unverändert bleibt. Nach einem leichten Anstieg am dritten Tag auf mittlere 2,25 ml/kg KG/h (0,1-4,2 ml/kg KG/h) wird das Minimum mit 1,8 ml/kg KG/h im Mittel (0,4-3,7 ml/kg KG/h) am vierten Tag nach Verdacht auf eine NEC erreicht. Am fünften Tag steigt der durchschnittliche Wert der relativen Bilanz nochmal auf

2,5 ml/kg KG/h (0,4-4,3 ml/kg KG/h) an, um dann bis zum Ende des Beobachtungszeitraums langsam auf 2,1 ml/kg KG/h (0,6-3,4 ml/kg KG/h) abzufallen.

Im NEC-Stadium III fängt der Beobachtungszeitraum der relativen Bilanzierung der Flüssigkeit bei durchschnittlich 1,7 ml/kg KG/h (0,9-2,5 ml/kg KG/h) an, steigt schnell auf 3 ml/kg KG/h im Mittel (1,4-4,9 ml/kg KG/h) schon am nächsten Tag an und behält auch am 3. Beobachtungstag (Tag -5) das Niveau bei. Nach einem deutlichen Abfall am Tag -4 auf mittlere 2,3 ml/kg KG/h (1,9-2,6 ml/kg KG/h), entsteht am Tag -2 und -1 ein Plateau mit dem Maximum von durchschnittlich 3,5 ml/kg KG/h (2,2-5,9 ml/kg KG/h).

Am Tag der Verdachtsäußerung (Tag 0) sinkt die relative Flüssigkeitsbilanz stark ab (2 ml/kg KG/h (1,2-2,8 ml/kg KG/h)), liegt am nächsten Tag im Mittel bei 1,6 ml/kg KG/h (0,2-4,6 ml/kg KG/h) und erreicht am dritten Tag nach Verdacht auf eine NEC das Minimum von 1,4 ml/kg KG/h im Schnitt (0,1-3,3 ml/kg KG/h). Darauf folgend steigt sie leicht schwankend wieder an und schließt den Beobachtungszeitraum, ebenso wie die Gruppe im NEC-Stadium II, bei 2,1 ml/kg KG/h (0,2-5,6 ml/kg KG/h) ab.

Bei einem im t-Test errechneten Wert von $p=0,58$ liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor.

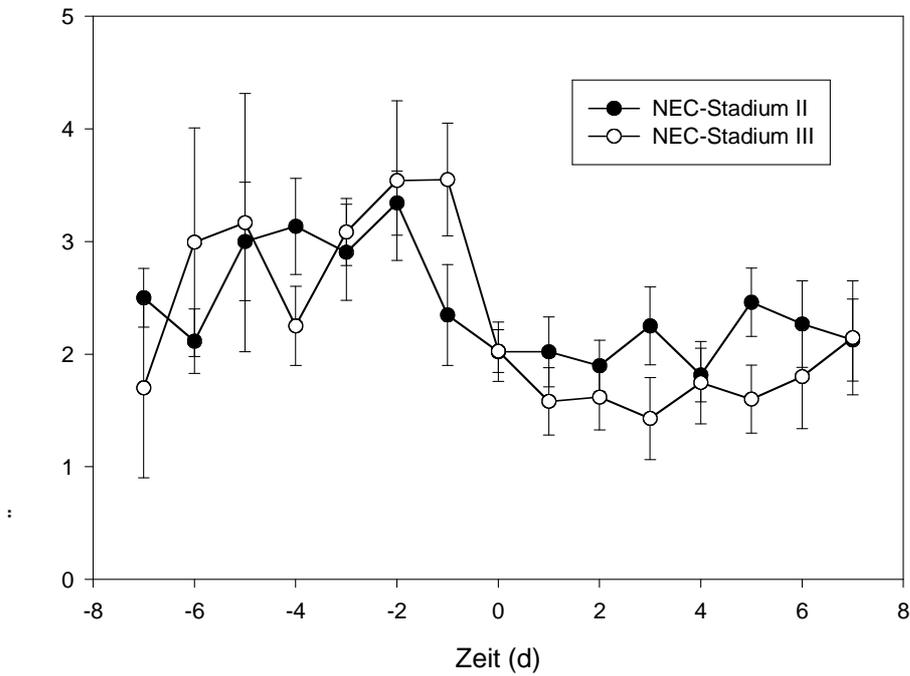


Abb. 10: relative Flüssigkeitsbilanz in ml in Abhängigkeit vom Gewicht und von der Zeit

KG: Körpergewicht

5. DISKUSSION

5.1 Patientenkollektiv

Bei dem Patientenkollektiv dieser retrospektiven Fall-Kontroll-Studie handelt es sich um 48 Kinder, die an einer NEC im Stadium II oder III erkrankt waren und um 48 Kinder, die gematched der Kontrollgruppe zugeteilt wurden. Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Kontrollgruppe (1521 g) wurde zwischen dem der Gruppe im NEC-Stadium II (im Mittel 1878 g) und der Gruppe im NEC-Stadium III (im Mittel 1122 g) angesiedelt und weicht um 145 Gramm vom Mittelwert aller erkrankten Kinder (1666 g) der beiden Gruppen ab.

Das durchschnittliche Gestationsalter der Gruppen weicht um 3 Tage voneinander ab. Die erkrankten Kinder kamen im Durchschnitt mit 216 Tagen (169-280 Tage) auf die Welt, die Kontrollgruppe mit 219 (167-258 Tage).

In mehreren Studien [6; 9; 25] wurde ein Vorherrschen des männlichen Geschlechtes unter den Erkrankten von bis zu 80% beschrieben. Bei einer Verteilung von 23:25 (m:w) konnte dies in unserer Studie nicht bestätigt werden.

Mit einer Mortalitätsrate von 10,4% liegt diese Studie deutlich unter dem Durchschnitt von 20%-62% [13; 39; 57]. Das lässt sich zum einen durch die intensive Betreuung und bestmögliche technische Ausstattung an einem Perinatalzentrum eines Universitätsklinikums mit Maximalversorgung erklären, so dass die durchschnittliche Mortalitätsrate im Vergleich zu den statistischen Werten verschoben wird. Zum anderen muss die kontinuierliche Optimierung der Früherkennung und Behandlung mit in Betracht gezogen werden.

5.2 Klinische Auffälligkeiten

Die Häufigkeit des Auftretens bestimmter klinischer Zeichen in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung zeichnete sich erwartungsgemäß ab. Im NEC-Stadium

III waren die Symptome durchweg prozentual häufiger vertreten oder stärker ausgeprägt. Am Beispiel der Abwehrspannung der Bauchdecke wird das Fortschreiten der Erkrankung an der Häufigkeit des Auftretens eines klinischen Zeichens deutlich. Während hier 32,3% der Patienten im NEC-Stadium II auffällig wurden, waren es im NEC-Stadium III bereits 94,1%.

Die einzige auffällige Diskrepanz ist auf den ersten Blick in der Kategorie „Blut im Stuhl“ zu beobachten, da im NEC-Stadium II 64,5% der Kinder mit blutigem Stuhl beschrieben wurden, im Stadium III waren es jedoch nur noch 52,9%. Da dies gleichzeitig auch eines der ersten klinischen Zeichen für eine NEC ist [2; 54] und bereits im I. Stadium beobachtet wird [8; 58], scheint es widersprüchlich zu sein, dass die Inzidenz mit dem Fortschreiten der Erkrankung abnimmt. Dies lässt sich jedoch mit der zunehmenden Darmträgheit und daher geringerer bis sogar ausbleibender Stuhlausscheidung bei schwer erkrankten Kindern erklären. Es ist anzunehmen, dass bei Kindern ohne Ausscheidung dementsprechend kein Blut beobachtet und dokumentiert werden konnte.

Letztlich lässt sich anhand unserer Studie die Beobachtung von Harms et al. [25] bestätigen. Harms zeigte mit seiner Arbeitsgruppe auf, dass jedes an einer NEC erkrankte Kind im Krankheitsverlauf mit den typischen klinischen Zeichen auffällig wurde. Auch in unserer Studie wies jedes erkrankte Kind intestinale Beschwerden in unterschiedlicher Ausprägung auf.

5.3 IL-8

IL-8 ist ein Zytokin, das im Zusammenhang mit Entzündungen und insbesondere im Zusammenhang mit der NEC bereits vielfach erfolgreich untersucht wurde [37], jedoch hat es sich als diagnostisches Kriterium nicht an allen Kliniken und Krankenhäusern durchgesetzt. So lässt sich erklären, warum nur bei 44 der 48 erkrankten Kinder die IL-8-Konzentration im Plasma dokumentiert wurde. Die 4 nicht erfassten Kinder wurden aus peripheren Krankenhäusern mit bereits

gestellter Diagnose an die Universitätskinderklinik Tübingen verlegt. Der früheste erfasste IL-8-Wert wurde am Tag -1 dokumentiert.

Die in dieser Studie erhobenen Daten unterstützen weitestgehend die Studie von Edelson et al. [15], der zufolge unter anderem die IL-8 Plasmakonzentration im NEC-Stadium III durchgehend höher ist als im Stadium II. Dies konnten wir ebenfalls zeigen, da die Kontrollgruppe im Mittel ein IL-8 von 26,6 pg/ml (10-60 pg/ml) am Tag 0 aufwies und die Gruppe NEC-Stadium II mit durchschnittlichen 854,6 pg/ml (11-5890 pg/ml) deutlich höher lag; im NEC-Stadium III wurden Werte um 9484,3 pg/ml (184-25400 pg/ml) gemessen (s. Abb. 4; Abb. 5). Unsere Studie konnte höchstsignifikante Unterschiede mit jeweils $p < 0,0001$ zwischen den einzelnen Gruppen am Tag 0 nachweisen. Die Abbildung 5 stellt eindrücklich die im gesamten Beobachtungszeitraum durchgehend deutlich erhöhten IL-8-Werte des Stadiums III im Vergleich zum Stadium II dar.

Desweiteren kommen Edelson et al. zu dem Schluss, dass im NEC-Stadium III das IL-8 seinen maximalen Plasmaspiegel 24 Stunden nach Ausbruch der Erkrankung erreicht. An dieser Stelle ist die Definition des Zeitpunktes zu dem die Krankheit ausbrach schwierig. In der vorliegenden Studie wurde derjenige Tag als Tag 0 definiert, an dem der Verdacht auf eine NEC geäußert wurde. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Erkrankung verspätet bzw. unter Umständen zunächst fälschlicherweise diagnostiziert worden sein kann, so dass der Diagnosezeitpunkt der NEC nicht mehr dem Zeitpunkt des Ausbruches der Erkrankung entspricht.

Nach unserer Definition wurde in Gruppe NEC-Stadium II das Maximum der IL-8 Plasmakonzentration am Tag 0 mit 755,6 pg/ml (10-5890 pg/ml) gemessen. Die Gruppe im NEC-Stadium III erreichte ihr Maximum von durchschnittlichen 11873,2 pg/ml (159-36195 pg/ml) am Tag 1 und somit vergleichbar 24 Stunden nach Verdacht auf bzw. Ausbruch einer NEC.

Eine der Schlussfolgerungen von Edelson et al. ist, dass das IL-8 aufgrund seines verzögerten Maximums im Blut und der hochsignifikanten Differenz zwischen den Stadien als geeigneter Parameter angesehen werden kann, um

eine Prognose zum Schweregrad des Verlaufs der Erkrankung NEC abzugeben. Die vorliegende Studie hat diese Ergebnisse im vollen Umfang bestätigt und kann sich der Schlussfolgerung anschließen.

Eine Studie von Harris et al. [27] beschäftigte sich mit der Frage, inwiefern anhand von Zytokin-Werten zwischen einer bakteriellen Infektion und einer SIRS unterschieden werden kann. Eines der Ergebnisse bestand darin, dass eine hohe Korrelation zwischen der Zytokin-Konzentration im Blut und der Letalität der Kinder bestand. Demnach starben diejenigen Kinder, die auch die höchsten IL-8-Konzentrationen aufwiesen.

5 der in dieser Studie eingeschlossenen 48 erkrankten Kinder verstarben. Ein Kind wurde aus einem auswärtigen Krankenhaus an die Universitätskinderklinik Tübingen verlegt und wies eine lückenhafte Dokumentation auf, die leider nicht verwertet werden konnte. Die weiteren 4 Kinder stellen eine sehr geringe Fallzahl dar und sind daher kaum aussagekräftig. Dennoch verstarb das Kind mit dem höchsten gemessenen IL-8-Wert von 25400 pg/ml auch in unserer Studie. Das zweite verstorbene Kind wies am Erkrankungstag eine IL-8-Konzentration in den oberen 25% mit 5890 pg/ml auf. Die anderen 2 Kinder (1111 pg/ml; 248 pg/ml) jedoch lagen deutlich unter dem Mittelwert (3234,8 pg/ml).

Die von uns erhobenen Werte weisen sowohl im Stadium II, wie auch im Stadium III, einen sehr auffälligen Anstieg der IL-8-Konzentration am dritten Tag auf. Da es sich um einen einmaligen Sprung in den Werten handelt, wäre von einer Störgröße auszugehen. Allerdings scheint es unwahrscheinlich, dass sich der gleiche Fehler in beiden Gruppen am gleichen Beobachtungstag eingeschlichen hat, umso mehr wenn man von $n=15$ bzw. $n=29$ ausgeht. Durch die genaue Überprüfung der einzelnen Messwerte sind Ausreißer ausgeschlossen worden. Das CRP weist keinen solchen Sprung in den Werten am dritten Tag auf, was eine postoperative Reaktion oder ein erneutes Aufflammen der Erkrankung weitestgehend unwahrscheinlich macht, zumal der Anstieg auch im Stadium II

nachweisbar ist, was jedoch keinen operativen Zusammenhang laut Definition haben kann.

Die Gruppe im NEC-Stadium II erreichte zwar ebenfalls am dritten Tag ihr durchschnittliches Gewichtsmaximum. Es ist jedoch stark spekulativ hier einen kausalen Zusammenhang zu vermuten, zumal das Gewichtsmaximum im Stadium III bereits am ersten Tag nach Verdacht auf eine NEC erreicht wird.

5.4 CRP

Im Vergleich zur Kontrollgruppe stieg das CRP in unserer Studie sowohl im Stadium II als auch im Stadium III im gesamten Verlauf signifikant an, diese Beobachtung wurde in der Vergangenheit bereits von zahlreichen Arbeitsgruppen gemacht [5; 26]. Harms et al. [26] beobachteten den CRP-Anstieg insbesondere in den Tagen 2-4 nach Diagnose der Erkrankung. In diesem Zeitraum verzeichneten wir zwar bereits wieder eine langsame Abnahme der CRP-Konzentration (s. Abb 7), jedoch war der signifikante Unterschied zwischen den beiden von uns beobachteten Stadien in diesem Zeitfenster am größten. Das jeweilige Maximum in den beiden Stadien wurde in der vorliegenden Studie bereits nach 48 Stunden erreicht und nicht erst nach 72, wie von Muenzenmaier et al. [41] postuliert. Allerdings konnte der maximal signifikante Unterschied ($p=0,04$) zwischen den beiden Stadien erst nach 72 Stunden nachgewiesen werden. Dieser Unterschied am 3. Tag erlaubt eine Prognose zum weiteren Verlauf der NEC und eine Abschätzung des Schweregrades der Erkrankung. Dieses Ergebnis entspricht in vollem Umfang den Beobachtungen der Arbeitsgruppe um Srinivasjois.

Srinivasjois et al. [55] untersuchten die Vorhersagbarkeit des Verlaufs einer NEC anhand von Laborparametern und kamen zu dem Schluss, dass sich die CRP-Konzentration im NEC-Stadium II und NEC-Stadium III 72 Stunden nach Diagnostizierung einer NEC hochsignifikant unterscheidet ($p=0,001$). Dies bewog

sie zu dem Schluss, dass die Höhe des CRP-Spiegels im Blut 72 Stunden nach Diagnosestellung einen zuverlässigen Parameter darstellt, um zu prognostizieren, ob eine NEC im Verlauf chirurgisch oder konservativ behandelt werden muss.

Allerdings wird deutlich, dass diese prognostische Aussage nicht vor dem dritten Tag getroffen und daher nur bedingt bzw. erst spät in die Prognosebildung eingebunden werden kann. Denn am Tag der Erkrankung besteht zwar ein hochsignifikanter Unterschied ($p=0,0001$) zwischen den CRP-Spiegeln der Kontrollgruppe und der Gruppe im NEC-Stadium III, was die frühe Schlussfolgerung zulässt, dass eine Infektion vorliegt, da jedoch der Unterschied zwischen den beiden Stadien zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant ist ($p=0,3$), ist eine Prognosestellung anhand des CRP-Spiegels, im Gegensatz zur IL-8-Plasmakonzentration, zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.

Zu einem vergleichbaren Schluss kamen auch Muenzenmaier et al. in ihrer Studie [41], demnach selbst das hochsensible CRP (hsCRP) in Sensitivität und Sensibilität dem IL-8 bei „early onset“ Infektionen unterliegt.

Somit können wir die Ergebnisse von Malgorzata et al. [36] mit dieser Studie unterstützen und postulieren, dass das IL-8 im Vergleich zum CRP als Parameter sowohl zur Diagnose als auch zu Verlaufskontrolle besser geeignet ist.

Eine spannende und beachtenswerte Beobachtung unserer Studie war der frühe Anstieg des CRP in dem gesamten von uns erhobenen Beobachtungszeitraum vor der Verdachtsäußerung oder Diagnosestellung einer NEC.

Bereits 3 Tage vor der Diagnosestellung scheinen 7 Kinder klinisch auffällig gewesen zu sein, so dass ein CRP bestimmt wurde. 3 der Kinder entwickelten im Verlauf eine NEC im Stadium III und wiesen am Tag -3 leicht erhöhte Werte auf (0,9-3,0 mg/dl), bei 4 der Kinder wurde 3 Tage später eine NEC im Stadium II diagnostiziert, hier war bei nur einem der Kinder der CRP-Wert >1 mg/dl.

Am Tag -2 wurden die wenigsten dieser Werte nachkontrolliert, insgesamt zeigten sich aber bei 5 von 11 weiteren untersuchten Kindern bereits 2 Tage vor der Verdachtsäußerung auf eine NEC erhöhte Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei 25 Kindern wurde ein Tag vor der Diagnose ein CRP-Wert erhoben, 12 davon waren zum Teil deutlich erhöht. Die bereits dargestellten und zahlreich erforschten biochemischen Eigenschaften des CRP lassen den Rückschluss auf eine frühe Ausschüttung nicht zu. Vielmehr stellt sich die Frage: Hätte bei diesen Kindern eine bereits vorliegende Infektion klinisch früher bemerkt und diagnostiziert werden können?

5.5 Gewicht

Das hauptsächliche Augenmerk dieser Studie lag darauf zu untersuchen, ob der von Morag et al. [39] beschriebene Gewichtssprung bei erkrankten Kindern im NEC-Stadium III am Tag der Diagnosestellung auch an unserer Klinik beschrieben und somit als ein Früherkennungsmarker in Kombination mit dem IL-8 eingesetzt werden kann.

Um die Daten vergleichen zu können, wurde unsere Studie nach dem Beispiel von Morag et al. aufgebaut. Somit haben wir ebenfalls 17 Kinder im NEC-Stadium III beobachtet und eine Kontrollgruppe gesucht mit der, wie in der Studie beschrieben, nach Gestationsalter, Geburtsgewicht und darüber hinaus nach Lebensalter und Geschlecht „matched pairs“ gebildet wurden. Für die Datenerhebung wurde eine Tabelle erstellt, die alle von Morag et al. beschriebenen Parameter enthielt (Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht, Standardlaborparameter, Gewichtsverlauf und Flüssigkeitshaushalt) und diese durch weitere Parameter ergänzt, die von uns für diese Studie als sinnvoll erachtet wurden (z.B.: IL-8, CRP, Kreatinin, klinische Auffälligkeiten, radiologische Zeichen).

Um den Einschluss von Kindern mit fälschlicherweise diagnostizierter NEC zu vermeiden, haben sich Morag et al. dazu entschlossen, nur Kinder im NEC-Stadium III in die Studie einzuschließen. Wir haben parallel dazu eine Gruppe im

NEC-Stadium II in unsere Studie aufgenommen, da die Diagnose zuverlässig durch Labor- und radiologische Untersuchung gesichert wurde. Die Intention dahinter war, zu untersuchen, ob der postulierte Gewichtssprung auch im früheren Stadium zu finden ist und schon hier prädiktiv eingesetzt werden kann und falls ja, ob vom Ausmaß der Gewichtszunahme auf den Schweregrad der Erkrankung und des Krankheitsverlaufes geschlossen werden kann.

Desweiteren wählten wir den gleichen beschriebenen Beobachtungszeitraum von +/- 7 Tagen und setzten ebenfalls den Tag 0 als den Tag der Verdachtsäußerung auf eine NEC fest. Da dieser Zeitraum zum Beobachten von Laborparametern aus unserer Sicht als ungeeignet erschien, haben wir diesen auf -3 bis +7 Tage reduziert, da die Entzündungsparameter mehr als 3 Tage vor dem Ausbruch der Erkrankung meist nicht bestimmt wurden.

Eine weitere Parallele ergab sich bei dem Zeitpunkt des Erkrankungsausbruchs, dieser fand sowohl bei Morag et al. wie auch in unserer Studie nach durchschnittlich 19 Lebenstagen statt.

Der auffällige Gewichtsunterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen NEC-Stadium II (durchschnittlich 1878 g) und NEC-Stadium III (durchschnittlich 1122 g) lässt sich durch die Tatsache erklären, dass nur 2 (11,8%) der 17 Kinder im NEC-Stadium III nach der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche zur Welt kamen und über 2500 g wogen. 12 (70,6%) hingegen wurden bereits vor der vollendeten 33. Schwangerschaftswoche geboren und wiesen alle ein Geburtsgewicht unter 1500 g auf, 8 (47,1%) der Kinder lagen sogar deutlich unter 1000 g. Somit besteht in dieser Gruppe eine erhöhte Frühgeburtlichkeit und eine extreme Unreife der Kinder, die das niedrige Gewicht in Korrelation mit der stärker ausgeprägten Erkrankung erklärt. Im NEC-Stadium II kamen 48,4% der Kinder mit einem Gewicht von über 1500 g auf die Welt, 19,4% wogen mehr als 2500 g.

Auch in der Literatur wird darauf hingewiesen, dass die Frühgeburtlichkeit und die damit einhergehende Unreife des Neugeborenen einen prädisponierenden

Faktor für eine NEC darstellt. So haben mehrere Arbeitsgruppen gezeigt, dass mit fallendem Geburtsgewicht die Inzidenz der NEC zunimmt [1; 6; 22; 31; 44].

Morag et al. beschreiben in ihrer Arbeit einen Gewichtssprung von 5,1% im NEC-Stadium III, der zwischen Tag -1 und Tag 0 beobachtet wurde. Der Gewichtszuwachs der Kontrollgruppe wird mit 1,2% angegeben. Die Arbeitsgruppe verweist auf ein höchstsignifikantes Ergebnis mit einem $p=0,002$. Dieses Ergebnis wird von den Autoren als ein möglicher prädiktiver Faktor für den baldigen Ausbruch einer NEC angesehen. In der Tatsache, dass keines der von Morag et al. untersuchten Kinder zwischen Tag -1 und Tag 0 an Gewicht verlor, wird ein negativ prädiktives Zeichen von den Autoren gesehen.

In unserer Untersuchung an dem Patientenkollektiv der Universitätskinderklinik Tübingen konnten wir diese Ergebnisse nicht bestätigen.

Vom Tag -1 auf Tag 0 nahmen die Kinder im NEC-Stadium III im Durchschnitt lediglich 4,2% (-5,2 bis +21,2%) zu. Die Signifikanzberechnung zur Kontrollgruppe ergab ein $p=0,29$ und somit keinen signifikanten Unterschied. Zwei der 17 Kinder (11,8%) in dieser Gruppe verloren sogar Gewicht, was ebenfalls den Ergebnissen von Morag et al. und dem vermuteten negativen prädiktiven Faktor widerspricht. Das Gewichtsmaximum erreichten die Kinder im Durchschnitt am Tag +1 und nahmen im Mittel 4,7% an Gewicht im Vergleich zum Vortag zu. Das entspricht auch der maximalen erreichten Gewichtszunahme im Beobachtungszeitraum. Der berechnete p-Wert von 0,08 kann als Trend angesehen werden, bleibt jedoch ohne Bedeutung, denn zu diesem Zeitpunkt ist die Erkrankung bereits erkannt und die Diagnose der NEC durch Labor und radiologische Untersuchungen gesichert worden.

In dem von uns ebenfalls untersuchten NEC-Stadium II sind die Ergebnisse noch weniger unterstützend für die Arbeit von Morag et al. Hier betrug der Gewichtsanstieg vom Tag -1 auf Tag 0 lediglich 0,1% (-5,8 - +4,1%) mit einem $p=0,65$ im Vergleich zur Kontrollgruppe. 12 der 31 Kinder (38,7%) verloren

Gewicht an diesem Tag. Der maximale Gewichtsanstieg von 4,4% im Vergleich zum Vortag konnte am Tag +2 verzeichnet werden, das Maximum wurde sogar erst am Tag +3 erreicht. Insgesamt macht dies es unmöglich einen prädiktiven oder negativ prädiktiven Faktor im Gewichtsverlauf zu beschreiben.

Die Auswertung der Daten im NEC-Stadium II kann zum einen als aussagekräftiger erachtet werden, da in diese Gruppe 31 Kinder eingeschlossen werden konnten, im Vergleich zu 17 Kindern im NEC-Stadium III. Zum Anderen jedoch kann man kritisieren, dass der Effekt einer Gewichtszunahme, ebenso wie diverse klinische Zeichen, sich erst im fortgeschrittenen Stadium vermehrt oder verstärkt äußern könnten. Hier ist allerdings zu beachten, dass ausgeprägter Aszites als eines der Definitionskriterien des Stadiums III nach Bell [8] gilt und somit ein explizit mit Stadium III korrelierter Gewichtssprung primär nicht als prädiktiver Faktor angesehen werden könnte, sondern lediglich als Symptom der Krankheit. Eine weitere Möglichkeit für den raschen Gewichtsanstieg kann die zugeführte Therapie in Form von Flüssigkeit sein.

Da in unserer Studie insgesamt nur in 36% der Fälle im NEC-Stadium III ein Gewichtssprung von über 5%, wie bei Morag et al. beschrieben, beobachtet werden konnte, kann diesem Parameter weder eine Sensitivität noch eine Spezifität zugeschrieben werden. Im NEC-Stadium II hatte keines der Kinder mehr als 5% Gewicht zugenommen. Somit bleibt zu überlegen, ob der dramatische Gewichtsanstieg einzelner Kinder im NEC-Stadium III (bis zu 21,2%) nicht einzig Aszites oder einem ausgeprägten Capillary-leak-Syndrom zuzuschreiben ist, da im Stadium II keinerlei Anzeichen für solche Veränderungen zu beobachten waren. Von Sonntag et al. [53] wurde bereits 1998 beschrieben, dass jedes 5. Kind mit einer fortgeschrittenen NEC ein Capillary-leak-Syndrom aufweist. Dies würde in Verbindung mit der Annahme von Aszites im NEC-Stadium III die Zahl von 36% der Kinder mit beachtlicher Gewichtszunahme erklären, ebenso wie den im Durchschnitt geradezu nicht vorhandenen Gewichtszuwachs (0,1%) im NEC-Stadium II.

Die von uns erhobenen Daten zur Flüssigkeitszufuhr und relativen Flüssigkeitsbilanz weisen eine erwartungsgemäße Entwicklung im Verlauf der Krankheit auf. Die Flüssigkeitszufuhr wird laut Behandlungsschema nach Diagnosestellung deutlich reduziert, die Flüssigkeitsbilanz sinkt krankheitsbedingt zwar ab, ist jedoch im Durchschnitt zu keinem Zeitpunkt im negativen Bereich, so dass eine Wassereinlagerung weitestgehend ausgeschlossen werden kann.

Morag et al. berichten in ihrer Studie vom identischen Flüssigkeitsmanagement in der NEC-Gruppe und der Kontrollgruppe, allerdings wurde keine Flüssigkeitsbilanzierung erhoben, so dass Wassereinlagerungen nicht ausgeschlossen werden können.

5.6 Korrelation zwischen IL-8, CRP, Gewichtsentwicklung und Letalität

Es lässt sich keine direkte Korrelation zwischen den Parametern IL-8, CRP, Gewichtsentwicklung und Letalität feststellen.

Über das Kind mit dem maximalen CRP unter den 5 verstorbenen Kindern lassen sich leider aufgrund einer sehr lückenhaften Dokumentation keine weiteren Erkenntnisse gewinnen. Das einzige Kind unter den vier gut dokumentierten, verstorbenen Kindern, das einen Gewichtssprung von über 5% aufwies, zeigte zeitgleich den geringsten CRP-Wert (2,6 mg/dl) und einen IL-8-Wert im Mittelfeld. Das Kind mit dem höchsten IL-8 (25400 pg/ml) hingegen verlor sogar an Gewicht von Tag -1 auf Tag 0.

In Anbetracht der Tatsache, dass 5 Kinder verstarben und nur 4 aufgrund der Daten ausgewertet werden konnten, kann die Stichprobe nicht als repräsentativ gewertet werden.

6. SCHLUSSFOLGERUNG

In der vorliegenden Studie konnte die Gewichtsentwicklung nicht als prädiktiver Faktor bestätigt werden, da zu keinem Zeitpunkt und in keiner Gruppe ein signifikanter Gewichtssprung verzeichnet werden konnte.

Am Tag der Erkrankung konnte ausschließlich bei dem IL-8 eine zuverlässige diagnostische und prädiktive Fähigkeit nachgewiesen werden. Somit ist es der einzige zur Zeit bekannte zuverlässige Parameter, in Verbindung mit dem klinischen Erscheinungsbild, bei der Früherkennung der NEC.

Ab dem dritten Tag der Erkrankung findet sich in der Höhe des CRP im Plasma ein weiterer, späterer Parameter zur Abschätzung der Schwere und des Verlaufs der NEC. Eventuell wäre weiter zu untersuchen, inwiefern frühe oder routinemäßige CRP Kontrollen diagnostisch zur Früherkennung wertvoll sein könnten.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Die frühe Diagnose der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) ist schwierig. Ein sensitiver, jedoch nicht spezifischer Parameter ist die Erhöhung von IL-8. Eine Arbeitsgruppe beschreibt einen Gewichtssprung um mehr als 5% am Tag vor dem klinischen Erscheinungsbild der NEC (von Tag -1 auf Tag 0) als prädiktiven Faktor [39].

Die aufgestellte Arbeitshypothese war, dass ein Gewichtssprung um mehr als 5% am Tag vor dem klinischen Verdacht (Tag -1 auf Tag 0) in Verbindung mit einer Erhöhung des Plasma-IL-8 prädiktiv für eine NEC ist. Eine IL-8-Erhöhung korreliert positiv mit dem Stadium der NEC.

In diese retrospektive Fall-Kontroll-Studie (n=96) wurden von 2002 bis 2009 48 Kinder mit einer diagnostisch gesicherten NEC eingeschlossen. Täglich dokumentiert und in einem Zeitraum von 15 Tagen (Tag -7 bis Tag +7, Tag 0 entspricht dem geäußerten Verdacht auf eine NEC) erhoben wurden: Gewicht, gesamte, orale, parenterale Nahrungszufuhr und Ausscheidung. Die Kinetik von IL-8 und CRP wurde über 11 Tage (Tag -3 bis Tag +7) verfolgt. Die Stadieneinteilung erfolgte nach Bell. Folgende Gruppen wurden gebildet: Eine nach Gestationsalter, Gewicht, Lebensalter und Geschlecht „gematchte“ Kontrollgruppe (unbestätigter Verdacht auf nosokomiale Infektion), Gruppe NEC-Stadium II und Gruppe NEC-Stadium III.

Alle 31 Kinder mit NEC-Stadium II wurden konservativ behandelt, ein Kind verstarb. Im NEC-Stadium III wurden alle 15 Kinder chirurgisch versorgt, 4 verstarben. In die Kontrollgruppe wurden 48 Kinder eingeschlossen. Von Tag -1 auf Tag 0 zeigte sich im NEC-Stadium III eine mediane Gewichtsabweichung von +4,2% (-5,2 bis +21,2%), diese betrug im NEC-Stadium II +0,1% (-5,8 bis +4,1%). Die Gewichtsabweichung in der Kontrollgruppe betrug +0,1% (-0,7 bis

+4,3%). Im Stadium III zeigten 36%, im Stadium II 0% und in der Kontrollgruppe 4% der Kinder eine Gewichtszunahme von über 5%.

Sowohl am Tag -1 als auch am Tag 0 stieg das IL-8 signifikant an (NEC III (6561,4 pg/ml (40-31546 pg/ml)) vs. Kontrolle: $p=0,0001$), NEC II (326,7 pg/ml (40-1447 pg/ml)) vs. Kontrolle: $p=0,006$; Kontrollgruppe: 38,9 pg/ml (10-150 pg/ml)). Bei allen Kindern mit NEC war ein CRP-Anstieg auf Tag 1 zu beobachten.

Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Gewichtszunahme zwischen den NEC-Gruppen und der Kontrollgruppe, auch wenn einzelne Kinder z.T. eine dramatische Gewichtszunahme von Tag -1 auf Tag 0 zeigten. Die beschriebene Gewichtszunahme von über 5% zeigte sich nur in 36% der Fälle im NEC-Stadium III. Somit können wir diese anhand unserer Daten nicht als geeignetes diagnostisches Kriterium für die NEC bestätigen.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Atkinson SD, Tuggle WD, Tunell WP
Hypoalbuminemia may predispose infants to necrotizing enterocolitis
J Pediatr Surg. 1989;24(7):674-6
2. AWMF-Leitlinie
Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische
Intensivmedizin
Bakterielle Infektion bei Neugeborenen 02/2006
3. Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL
Neutrophil-activating-peptide 1 / Interleukin-8, a novel cytokine that
activates neutrophils
J Clin Invest. 1989;84:1045-49
4. Baggiolini M, Dewald M, Moser B
Interleukin-8 and related chemotactic cytokines: CXC and CC chemokines
Adv Immunol. 1994;55:97-179
5. Baruti Gafurri Z, Pascarizi H, Zhubi B, Begolli L, Topciu V
The importance of determining procalcitonin and C reactive protein in
different stages of sepsis
Bosn J Basic Med Sci. 2010;10(1):60-4
6. Becker H
Pathomorphologie der nekrotisierenden Enterocolitis
Acta Chirurgica Austriaca. 1983;53:29-30
7. Beeby PJ, Jeffery H
Risk factor for necrotizing enterocolitis: the influence of gestational age
Arch Dis Child. 1992;67:432-5
8. Bell MJ, Ternberg JL, Feiging RD
Neonatal necrotizing enterocolitis: Therapeutic decisions based upon
clinical staging
Ann Surg. 1978;187:1- 7
9. Berger G, Schwarze R
Die nekrotisierende Enterokolitis des jungen Säuglings
Schweiz Med Wschr. 1973;103:813-6

10. Birk D, Berger D, Limmer J, Berger HG
Is the elimination of endotoxin and cytokines with continuous lavage an alternative procedure in necrotizing enterocolitis?
Acta Paediatr Suppl. 1994;396:24-6
11. Bosse U, Abel HT, Bannert N, Schulz H, Köditz H
Die nekrotisierende Enterokolitis des Neugeborenen. Pathogenetische Risikofaktoren in einer 3-Jahres-Analyse
Monatsschr Kinderheilkd. 1993;141:602-6
12. Casey BM, McIntire DD, Levenko KJ
The continuing value of the apgar score for the assessment of newborn infants
N Engl J Med. 2001;344(7):467-71
13. Crissinger KD, Ryckman FC, Flake A, Ballstreri WF
Necrotizing enterocolitis: epidemiologic, clinical and pathologic features
In: Faranoff A, Martin R (Hrsg), *Neonatal- Perinatal Medicine- Diseases of the Fetus and Infant*
Mosby Edinburgh 1997;1333-44
14. Demestre X, Ginovart G, Figueras-Aloy J, Porta R, Krauel X, Garcia-Alix A, Raspall F
Peritoneal drainage as primary management in necrotizing enterocolitis: a prospective study
J Pediatr Surg. 2002;37(11):1534-9
15. Edelson MB, Bagwell CE, Rozycki HJ
Circulating Pro- and Counterinflammatory Cytokine Levels and Severity in Necrotizing Enterocolitis
Pediatrics. 1999;103:766-71
16. Fasoli L, Turi RA, Spitz L, Kiely EM, Drake D, Pierro A
Necrotizing enterocolitis: extent of disease and surgical treatment
Pediatr Surg. 1999;34(7):1096-9
17. Finnstroem O, Olausson PO, Sedin G, Serenius F
The swedish national prospective study on extremely low-birthweight (ELBW) infants
Acta Paediatr. 1997;86(5):503-11
18. Franz AR, Steinbach G, Pohlandt F
Interleukin 8 (IL-8) is a sensitive marker for early-onset bacterial infections (EOBI) and nosocomial bacterial infections (NBI) in preterm infants
Pediatr Res. 1997;42:401

19. Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F
Reduction of Unnecessary Antibiotic Therapy in Newborn Infants Using Interleukin-8 and C-Reactive Protein as Markers of Bacterial Infections
Pediatrics. 1999;104:447-53
20. Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G
Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants
Pediatr Infect Dis J. 1999;18(8):666-71
21. Georgeson KE, Breaux CW Jr
Outcome and intestinal adaptation in neonatal short-bowel syndrome
J Pediatr Surg. 1992;27:344-50
22. Gobet R, Sacher P, Schwöbel MG
Surgical procedures in colonic strictures after necrotizing enterocolitis
Acta Paediatr Suppl. 1994;396:77-79
23. Gregory H, Young J, Schroder JM, Mrowietz U, Christophers E
Structure determination of a human lymphocyte derived neutrophil activating peptide (LYNAP)
Biochem Biophys Res Commun. 1988;151(2):883-90
24. Griffiths DM, Forbes DA, Pemberton PJ, Penn IA
Primary anastomosis for necrotizing enterocolitis: a 12-year experience
J Pediatr Surg. 1989;24:515-18
25. Harms K, Lüdtkke FE, Lepsien G, Speer CP
Necrotizing enterocolitis: symptomatology, diagnosis and therapeutic consequences
Langenbecks Arch Chir. 1994;379(5):256-63
26. Harms K, Lüdtkke FE, Lepsien G, Speer CP
Ideopathic Intestinal Perforations in premature Infants without evidence of necrotizing enterocolitis
Eur J Pediatr Surg. 1995;5:30-33
27. Harris MC, D'Angio CT, Gallagher PR, Kaufman D, Evans J, Kilpatrick L
Cytokine Elaboration in Critically Ill Infants with Bacterial Sepsis, Necrotizing Enterocolitis, or Sepsis Syndrome: Correlation with Clinical Parameters of Inflammation and Mortality
J Pediatr. 2005;147:462-8

28. Heird WC, Gomez MR
Total parenteral nutrition in necrotizing enterocolitis
Clin Perinatol. 1994;21(2):425-36
29. Hofman FN, Bax NM, Van Der Zee DC, Kramer WL
Surgery for necrotising enterocolitis: primary anastomosis or enterostomy?
Pediatr Surg Int. 2004;20(7):481-3
30. Illing P, Hecker WC, Holzere KH, v. Kooten HJ
Die operative Therapie der neonatalen nekrotisierenden Enterokolitis
Chirurg. 1991;62:42-6
31. Kanto WP, Wilson R, Breat GL
Perinatal events and necrotizing enterocolitis in premature infants
Am J Dis Child. 1987;141:167-9
32. Khan RA, Mahajan JK, Rao KL
Spontaneous intestinal perforation in neonates: is surgery always indicated?
Afr J Paediatr Surg. 2011;8(2):249-51
33. Koletzko B
Referenzwerte
In: Koletzko B (Hrsg), Kinder- und Jugendmedizin
13. Aufl. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007;U3
34. Limmer J, Gortner L, Kelsch G, Schütze F, Berger D
Diagnosis and treatment of necrotizing enterocolitis: A retrospective evaluation of abdominal paracentesis and postoperative lavage
Acta Paediatrica. 1994;396:65-9
35. Lindley IJ, Westwick D, Kunkel SL
Nomenclature announcement- the chemokines
J Immunol today. 1993;14:24
36. Malgorzata A
Inflammatory Mediators for the Diagnosis and Treatment of Sepsis in Early Infancy
Pediatric Research. 2006;59(3):457-61
37. Markel TA, Crisostomo PR, Wairiuko GM, Pitcher J, Tsai BM, Meldrum DR
Cytokines in Necrotizing Enterocolitis
Shock. 2006;25(4):329-37

38. Martich GD, Danner RL, Ceska M, Suffredini AF
Detection of interleukin-8 and tumor necrosis factor in normal humans after intravenous endotoxin: the effect of anti-inflammatory agents
J Exp Med. 1991;173:1021-4
39. Morag I, Goldman M, Kuint J, Heyman E
Excessive Weight Gain as a Possible Predictor of Necrotizing Enterocolitis in Premature Infants
Isr Med Assoc J. 2007;9:24-7
40. Morgan JL, Shochat SJ, Hartman GE
Peritoneal drainage as primary management of perforated NEC in the very low birth weight infant
J Pediatr Surg. 1994;9(2):310-5
41. Muenzenmaier M, Depperschmid M, Gille C, Poets CF, Orlikowsky TW
C-Reactive Protein, Detected with a Highly Sensitive Assay, in Non-Infected Newborns and Those with Early Onset Infection
Transfus Med Hemother. 2008;35:37-41
42. Niemeyer C, Flontho C
Hämatologische Erkrankungen
In: Koletzko B (Hrsg), Kinder- und Jugendmedizin
13. Aufl. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007;271-94
43. Obladen M
Necrotizing Enterocolitis-150 Years of Fruitless Search for the Cause
Neonatology. 2009; 96:203-10
44. Pearse RG, Robertson NRC
Infection in the newborn, necrotizing enterocolitis
In: Robertson NRC (Hrsg), Textbook of Neonatology
Churchill Livingstone, Edinburgh, London 1987;752-60
45. Pierro A, Hall N
Surgical treatments of infants with necrotizing enterocolitis
Semin Neonatol. 2003; 8(3):223-32
46. Rampton JW
The football sign
Radiology. 2004;231(1):81-2
47. Redl H, Schlag G, Bahrami S, Schade U, Ceska M, Stutz P
Plasma neutrophil-activating peptide-1/interleukin-8 and neutrophil elastase in a primate bacteremia model
J Infect Dis. 1991;164(2):383-88

48. Redl H, Schlag G, Bahrami S, Dinges HP, Schade U, Ceska M
Markers of endotoxin related leukocyte activation and injury mechanisms
Prog Clin Biol Res. 1991;367:83-100
49. Ricketts RR
Surgical treatment of necrotizing enterocolitis and the short bowel
syndrome
Clin Perinatol. 1994;21:365-87
50. Schimpl G, Höllwarth ME, Fötter R, Becker H
Late intestinal strictures following successful treatment of necrotizing
enterocolitis
Acta Paediatr Suppl. 1994;396:80-3
51. Schröder JM, Mrowietz U, Morita E, Christophers E
Purification and partial biochemical characterization of a human monocyte-
derived neutrophil-activating factor that lacks IL-1 activity
J Immunol. 1987;139:3474-83
52. Snyder CL, Gittes GK, Murphy JP, Sharp RJ
Survival after necrotizing enterocolitis in infants weighting less than 1000g
J Pediatr Surg. 1997;32(3):434-7
53. Sonntag J, Wagner MH, Waldschmidt J, Wit J, Obladen M
Multisystem organ failure and capillary leak syndrome in severe
necrotizing enterocolitis of very low birth weight infants
J Pediatr Surg. 1998;33(3):481-4
54. Speer J, Gahr M
Die nekrotisierende Enterokolitis
In: Speer J (Hrsg), Pädiatrie
Springer Medizin Verlag Heidelberg 2001:218-20
55. Srinivasjois R, Nathan E, Doherty D, Patole S
Prediction of Progression of definite necrotising enterocolitis to need for
surgery or death in preterm neonates
J Maternal Fetal Neonatal Med. 2010 Feb 26. [Epub ahead of print]
56. Steinbach G
CRP, LBP and IL-8 in haemolysed whole blood in the monitoring of
intensive care patients
Clin Chem Lab Med. 2001;39(9):A73

57. Vaughan WG, Grosfeld JL, West K, Scherer LR, Villamizar E, Rescorla FJ
Avoidance of stomas and delayed anastomosis for bowel necrosis: The clip and drop back technique
J Pediatr Surg. 1996;31(4):542-5
58. Walsh DF, Kliegman RM
Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria
Pediatr Clin North Am. 1986;33:179-201
59. Walsh MC, Kliegman RM, Hack M
Severity of Necrotizing enterocolitis: Influence on outcome at 2 years of age
Pediatrics. 1998;84(4):808-81
60. Willi H
Über eine bösartige Enteritis bei Säuglingen des ersten Trimenons
Ann Pediatr. 1944;162:87-112
61. Ylppö A
Pathologie der Frühgeborenen einschließlich der ‚debilen‘ und ‚lebensschwachen‘ Kinder
In: Pfaudler M, Schlossmann A (Hrsg): Handbuch der Kinderheilkunde
4. Aufl. Vol 1, Vogel Verlag Berlin 1931;87-112

DANKSAGUNG

Hiermit bedanke ich mich ganz besonders bei Herrn Professor Dr. med. Christian F. Poets, in dessen Abteilung diese Arbeit in einer angenehmen Atmosphäre entstanden ist. Ich danke für die beachtenswert zügige, hilfreiche und außerordentlich konstruktive Korrektur und Kritik, die mich sehr weiter gebracht hat.

Ich danke Dr. med. Felix Neunoegger für die initial gute Betreuung und die umfangreiche Hilfe bei den statistischen Auswertungen.

Ebenfalls für die Betreuung und Unterstützung möchte ich mich bei Prof. Thorsten Orlikowsky bedanken.

Überalles dankbar bin ich meinen lieben Freundinnen Sarah Bosen, Janina Kant und Bettina Lange für die zeitraubenden und aufwändigen Korrekturen dieser Arbeit. Ich danke euch vielmals für euer Engagement, die Zeit, die Mühe und die Geduld, die ihr aufgebracht habt, um mich zu unterstützen.

Mama, ich danke Dir dafür, dass du mir immer mit Rat, Tat, einem offenem Ohr und sehr viel Liebe zur Seite stehst, bei allem was ich mache.

Abschließend möchte ich meinem Vater danken, der dies alles für mich erst möglich gemacht hat.

Papa, ich bin Dir unendlich dankbar dafür, dass Du Dein Leben in Russland aufgegeben hast, um mir eine bessere Zukunft zu ermöglichen. Dafür, dass Du mich hast meinen Weg gehen lassen im Vertrauen, dass ich weiß wo ich hin will. Danke, dass Du mich still bei allem unterstütz hast und mir den Weg geebnet hast, damit ich heute da sein kann, wo ich bin!

LEBENS LAUF

HELENA JANSEN

Geburtsdatum: 24. Januar 1985 in Omsk, Russland

Nationalität: deutsch

Ausbildung

10/10 – 06/12	CHARITÉ UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN Praktisches Jahr
07/06/2012	2. Staatsexamen
10/05 – 10/10	EBERHARD KARLS UNIVERSITÄT TÜBINGEN Humanmedizin
08/07	1. Staatsexamen
08/96 – 05/05	LESSING-GYMNASIUM KÖLN Deutsch – Englisches bilinguales Abitur

Famulaturen und klinische Erfahrung

09/10 - 12/10	KIYUMBAKIMU CHILDREN VILLAGE ORPHANAGE, UGANDA ehrenamtliche Entwicklungshilfe
08/08 – 08/10	KLINISCH-ANATOMISCHES INSTITUT TÜBINGEN Hilfswissenschaftliche Kraft
04/10 – 05/10	UNIVERSITÄTSKINDERKLINIK TÜBINGEN Studentischer Tutor auf der kardiologischen Station
08/09 – 09/09	KINDERCHIRURGIE UNIVERSITÄTSKLINIKUM TÜBINGEN Famulatur
02/09 – 04/09	HUTT VALLEY DHB HOSPITAL, WELLINGTON, NEUSEELAND Famulatur; Plastic, Maxillofacial and Burns Unit
08/08 – 09/08	OBLASTNAJA BOLNIZA (KREISKRANKENHAUS) OMSK, RUSSLAND Famulatur; Pädiatrische Abteilung
10/07 – 03/08	UNIVERSITÄTSAUGENKLINIK TÜBINGEN Hilfswissenschaftliche Kraft