

# Das Frühgeborene

*H. Müller*

- 41.1 Gastroenterologische Probleme – 712**
  - 41.1.1 Nekrotisierende Enterokolitis (NEK) – 712
  - 41.1.2 Mekoniumobstruktion – 715
  - 41.1.3 Invagination – 716
  - 41.1.4 Hypertrophe Pylorusstenose – 716
- 41.2 Ernährung bei bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) – 716**
- 41.3 Cholestase bei extrem früh Geborenen – 717**
  - Literatur – 718**

## 41.1 Gastroenterologische Probleme

Die anatomische Struktur des Gastrointestinaltrakts ist mit der 20. Schwangerschaftswoche ausgereift. Dies trifft jedoch bei Weitem für die Mehrzahl seiner vielfältigen Funktionen – u. a. Regulation von Motilität und propulsiver Peristaltik, Volumenkapazitäten von Magen und Darm, digestive Aufgaben auf exokriner und mukosaler Ebene, lokale humorale und zelluläre Immunität, intestinale Perfusion – nicht zu. Zudem besteht verständlicherweise eine erhöhte mechanische Vulnerabilität des gesamten Magen-Darm-Trakts. Dies kann leicht zu funktionellen, entzündlichen und mechanischen Irritationen führen. Die nekrotisierende Enterokolitis steht dabei unter Würdigung der klinischen Bedeutung an vorderster Stelle.

### 41.1.1 Nekrotisierende Enterokolitis (NEK)

Die nekrotisierende Enterokolitis ist die klinisch wichtigste gastrointestinale Erkrankung des Neugeborenen, vor allem des Frühgeborenen. Selbst in der leichten Form stellt sie stets eine Notfallsituation dar. Neben schweren perakuten entzündlichen Veränderungen der Darmwand entstehen **Koagulationsnekrosen**, z. T. mit Perforationen. Betroffen sind vor allem das terminale Ileum und das angrenzende Kolon. Es kann aber der gesamte Gastrointestinaltrakt von der Erkrankung erfasst werden. Bislang gibt es keine eindeutige ätiologische Erklärung für die NEK, gleichwohl sind eine Reihe von pathogenetischen Risikofaktoren bekannt. Die Beschwerden können von Magenentleerungsstörungen und einem ausladenden Abdomen bis hin zu foudroyanten und letalen Verläufen reichen. Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach der Schwere der Erkrankung: Nahrungskarenz, Entlastung des Gastrointestinaltrakts, antibiotische Therapie bis zur operativen Revision des betroffenen Darmabschnitts. Die Mortalität ist hoch, insbesondere bei extrem früh Geborenen.

#### ■ Epidemiologie

Das Auftreten der NEK weist periodische und geographische Schwankungen auf, was auf einen möglichen Einfluss pathogener Erreger, aerober und anaerober Bakterien wie auch Viren vermuten lässt. Die durchschnittliche Häufigkeit der NEK zwischen 0,5 und 3 pro 1000 Geburten und bei etwa 15 % bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500 g. Die Inzidenz ist seit etwa 20 Jahren unverändert, allerdings bei gleichzeitiger Zunahme des relativen Anteils an extrem früh Geborenen. Diese sind von der NEK am häufigsten betroffen. Gemessen am NEK-Stadium  $\geq$ II liegt die Inzidenz bei 11 % für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von 401–750 g, 9 % bei einem Geburtsgewicht von 751–1000 g, 6 % bei einem Geburtsgewicht von 1001–1250 g und 4 % bei einem Geburtsgewicht von 1251–1500 g (Schnabl et al. 2008).

Das durchschnittliche **Manifestationsalter** der NEK steht in einem umgekehrten Verhältnis zum Gestationsalter, es liegt bei 20 Lebenstagen für Frühgeborene mit einem Gestationsalter von <30 Schwangerschaftswochen, bei etwa 14 Lebens-

tagen für Frühgeborene von 31–33 Schwangerschaftswochen und bei 5,4 Tagen bei Geburt nach der 34. Schwangerschaftswoche; bei Termingeborenen manifestiert sich die NEK meist bereits in den ersten 3 Lebenstagen (Springer et al. 2002). Bei Reifgeborenen erhöht sich das Risiko einer NEK durch eine placentare Insuffizienz der Mutter mit daraus resultierender verminderter fetaler Perfusion. Zudem sind reife Neugeborene mit NEK häufig von primären Erkrankungen wie peripartaler Asphyxie, Atemnotsyndrom, kongenitalen zyanotischen Herzfehlern, Polyglobulie, Stoffwechselstörungen oder intrauteriner Dystrophie betroffen.

➤ Die Mortalität der NEK ist insbesondere bei extrem früh Geborenen sehr hoch und schwankt im Gesamtkollektiv zwischen 25 % und 30 %.

#### ■ Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der NEK ist absolut ungeklärt. Dagegen wurden aufgrund epidemiologischer Daten und experimenteller Tierversuche eine Vielzahl **pathogenetisch fördernder Faktoren** belegt. Bei der Entstehung der NEK spielen die Unreife des Darms, die Besiedlung mit pathogenen Erregern, die reaktive Freisetzung von Entzündungsmediatoren und möglicherweise Ernährungsfaktoren jeweils eine entscheidende Rolle.

#### ■ Intestinale Unreife

Das Zusammenspiel von intraluminalen Milieu, intestinaler Motilität, entsprechender bakterieller Besiedlung, mukosaler Barrierefunktion und adäquater biochemischer Entzündungsreaktion ist bei Frühgeborenen aufgrund der Unreife äußerst vulnerabel und eröffnet pathogenen **Erregern** wie auch exogenen **Toxinen** Möglichkeiten des Eintritts in das Gewebe. Die unzureichende gastrale Protonensekretion sowie die noch nicht gewährleisteteste peptische und tryptische Aktivität pankreatischer und mukosaler Enzyme erleichtern die Passage und die Kolonisation pathogener Erreger im Magen-Darm-Trakt. Die noch unregulierte Motilität begünstigt die abschnittsweise Akkumulation von Gasen und eine bakterielle Fehlbesiedlung. Zudem ermöglicht die bei Frühgeborenen erhöhte Darmwandpermeabilität die Gewebepenetration höhermolekularer, u. U. toxischer Substanzen und Erreger in das Gewebe und den Blutkreislauf.

#### ■ Intestinales mikrobiologisches Milieu

Die intestinale mikrobielle Besiedlung von Frühgeborenen unterliegt vielfältigen endogenen und exogenen biologischen und biochemischen Einflüssen. Die für ein reifes Neugeborenes übliche postpartale Besiedlung mit einer der mütterlichen entsprechenden Flora ist bei Frühgeborenen meist gestört. Zum Teil ist dies durch die oben genannten Faktoren der intestinalen Unreife begründet, kann aber auch primär bedingt sein. So tritt die Kolonisation mit Bifidusbakterien bei Frühgeborenen deutlich verzögert ein. Andererseits beeinflussen das Milieu der Intensivstationen, die Form der enteralen Ernährung mit der Möglichkeit der bakteriellen Kontamination und die häufig erforderliche antibiotische Therapie nicht unwesentlich die intestinale Kolonisation und

begünstigen die **Selektion pathogener Erreger**. Damit ist es nicht verwunderlich, dass die epidemiologischen Daten die These einer bakteriellen Infektion im Rahmen der NEK unterstützen.

#### ■ ■ Immunreaktion

Zunehmende Beachtung finden die Freisetzung endogener **Entzündungsmediatoren** und deren Rolle im Rahmen der fortgeschrittenen NEK. Proinflammatorische Mediatoren wie Tumor-Nekrose-Faktor, Plättchenaktivitätsfaktoren und Endotoxinlipopolysaccharide konnten gemeinsam mit Prostaglandinen, Zytokinen, Interleukinen und Stickoxid (NO) bei NEK-Fällen im Vergleich zu Kontrollgruppen in deutlich höheren Konzentrationen und Aktivitäten nachgewiesen werden (Hsueh et al. 2003). Zumindest theoretisch könnte dies die zeitlichen Abläufe und das Ausmaß der foudroyant entstehenden Gewebenekrosen im fortgeschrittenen Stadium der NEK erklären. Therapeutische Konsequenzen ergeben sich daraus vorerst nicht, wären aber in Zukunft denkbar (Claud u. Caplan 2004).

#### ■ ■ Enterale Ernährung

Die Bedeutung der enteralen Ernährung für die Entstehung der NEK ist aktuell nicht definitiv geklärt und wird insbesondere in den USA sehr kontrovers diskutiert. Ausgangspunkt hierfür ist, dass ein Großteil der von einer NEK betroffenen Frühgeborenen zum Zeitpunkt der NEK-Manifestation enteral ernährt wird. Außerdem erkranken mit Muttermilch ernährte Frühgeborene seltener an einer NEK als mit einer Frühgeborenenmahlung gefütterte Kinder (Neu 2005). Dies gilt insbesondere, wenn den Frühgeborenen höhere Nahrungsvolumina angeboten werden (McGuire u. Anthony 2003). Andererseits konnte durch eine deutsche Interventionsstudie keine signifikante Korrelation zwischen der Frühfütterung und dem Auftreten der NEK nachgewiesen werden (Mihatsch et al. 2002).

#### ■ ■ Intestinale Perfusion

Im Gegensatz zu früheren Hypothesen hat sich die Annahme einer primär beeinträchtigten intestinalen Durchblutung als Kofaktor für die Entstehung der NEK nicht bestätigt (Anderson u. Kliegman 1991). Allerdings verursacht eine ausgeprägte systemische Hypoxämie eine **Vasokonstriktion** der intestinalen Gefäße mit lokaler Ischämie und Hypoxämie. Dies kann bei Persistenz der systemischen Hypoxämie zu sekundären Gewebenekrosen führen.

#### ■ Klinisches Bild

Das klinische Bild der NEK ist sehr variabel. Kennzeichnend sind das ausladende, gespannte Abdomen, blutige Stühle, Ileus sowie septischer Schock und Darmperforation. Die Symptome können schleichend auftreten, zunächst unspezifisch mit einer generellen Instabilität und ausladendem Abdomen sowie den in der nachfolgenden Übersicht dargestellten Krankheitszeichen. Andererseits gibt es auch aus absolut stabiler klinischer Situation heraus dramatisch einsetzende, innerhalb weniger Stunden letal endende Verläufe.

#### Symptomatik der NEK

- Gastrointestinale Initialsymptome:
  - Aufgetriebenes Abdomen
  - Nahrungsreste im Magen und Nahrungsintoleranz
  - Berührungsempfindlichkeit der Bauchdecke
  - Reduzierte Darmperistaltik
  - Stehende Darmschlingen, Darmatonie
- Extraintestinale Initialsymptome:
  - Temperaturinstabilität
  - Apnoe
  - Bradykardie
  - Periphere Minderperfusion
  - Irritabilität, Lethargie
- Gastrointestinale Symptome im Verlauf:
  - Gallige Reste im Magen
  - Erbrechen
  - Schleimig-blutige Stühle
  - Bauchdeckenrötung
  - Bauchdeckenphlegmone
- Extraintestinale Symptome im Verlauf:
  - Ateminsuffizienz
  - Arterielle Hypotension
  - Schock
  - Lethargie
  - Blutungsneigung

Die **Stadieneinteilung nach Bell** (■ Tab. 41.1; Walsh u. Kliegman 1986) spiegelt ungefähr den Ablauf der NEK wider. Allerdings ist das Stadium I äußerst unspezifisch und im eigentlichen Sinn nicht als Enterocolitis necroticans zu bezeichnen. Vielmehr ist es als ein Verdacht auf eine sich möglicherweise entwickelnde NEK zu deuten und Anlass, erste präventive Maßnahmen in die Wege zu leiten. Das Stadium II entspricht durch den Nachweis von Luft in der Darmwand einer NEK; eine intensivierete Überwachung sowie ergänzende diagnostische und konservativ-therapeutische Maßnahmen sind einzuweisen. Im Stadium III liegt der Befund eines perakuten Abdomens mit einer ausgeprägten systemischen Morbidität vor, die neben intensivmedizinischen Maßnahmen stets chirurgische oder das Abdomen entlastende Interventionen erfordert.

#### ■ Diagnostik

Die **bildgebende Diagnostik** ist für die Diagnosestellung einer NEK entscheidend. Auf der Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens ist zunächst eine unspezifische Dilatation von Dünn- und Dickdarmschlingen zu sehen, gelegentlich begleitet von einer leicht verdickten Darmwand. Pathognomonisch ist die Pneumatosis intestinalis mit schmalen linien- und/oder bläschenförmigen intramuralen Luft einschläüssen zwischen submuköser und subseröser Darmwandschicht. Meistens sind diese im rechten Unterbauch lokalisierbar, sie können aber ubiquitär auftreten. Die Luftblasen entsprechen Extravasaten von im Rahmen der intestinalen bakteriellen Gärung entstandenem Wasserstoff. Später lassen sich die Luftblasen im gesamten Pfortadersystem nachweisen. Der radiologi-

■ **Tab. 41.1** Nekrotisierende Enterokolitis, Stadieneinteilung nach Bell. Mod. nach McGuire u. Anthony 2003

Stadium	Intestinale Symptome	Systemische Symptome	Radiologischer Befund
IA	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Nahrungsreste im Magen</li> <li>– Aufgetriebenes Abdomen</li> <li>– Okkultes Blut im Stuhl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Temperaturinstabilität</li> <li>– Apnoe</li> <li>– Bradykardie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Normalbefund</li> </ul>
IB	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wie Stadium IA plus:</li> <li>– Sichtbares Blut im Stuhl</li> </ul>		
IIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wie Stadium IB plus:</li> <li>– Darmatonie</li> <li>– Berührungsempfindlichkeit der Bauchdecke</li> </ul>	Wie Stadium I	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ileus</li> <li>– Pneumatosis intestinalis</li> </ul>
IIB	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wie Stadium IIA plus:</li> <li>– Bauchdeckenphlegmone</li> <li>– Tumor im rechten Unterbauch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wie Stadium IIA plus:</li> <li>– Thrombozytopenie</li> <li>– Metabolische Acidose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wie Stadium IIA plus:</li> <li>– Luftblasen in der V. portae</li> <li>– Evtl. Aszites</li> </ul>
IIIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wie Stadium IIB plus:</li> <li>– Bauchdeckendistension</li> <li>– Diffuse Peritonitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wie Stadium IIB plus:</li> <li>– Arterielle Hypotonie</li> <li>– Bradykardie</li> <li>– Respiratorische und metabolische Acidose</li> <li>– Disseminierte intravasale Gerinnung</li> <li>– Neutropenie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wie Stadium IIB plus:</li> <li>– Umschriebener Aszites</li> </ul>
IIIB	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wie Stadium IIIA plus:</li> <li>– Darmperforation</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Wie Stadium IIIA plus:</li> <li>– Pneumoperitoneum</li> </ul>

sche Befund des Pneumoperitoneums belegt die stattgehabte Darmperforation. Sowohl die Pneumatosis intestinalis als auch insbesondere Gas im Portalsystem („champagne sign“) lässt sich sonographisch einfach nachweisen (Bell et al. 1978). Offensichtlich ist es durch die große akustische Impedanzdifferenz zwischen Gas und Gewebe möglich, bereits kleinste Gasmengen, welche radiologisch nicht erfassbar sind, sonographisch darzustellen. Weitere Vorteile der Sonographie sind die Darstellung und Lokalisation von Abszessen, Darmkonglomeraten und freier Flüssigkeit sowie deren Lokalisation für eine gesteuerte Probepunktion. Dennoch bleibt die radiologische Befundung das Diagnostikum der Wahl.

**Laborchemischen Untersuchungen** kommt hinsichtlich der Diagnosestellung keine Bedeutung zu. Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes, der Gerinnungsparameter, der Blutgasanalysewerte und der Bicarbonatkonzentration sind für die supportive medikamentöse Behandlung obligat. Dies gilt in gleicher Weise für mikrobiologische Untersuchungen. Leukopenie oder Leukozytose sowie später Neutro- und Thrombopenie, Anämie, metabolische Acidose und Hyponatriämie sind typische, aber unspezifische Laborbefunde.

➤ **Mikrobiologische Untersuchungen sind vor jeder antibiotischen Therapie obligat.**

■ **Differenzialdiagnostik**

Wenige Erkrankungen kommen aufgrund des Manifestationsalters als Differenzialdiagnose in der Frühphase der NEK infrage:

- neonatale Sepsis,
- intestinaler Volvulus,
- frühmanifestester M. Hirschsprung,
- Mekoniumobstruktion des Frühgeborenen.

Entscheidend sind das klinische Bild und die radiologische bzw. sonographische Diagnostik mit dem Nachweis von subseröser Luft in der Darmwand.

■ **Therapie**

Die therapeutischen Maßnahmen hängen entscheidend vom **Schweregrad** der Erkrankung ab. Richtet man sich nach den Bell-Stadien würden bei Grad I (Verdacht auf NEK) die Unterbrechung der enteralen Ernährung, die Magen-Darm-Entlastung durch eine Magen(ablauf)sonde, eine ausreichende parenterale Ernährung, eine antibiotische Therapie bei Verdacht auf eine bakterielle Infektion sowie eine Flüssigkeitsbilanzierung empfohlen werden. Bei NEK mit Pneumatosis intestinalis (Bell-Stadium II) sind die begonnenen Maßnahmen fortzuführen. In jedem Fall ist eine antibiotische Therapie zu beginnen. Elektrolyt- und Bicarbonatengleichungen sind sorgfältig zu überwachen und aktiv zu kompensieren. Bei Verstärkung der Symptomatik mit Perforationsgefahr oder stattgehabter Perforation (Bell-Stadium III) ist die Maximierung der kardiopulmonalen Therapie erforderlich und die Entscheidung über eine Operation zu treffen. Eine Indikation zur operativen Intervention ergibt sich zweifellos nach stattgehabter Darmperforation. Das operative Vorgehen nach Darmperforation besteht, wenn erforderlich, in einer sparsamen Resektion der nekrotischen Darmabschnitte mit Anlage eines Enterostomas oder, wenn möglich, in einer isolierten Enterostomie ohne Darmresektion.

Umstritten ist die Indikation für operative Eingriffe bei drohender Perforation, z. B. bei einer fixierten Darmschlinge auf mehreren Röntgenbildern, einem progredienten Bauchwanderythem oder einer persistierenden Acidose mit Thrombo- und Neutropenie. In diesen Fällen konnte bislang kein objektiver Vorteil nachgewiesen werden, weder für die

explorative Laparotomie noch für die peritoneale Parazentese mit Anlage einer Drainage (Merritt et al. 1984).

Die isolierte Peritonealdrainage zeigt prospektiv keine Vorteile gegenüber der offenen Laparotomie, kann aber in inoperablen Situationen als Alternative zur Laparotomie in Betracht gezogen werden (Rees et al. 2008).

Die präventive Gabe von Probiotika zur Prävention der NEK wird sehr kontrovers diskutiert. Eine ausreichende Evidenz für den generellen Einsatz von Probiotika scheint derzeit nicht gegeben zu sein. Insbesondere sind Fragen zu Stamm, Dosis und Therapiedauer in Abhängigkeit von lokalen Besonderheiten zu klären (Mihatsch et al. 2012; Alfaleh et al. 2011).

### ■ **Komplikationen**

Etwa 70 % der Patienten mit NEK überleben, von denen etwa die Hälfte länger währende Komplikationen erleidet. Die häufigsten Komplikationen nach NEK sind intestinale Strikturen und Kurzdarmsyndrom (► Abschn. 10.9).

**Strikturen** treten nach NEK mit einer Häufigkeit von 25 % auf. Sie entstehen unabhängig von Darmperforationen und sind vorwiegend im Colon descendens, im Sigma und im Colon transversum lokalisiert. Klinisch fallen die Kinder durch einen gestörten, volumenreduzierten Aufbau der enteralen Ernährung und die Zeichen einer intestinalen Obstruktion wie intermittierendes Erbrechen und gespanntes Abdomen auf. Diese Symptomatik tritt meist 2–3 Wochen nach dem akuten NEK-Ereignis ein. Die topographische Zuordnung der Strikturen erfolgt radiologisch durch eine Kontrastdarstellung des Darms, so dass die operative Resektion der jeweiligen Strikturen gezielt durchgeführt werden kann.

Die erhöhte Inzidenz einer postoperativ manifesten **Cholestase** wird auf den protrahierten enteralen Nahrungsaufbau zurückgeführt. Taurinhaltige Aminosäurenlösungen reduzieren dieses Risiko signifikant.

Langzeituntersuchungen zeigen zudem, dass Früh-/Neugeborene, welche wegen einer NEK einem operativen Eingriff unterzogen wurden, häufiger **entwicklungsneurologische Defizite** entwickeln (Rees et al. 2007; Schultzke et al. 2007).

### ■ **Todesursachen**

Die Mortalität bei NEK ist zu etwa gleichen Anteilen durch eine langstreckig ausgedehnte, „totale“ NEK (30–35 %), ein respiratorisches Versagen (30 %) und ein septisches Geschehen (30 %) sowie in 10 % der Fälle durch ein Multiorganversagen verursacht. Hierbei muss die in vielen Fällen bestehende extreme Frühgeburtlichkeit als Komorbiditätsfaktor berücksichtigt werden.

## 41.1.2 Mekoniumobstruktion

Die Mekoniumobstruktion des Frühgeborenen ist eine klinisch gut umschriebene Situation, welche durch die **fehlende oder unzureichende Mekoniumentleerung** in den ersten beiden Lebenswochen, insbesondere bei sehr unreifen Frühgeborenen, verursacht wird. Klinisch imponieren stehende Darmschlingen mit sichtbarer Mekoniumfüllung, ein verzög-

gerter enteraler Ernährungsaufbau und in der Folge Zeichen des tiefen mechanischen Ileus.

### ► **Die Perforationsgefahr ist hoch.**

#### ■ **Epidemiologie**

Es liegen keine exakten Zahlen zur Häufigkeit dieser Krankheitsentität vor. Allerdings mehren sich in den letzten Jahren sowohl die diesbezüglichen Publikationen als auch die persönlichen Erfahrungen und Berichte. Vornehmlich sind extrem früh Geborene betroffen, davon ein erheblicher Anteil mit **intrauteriner Wachstumsretardierung** (Garza-Cox et al. 2004).

#### ■ **Pathophysiologie**

Eine eindeutige ätiologische Zuordnung kann bislang nicht erbracht werden. Die vorliegenden wissenschaftlichen Daten weisen auf **Risiken** hin, welche einerseits mit einer prä- oder perinatalen intestinalen Minderperfusion verknüpft sind und andererseits zu einer intestinalen Motilitätsstörung des Frühgeborenen führen. Dazu zählen eine vorbestehende oder schwangerschaftsassozierte arterielle Hypertonie der Mutter, ein mütterlicher Diabetes mellitus sowie eine Hypermagnesiämie (Dimmitt u. Moss 2000; Garza-Cox et al. 2004). Möglicherweise kann auch eine erhöhte intestinale Wasserreabsorption des Frühgeborenen zur Eindickung des Mekoniums führen.

#### ■ **Klinisches Bild**

Die intestinale Obstruktion durch Mekonium tritt in den ersten 3 Lebenswochen auf, meist innerhalb der ersten 2 Wochen. In der Mehrzahl der Fälle wird zunächst ein **unregelmäßiger Mekoniumabgang** beobachtet, stets in kleinen Mengen und häufig nur nach rektaler Stimulation oder Applikation eines kristallinen Einlaufs. Parallel ist der Aufbau der enteralen Ernährung verzögert und muss aufgrund z. T. erheblicher Nahrungsreste im Magen intermittierend unterbrochen werden. Das Abdomen ist ausladend, mit stehenden Darmschlingen und tastbarer Mekoniumfüllung (Dimmitt u. Moss 2000; Garza-Cox et al. 2004; Vinograd et al. 1983).

Als **Komplikation** treten intestinale, meist Dünndarmperforationen auf. Diese Situation ist überproportional häufig mit einem Mikrokolon assoziiert. Nach erfolgreicher konservativer Therapie entwickeln sich der Nahrungsaufbau und die Reifung der intestinalen Funktion normal.

#### ■ **Diagnostik**

Neben dem klinischen Bild ist die **radiologische Diagnostik** wegweisend. Die Übersichtsaufnahme des Abdomens zeigt multiple stehende und erweiterte Darmschlingen bei gleichzeitig fehlender oder minimaler Luftfüllung des Rektums. Die Darmwand ist nicht verdickt. Die Kontrastdarstellung mit Gastrografin stellt die Mekoniumimpaktion dar, welche oftmals auch das Ileum betrifft.

#### ■ **Differenzialdiagnostik**

Neben dem M. Hirschsprung sind die zystische Fibrose und intestinale Atresien oder hochgradige Stenosen zu berücksich-

tigen. Auch an eine untypisch verlaufende nekrotisierende Enterokolitis im Initialstadium muss gedacht werden.

#### ■ Therapie

Frühzeitige **Einläufe**, zumindest initial mit Gastrografin, haben einen diagnostischen Wert und einen therapeutischen Effekt. Sie haben sich bei dieser Indikation als sicher erwiesen (Garza-Cox et al. 2004). In der Folge ist durchaus der Einsatz salinischer Lösung zur retrograden Darmspülung berechtigt. Parallel sollte auf eine adäquate Flüssigkeitszufuhr geachtet werden. Die Laparotomie ist nach Darmperforation und bei protrahierter Ileusituation als Folge der Mekoniumobstruktion im Ileum indiziert.

### 41.1.3 Invagination

Die Invagination bei Frühgeborenen ist ein seltenes, aber verzögert erkanntes Ereignis, da zunächst die Differenzialdiagnosen einer nekrotisierenden und einer infektiösen Enterokolitis gestellt und entsprechende therapeutische Maßnahmen ergriffen werden. Meist handelt es sich um Dünndarminvaginationen, welche sich nicht spontan lösen und zu einer **Darmischämie** mit Nekrose führen. Sie entgehen der konventionellen radiologischen Diagnostik, wobei die Dünndarminvaginationen mittels abdominaler Sonographie erkannt werden können. Die Lösung des Invaginats kann nur operativ erfolgen.

### 41.1.4 Hypertrophe Pylorusstenose

Die hypertrophe Pylorusstenose tritt bei Frühgeborenen mit einer ähnlichen Inzidenz auf wie bei jungen Säuglingen. Aufgrund häufiger kleiner Mahlzeiten fehlt das klassische Symptom des schwallartigen Erbrechens. Auch bleiben laborchemische Auffälligkeiten (Hypokaliämie, hypochlorämische Alkalose) lange kompensiert. Die Diagnose wird sonographisch anhand der typischen Morphologie gestellt. Die Maße von Pyloruslänge und -durchmesser korrelieren mit der Körperlänge. Konservative Therapieversuche sind vor der Pylorotomie indiziert.

## 41.2 Ernährung bei bronchopulmonaler Dysplasie (BPD)

Frühgeborene mit BPD weisen bereits im ersten Lebensmonat, aber auch im weiteren Verlauf ein signifikant reduziertes Wachstum und Gedeihen auf. Die Ursachen hierfür sind komplex. Sie bestehen einerseits in einem deutlich erhöhten Energiebedarf und gleichzeitig andererseits in der unzureichenden Versorgung mit Energie und Eiweiß. Letzteres ist auf Probleme bei der oral-enteralen Nahrungsaufnahme und der intestinalen Verwertung zurückzuführen.

#### ■ Epidemiologie

Bereits nach dem ersten Lebensmonat fallen Frühgeborene mit BDP im Vergleich zu Kontrollkollektiven durch ein **reduziertes Wachstum** sowie eine verminderte Fett- und Muskelmasse auf (Carlson 2004; de Regnier et al. 1996). Dies setzt sich im 1. Lebensjahr fort: Nach 12 Monaten sind sowohl Körperlänge und -gewicht als auch Kopfumfang, Fett- und Muskelmasse signifikant geringer als in entsprechenden Kontrollkollektiven (Huysman et al. 2003).

#### ■ Pathophysiologie

Es werden mehrere pathophysiologische Faktoren diskutiert, sowohl für die bereits nach wenigen Wochen bestehende Dystrophie als auch für die im Weiteren über das 1. Lebensjahr hinaus anhaltende Retardierung von Gewichtszunahme und Wachstum. Der Energiebedarf von Frühgeborenen mit BDP ist durch die vermehrte Atemarbeit bei verminderter Lungen-Compliance, die beschleunigte Herzfrequenz, intermittierende Entzündungsprozesse und Stress-Situationen sowie den Einsatz diverser Medikamente wie Xanthine deutlich erhöht (Denne 2001). Zugleich gelingt der Aufbau der enteralen Ernährung aufgrund der Morbidität bei BPD in den ersten Lebenswochen nur deutlich verzögert. Sowohl die digestiven als auch die resorptiven Funktionen des Gastrointestinaltrakts sind bei (extrem) früh Geborenen noch nicht voll ausgereift oder sekundär beeinträchtigt. Aufgrund der Langzeitbeatmung, der beeinträchtigten Atmungs- und Schluckkoordination, des gastroösophagealen Refluxes und/oder der verzögerten Magenentleerung kann sich das Erlernen der oralen Nahrungsaufnahme als schwierig und aufwendig erweisen. Nicht selten muss aus kardiopulmonalen Gründen eine Flüssigkeitsrestriktion eingehalten werden. Daraus resultiert in der Gesamtheit eine relativ niedrige Substrat- und Energiezufuhr (Carlson 2004; Huysman et al. 2003). Dennoch sollte bei jedem Risiko für die Entwicklung einer BPD zumindest ein Minimum an enteraler Ernährung erfolgen. Dies scheint der Entstehung einer BPD entgegenzuwirken (Wemhöner et al. 2011).

#### ■ Nährstoffbedarf

Evidenzbasierte Daten zur Ernährung von Frühgeborenen und Säuglingen mit BDP und Dystrophie liegen nicht vor. Der tägliche Energiebedarf ist im Vergleich zu nicht von einer BPD betroffenen Frühgeborenen um 25–30 % erhöht (Denne 2001). Er liegt durchschnittlich bei 140–150 kcal/kg KG und kann in Abhängigkeit vom aktuellen Gesundheitsstatus individuell stark schwanken (Huysman et al. 2003). Eine zügige **Steigerung der Kohlenhydrat- und Fettzufuhr** (bis zu 4 g/kg KG/Tag) sollte angestrebt werden und wirkt sich positiv auf die Entwicklung von Körperlänge und Gewicht im ersten Lebenshalbjahr aus (Brunton et al. 1998). Die jeweiligen Nährstoffkonzentrationen, sowohl bei parenteraler als auch bei enteraler Applikation, sind individuell zu ermitteln und hängen unmittelbar mit der Verträglichkeit und Verwertung von Kohlenhydraten und Fetten durch das Frühgeborene zusammen. Hyperglykämien und Hyperlipidämien werden bei simultaner Kortikosteroidtherapie oder im Rahmen von Infektionen und Stressepisoden beobachtet, insbesondere in den ersten Lebenswochen. Die

Erhöhung des Kohlenhydratanteils in der Nahrung führt bei milder BPD zu einem  $\text{CO}_2$ -Anstieg, allerdings ohne Einfluss auf die Lungenfunktion (Chessex et al. 1995). Analog führt die Erhöhung des Fettanteils in der Nahrung bei BPD zur Senkung der  $\text{CO}_2$ -Konzentration im Blut ohne Verbesserung der Lungenfunktion (Pereira et al. 1994). Der tägliche Proteinbedarf scheint unwesentlich von demjenigen von Frühgeborenen ohne BPD abzuweichen und sollte 3,5–4 g/kg KG betragen.

Besondere Beachtung gilt der Substitution von **Elektrolyten**. Dies gilt nicht nur für Kalzium und Phosphat, welche in Korrelation zur jeweiligen Urinausscheidung ergänzend zugeführt werden, sondern auch für Natrium und Chlorid unterhalb einer jeweiligen Serumkonzentration von 130 mval/l bzw. 90 mval/l. Die konsequente Ergänzung von Natrium hat einen positiven Einfluss auf den Gewichtsverlauf (Haycock 1993). Eine ausgeprägte Hypochlorämie ist mit einer schlechten Prognose korreliert (Perlman et al. 1986).

**Vitamin A** als Antioxidans zur Prävention oder Reduktion der Ausprägung einer BPD bei extrem früh Geborenen sollte bereits in den ersten Lebenstagen i.m. verabreicht werden. Wenngleich exakte Dosierungen noch nicht festgelegt wurden, scheint die einmal wöchentliche Applikation von 5000 IE, beginnend in der ersten Lebenswoche, die BPD-Inzidenz signifikant zu senken (Mactier u. Weaver 2005).

#### ■ Ernährungsform

Auch bezüglich der praktischen Nahrungs- und Substratzufuhr liegen für Frühgeborene mit BPD keine geprüften Studiendaten vor. Von großer Bedeutung ist die möglichst frühe und stets den Bedürfnissen entsprechende, parenteral und vor allem enteral verabreichte Ernährung. Das „non-nutritive sucking“ sollte konsequent betrieben werden, ebenso der orale Nahrungsaufbau, unterstützt durch eine kompetente Stimulation der Mundmotorik, sobald es die Reife und der Gesundheitszustand des Frühgeborenen erlauben. Keine Unterscheide konnten zwischen der Bolusapplikation und der Dauergabe von Nahrung über eine Sonde hinsichtlich der Gewichtszunahme und des Gedeihens festgestellt werden. Allerdings bietet sich die Dauerverabreichung über eine Sonde in Einzelfällen als Alternative zur parenteralen Ernährung an, z. B. bei nahrungsbolusabhängigen Apnoen. Der frühe enterale Nahrungsaufbau, das „non-nutritive sucking“ und die Bolusapplikation der Nahrung zeigen in Studien keinen unmittelbaren Einfluss auf die Beschleunigung des Wachstums und die Verbesserung des Gedeihens. Durch die genannten Maßnahmen kann aber die Entlassung der Frühgeborenen in die häusliche Pflege vorzeitig erreicht werden, was einer **Morbiditätsreduktion** gleichzusetzen ist. In Fällen einer ausgeprägten Dystrophie bei zeitgleich beeinträchtigter Atmung und bestehender Schluckstörung sollte eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) als hilfreiche Option für die Zufuhr einer hochkalorischen und bedarfsgerecht supplementierten Nahrung erfolgen.

### 41.3 Cholestase bei extrem früh Geborenen

Extrem früh geborene Kinder entwickeln aufgrund ihrer Unreife und der oftmals bestehenden Multimorbidität häufiger eine Cholestase als Reifgeborene. Diese belastet zunächst den klinischen Verlauf der Patienten, wenngleich die Prognose der Betroffenen dadurch nicht wesentlich beeinträchtigt wird.

#### ■ Epidemiologie

Das gehäufte Auftreten einer Cholestase bei extrem früh Geborenen wurde bereits vor mehr als 50 Jahren beschrieben (Billing et al. 1954) und zunächst vor allem in einem kausalen Zusammenhang mit der parenteralen Ernährung gesehen. Die in der Literatur beschriebene **Inzidenz** einer Cholestase, definiert als Ikterus prolongatus mit einem Anteil von direktem Bilirubin von  $>2$  mg/dl bzw.  $>20$  % des Gesamtbilirubins, liegt bei etwa 20 % der extrem früh Geborenen. Es besteht eine umgekehrte Korrelation der Inzidenz zum Geburtsgewicht. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung liegt bei knapp 30 ( $\pm 15$ ) Lebenstagen, das Gestationsalter der Betroffenen bei 29 Schwangerschaftswochen (Beale et al. 1979; Brown et al. 1991; Wu et al. 1996).

Die Inzidenz der Cholestase bei extrem früh Geborenen scheint im vergangenen Jahrzehnt rückläufig gewesen zu sein. Dies ist teilweise durch eine offensivere enterale Ernährung und die differenziertere parenterale Ernährung extrem früh geborener Kinder, andererseits durch ein stringenteres Infektionsmanagement, aber auch durch technische Fortschritte mit Reduktion der Kathetersepsisquote bei parenteraler Ernährung erklärbar.

#### ■ Pathophysiologie

Die Entwicklung einer Cholestase bei Frühgeborenen wird durch das Zusammentreffen verschiedenster Faktoren begünstigt. Dazu zählen **primäre Faktoren**, welche durch die Unreife der beteiligten Organe oder die Besonderheiten der Frühgeburtlichkeit bedingt sind: Die verkürzte Lebensdauer und das erhöhte Volumen der Erythrozyten führen zu einer verstärkten Bilirubinbeladung der Hepatozyten in den ersten Lebenswochen. Deren Bilirubinkonjugations- und -sekretionsleistungen sind unausgereift und quantitativ begrenzt. Der eingeschränkte enterale Nahrungsaufbau und die verzögerte Darmmotilität beeinträchtigen den enterohepatischen Kreislauf. Die bakterielle Besiedelung des Darms ist keineswegs adäquat entwickelt. Dies trägt zu einer unzureichenden intestinalen Metabolisierung und Elimination von Bilirubin bei.

Als **sekundäre Faktoren** belasten pulmonale und gastrointestinale Infektionen oder Septitiden, sekundäre intestinale Motilitäts- oder Perfusionsprobleme sowie die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung die hepatobiliären Funktionen sowie die hepatische und die intestinale Bilirubinelimination ganz erheblich. Hirnblutungen können zudem die Bilirubinlast der Hepatozyten verstärken.

## ■ Klinisches Bild

Die Cholestase bei extrem früh Geborenen entwickelt sich meist schleichend und ist im Klinikalltag oft durch pulmonale, kardiale, neurologische und Ernährungsprobleme der Patienten überlagert. Es fällt ein länger anhaltender **Ikterus** auf, der laborchemisch durch einen deutlich erhöhten Anteil des konjugierten Bilirubins charakterisiert ist. Eine rasche Entwicklung einer Cholestase tritt dagegen im Rahmen einer nekrotisierenden Enterokolitis oder nach einer operativen Intervention am Darm auf (Sondheimer et al. 1998). Acholische Stühle werden selten beobachtet, eine Hepatomegalie dagegen häufig.

## ■ Diagnostik

Die Primärdiagnostik umfasst die üblichen **Laborparameter**:

- Bilirubinkonzentration (konjugiertes und unkonjugiertes Bilirubin),
- Enzymaktivitäten:
  - Glutamat-Oxalacetat-Tansaminase (GOT),
  - Glutamat-Pyruvat-Tansaminase (GPT),
  - $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase ( $\gamma$ -GT),
  - alkalische Phosphatase (AP),
  - Cholinesterase,
  - Glutamatdehydrogenase (GLDH),
- Gerinnungswerte.

Zudem ist eine **Sonographie** der Oberbauchorgane indiziert.

Die erweiterte Diagnostik hängt von der individuellen Situation und der Komorbidität des einzelnen Patienten ab. Hinsichtlich möglicher Differenzialdiagnosen, welche bei Frühgeborenen nur ausnahmsweise beobachtet wurden, wird auf ► Kap. 16 verwiesen.

## ■ Therapie

Der medikamentöse Einsatz von **Ursodesoxycholsäure** bei Frühgeborenen mit Cholestase erwies sich in kleinen Therapieserien in einer Dosis von 10–30 mg/kg KG/Tag sowohl bezüglich der Reduktion der Cholestasedauer als auch der maximalen Konzentrationen des direkten Bilirubins als effizient. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet (Levine et al. 1999; Chen et al. 2004). Der Einsatz von Phenobarbital hat vereinzelt Wirkungen gezeigt, muss aber kritisch betrachtet werden (South u. Kling 1987).

Der **enterale Nahrungsaufbau** ist für die Prävention vor und für die Rehabilitation nach dem Auftreten einer Cholestase bei extrem früh Geborenen essenziell. Analog sind die ausreichende kalorische Versorgung und die Substitution fettlöslicher Vitamine zu gewährleisten. Im Falle einer teil- oder vollparenteralen Ernährung soll zur Cholestaseprävention eine taurinhaltige Aminosäurenlösung eingesetzt werden.

## ■ Prognose

Die Prognose der Cholestase bei extrem früh geborenen Kindern ist günstig. Dies gilt sowohl für die Normalisierung der Leberfunktion als auch hinsichtlich des Nichtentstehens eines Kernikterus (Watchko u. Claassen 1994). Ein Leberversagen wurde nur in Einzelfällen bei einer ausgeprägten Multimorbidität beobachtet.

## Literatur

### Literatur zu Abschn. 41.1

- Ahmed T, Ein S, Moore A (1998) The role of peritoneal drains in treatment of perforated necrotizing enterocolitis: recommendations from recent experience. *J Pediatr Surg* 33: 1468–1470
- Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Khafi T (2011) Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Sys Rev* 16(3): CD005496
- Anderson DM, Kliegman RM (1991) The relationship of neonatal alimentation to the occurrence of endemic necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol* 8: 62–67
- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD et al. (1978) Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 187: 1–6
- Claud EC, Caplan M (2004) Necrotizing enterocolitis. In: Walker WA, Goulet O et al. (eds) *Pediatric gastrointestinal disease*. Decker, Hamilton, pp 873–879
- Dimmitt RA, Moss RL (2000) Meconium disease in infant with very low birth weight. *Semin Pediatr Surg* 9: 79–83
- Fanaroff AA, Hack M, Walsh MC (2003) The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol* 27: 281–287
- Garza-Cox S, Keeney SE, Anhel CA et al. (2004) Meconium obstruction in the very low birth premature infant. *Pediatrics* 114: 285–290
- Greenholz SK, Perez C, Wesley JR et al. (1996) Meconium obstruction in the markedly premature infant. *J Pediatr Surg* 31: 117–120
- Hsueh W, Caplan MS, Qu XW et al. (2003) Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenic concepts. *Pediatr Dev Pathol* 6: 6–36
- McGuire W, Anthony MY (2003) Donor human milk versus formula for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 88: F11–14
- Merritt CRB, Goldsmith JP, Sharp MJ (1984) Sonographic detection of portal venous gas in infants with necrotizing enterocolitis. *Am J Roentgenol* 143: 1059–1062
- Mihatsch WA, Schoenaich P von, Fahrenstich H et al. (2002) The significance of gastric residuals in the early enteral feeding advancement of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 109(3): 457–459
- Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T et al. (2012) Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr* 31(1): 6–15
- Neu J (2005) Neonatal necrotizing enterocolitis: An update. *Acta Paediatr* 94(Suppl 449): 100–105
- Rees CM, Pierro A, Eaton S (2007) Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 92(2): F193–F198
- Rees CM, Eaton S, Klieley EM et al. (2008) Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial. *Ann Surg* 248: 44–51
- Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson ABR, Clandinin MT (2008) Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol* 14(14): 2142–2161
- Schultzke SM, Deshpande GC, Patole SK (2007) Neurodevelopmental outcomes of very-low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review of observational studies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 161(6): 583–90
- Vinograd I, Mogle P, Peleg O et al. (1983) Meconium disease in premature infants with very low birth weight. *J Pediatr* 103: 963–966
- Walsh MC, Kliegman RM (1986) Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 33: 179–201



## Literatur zu Abschn. 41.2

- Brunton JA, Saigal S, Atkinson SA (1998) Growth and body composition in infants with bronchopulmonary dysplasia up to 3 months corrected age: a randomised trial of a high energy-nutrient-enriched formula fed after hospital discharge. *J Pediatr* 133: 340–345
- Carlson SA (2004) Current nutrition management of infants with chronic lung disease. *Nutr Clin Pract* 19: 581–586
- Chessex P, Belanger S, Piedboeuf B et al. (1995) Influence of energy substrates on respiratory gas exchange during conventional mechanical ventilation of preterm infants. *J Pediatr* 126: 619–624
- Denne SC (2001) Energy expenditure in infants with pulmonary insufficiency: is there evidence for increase energy needs? *J Nutr* 131 (Suppl): 935S–937S
- Haycock GB (1993) The influence of sodium on growth in infancy. *Pediatr Nephrol* 7: 871–875
- Huysman WA, Ridder M de, Bruin NC de et al. (2003) Growth and body composition in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 88: F46–F51
- Mactier H, Weaver LT (2005) Vitamin A and preterm infants: what we know, what we don't know, and what we need to know. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90: F103–F108
- Pereira GR, Baumgart S, Bennett MJ et al. (1994) Use of high-fat formula for premature infants with bronchopulmonary dysplasia: metabolic, pulmonary, and nutritional studies. *J Pediatr* 124: 605–611
- Perlman JM, Moore V, Siegel MJ et al. (1986) Is chloride depletion an important contributing cause of death in infants with bronchopulmonary dysplasia? *Pediatrics* 77: 212–216
- Regnier RA de, Guilbert TW, Mills MM et al. (1996) Growth failure and altered body composition are established by one month of age in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Nutr* 126: 168–175
- Wemhöner A, Ortner D et al. (2011) Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm Med* 11: 7

## Literatur zu Abschn. 41.3

- Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL et al. (1979) Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics* 64: 342–347
- Billing BH, Vole PG, Lathe GH (1954) Increased plasma bilirubin in newborn infants in relation to birth weight. *BMJ* 2: 1263–1265
- Brown DC, Halliday HL, McClure G (1991) Cholestasis in a neonatal intensive care unit. *Ir Med J* 84: 56–57
- Chen CY, Tsao PN, Chen HL et al. (2004) Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy in very-low-birth-weight infant with parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Pediatr* 145: 317–321
- Levine A, Maayan A, Shamir R et al. (1999) Parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm neonates: evaluation of ursodeoxycholic acid treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 12: 549–553
- Sondheimer JM, Asturias E, Cadnapaphornchai M (1998) Infection and cholestasis in neonates with intestinal resection and long parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 27: 131–137
- South M, Kling A (1987) Parenteral nutrition-associated cholestasis: recovery following phenobarbitone. *JPEN* 11: 208–209
- Watchko J, Claassen D (1994) Kernicterus in premature infants: current prevalence and relationship to NICHHD phototherapy study exchange criteria. *Pediatrics* 99: 996–999
- Wu TJ, Teng RJ, Yau KI (1996) Risk factors of cholestasis in very low-birth-weight infants. *Zhonghua Min Guo* 37: 278–282